

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE  
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG  
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique  
avec surexpression de HER2, en première et  
deuxième ligne de traitement : survie et facteurs  
pronostiques. Etude de vie réelle par réutilisation de  
données du PMSI.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2023 à 18h00  
Au pôle formation – Faculté de médecine Henri Warembourg

**Par Joséphine Lemaître**

---

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Madame le Docteur Anne PLOQUIN

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Madame le Docteur Claire CHEYMOL

---



# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ATIH</b>	Agence Technique de l'Information Hospitalière
<b>CCAM</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>CIM</b>	Classification Internationale des Maladies
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>EGFR</b>	<i>Epidermal Growth Factor</i>
<b>ESPIC</b>	Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif
<b>FEVG</b>	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
<b>FISH</b>	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
<b>GEFPICS</b>	Groupe d'Etude des Facteurs Pronostiques Immunohistochimiques dans le Cancer du Sein
<b>HER</b>	<i>Human Epidermal Growth Factor</i>
<b>ICD10</b>	<i>International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision</i> (voir CIM10)
<b>IGF1</b>	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
<b>INCa</b>	Institut National du Cancer
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PI3K</b>	PhosphoInositide-3-Kinase
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>TAA, T2A</b>	Tarification A l'Activité
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i> (voir OMS)

# Sommaire

Avertissement.....	3
Sigles.....	4
Sommaire .....	5
Préambule.....	7
Introduction.....	8
1 La glande mammaire féminine .....	8
1.1 Anatomie et histologie .....	8
1.2 Développement de la glande mammaire chez la femme.....	9
2 Cancer du sein .....	10
2.1 Oncogenèse du cancer du sein.....	10
2.1.1 Principes généraux .....	10
2.1.2 Sous-types histologiques et moléculaires du cancer du sein.....	11
2.2 Epidémiologie.....	11
2.3 Facteurs de risque du cancer du sein.....	12
2.4 Organisation du dépistage en France.....	13
3 Cancer du sein avec surexpression d'HER2 .....	14
3.1 Rôle du récepteur HER2 dans la cancérogenèse du cancer du sein .....	14
3.2 Méthodes d'identification .....	15
3.3 Rôle pronostique de la surexpression d'HER2 .....	16
4 Thérapies ciblées anti-HER2.....	17
4.1 Historique des thérapies ciblées anti-HER2.....	17
4.2 Trastuzumab .....	17
4.2.1 Indications et AMM .....	17
4.2.2 Mécanismes d'action .....	18
4.2.3 Profil de tolérance .....	18
4.2.4 Mécanismes de résistance.....	19
4.3 Pertuzumab .....	19
4.3.1 Indications et AMM .....	19
4.3.2 Mécanismes d'action .....	20
4.3.3 Profil de tolérance .....	20
4.3.4 Mécanismes de résistance.....	21
4.4 Trastuzumab emtansine (T-DM1).....	21

4.4.1	Indications et AMM .....	21
4.4.2	Mécanismes d'action .....	22
4.4.3	Profil de tolérance .....	22
4.4.4	Mécanismes de résistance.....	23
5	Réutilisation de la Base Nationale du PMSI .....	23
5.1	Données massives ( <i>big data</i> ) .....	24
5.2	Réutilisation de données ( <i>data reuse</i> ).....	24
5.3	Le PMSI et la T2A en France .....	25
5.4	La base nationale du PMSI de l'ATIH.....	26
6	Rationnel du travail et objectifs principaux .....	26
	Article en Anglais.....	28
1	Introduction.....	28
2	Material and methods .....	29
2.1	Study design and data source .....	29
2.2	Study population.....	29
2.3	Study variables .....	29
2.4	Data Analysis.....	30
2.5	Statistical analysis .....	30
2.6	Regulatory framework .....	31
3	Results .....	31
3.1	Patients at inclusion.....	31
3.2	Survival, since inclusion .....	33
3.3	Switch to second line treatment.....	35
3.4	Survival, since 2nd line.....	36
4	Discussion .....	38
4.1	Key results.....	38
4.2	Discussion of the results.....	38
4.3	Discussion of the method .....	39
4.4	Clinical significance and perspectives .....	39
	Liste des tables.....	41
	Liste des figures .....	42
	Références .....	43

# Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique et présenter le contexte scientifique avec l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon<sup>1</sup>.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

---

<sup>1</sup> Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

# Introduction

## 1 La glande mammaire féminine

### 1.1 Anatomie et histologie

La glande mammaire est un organe pair, plus développé chez la femme, dont la fonction biologique est de produire le lait maternel [1].

L'unité de base de la glande mammaire est l'acinus ou alvéole, qui constitue la partie sécrétrice de la glande [2]. Chaque acinus se draine dans un canal intralobulaire ou alvéolaire, pour former un lobule (composé d'environ 10 à 100 alvéoles) qui se drainera ensuite dans un canal interlobulaire. La réunion de plusieurs lobules (20 à 40) forme un lobe glandulaire, qui se drainera par un canal galactophore. Les différents canaux galactophores convergent au niveau du mamelon pour former les sinus lactifères, dont l'extrémité s'abouche au niveau des pores du mamelon (Figure 1).

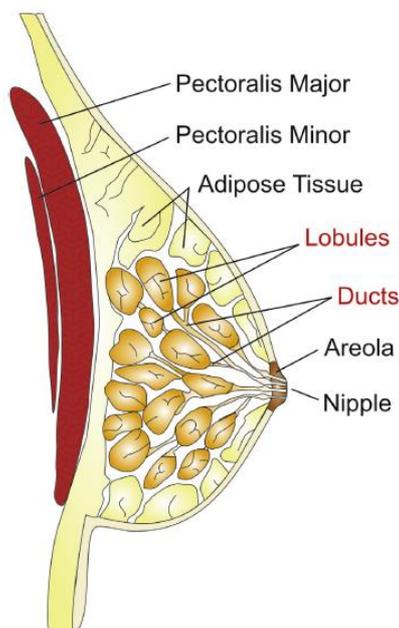


Figure 1. Anatomie de la glande mammaire selon [3]

Histologiquement, les canaux et les lobules sont bordés par deux types de cellules : les cellules luminales qui bordent la lumière des lobules et des canaux et les cellules basales ou myoépithéliales qui entourent les cellules luminales et sont au contact de la membrane basale [2].

La glande mammaire est vascularisée sur le plan artériel par des vaisseaux provenant des artères thoraciques internes, axillaires et intercostales, formant des rameaux profonds qui pénètrent la glande dans la profondeur, et des rameaux superficiels, cutanés. Le drainage veineux s'effectue via les veines thoraciques internes, axillaires et intercostales. Il existe également un réseau de drainage

lymphatique, composé essentiellement de ganglions axillaires au premier plan, infra et supraclaviculaires, et thoraciques internes [1,2].

Nous traiterons ici essentiellement de la glande mammaire chez la femme.

## **1.2 Développement de la glande mammaire chez la femme**

La glande mammaire se développe durant l'embryogenèse et poursuit sa maturation chez la femme tout au long de la vie génitale, dépendant principalement des œstrogènes et de la progestérone [1,2]

A la naissance, la glande mammaire se met au repos jusqu'à la puberté. Lors de celle-ci, on observe une augmentation du volume mammaire, ainsi que la saillie du mamelon et l'élargissement de l'aréole. La progestérone permet le développement du tissu glandulaire, des lobules et des alvéoles, tandis que les œstrogènes permettent la croissance et la multiplication des canaux. La glande mammaire croît à nouveau lors de la grossesse et de l'allaitement, puis s'atrophie lors de la ménopause [2].

C'est donc tout au long de ces étapes que le cancer du sein peut se développer, indifféremment du cycle hormonal.

## 2 Cancer du sein

### 2.1 Oncogenèse du cancer du sein

#### 2.1.1 Principes généraux

De manière générale, l'oncogenèse est le résultat d'un déséquilibre entre prolifération et élimination, amenant au développement incontrôlé des cellules cancéreuses. Outre le développement de ces cellules, le processus d'oncogenèse doit aussi inclure des modifications du micro-environnement pour permettre notamment aux cellules cancéreuses d'acquies leur potentiel de dissémination [4]. L'ensemble de ces mécanismes n'est probablement pas encore totalement connu, mais les principaux sont représentés en Figure 2 et l'amélioration des connaissances de ces mécanismes permet d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

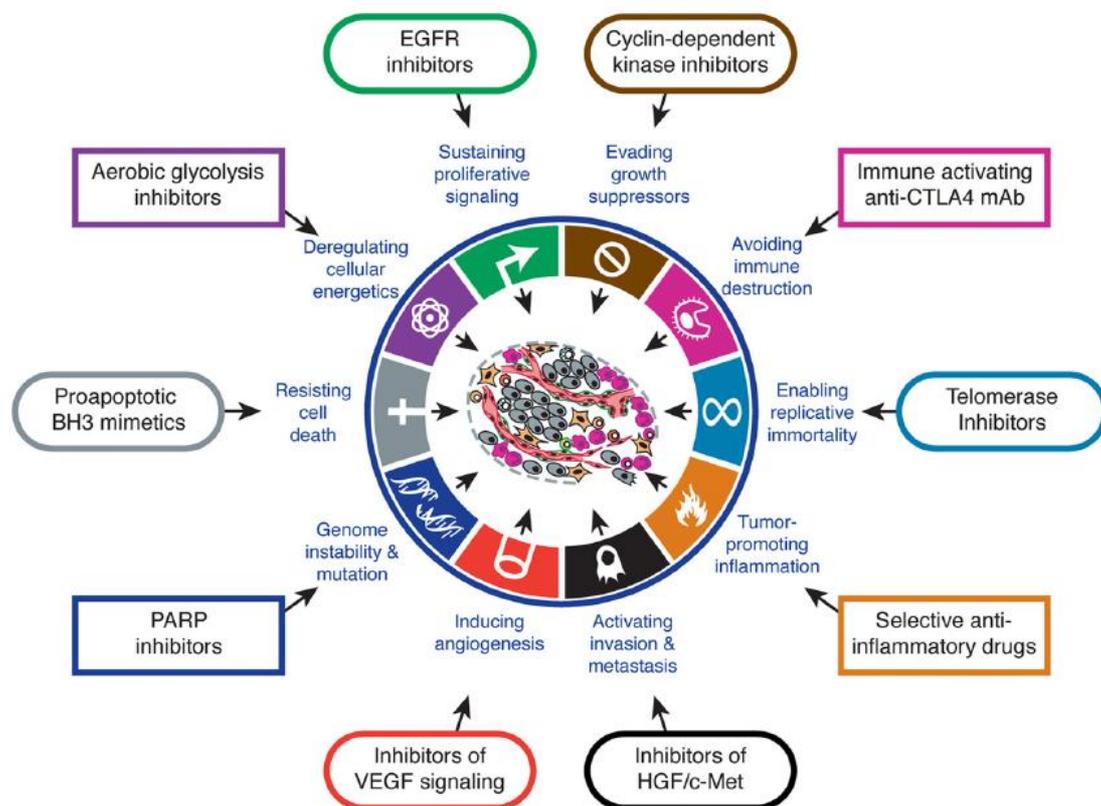


Figure 2. Les principaux mécanismes de l'oncogenèse et leurs implications thérapeutiques, selon [4]

Dans le cas particulier du cancer du sein, il existe deux théories principales afin de tenter d'expliquer à la fois l'initiation de l'oncogenèse et sa progression [3,5,6]. La première est la théorie de la « cellule souche cancéreuse » [5]. Celle-ci soutient que chaque sous-type tumoral dérive de la même cellule souche, ayant acquis un potentiel cancérogène et pour laquelle de nouveaux événements génétiques ou épigénétiques donnent lieu à l'apparition de ces différents sous-types de cellules cancéreuses. La deuxième est la théorie dite « stochastique » [5], soutenant que chaque sous-type de cellule cancéreuse dérive d'un sous-type différent de cellule glandulaire mammaire. Malgré cela, ces deux théories (résumées en Figure 3) ne

peuvent à elles seules expliquer l'ensemble des mécanismes à l'origine de l'oncogenèse du cancer du sein.

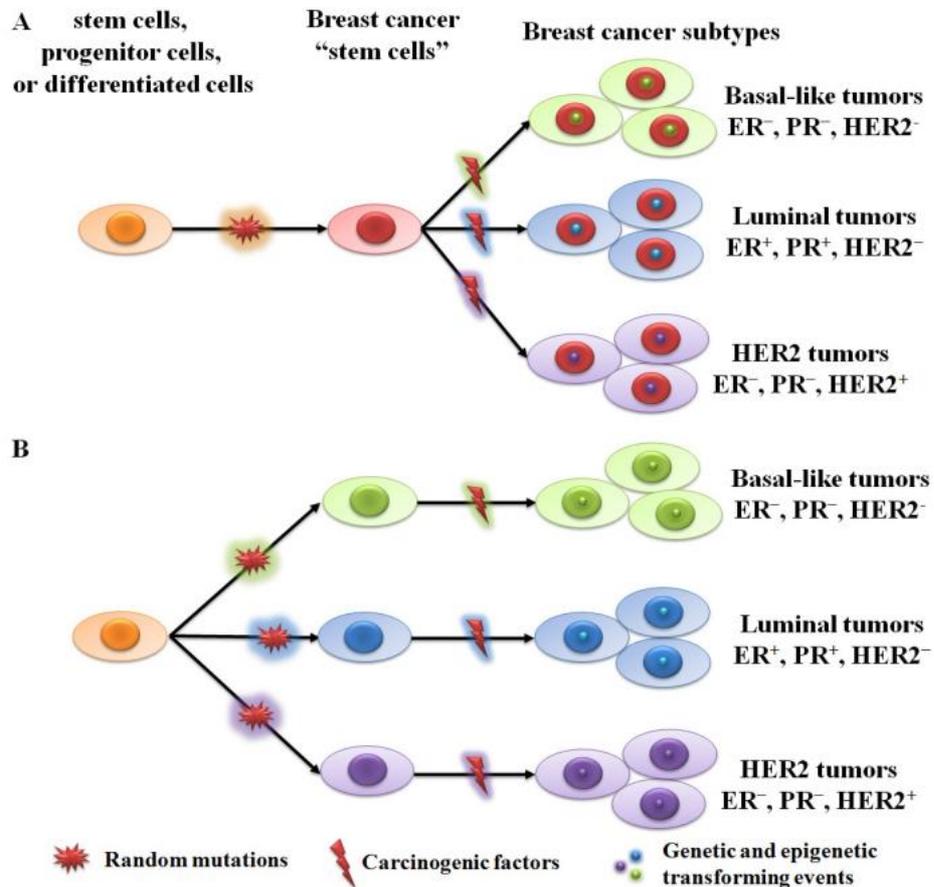


Figure 3. Théorie de la cellule souche cancéreuse (A) et théorie stochastique (B), selon [5]

## 2.1.2 Sous-types histologiques et moléculaires du cancer du sein

Il existe plusieurs manières de différencier les sous-types de cancer du sein. La première classification est histologique [7], avec une nette majorité de carcinomes canaux infiltrants (également appelés « non spécifiques », environ 80%), puis environ 10% de carcinomes lobulaires infiltrants. D'autres sous-types histologiques plus rares sont également décrits, comme les carcinomes infiltrants médullaires, mucineux (ou colloïdes) ou tubulaires.

La deuxième classification est moléculaire [7], avec les cancers luminaux exprimant les récepteurs hormonaux, les cancers surexprimant HER2, les cancers basaux (issus de cellules basales / myoépithéliales, de profil « triple négatif » c'est-à-dire sans expression de récepteurs hormonaux ni surexpression de HER2), et les cancers dits « normal breast-like » triples négatifs mais avec expression de gènes observés dans le tissu mammaire normal et le tissu adipeux.

## 2.2 Epidémiologie

Selon l'INCa, entre 2010 et 2018 en France le taux d'incidence standardisé des nouveaux cas de cancer toutes localisations confondues a diminué de 1,4% chez l'homme et s'est stabilisé chez la femme avec, en 2018, 382 000 nouveaux cas de cancer en France [8].

Chez la femme, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent [8] et il représente également la première cause de décès par cancer. Le taux d'incidence a presque doublé entre 1990 et 2018, passant de 29 970 à 58 400 nouveaux cas par an, soit une augmentation annuelle d'environ 1,1% en moyenne. A contrario, le nombre de décès par cancer du sein est plutôt en régression avec 12 100 décès en 2018, et une baisse d'environ 1,6% par an entre 2010 et 2018, comme l'atteste la Figure 4.

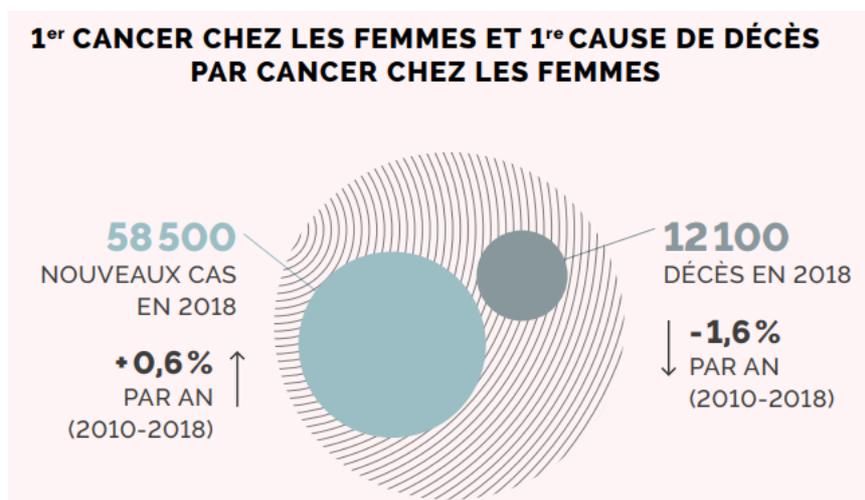


Figure 4. Evolution de l'incidence et du nombre de décès par cancer du sein en France, selon [8]

L'âge médian au diagnostic est de 63 ans, soit 4 ans plus précoce que l'âge médian au diagnostic tous cancers confondus [8]. Cependant, il reste un cancer de bon pronostic avec une survie nette standardisée de 97% à 1 an et 88% à 5 ans [9]. Entre 1990 et 2015 en France, nous avons assisté à une amélioration de la survie nette standardisée et ce pour tous les âges [9]. Ceci s'est également confirmé dans d'autres pays notamment au niveau européen. Cette amélioration est due à deux facteurs. Premièrement, les progrès du dépistage permettent à la fois une augmentation artificielle de la survie (le diagnostic étant plus précoce, la survie à partir du diagnostic est artificiellement améliorée, on parle de *lead-time bias*) et d'autre part une meilleure prise en charge, augmentant réellement la survie. Deuxièmement, de nouvelles thérapeutiques sont disponibles avec l'avènement par exemple de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées.

### 2.3 Facteurs de risque du cancer du sein

Selon l'OMS, un facteur de risque correspond à n'importe quel attribut, caractéristique ou exposition d'un individu, qui augmente la probabilité de développer une maladie non-transmissible [10]. Parmi ces facteurs de risque, nous pouvons opposer les facteurs de risque évitables et donc accessibles à des démarches de prévention primaire, des facteurs de risque non évitables (Figure 5).

Les facteurs de risque non évitables de cancer du sein chez la femme sont essentiellement représentés par l'âge, les antécédents familiaux et les facteurs génétiques. Environ 5 à 10% des cancers du sein sont liés à des mutations génétiques [3,5], dont les plus connues sont les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. En effet, une femme présentant une mutation du gène *BRCA1* présente un risque de développer un cancer du sein de 55 à 65% au cours de sa vie ; ce risque est d'environ 45% pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA2* [3]. Ce

surrisque se majore d'autant plus que les antécédents familiaux sont nombreux. Il existe également d'autres gènes impliqués dans ces cancers du sein à prédisposition génétique, comme les gènes *TP53*, *PALB2*, *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *STK11* et *PTEN* [3]. L'ensemble de ces mutations ne peuvent être maîtrisées, mais une fois connues, les femmes porteuses de ces mutations peuvent faire l'objet d'une prévention à l'échelle individuelle qui passera essentiellement par des mesures de dépistage personnalisées.

Outre ces facteurs de risque non évitables, il existe également une myriade de facteurs sur lesquels nous pouvons avoir une influence, et qui doit faire l'objet de démarches de prévention à l'échelle de la population. Parmi ces facteurs, on peut distinguer ceux qui sont liés à l'exposition aux œstrogènes et ceux liés plus directement au mode de vie. L'exposition prolongée aux œstrogènes, tant endogènes qu'exogènes est un facteur de risque connu de cancer du sein [3,5]. Ainsi, la prise d'une contraception oestro-progestative, d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause pendant plus de 2 ans, des ménarches précoces, une ménopause tardive et la pauciparité représentent tous, de par l'augmentation de l'exposition aux œstrogènes, un surrisque de cancer du sein. Par ailleurs, l'obésité, la sédentarité et la consommation d'alcool et de tabac sont les facteurs de risque sur lesquels il est peut-être le plus facile d'agir et c'est sur ceux-ci que les politiques de prévention doivent se concentrer en priorité [3,5].

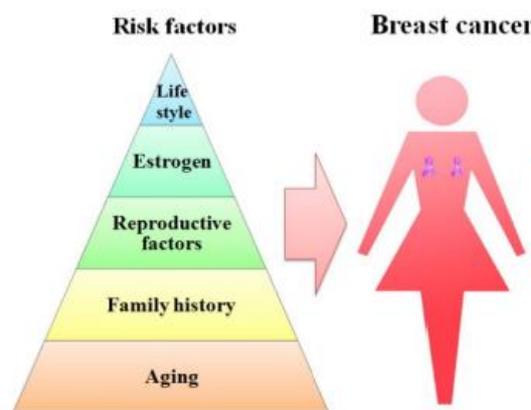


Figure 5. Répartition des facteurs de risque du cancer du sein, selon [5]

Etant donné l'incidence croissante, les améliorations diagnostiques et thérapeutiques, et le nombre de facteurs de risque évitables, le cancer du sein est devenu un véritable enjeu de santé publique.

## 2.4 Organisation du dépistage en France

Selon l'OMS [11], le dépistage consiste à identifier présomptivement à l'aide de tests, d'examens ou d'autres techniques susceptibles d'une application rapide les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passées jusque-là inaperçues. Il s'agit alors d'identifier des sujets potentiellement malades et de les orienter vers un parcours diagnostique.

Il existe plusieurs types de dépistage [12] : le dépistage systématique, qui s'applique à tous les individus à un moment donné (comme le dépistage de la phénylcétonurie

chez les nouveau-nés) ; le dépistage organisé qui s'applique à une classe d'âge, sur invitation et chez une population ne présentant pas de facteur de risque particulier qui pourrait l'orienter vers un autre type de dépistage ; et enfin le dépistage individualisé, comme par exemple chez les patientes porteuses de mutations prédisposantes au cancer du sein, qui ne peuvent plus être éligibles au « simple » dépistage organisé. En France, il existe trois types de cancer faisant l'objet d'un dépistage organisé : le cancer du côlon, le cancer du sein, et le cancer du col de l'utérus [12].

Ainsi, en France, toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans sont invitées par courrier à réaliser une mammographie et un examen mammaire tous les 2 ans [13]. Une échographie peut également être proposée en complément de la mammographie. Les examens d'imagerie considérés comme normaux font l'objet d'une relecture par un second radiologue, afin d'augmenter la sensibilité de ce dépistage. Le taux de participation à ce dépistage est estimé à environ 50% (49,9% en 2017 et 50,7% en 2016). Il faut ajouter à cela les femmes de 50 à 74 ans déjà inscrites dans le cadre d'un dépistage individualisé, de par leurs antécédents personnels ou familiaux. Néanmoins, le taux de participation au dépistage reste en France nettement inférieur à l'objectif de 70% fixé au niveau européen [13].

Ce dépistage présente des avantages, comme celui d'une détection plus précoce de la pathologie, associée dans la majorité des cas à une meilleure survie, mais également des inconvénients, qui sont représentés par le surdiagnostic [14–16]. Il reste difficile d'estimer la proportion exacte de patientes qui pâtiront d'un surdiagnostic, c'est-à-dire le diagnostic d'un cancer qui n'aurait pas eu de répercussions cliniques au cours de la vie de cette patiente, comparativement à celles qui tireront un bénéfice de ce dépistage, avec une détection plus précoce et une amélioration de la mortalité spécifique par cancer du sein [17]. Cependant, après de multiples études socio-économiques et éthiques, le dépistage du cancer du sein reste recommandé en France, selon les modalités présentées ci-avant.

### **3 Cancer du sein avec surexpression d'HER2**

Certains cancers du sein surexpriment les récepteurs HER2. Ces cancers présentent plusieurs particularités, notamment liées au pronostic et à la prise en charge. Notre travail s'intéressera uniquement à eux.

#### **3.1 Rôle du récepteur HER2 dans la cancérogenèse du cancer du sein**

Le gène codant pour la protéine HER2 est un proto-oncogène situé sur le bras long du chromosome 17. Il code pour la protéine HER2, un récepteur à activité tyrosine kinase qui agit de manière similaire au récepteur EGFR, découvert au début des années 1980 [18]. Ce récepteur est composé d'un domaine extracellulaire pour la liaison au ligand, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire de type tyrosine kinase [19]. La liaison du ligand au récepteur HER2 entraîne une dimérisation de celui-ci, une phosphorylation du domaine tyrosine kinase et donc son activation et le déclenchement d'une cascade de signaux aboutissant à la prolifération cellulaire. Ainsi, les signaux intracellulaires déclenchés par l'activation d'HER2 jouent à la fois sur la prolifération cellulaire, la survie cellulaire, la

progression dans le cycle cellulaire, et l'inhibition de l'apoptose, comme l'illustre la Figure 6 [20].

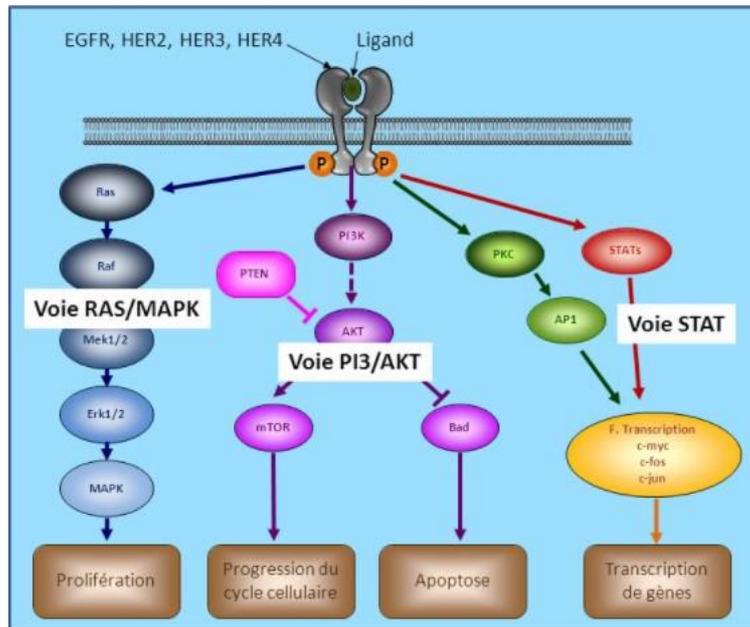


Figure 6. Voies de signalisation activées par HER2, selon [21]

Environ 20% des cancers du sein présentent une surexpression d'HER2 [22]. Cette surexpression entraîne une activation incontrôlée des voies de prolifération cellulaire, amenant donc, comme nous l'expliquait Hanahan [4], à la formation tumorale et ainsi la cancérogenèse des carcinomes mammaires.

### 3.2 Méthodes d'identification

Afin de mettre en évidence cette expression d'HER2, nous disposons de deux méthodes [23]. La première vise à mettre en évidence l'amplification du gène lui-même, par hybridation in situ (*FISH*) [23]. Celle-ci consiste en l'utilisation d'une sonde couplée à un réactif fluorescent qui s'hybride avec une séquence d'ADN. Ainsi, le marquage permet de localiser la cible au sein de la cellule. Dans notre cas, on pourra déterminer à la fois le nombre de copies du gène et le nombre de signaux pour la région centromérique du chromosome 17 (appelé CEP17). En France et selon le GEFPICS [23], si le nombre de copies du gène est supérieur ou égal à 6, on parle d'amplification, alors que le résultat est négatif si le nombre de copies est inférieur à 4. Pour les résultats compris entre 4 et 6 copies, on s'intéressera au ratio HER2/CEP17. Si celui-ci est supérieur ou égal à 2, alors le diagnostic d'amplification est positif.

La seconde met en évidence la surexpression de la protéine HER2 via l'immunohistochimie [23]. Celle-ci doit être réalisée sur coupes de tissus fixés et inclus en paraffine. Elle consiste à diriger un anticorps qui reconnaîtra la protéine HER2 et ce couple antigène – anticorps sera mis en évidence par fluorescence ou coloration. On peut alors différencier 4 niveaux de surexpression : HER2 0 si le marquage membranaire est faible et concerne au maximum 10% des cellules, HER2 1+ si le marquage membranaire est complet ou incomplet mais faible sur plus de

10% des cellules, HER2 3+ si le marquage membranaire est complet et intense dans plus de 10% des cellules et finalement HER2 2+ dans les autres cas.

Actuellement, en France, le GEFPICS recommande la réalisation dans un premier temps d'une technique d'immunohistochimie, à compléter par une technique d'hybridation in situ en cas de score HER 2+ [23].

Les nouvelles recommandations 2021 du GEFPICS concernant la mise en évidence de la surexpression du récepteur HER2 introduisent la catégorie HER2 low (ou HER2 faible), qui correspond aux scores HER2 1+ ou HER 2+ en l'absence d'amplification en hybridation in situ. Ces recommandations peuvent être résumées en Figure 7.

Immunohistochimie	Hybridation in situ		GEFPICS 2014	ASCO/CAP 2018	GEFPICS 2021	
	Nombre moyen de copies de HER2 par noyaux	Ratio HER2 / CEP17				
Score 0			Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif (score 0)	
Score 1+			Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif <sup>†</sup> (score 1+)	Catégorie HER2 faible
	< 4		Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif <sup>†</sup> (score 2+ non amplifié)	
Score 2+	≥ 4 et < 6	< 2	Statut HER2 équivoque	Statut HER2 négatif + commentaire si confirmation par un second lecteur	Statut HER2 négatif <sup>†</sup> (score 2+ non amplifié), si confirmation par un second lecteur	
		≥ 2	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif (score 2+ amplifié)	
	≥ 6		Statut HER2 positif	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif (score 2+ amplifié)	
Score 3+			Statut HER2 positif	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif (score 3+)	

<sup>†</sup> La dénomination « Statut HER2 faible » dans cette situation est optionnelle et n'est pas formellement recommandée en l'absence d'AMM dans cette indication à l'heure actuelle.

Figure 7. Classification du score HER2 selon l'immunohistochimie et l'hybridation in situ, selon [23]

### 3.3 Rôle pronostique de la surexpression d'HER2

La mise en évidence de la surexpression d'HER2 dans certains types de cancers du sein a amené à étudier ses implications, avant tout pronostiques. En effet, plusieurs études ont mis en évidence le fait que les cancers du sein avec surexpression de HER2 étaient plus souvent de haut grade, à index de prolifération élevé et avec un envahissement ganglionnaire plus important [24–26]. Par ailleurs, ce sous-type de cancer du sein présente une plus grande propension à métastaser au niveau cérébral, avec un risque presque 4 fois plus élevé qu'en l'absence de surexpression d'HER2 [25]. Actuellement, la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec surexpression d'HER2 est d'environ 50 mois [27]. Sur le plan thérapeutique, la surexpression d'HER2 conférerait une moindre sensibilité au Tamoxifène et aux molécules de chimiothérapie (en dehors des anthracyclines) [25].

L'expression d'HER2 peut donc être plus ou moins intense et au cœur même des tumeurs avec surexpression d'HER2, il existe une certaine hétérogénéité [28]. L'hétérogénéité intra-tumorale de l'expression d'HER2 a été reconnue également comme facteur de mauvais pronostic au sein de ce sous-type de cancer [28].

Depuis la découverte de ce récepteur et de son implication dans la cancérogenèse de certains sous-types de cancer du sein à la fin des années 1980, il a paru essentiel de trouver un moyen de contrecarrer cette prolifération cellulaire incontrôlée générée par un trop grand nombre de récepteurs présents à la surface de la cellule cancéreuse et c'est pourquoi les thérapies ciblées visant spécifiquement HER2 ont pu voir le jour.

## 4 Thérapies ciblées anti-HER2

### 4.1 Historique des thérapies ciblées anti-HER2

A ce jour, une petite dizaine de thérapies ciblant spécifiquement le récepteur HER2 et ses voies de signalisation ont été développées [22]. Ces différentes molécules peuvent cibler HER2 soit par action sur la partie extracellulaire du récepteur (comme le Trastuzumab, le Pertuzumab, le T-DM1, le Trastuzumab Deruxtecan et SYD985), soit par une action inhibitrice de tyrosine kinase à la partie intracellulaire du récepteur (comme le Tucatinib ou le Lapatanib). Ces différentes thérapies et leurs modes d'action sont reprises schématiquement en Figure 8.

Le premier anticorps anti-HER2 à avoir été développé est le Trastuzumab, à la fin des années 1990 [22,29].

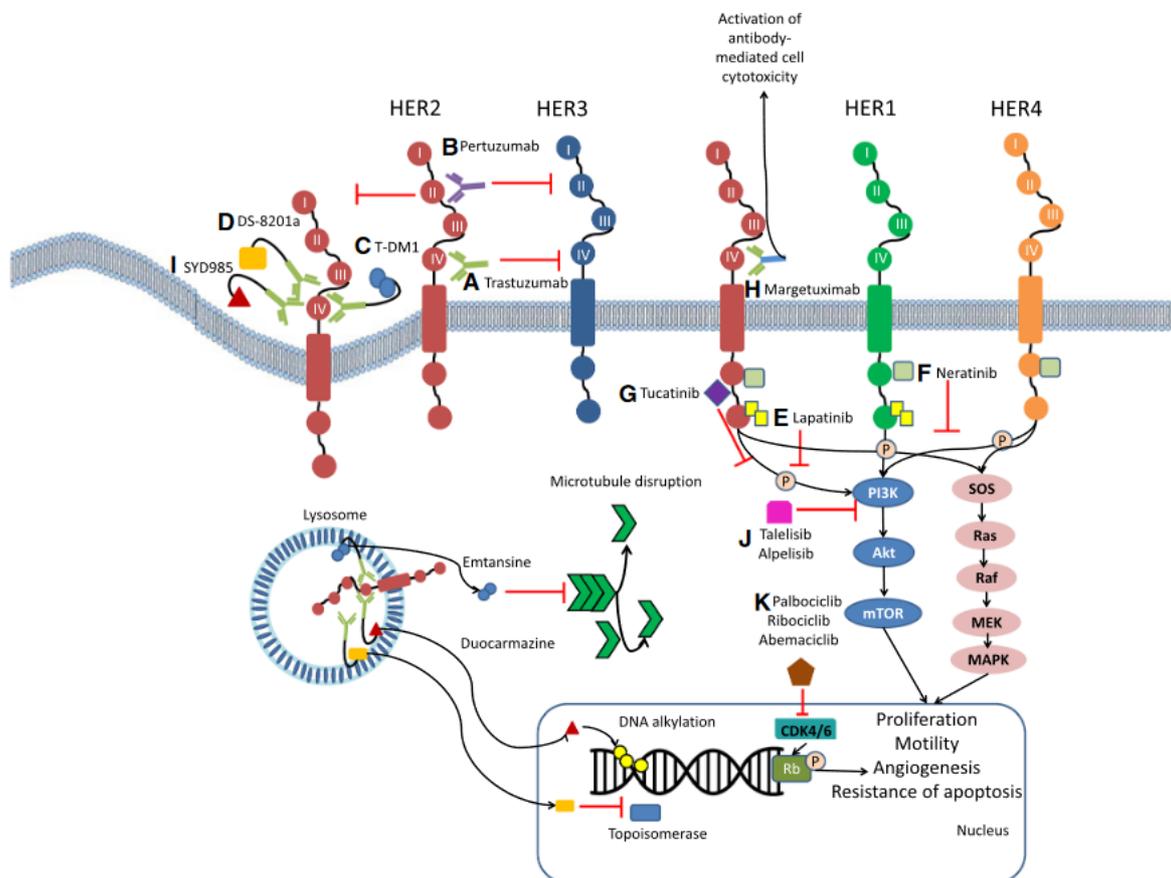


Figure 8. Mécanismes d'action des molécules anti-HER2, selon [22]

### 4.2 Trastuzumab

#### 4.2.1 Indications et AMM

Développé dans les années 1980-1990, le Trastuzumab a été le premier anticorps monoclonal dirigé contre HER2 à voir le jour [29]. Il a d'abord montré un bénéfice in vitro [30] puis in vivo [31] et a donc été évalué dans le cancer du sein avec surexpression du récepteur HER2 en situation métastatique [32]. Cela a permis de

mettre en évidence un bénéfice clinique à l'ajout du Trastuzumab aux molécules de chimiothérapie « classiques », contrastant avec une majoration d'effets indésirables cardiaques, notamment chez les patients traités de manière concomitante par Trastuzumab et par anthracyclines [32]. En France, l'AMM du Trastuzumab en situation métastatique chez les patients atteints de cancer du sein avec surexpression du récepteur HER2 a été octroyée en 2000.

Dans un second temps, les évaluations ont porté sur l'intérêt du Trastuzumab en phase précoce, avec un bénéfice montré en termes de taux de réponses pathologiques complètes en situation néoadjuvante [33] et un bénéfice en survie sans maladie en situation adjuvante [34]. Ainsi en France, le Trastuzumab a obtenu l'AMM en situation néoadjuvante en 2011 et adjuvante en 2006 pour les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé avec surexpression de HER2.

#### 4.2.2 Mécanismes d'action

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe spécifiquement au domaine extracellulaire du récepteur HER2, au niveau de la portion juxtamembranaire. Ainsi, l'action inhibitrice de HER2 peut passer par différentes voies, comme le montre la Figure 9 [35]. Tout d'abord, la fixation au récepteur HER2 bloque le clivage de celui-ci et sa dimérisation, inhibant ainsi les voies de signalisation intracellulaires qui en découlent. Ensuite, la conservation sur le Trastuzumab de son fragment Fc permet l'activation de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps et ainsi l'activation du système immunitaire [35]. Finalement, il permet également une endocytose du complexe HER2 – Trastuzumab et donc une dégradation du récepteur [35].

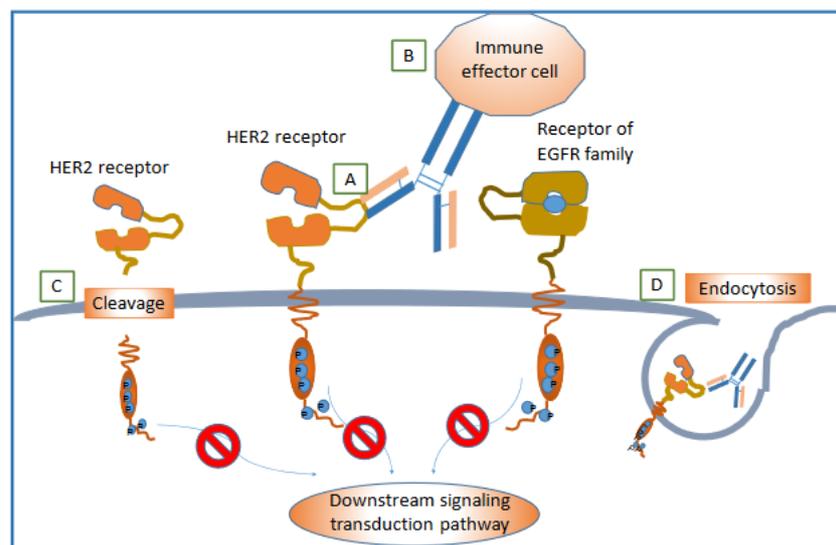


Figure 9. Mécanismes de d'action du Trastuzumab, selon [35]

#### 4.2.3 Profil de tolérance

Le Trastuzumab, comme beaucoup des molécules anti-HER2, possède une toxicité cardiaque a priori non cumulative, dont le mécanisme n'est pas encore tout à fait élucidé [36]. Dans les essais princeps ayant permis l'obtention de son AMM [32–34], on pouvait en effet noter une majoration significative du nombre de décompensations cardiaques classées NYHA 3 et 4, ainsi que du nombre de patients présentant une baisse de la FEVG de plus de 10% asymptomatique. La mise en évidence de cette

cardiotoxicité a permis d'établir des modalités de surveillance cardiologique associées au traitement par Trastuzumab, avec notamment une surveillance de la FEVG recommandée tous les 3 mois, ou plus tôt en cas de signes cliniques. Ce surrisque était majoré en cas d'association ou d'antécédent de traitement par anthracyclines, en cas de FEVG limite en début de traitement (50-55%), ou encore en cas d'utilisation concomitante de traitements antihypertenseurs.

Par ailleurs, il est à noter que dans l'étude de Slamon [32], il existait une tendance à avoir plus de diarrhées, de rashes cutanés, d'infections et de leucopénies dans le bras chimiothérapie associée au Trastuzumab.

#### **4.2.4 Mécanismes de résistance**

Plusieurs mécanismes de résistance ont été mis en évidence, formant ainsi une résistance primaire ou acquise et il en existe principalement 4 types identifiés [37,38]. Le premier est le blocage direct de la liaison du Trastuzumab à son récepteur, avec par exemple la protéine MUC4 qui peut cacher l'épitope du récepteur HER2 et ainsi rendre plus difficile la liaison anticorps – antigène [39]. Le deuxième est l'échec de l'activation du système immunitaire avec notamment un polymorphisme ou une dysfonction du fragment Fc, ne permettant pas d'être reconnu par les cellules du système immunitaire [40]. Le troisième est l'activation des voies de signalisation intracellulaires dépendantes d'HER2 à un autre niveau de la chaîne, venant ainsi s'affranchir de l'activité de ce récepteur [41,42]. Enfin, le quatrième mécanisme de résistance connu du Trastuzumab est l'activation d'autres voies de signalisation intracellulaire, indépendantes de la cascade de voies de signalisation d'HER2, avec par exemple la mise en évidence d'un lien entre la concentration d'IGF1 et la résistance au Trastuzumab de cellules cancéreuses [43].

### **4.3 Pertuzumab**

#### **4.3.1 Indications et AMM**

Le Pertuzumab a été mis au point au début des années 2000, avec une première étude de phase I qui semblait montrer un intérêt clinique et une sécurité suffisante en 2004 [44]. Il a par la suite été étudié en premier lieu en situation métastatique dans l'étude CLEOPATRA qui a inclus des patientes entre 2008 et 2010 [45]. Cet essai a permis de mettre en évidence un bénéfice en survie globale d'environ 16 mois et un gain en survie sans progression d'environ 6 mois. C'est suite à ces résultats plus qu'encourageants que l'AMM européenne a été octroyée en mars 2013, avec un remboursement en France en décembre 2013 chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec surexpression de HER2, en première ligne de traitement, en association au Trastuzumab et à une chimiothérapie par taxanes.

Par la suite, entre 2011 et 2013, le Pertuzumab a été étudié en association au Trastuzumab en situation adjuvante pour des cancers du sein avec surexpression de HER2 de mauvais pronostic (envahissement lymphonodal, négativité des récepteurs hormonaux, taille > 1 cm...) [46]. Cette étude a permis de mettre en évidence un bénéfice en termes de survie sans maladie invasive à 3 ans, qui passait de 94,1% dans le groupe Pertuzumab contre 93,3% dans le groupe placebo. Ce bénéfice étant ténu, cela a permis d'obtenir une extension d'AMM dans ce contexte en juin 2018, mais sans remboursement accordé en France.

La place du Pertuzumab en situation néoadjuvante a été étudiée dans deux essais. D'abord l'essai NeoSphere [47] entre 2007 et 2009, qui a permis de démontrer un bénéfice en termes de taux de réponse pathologique complète de l'ajout du Pertuzumab au Trastuzumab et au Docetaxel en situation néoadjuvante, mais sans bénéfice montré en survie sans progression ou en survie globale. L'essai TRYPHANE [48] s'est intéressé à la cardiotoxicité du Pertuzumab en association aux autres traitements en situation néoadjuvante. Il a mis en évidence une majoration de la cardiotoxicité quand le Pertuzumab était utilisé concomitamment avec les anthracyclines, ainsi qu'un meilleur taux de réponse pathologique complète dans le groupe Docetaxel – Trastuzumab – Pertuzumab – Carboplatine. Les résultats de ces deux études ont donc permis l'obtention de l'extension d'AMM en situation néoadjuvante pour les cancers du sein avec surexpression de HER2 en situation localement avancée, inflammatoire, ou à un stade précoce avec risque élevé de récurrence, mais son remboursement n'a pas été accordé en France.

Ainsi, en France, le Pertuzumab n'a sa place qu'en première ligne de traitement pour un cancer du sein métastatique avec surexpression de HER2, et ce depuis 2013.

### 4.3.2 Mécanismes d'action

Le Pertuzumab interagit avec le sous-domaine II du domaine extracellulaire d'HER2, bloquant ainsi une poche activatrice nécessaire à l'hétérodimérisation de celui-ci [49,50]. En effet, pendant que le Trastuzumab agit préférentiellement sur l'homodimérisation du récepteur, le Pertuzumab inhibe la dimérisation de HER2 avec notamment HER3, HER4, IGF-1R ou encore EGFR, comme illustré en Figure 10. Il inhibe par la suite les voies de signalisation découlant de HER2. De par sa différence de cible au niveau même du récepteur, le Pertuzumab permet de contrecarrer certaines voies de résistance du Trastuzumab.

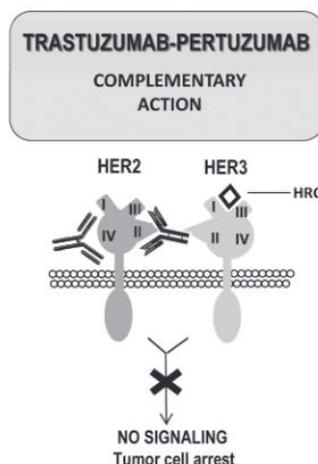


Figure 10. Mécanisme d'action spécifique du Trastuzumab associé au Pertuzumab, selon [49]

### 4.3.3 Profil de tolérance

Tout comme le Trastuzumab, le Pertuzumab possède également une toxicité cardiaque avec notamment une baisse potentielle de la FEVG [48]. Dans l'essai de Schneeweiss [48], on retrouvait environ 20% d'événements cardiaques mais

uniquement 1 à 2% de baisse symptomatique de la FVEG, élément rassurant quant à la toxicité cardiaque de l'association de ces deux traitements anti-HER2.

Parmi les effets indésirables non cardiologiques, il semblerait que des toxicités hématologiques telles que l'anémie ou la neutropénie étaient plus souvent retrouvées avec l'utilisation du Pertuzumab en situation adjuvante [46]. En situation métastatique, on retrouvait également plus d'éruptions cutanées, de prurit, de spasmes musculaires et d'infections du haut appareil respiratoire [45].

Quelle que soit la place dans la séquence thérapeutique, le Pertuzumab semble clairement générer davantage de diarrhées et notamment plus de diarrhées de grade 3 ou plus [45–47], et cette toxicité pourrait même être sous-estimée dans les essais, comparativement à certaines études de vie réelle [51].

#### **4.3.4 Mécanismes de résistance**

Les mécanismes de résistance au Pertuzumab sont semblables à ceux du Trastuzumab [37] à savoir l'échec d'activation du système immunitaire, l'activation des voies de signalisation intracellulaires dépendantes ou indépendantes d'HER2 et le blocage de la liaison de la molécule à son récepteur. L'utilisation concomitante du Trastuzumab et du Pertuzumab permet de contourner la résistance induite par la non reconnaissance du récepteur par le Trastuzumab mais ne permet pas de s'affranchir des autres mécanismes de résistance au Trastuzumab.

### **4.4 Trastuzumab emtansine (T-DM1)**

#### **4.4.1 Indications et AMM**

Le T-DM1 a été développé à la fin des années 2000 [52] et a d'abord été étudié seul en situation métastatique dans les essais TH3RESA [53] en 3<sup>ème</sup> ligne métastatique entre 2011 et 2012 et EMILIA [54] en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique entre 2009 et 2011. L'essai TH3RESA qui a étudié le T-DM1 après au moins deux lignes de traitement en situation métastatique avec une molécule anti-HER2 (Trastuzumab ou Lapatinib) a montré un bénéfice en survie globale d'environ 7 mois, passant de 15,8 mois à 22,7 mois [53]. L'essai EMILIA étudiait quant à lui le T-DM1 en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement métastatique, comparativement à l'association Capecitabine – Lapatinib. Un bénéfice significatif en survie globale a été montré en faveur du T-DM1, passant de 25,9 à 29,9 mois, soit un bénéfice de 4 mois [54]. C'est ainsi que le T-DM1 a obtenu son AMM en 2013 et son remboursement en 2014, en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique.

Il a ensuite été étudié en situation adjuvante dans l'essai KATHERINE, chez les patients présentant une maladie résiduelle invasive mammaire ou ganglionnaire axillaire après un traitement néoadjuvant par une association taxane – Trastuzumab [55]. Les patients ont été recrutés entre 2013 et 2015, et cet essai a permis de mettre en évidence une différence significative en termes de survie sans maladie invasive en faveur du T-DM1. C'est ainsi que le T-DM1 a obtenu une extension d'AMM et un remboursement en France en 2019 et en 2020 respectivement, en situation adjuvante pour les patients présentant une maladie résiduelle invasive après chirurgie.

Le T-DM1 a également été étudié en situation néoadjuvante en association au Pertuzumab et à la chimiothérapie, comparativement à l'association Taxane – Trastuzumab – Pertuzumab puis Carboplatine dans l'essai KRISTINE [56]. Celui-ci

n'a pas montré de bénéfice à l'incrémentation du Trastuzumab en T-DM1 dans cette situation.

#### 4.4.2 Mécanismes d'action

Le T-DM1 est un conjugué « anticorps – médicament », constitué d'une molécule de Trastuzumab couplée via une liaison thioesther à une molécule de chimiothérapie, le DM1 qui est un inhibiteur de microtubules [37,57].

Une fois le Trastuzumab fixé au récepteur HER2, le complexe HER2 – T-DM1 est soumis à une endocytose passive. Une fois dans le cytoplasme, la molécule de DM1 se détache de la molécule de Trastuzumab sous l'action des lysosomes intracellulaires et va ainsi pouvoir exercer son action inhibitrice de microtubules, comme illustré en Figure 11.

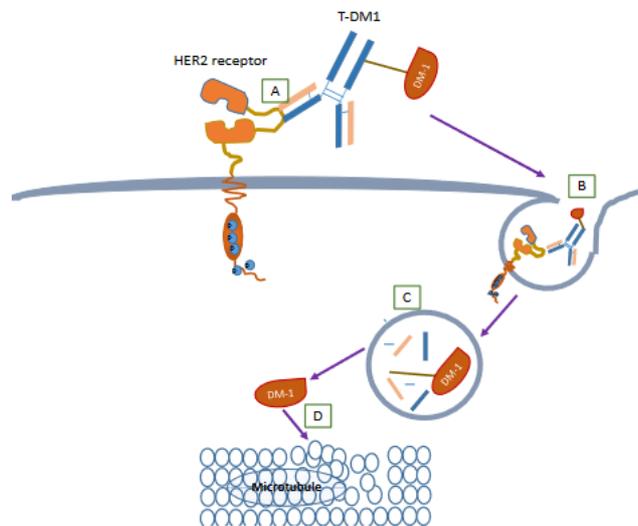


Figure 11. Mécanismes d'action du T-DM1, selon [37]

La liaison du DM1 au Trastuzumab n'affectant pas l'affinité du Trastuzumab pour HER2, ceci permet d'avoir une action cytotoxique à la fois via le Trastuzumab que nous connaissons et via le DM1.

Il existe quatre mécanismes d'action principaux spécifiques du DM1 [57]. Le premier est le blocage du cycle cellulaire en phases G2-M, induisant ensuite la mort cellulaire par perturbation de la structure des microtubules. Le deuxième est appelé « catastrophe mitotique », qui correspond à la création de mitoses aberrantes au sein des cellules avec un noyau multinucléé et ainsi une apoptose. Le troisième est la perturbation du réseau de signalisation intracellulaire, médié par les microtubules. Enfin, le DM1 circulant librement dans les cellules permet de causer la mort cellulaire et ce de manière concentration-dépendante. Le T-DM1 possède également un effet « bystander », qui permet par la libération de certains peptides qui pourront se fixer aux cellules voisines d'induire leur apoptose [58].

#### 4.4.3 Profil de tolérance

Le T-DM1 présente non seulement la toxicité cardiaque du Trastuzumab, mais également des toxicités qui lui sont plus spécifiques. Les principaux effets indésirables du T-DM1 sont la thrombopénie, la cytolysé hépatique et dans une

moindre mesure, la potentielle neuropathie périphérique [59]. On peut retrouver également dans certains essais l'anémie [54] et l'hypertension artérielle [55].

La plupart des études semble insister sur la tolérance tout à fait acceptable du T-DM1, notamment en comparaison avec le reste de l'arsenal thérapeutique disponible en situation métastatique. En effet, dans l'essai EMILIA, il y avait moins d'effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 avec le T-DM1 qu'avec l'association Capecitabine – Lapatinib [54], et dans l'essai TH3RESA, on notait moins de neutropénies et de neutropénies fébriles ainsi que moins de diarrhées [53]. En revanche, on notait plus d'arrêts de traitement avec le T-DM1 en situation adjuvante, comparativement au Trastuzumab [55].

Les mécanismes expliquant ces effets indésirables ne sont pas encore tous connus, mais certains sont mis en avant notamment la toxicité hématologique passant par l'inhibition de la différenciation des mégacaryocytes via la voie FcγRIIIa [60]. L'hépatotoxicité du T-DM1 semble passer, elle, par la voie HER2 au sein des hépatocytes, et serait également majorée par l'action d'une cytokine pro-inflammatoire, le TNFα [61].

#### **4.4.4 Mécanismes de résistance**

Outre les mécanismes de résistance propres au Trastuzumab listés plus tôt, le T-DM1 possède également des mécanismes de résistance plus spécifiques, dont on pourra en citer six principaux [57,62].

Tout d'abord, un de ces mécanismes peut être une expression de HER2 hétérogène ou plus faible [63]. Ensuite, on peut observer à la fois une diminution de l'internalisation des complexes, mais aussi un recyclage des complexes HER2 – T-DM1 qui ont été internalisés mais qui sont redirigés vers la surface membranaire. Lors de la phase de libération endocytosomale, on peut observer une altération lysosomale qui empêche la libération du DM1 dans le cytoplasme. Une autre voie de résistance est l'augmentation des mécanismes d'efflux au sein de la cellule. Finalement, on peut assister à un échappement de la « catastrophe mitotique » par diminution de l'induction des cyclines B1, indispensables pour progresser en phase M dans le cycle cellulaire [57,62].

En revanche, le T-DM1 permettrait de contrecarrer un des mécanismes de résistance au Trastuzumab qui est l'activation de la voie PI3K, de par l'action spécifique du DM1 [62].

## **5 Réutilisation de la Base Nationale du PMSI**

Pour étudier certains problèmes de santé en vie réelle (épidémiologie des soins, pronostic, etc...), il est depuis quelques années possible de réutiliser des données massives de santé, dont la base nationale du PMSI. Nous définirons tour-à-tour ces concepts, puis la base nationale du PMSI, puis évoquerons les opportunités permises par celle-ci dans le cas précis des cancers du sein surexprimant le récepteur HER2.

## 5.1 Données massives (*big data*)

Nous assistons depuis quelques années, grâce notamment à l'informatisation des dossiers médicaux et des procédures de remboursement par les assurances sociales, à une augmentation dans la littérature médicale du nombre de publications se servant de données massives, également appelées « *big data* » (Figure 12).

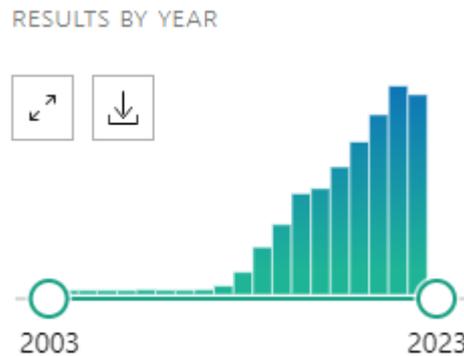


Figure 12. Evolution du nombre de publications de Medline contenant le terme « *big data* » dans le titre ou l'abstract, obtenu sur <http://pubmed.gov>

Bien que les données massives ne soient pas nouvelles, l'utilisation du terme *big data* est relativement récente et ce terme n'a clairement été défini en santé qu'en 2014 [64].

Pour le dire simplement, les données massives sont définies par leur taille, qu'il s'agisse d'un grand nombre d'individus (ex : études sur bases médico-administratives), d'un grand nombre de variables (ex : études sur des données de génomique), ou d'une grande complexité des données [64].

Les propriétés des données massives sont plus nombreuses, comme par exemple les « 3 V » : Volume, Vélocité et Variété [65]. D'autres défis sont associés à ce concept de *big data* [64]. Tout d'abord, l'utilisation de *big data* ne peut être à 100% exacte. Il faut en effet interpréter les résultats obtenus avec précaution, en les remettant dans leur contexte et en ne cessant d'avoir en tête leur pertinence clinique. Ensuite, l'utilisation de *big data* nous force à être vigilant à tous les temps de l'analyse : l'encodage, le stockage, le recueil, la gestion des données et leur analyse statistique. Il faut également réussir à extraire de ces données massives une information pertinente, pour pouvoir ensuite la partager. Ainsi, l'utilisation de données massives nous amène à penser qu'il est nécessaire de former des praticiens à leur gestion, et ce, surtout lorsque leur utilisation est à des fins cliniques. Les données massives peuvent également amener à mettre en évidence de « fausses découvertes » [64]. Il faut donc toujours lier la performance statistique à la pertinence clinique et confronter nos conclusions aux données disponibles dans la littérature.

L'utilisation de données massives permet tout de même un gain en puissance statistique pour un moindre coût, ce qui en fait un outil très intéressant.

## 5.2 Réutilisation de données (*data reuse*)

La réutilisation de données, ou « *data reuse* », est définie comme l'utilisation de données à des fins différentes de celles prévues initialement [66–69]. On s'intéresse

alors plus à la source des données qu'au but dans lequel elles ont été collectées. Cette approche s'oppose à la recherche clinique traditionnelle, qui débute toujours par une collecte de données « à usage unique » réalisée pour le seul objectif de répondre à la question de recherche.

Cette méthode possède différents avantages [66]. D'abord, les études sont plus rapides et moins coûteuses (en effet, il n'y a alors plus de phase de recueil de données) ; elles permettent d'analyser un grand nombre de données (pourvoyeur d'une plus grande puissance et permettant d'étudier des événements rares, notamment parce qu'il n'est pas nécessaire de se limiter à un certain nombre de sujets, aucun frein économique ni éthique n'étant à prendre en compte) ; et enfin cela permet par exemple d'établir des cohortes historiques, comprenant une vraie dynamique temporelle et une neutralité du recueil de données par rapport à l'événement observé ultérieurement.

En revanche, cette méthode présente également des inconvénients [66]. En effet, elle ne peut égaler la qualité méthodologique de certaines études prospectives, notamment car elle ne permet pas la réalisation d'essais prospectifs contrôlés, et doit se contenter de la qualité des données exigée par le motif initial de leur collecte. D'autre part, il n'est pas possible de répondre à toutes les questions scientifiques par ce procédé. Si nous reprenons l'exemple de la base nationale du PSMI, les données étant collectées principalement à des fins de facturation, cela peut induire un biais de classement ou d'information [70]. D'autre part, les praticiens étant libres de choisir leurs interventions, il n'est pas possible de comparer deux prises en charge non-équivalentes, au risque de s'exposer à un fort biais d'indication.

La réutilisation de données est néanmoins utile notamment dans le cadre des études pronostiques, dans lesquelles tous les patients inclus subissent la même prise en charge initiale et pour lesquels on peut ensuite tracer des événements et rechercher des facteurs de risque de ces événements.

### **5.3 Le PMSI et la T2A en France**

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information est né de la volonté d'analyser l'activité des établissements de santé afin d'optimiser l'offre de soins. La loi de 1991 portant sur la réforme hospitalière impose en effet la mise en œuvre des systèmes d'informations qui « tiennent compte des pathologies et des modes de prise en charge » [71].

Ainsi, le PMSI regroupe l'ensemble des informations sur les séjours hospitaliers en utilisant des associations de codes et de libellés [72].

On y retrouvera dans un premier temps, le codage des diagnostics médicaux, qui peuvent être principaux, reliés, associés significatifs ou documentaires [72]. Ces diagnostics sont recensés dans la Classification Internationale des Maladies, version 10 (CIM-10) [73]. La CIM évolue et actuellement la version 11 est disponible [74]. Dans notre cas, nous nous intéressons aux tumeurs malignes du sein codées « C50\* » en CIM-10.

Le PMSI décrit également les actes médicaux, thérapeutiques ou diagnostiques, selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) [75]. On y trouvera par exemple les séances de radiothérapie.

Enfin, on y retrouvera également l'administration de médicaments onéreux durant les séjours, codés par leur Unité Commune de Dispensation (UCD) [72]. Dans notre cas, le Pertuzumab et le Trastuzumab Emtansine possèdent tous deux des codes UCD13 et UCD7, ayant permis d'identifier les patients bénéficiant de ces traitements.

Au sein de toutes ces données, il est possible d'identifier des patients qui possèdent un numéro anonymisé unique tout au long de leur vie (une fois majeurs) peu importe le type d'établissement de santé fréquenté (public ou privé, court ou moyen séjour, etc.) : le numéro ANO [72].

Ainsi, le PMSI permet d'avoir un recueil exhaustif de tous les séjours en établissements de santé en France, publics ou privés. Il peut s'agir autant de séjours d'hospitalisation de jour, d'hospitalisation complète, que de séances de chimiothérapie par exemple. En termes de prise en charge, le PMSI regroupe indifféremment les séjours de diagnostic initial, de bilan d'extension, de prise en charge initiale, de poursuite de prise en charge, de complications, ou d'événements intercurrents.

Le PMSI a permis par la suite de servir de support pour allouer les ressources financières à partir de 2004 [72] : c'est ce qu'on appelle la tarification à l'activité (T2A).

## 5.4 La base nationale du PMSI de l'ATIH

La base nationale du PMSI apparaît ainsi comme un très bon outil de *big data* pouvant faire l'objet d'un *data reuse*. En effet, les données sont recensées initialement dans un but de description et de rétribution des soins. Or, ces données sur les séjours hospitaliers étant exhaustives, cela nous permet d'avoir une description large des pratiques de soins sur l'ensemble du territoire français, et donc d'en tirer des informations concrètes et cliniques, sous réserve de les interpréter avec tact.

Dans ce but, l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) a autorisé l'accès à l'ensemble des données de la base nationale du PMSI à certaines équipes possédant un accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) [76], cette autorisation étant délivrée en fonction de l'utilisation prévue. Plus récemment, le régime d'autorisation a été modifié et la plupart des accès se font maintenant dans le cadre de la 5<sup>ème</sup> méthodologie de référence de la CNIL, appelée « MR005 » [77].

Ainsi, la base nationale du PMSI étant un excellent outil pour étudier nos pratiques passées, il nous a paru être un moyen de choix pour avoir des données massives, en vie réelle, concernant la survie des patientes sous traitement par Pertuzumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement d'un carcinome mammaire métastatique avec surexpression de HER2, les facteurs pronostiques influençant celle-ci et la survie à partir du passage en 2<sup>ème</sup> ligne par T-DM1.

## 6 Rationnel du travail et objectifs principaux

Le cancer du sein représente un enjeu de santé public majeur dans lequel les avancées thérapeutiques sont nombreuses.

Dans le cadre du cancer du sein métastatique avec surexpression de HER2, le standard de prise en charge jusqu'au milieu de l'année 2022 a reposé sur l'association Trastuzumab – Pertuzumab – Docetaxel [45] en première ligne, suivie du Trastuzumab Emtansine (T-DM1) en deuxième ligne [54].

Les patients et patientes inclus dans les études princeps validant l'indication d'une molécule sont une population ultra-sélectionnée, depuis laquelle on extrapole les résultats en population générale. Les études de vie réelle sont donc une pierre angulaire dans l'évaluation de nos traitements afin de vérifier cette extrapolabilité des résultats dans une population non sélectionnée. Dans notre cas, il n'existe que peu d'études de vie réelle décrivant la population des patientes recevant du Pertuzumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement [78–82], puis du T-DM1 en seconde ligne [80,83].

De plus, le Pertuzumab et le T-DM1 ayant été développés sur la même période, nous n'avons que peu de données sur l'efficacité du T-DM1 chez les patientes prétraitées par Pertuzumab. Plusieurs études s'y sont par la suite intéressées [84–89], mais elles concernaient de petits effectifs.

L'objectif de cette étude est d'analyser les parcours de soin des patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique avec surexpression de HER2, et traitées par une première ligne de Pertuzumab. Nous analyserons :

- Le profil de ces patientes à l'inclusion
- Le devenir de ces patientes, en termes de passage en deuxième ligne de traitement par T-DM1
- Le devenir de ces patientes, en termes de décès. Ce décès sera également analysé dans le seul sous-groupe des patients traitées en deuxième ligne par T-DM1

Il s'agira donc d'une étude épidémiologique descriptive et pronostique concernant les patientes atteintes d'un carcinome mammaire métastatique avec surexpression de HER2, en première ligne de traitement par Pertuzumab puis en seconde ligne de traitement par T-DM1.

# Article en Anglais

## 1 Introduction

Breast cancer represents the leading cause of cancer in France and the leading cause of death by cancer amongst women, making it a serious public health issue [8]. About 20% of breast cancers show HER2 overexpression [22]. This overexpression leads to uncontrolled activation of cell proliferation pathways, thus leading to tumor formation and therefore to carcinogenesis of breast carcinomas [4]. This subtype of breast cancers is more often of high grade, with a high proliferation index, and with greater lymph node invasion [24–26]. Furthermore, it has a greater propensity to metastasize to the brain, with an almost 4 times higher risk than in the absence of HER2 overexpression [25].

Since the discovery of this receptor and its involvement in the carcinogenesis of certain subtypes of breast cancers in the late 1980s [26], it has seemed essential to find a way to counteract the uncontrolled cell proliferation generated by too many receptors on the surface of the cancer cell, and this is why targeted therapies aiming specifically HER2 have been developed [22].

In metastatic breast cancer with HER2 overexpression, the standard of care up to mid-2022 in France has been the association of Trastuzumab – Pertuzumab and Docetaxel [45] (or another taxane) in first line followed by Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in second line of treatment [54]. The patients included in the pivotal studies validating the indication of a drug are an ultra-selected population, from which we extrapolate the results to general population.

Real-life studies are therefore a cornerstone in the evaluation of our treatments in order to verify the validity of applying the results to a wider population. In our case, there are few real-life studies describing the population of patients receiving Pertuzumab as first-line treatment [78–82] and then T-DM1 as second-line treatment [80,83].

Moreover, as Pertuzumab and T-DM1 were developed in the same time, we have only limited data on the efficacy of T-DM1 in patients pre-treated with Pertuzumab. Several studies have subsequently explored this issue [84–89], but they involved only small numbers of patients.

Thus, the objective of this study is to describe the care pathway of patients treated with Pertuzumab for metastatic breast cancer with HER2 overexpression. We will notably describe:

- The patients at inclusion.
- The introduction of the T-DM1 in second line of treatment (with prognostic factors).
- Mortality, from the beginning of the first line of treatment, and also in the subgroup of patients treated with the second line of treatment by T-DM1 (with prognostic factors).

This will therefore be a descriptive and prognostic epidemiological study of patients with metastatic breast carcinoma with HER2 overexpression undergoing first line treatment with Pertuzumab and second line treatment with T-DM1.

## 2 Material and methods

### 2.1 Study design and data source

We conducted a historical cohort study using the national PMSI (French Medicalization of Information Systems Program) database, which contains all discharge reports for every patient stay from nonprofit and for-profit hospitals in France [72]. In the present study, “patient stay” denotes complete hospital admission, including daytime hospitalizations, and chemotherapy sessions. These discharge reports provide administrative, demographic and medical data, initially collected for funding purposes [72]. Each patient over 18 is given a unique anonymous number that follows them through their lifetime, regardless of the type of health facility they attend, allowing us to track their path. At the time of the study, the nationwide PMSI database contained all the patient stays in France from January 2012 to December 2021.

On the one hand, we can find the coding of medical diagnoses, listed in the ICD10 (10<sup>th</sup> International Classification of Diseases) [73]. In our case, we focus on malignant tumors of the breast, coded “C50\*”. On the other hand, it also describes medical procedures, whether it be therapeutic or diagnostic, according to the French Common Classification of Medical Procedures (CCAM) [75], for instance radiotherapy sessions. Finally, it includes access to expensive drugs administered during hospital stays through their Common Dispensing Unit (UCD) [72]. In our case, Pertuzumab and T-DM1 both have UCD13 and UCD7 codes, which allowed us to identify patients benefiting from these treatments.

### 2.2 Study population

The surrogate for HER2 overexpressed metastatic breast cancer is the use of Pertuzumab which is, in France, refunded only for this type of diagnosis. We therefore included all women over 18-year-old receiving Pertuzumab (UCD code 3400893951064) between January 2014 and December 2021, in an acute care hospital. Only patients with “C50\*” code for breast malignant tumors were included, being found within 6 months before and after the index stay. Thus, the two main criterion of exclusion were male sex and not having a code for breast cancer. We then extracted all the available hospital stays of those patients, before or after the inclusion stay (including nonprofit and for-profit hospitals, medicine surgery and obstetrics hospitals, rehabilitation care hospitals, and hospitalization at home).

### 2.3 Study variables

For every hospital stay, we extracted administrative data, ICD-10 diagnoses, CCAM procedures and UCD drug codes. We then extracted several features from the available data:

- Outcome variables:
  - o Death (inferred from the discharge mode)
  - o Administration of second line treatment (inferred from the UCD codes 3400894000433 and 3400894000662)
- Covariates:

- Administrative covariates: age, admission through the emergency departments, stay in intensive care unit, admission in a non-profit hospital
- Medical procedures: radiotherapy
- Medical conditions: type of metastasis, undernutrition, infection, diabetes, and cytopenia (inferred from the ICD10 codes)

Those variables were aggregated for each patient:

- Outcome variables were considered as time-dependent events, i.e. taking into account every event, with their precise delay
- Administrative covariates were considered only in the inclusion stay
- For medical procedures and medical conditions, we considered data observed from 6 months before to 6 months after the inclusion stay

## 2.4 Data Analysis

We first described the patients at inclusion (*patients at inclusion*).

We described their probability of death from any cause since the inclusion, and searched for risk factors (*survival, since inclusion*).

We described their probability of administration of 2<sup>nd</sup> line treatment since the inclusion, and searched for risk factors, death being considered as censoring (*switch to 2<sup>nd</sup> line treatment*).

Finally, considering only the patients included in the 2<sup>nd</sup> line treatment, we described the probability of death from any cause (*survival, since 2<sup>nd</sup> line*).

## 2.5 Statistical analysis

Qualitative, binary, or discrete variables with very few modalities are expressed in numbers and percentages. Quantitative variables are expressed as mean and standard deviation (SD) if the histogram reveals a symmetrical pattern distribution, and median first and third quartile (Q1, Q3) otherwise. Survival is studied with the Kaplan-Meier estimator. The 95% confidence intervals of survival (IC95) are calculated using a normal distribution.

The independence between two qualitative variables is tested using a Chi-square test. Independence between a qualitative and a quantitative variable is tested using an analysis of variance (ANOVA).

The relationships between the candidate covariates and a binary outcome are modelled and tested using a logistic regression. The results are expressed in terms of odds ratios (OR) with 95% confidence intervals. The relationships between the candidate covariates and a survival variable are modelled and tested using a Cox model. The results are expressed in terms of hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals. The available covariates are all included in the analysis, and are selected automatically using a bidirectional stepwise procedure. Only the final model is presented.

Statistics were computed using R statistical software [90]. Statistical tests are two-sided. The p values are considered significant at the 5% threshold. P values lower than  $10^{-10}$  are reported as “p=0”.

Confidence intervals are computed at 95%.

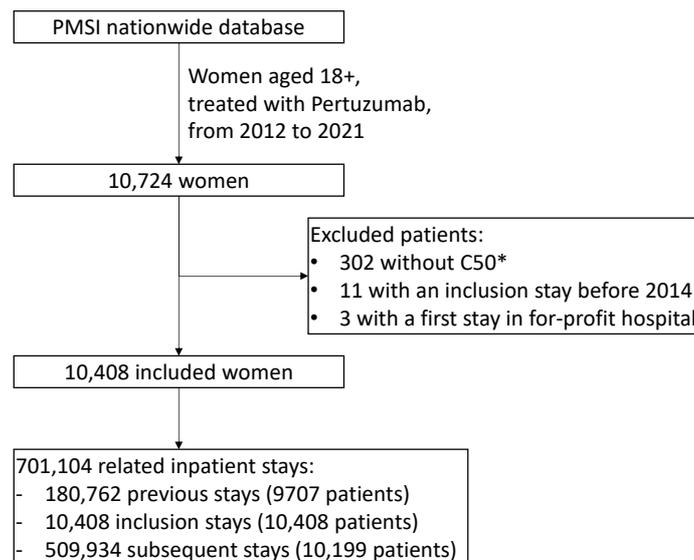
## 2.6 Regulatory framework

This study complies with French regulations according to the 5<sup>th</sup> reference methodology of the National Commission of Informatics and Freedom (CNIL, MR005) [77]. All data being anonymized, according to French regulations, obtaining written consent is not necessary for research work using such a database. In addition, no advice from the internal review board was necessary.

## 3 Results

### 3.1 Patients at inclusion

We found 10,724 women treated with Pertuzumab in our database. 302 patients didn't have any breast cancer code (C50\*) within six months before and after the index hospital stay. We then excluded 11 patients having an index hospital stay before 2014, being the year of authorization for the refunding of Pertuzumab in France, and 3 other patients with an index stay in a for-profit hospital so as to have a more homogeneous sample (Figure 13). We finally included 10,408 patients, and extracted a total of 701,104 corresponding inpatient stays.



**Figure 13. Flowchart - patients at inclusion**

Patients were included between 2014 and 2021: 903 patients (8.68%) started Pertuzumab in 2014, 1136 (10.9%) in 2015, 1356 (13.0%) in 2016, 1258 (12.1%) in 2017, 1369 (13.1%) in 2018, 1486 (14.3%) in 2019, 1486 (14.3%) in 2020, and 1414 (13.6%) in 2021. Baseline characteristics are available in Table 1.

6048 (58.1%) of the index hospital stays took place in public non-profit hospitals, whereas 4360 (41.9%) were in private non-profit hospitals (*ESPIC*). Our population is getting older throughout the years, indeed median age at inclusion was 56.5 years-old in 2014 and 58 years-old in 2021 ( $p=0$ ). The inclusion stay is more often ambulatory (7741, 74.4%) with patients coming mostly from home (10,131, 97.3%). A

few patients (332, 3.19%) were admitted through an emergency department. Only 104 patients (1%) were admitted to intensive care unit.

However, the more people get old, the less they tend to be treated in private non-profit hospitals (from 47.7% for the 18-39 years old, to 33.6% for the  $\geq 80$  years old,  $p=0$ ), and the less the index hospital stay tend to be an ambulatory stay (from 78.8% for the 18-39 years old, to 73.7% for the  $\geq 80$  years old,  $p=5.9 \cdot 10^{-8}$ ).

<b>Patients characteristics at baseline</b>	
Age (mean, SD)	57.4 years (13.5)
18-39 years old (nb, %)	1,051 (10.1)
40-49 years old (nb, %)	1,996 (19.2)
50-59 years old (nb, %)	2,819 (27.1)
60-79 years old (nb, %)	3,956 (38.0)
$\geq 80$ years old (nb, %)	586 (5.63)
Ambulatory (nb, %)	7,741 (74.4)
Time since diagnosis of cancer (median, Q1-Q3)	21 days [2 , 78.7]
Care Pathway** (nb, %):	
Admission though emergency deparment	332 (3.19)
Stay in intensive care unit	104 (1)
Type of hospital center (nb, %)	
Private nonprofit	4,360 (41.9)
Public nonprofit	6,048 (58.1)
Metastasis*	8,161 (78.4)
Localisation of metastasis*,** (nb, %):	

Bone	4,430 (42.6)
Lymph node	4,304 (41.3)
Liver	2,926 (28.1)
Lungs	2,242 (21.5)
Other visceral metastasis	2,040 (19.6)
Meninges and brain	1,182 (11.4)
Encoded diagnoses*,** (nb, %):	
Hydro-electrolytic disorders	1,482 (14.2)
Infection	1,429 (13.7)
Diabetes	644 (6.19)
Undernutrition	1,935 (18.6)
Cytopenia	2,055 (19.7)
Radiotherapy	2,647 (25.4)

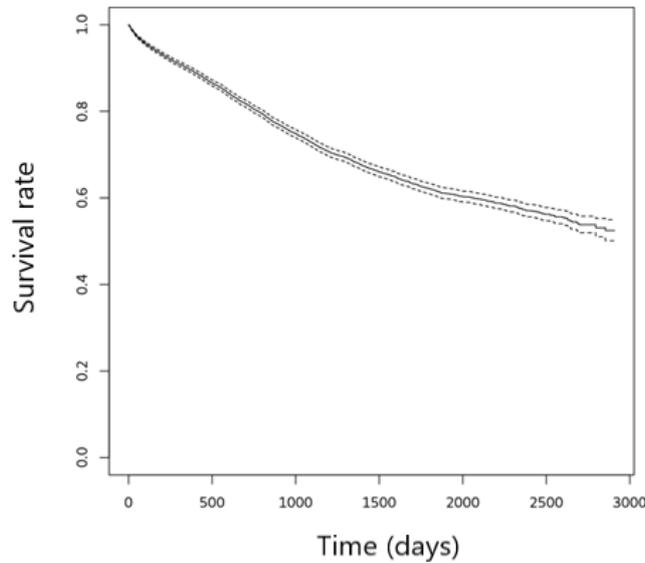
(\*) count from 6 months before to 6 months after  
(\*\*) A patient may appear several times, and the total may exceed 100%.

**Table 1. Characteristics of patients at inclusion**

### 3.2 Survival, since inclusion

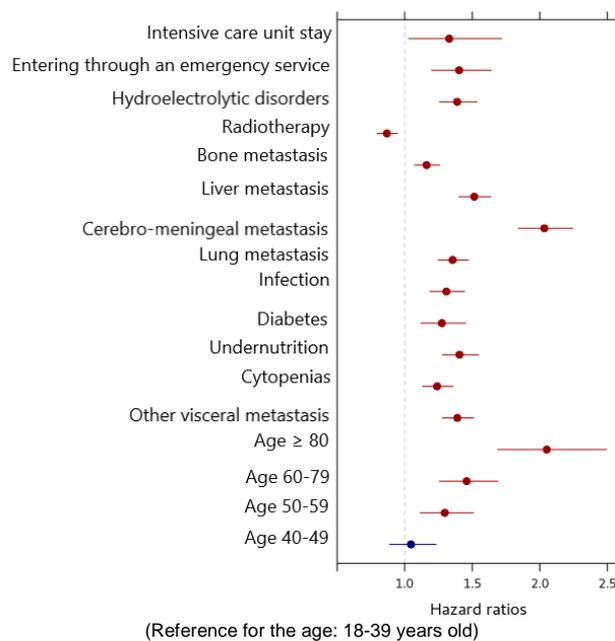
From the time of inclusion, we found a rate of 1.41% of immediate mortality, being admitted to an emergency service being the only risk factor identified (OR=15.9 [11.0, 22.9]).

The median estimated overall survival in our cohort was not met at time of analysis. We found an estimated overall survival of 89.7% (IC95 [89.7, 90.0]) at 1 year, 81.1% (IC95 [80.3, 81.9]) at 2 years and 61.9% (IC95 [60.6, 63.1]) at 5 years (Figure 14).



**Figure 14. Estimated overall survival since inclusion**

We then identified several risk factors associated with mortality (Figure 15): initial stay in an intensive care unit (HR 1.33 [1.03, 1.72]), being admitted to an emergency service (HR 1.4 [1.2, 1.64]), hydro-electrolytic disorders (HR1.39 [1.26, 1.53]), a coded metastatic status (and most importantly cerebro-meningeal metastases (HR 2.03 [1.84, 2.25]), hepatic metastases (HR 1.51 [1.4, 1.64]), pulmonary metastases (HR 1.35 [1.25, 1.47]) and finally bone metastases (HR 1.16 [1.07, 1.26])), infection (HR1.31 [1.19, 1.44]), diabetes (HR 1.28 [1.12, 1.45]), undernutrition (HR 1.41 [1.28, 1.55]), cytopenias (HR 1.24 [1.13, 1.36]), and age (compared with the 18-39 age class : 50-59 years old (HR 1.3 [1.11, 1.51]), 60-79 years old (HR 1.46 [1.26, 1.69]) and  $\geq 80$  years old (HR 2.05 [1.69, 2.49])). Having been treated with radiotherapy within 6 months before and after the index stay is considered as a protective factor (HR 0.87 [0.80, 0.95]). Thyroid disorders, lymph node invasion and obesity were not significantly associated with survival.



**Figure 15. Factors associated with estimated overall survival since inclusion**

If we take a look at the last stay for every patient, the vast majority took place in medicine surgery and obstetrics hospitals (2304, 78.5%), then in hospitalization at home (333, 11.3%) and in rehabilitation hospitals (297, 10.1%). 2,072 of the death stays (74.0%) took place in public non-profit hospitals.

### 3.3 Switch to second line treatment

We then studied the probability of switching from Pertuzumab to T-DM1 for the still-living patients (Figure 16). Half of living patients had switched to T-DM1 at 2,400 days (78.8 months). At 1 year, 19.5% (IC95 [17.6, 19.2]) of patients had switched to T-DM1, 33.5% (IC95 [32.5, 34.5]) at 2 years and 47.7% (IC95 [46.4, 48.9]) at 5 years.

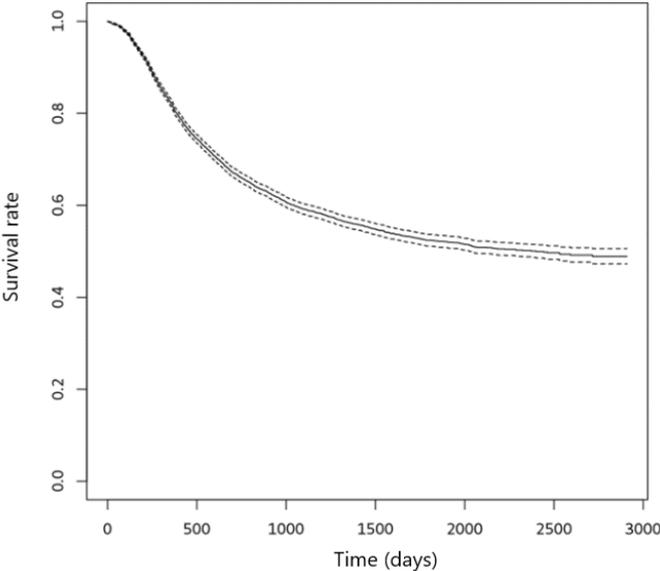
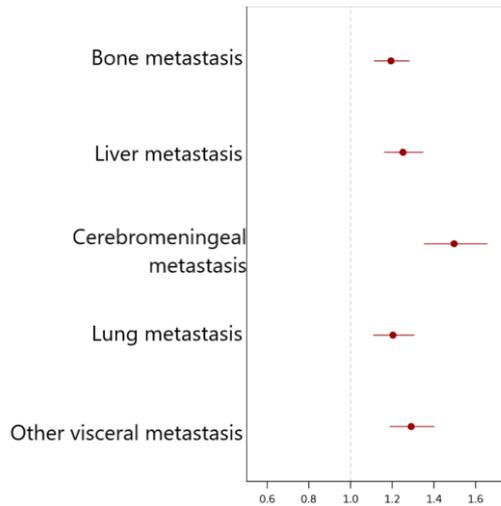


Figure 16. Survival without switching from Pertuzumab to T-DM1 for still-living patients along time

Risk factors associated with switch to second line of treatment were mainly coded metastases: cerebromeningeal metastases (HR 1.5 [1.35, 1.66]), other visceral metastases (HR 1.29 [1.19, 1.4]), liver metastases (HR 1.25 [1.16, 1.35]), lung metastases (HR 1.2 [1.11, 1.3]) and bone metastases (HR 1.19 [1.11, 1.28]) Figure 17.



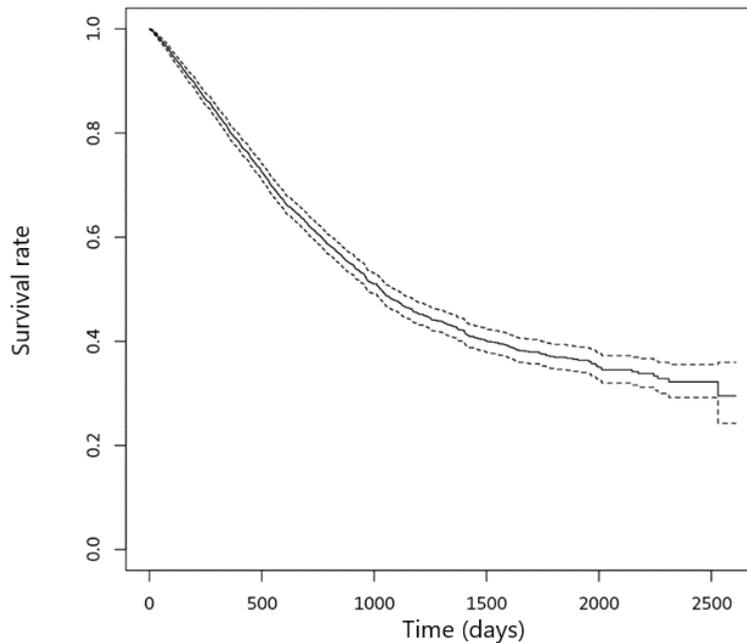
**Figure 17. Factors associated with switch to second line**

Age, entering through an emergency service or an intensive care unit, cytopenias, undernutrition, diabetes, infection, radiotherapy and hydroelectrolytic disorders were not significantly associated with switch to second line.

### 3.4 Survival, since 2nd line

We collected the outcomes of 3,518 patients since their switch in second line of treatment. The estimated median overall survival, since the introduction of T-DM1 was 2.8 years (1,030 days [966, 1091]) (Figure 18).

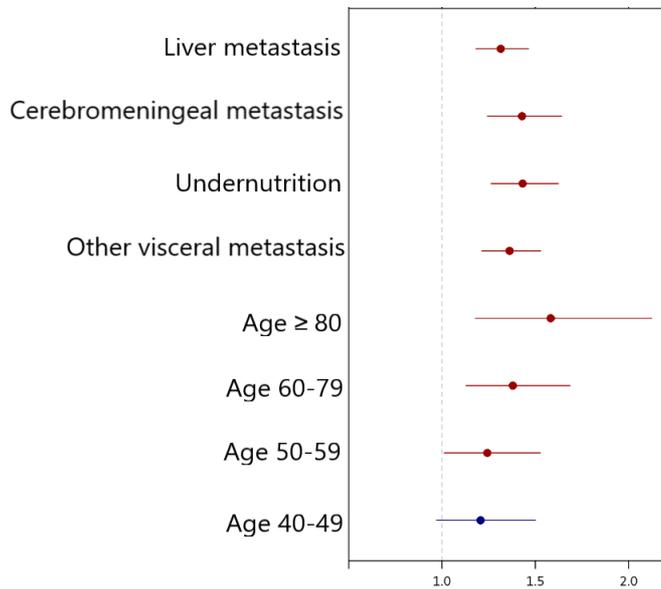
Estimated survival at 1 year was 79.9% (IC95 [78.5, 81.3]), 61.5% (IC95 [59.6, 63.3]) at 2 years and 36.9% (IC95 [34.6, 39.4]) at 5 years in this cohort.



**Figure 18. Estimated survival, since instauration of T-DM1**

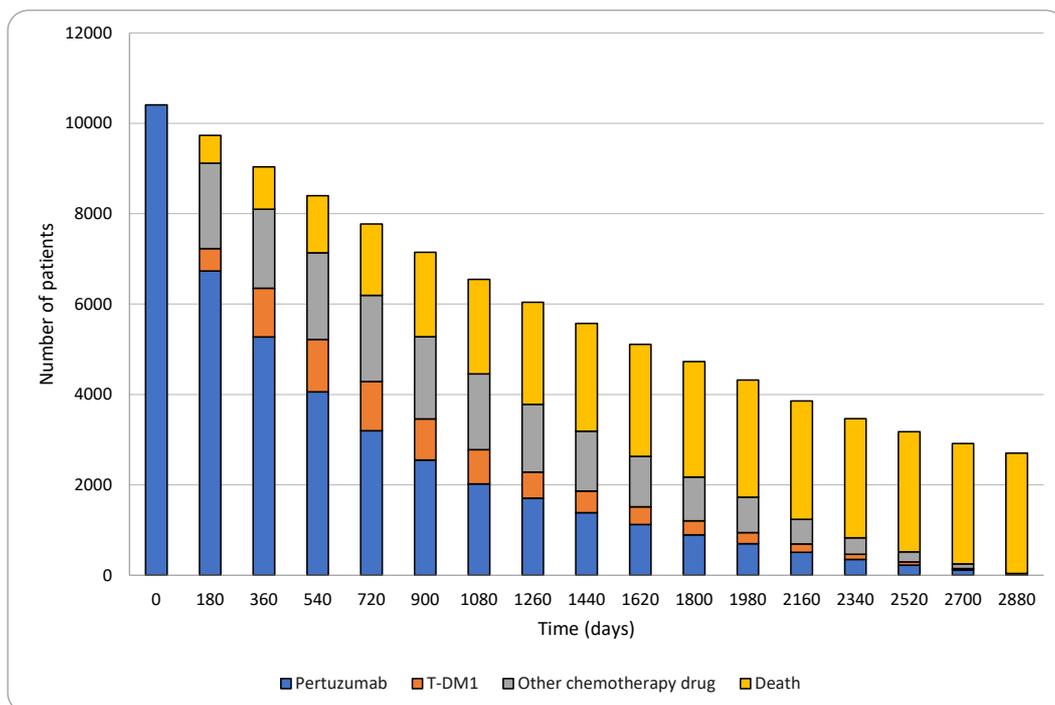
Risk factors associated with survival from the initiation of T-DM1 are coded liver metastases (HR 1.32 [1.18, 1.46]), coded cerebromeningeal metastases (HR 1.43

[1.24, 1.64]), other visceral metastases (HR 1.36 [1.21, 1.53]), undernutrition (HR 1.43 [1.26, 1.62]) and age (HR 1.58 [1.18, 2.12] for patients over 80 years old, HR 1.38 [1.13, 1.69] for patients aged 60 to 79, HR 1.24 [1.01, 1.53] for patients aged 50 to 59).



**Figure 19. Factors associated with survival from initiation of T-DM1**

Combining all these data, we were able to follow, along time, the number of patients treated by Pertuzumab, T-DM1, another chemotherapy drug, or deceased patients (Figure 20).



**Figure 20. State of our patients, along time (counts)**

Despite they represent cumulative numbers, the total height of bars presented in Figure 20 tend to decrease, because patients have various follow-up durations (some of them were admitted in 2014, others were admitted in 2021). Figure 21 presents the same numbers, related to the total number of remaining patients.

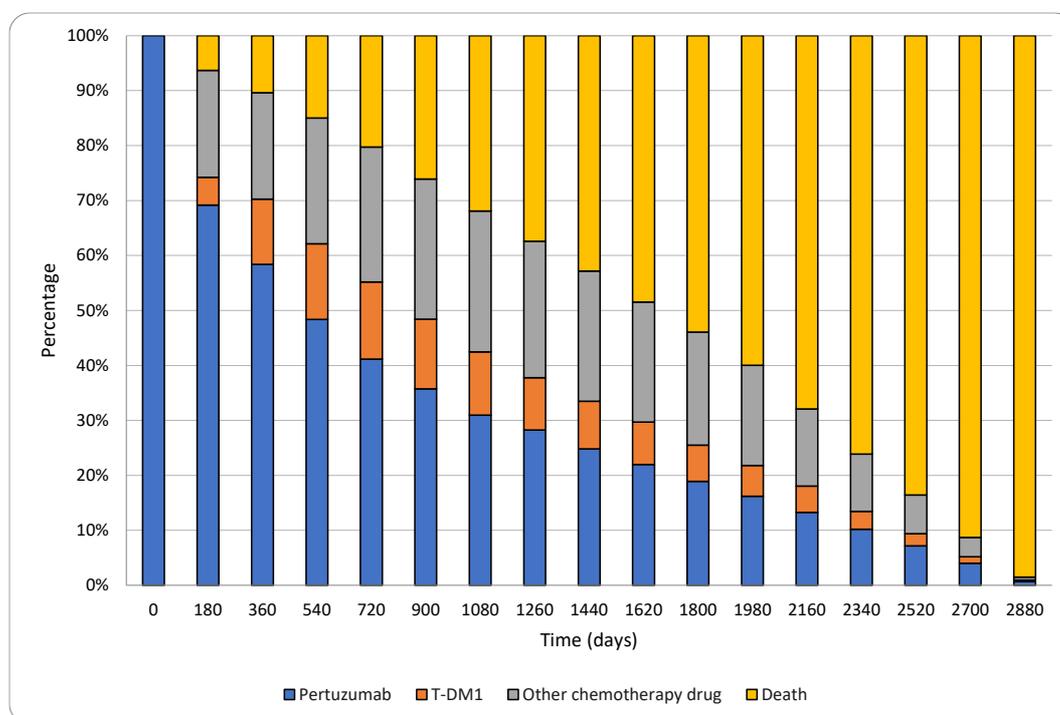


Figure 21. State of our patients, along time (percentages)

## 4 Discussion

### 4.1 Key results

Our study is a real-life study aiming to describe the population of women treated by Pertuzumab in first line of treatment for metastatic breast cancer with HER2 overexpression in France from 2014 to 2021. We also describe the switch to second line with T-DM1. The estimated median survival from initiation of Pertuzumab calculated from more than 10,000 patients was not met at time of analysis, being of 61.9% at 5-years. Survival since inclusion (i.e. initiation of first line of treatment) is negatively associated with initial stay in an intensive care unit, being admitted to an emergency service, hydroelectrolytic disorders, a coded metastatic status (and most importantly cerebromeningeal metastases, hepatic metastases, pulmonary metastases and finally bone metastases), infection, diabetes, undernutrition, cytopenias, and age. The estimated median overall survival since the introduction of T-DM1 for the still-living patients after the first line of treatment is 2.8 years.

### 4.2 Discussion of the results

Our results are mainly consistent with those available in pivotal and prospective studies. In the CLEOPATRA study [45], the median overall survival of the 402 patients receiving Pertuzumab in first line of treatment was 57.1 months (IC95 [49.3,

NR]) and the overall survival at 2 years was 80.5% (IC95 [76.5, 84.4]). In the EMILIA study [54], the median overall survival of the 495 patients treated in second line of treatment with T-DM1 was 29.9 months (IC95 [26.3, 34.1]).

Some real-life retrospective studies concerning smaller number of patients were conducted in different regions of the world [78–82,84–87,89,91]. Gong *et al.* [80] studied overall survival for patients in Ontario treated by Pertuzumab or T-DM1 for metastatic breast cancer. The median overall survival for the 833 patients treated by Pertuzumab was 39.2 months, with an overall survival at 2 years of 64.4%. The median overall survival of the 397 patients treated with T-DM1 was 15.4 months. These results are significantly worse than the CLEOPATRA study (HR 1.67 [1.37, 2.03]) and the EMILIA study (HR 2.80 [2.27, 3.44]) [80]. They tend to be worse than those found in our study, maybe because patients are not specifically in first and second line of treatment, T-DM1 treated patients were not all pre-treated by Pertuzumab, or because of a different geographical region. In a French study, overall survival of 223 patients treated with T-DM1 in second line of treatment for metastatic HER2 overexpressed breast cancer was analyzed from the *ESME* cohort [89]. The results seem to be more encouraging with a median overall survival with T-DM1 of 36.7 months [28.3, NR]. This difference may result of a smaller, more selected population treated essentially in specialized cancer treatment centers.

### 4.3 Discussion of the method

Our method and results therefore seem consistent with many other studies.

Our study presents several strengths. First, to our knowledge, it is the largest real-life retrospective study concerning metastatic breast cancer with HER2 overexpression in first and second line of treatment. Second, patients not only come from specialized cancer treatment centers, but from all French public non-profit and private non-profit hospitals, being highly representative of the real-life population.

It unfortunately also involves some limits. First, we used Pertuzumab treatment as a surrogate for metastatic breast-cancer in first line of treatment, being in France the only refund indication of using this treatment for breast cancer patients, but it is not impossible that some centers use it in another indication (further line of metastatic breast cancer, or on the contrary in adjuvant / neoadjuvant setting). Second, the overall survival is probably overestimated as we only have access from the PMSI database to intra-hospital deaths. Thirdly, the overall survival for patients treated with T-DM1 is strongly influenced by the date of switch to second line of treatment. Finally, the information from the PMSI database are used for accounting purposes and not initially for medical purposes, therefore many more precise information are not available, such as anatomopathological details (hormone receptor status, level of HER2 expression...), tumor burden, or tolerance of our treatments for instance.

### 4.4 Clinical significance and perspectives

Breast cancer remains a public health issue, being frequent but heterogeneous. Real-life studies allow us to have more reliable data, valid on larger populations than those examined in prospective clinical trials. Our cohort is one of the largest dealing with metastatic HER2 overexpressed breast cancer, and the results are reassuring and consistent with both prospective clinical trials and other retrospective cohorts, showing a good ability to extrapolate such results [45,54,78–82,84–87,89,91].

Looking at the rapidly moving landscape of therapeutic possibilities for HER2 metastatic cancer, with for example the arrival of Trastuzumab-Deruxtecan in second-line of treatment for metastatic breast cancer with HER2 overexpression during 2022 [92], it seems essential to continue to carry out this type of studies, whether or not using the PMSI database, which provides a good reflection of our past practices, yet being far from perfect.

# Liste des tables

Table 1. Characteristics of patients at inclusion.....	33
--	----

## Liste des figures

Figure 1. Anatomie de la glande mammaire selon [3] .....	8
Figure 2. Les principaux mécanismes de l'oncogenèse et leurs implications thérapeutiques, selon [4] .....	10
Figure 3. Théorie de la cellule souche cancéreuse (A) et théorie stochastique (B), selon [5] .....	11
Figure 4. Evolution de l'incidence et du nombre de décès par cancer du sein en France, selon [8] .....	12
Figure 5. Répartition des facteurs de risque du cancer du sein, selon [5] .....	13
Figure 6. Voies de signalisation activées par HER2, selon [21].....	15
Figure 7. Classification du score HER2 selon l'immunohistochimie et l'hybridation in situ, selon [23].....	16
Figure 8. Mécanismes d'action des molécules anti-HER2, selon [22] .....	17
Figure 9. Mécanismes de d'action du Trastuzumab, selon [35].....	18
Figure 10. Mécanisme d'action spécifique du Trastuzumab associé au Pertuzumab, selon [49] .....	20
Figure 11. Mécanismes d'action du T-DM1, selon [37].....	22
Figure 12. Evolution du nombre de publications de Medline contenant le terme « big data » dans le titre ou l'abstract, obtenu sur <a href="http://pubmed.gov">http://pubmed.gov</a> .....	24
Figure 13. Flowchart - patients at inclusion .....	31
Figure 14. Estimated overall survival since inclusion.....	34
Figure 15. Factors associated with estimated overall survival since inclusion.....	34
Figure 16. Survival without switching from Pertuzumab to T-DM1 for still-living patients along time.....	35
Figure 17. Factors associated with switch to second line .....	36
Figure 18. Estimated survival, since instauration of T-DM1 .....	36
Figure 19. Factors associated with survival from initiation of T-DM1 .....	37
Figure 20. State of our patients, along time (counts) .....	37
Figure 21. State of our patients, along time (percentages) .....	38

## Références

- [1] Anatomie du sein - Cancer du sein 2022. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein> (accessed November 24, 2022).
- [2] Université Virtuelle de Maïeutique Francophone. Anatomie de la glande mammaire 2011.
- [3] Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis* 2018;5:77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>.
- [4] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation | Elsevier Enhanced Reader 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- [5] Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* 2017;13:1387–97. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.
- [6] Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea--a paradigm shift. *Cancer Res* 2006;66:1883–90; discussion 1895-1896. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3153>.
- [7] Comité Scientifique ARCAGY. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Formes de la maladie - Les cancers du sein invasifs 2015. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers-invasifs.html/> (accessed January 14, 2022).
- [8] Defossez G, Monnereau A. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents 2019. <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> (accessed January 11, 2022).
- [9] Molinié F, Coureau G. Tumeurs solides - Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 2020. [https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides/\(thematique\)/Sein](https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides/(thematique)/Sein) (accessed January 11, 2022).
- [10] World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020 2013. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241506236> (accessed January 11, 2022).
- [11] Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization; 1968.
- [12] Ricomes M. Cancers : dépistage organisé 2021. <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/cancers-depistage-organise> (accessed October 20, 2022).
- [13] Ifrah N. Dépistage du cancer du sein - Se faire dépister 2021. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein> (accessed January 14, 2022).
- [14] Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001877.pub4>.
- [15] Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, De Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in Mammographic Screening for Breast Cancer in Europe: A Literature Review. *J Med Screen* 2012;19:42–56. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012082>.
- [16] Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer* 2013;108:2205–40. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.177>.
- [17] Seigneurin A, Labarère J, François O, Exbrayat C, Dupouy M, Filippi M, et al. Overdiagnosis and overtreatment associated with breast cancer mammography screening: A simulation study with calibration to population-based data. *Breast Edinb Scotl* 2016;28:60–6. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.04.013>.

- [18] King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985;229:974–6. <https://doi.org/10.1126/science.2992089>.
- [19] Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007;26:6469–87. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>.
- [20] Vilquin P, Cohen P, Maudelonde T, Tredan O, Treilleux I, Bachelot T, et al. Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique. *Bull Cancer (Paris)* 2015;102:367–80. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.02.013>.
- [21] Cancérologie fondamentale 2015. <https://slideplayer.fr/slide/3136628/> (accessed November 21, 2022).
- [22] Choong GM, Cullen GD, O'Sullivan CC. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2020;70:355–74. <https://doi.org/10.3322/caac.21634>.
- [23] Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al. Mise à jour 2021 des recommandations du GEPFICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France. *Ann Pathol* 2021;41:507–20. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2021.07.014>.
- [24] Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschênes J, Sabri S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:187–94. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1135-1>.
- [25] Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24:5658–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.0250>.
- [26] Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177–82. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>.
- [27] Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu P-H, Diéras V, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open* 2021;6:100114. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100114>.
- [28] Seol H, Lee HJ, Choi Y, Lee HE, Kim YJ, Kim JH, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2012;25:938–48. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.36>.
- [29] Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly RM, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. *The Breast* 2014;23:128–36. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.11.011>.
- [30] Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, Ullrich A. p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol* 1989;9:1165–72. <https://doi.org/10.1128/mcb.9.3.1165-1172.1989>.
- [31] Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, Pegram MD, Howell SB, Slamon DJ. Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994;9:1829–38.
- [32] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>.
- [33] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:3676–85. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.032>.

- [34] Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Oncologist* 2008;13:620–30. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0001>.
- [35] Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043186>.
- [36] Mackey JR, Clemons M, Côté MA, Delgado D, Dent S, Paterson A, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol* 2008;15:24–35.
- [37] Lv Q, Meng Z, Yu Y, Jiang F, Guan D, Liang C, et al. Molecular Mechanisms and Translational Therapies for Human Epidermal Receptor 2 Positive Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2016;17:E2095. <https://doi.org/10.3390/ijms17122095>.
- [38] Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol* 2012;2:62. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00062>.
- [39] Nagy P, Friedländer E, Tanner M, Kapanen AI, Carraway KL, Isola J, et al. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. *Cancer Res* 2005;65:473–82.
- [40] Hubalek M, Brunner C, Matthä K, Marth C. Resistance to HER2-targeted therapy: mechanisms of trastuzumab resistance and possible strategies to overcome unresponsiveness to treatment. *Wien Med Wochenschr* 1946 2010;160:506–12. <https://doi.org/10.1007/s10354-010-0838-6>.
- [41] Wilks ST. Potential of overcoming resistance to HER2-targeted therapies through the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Breast Edinb Scotl* 2015;24:548–55. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.06.002>.
- [42] Nagata Y, Lan K-H, Zhou X, Tan M, Esteve FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6:117–27. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.06.022>.
- [43] Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, Pollak M. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1852–7. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.24.1852>.
- [44] Agus DB, Gordon MS, Taylor C, Natale RB, Karlan B, Mendelson DS, et al. Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:2534–43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.184>.
- [45] 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* 2015;372:724–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>.
- [46] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:122–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>.
- [47] Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:791–800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).
- [48] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2018;89:27–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021>.
- [49] Richard S, Selle F, Lotz J-P, Khalil A, Gligorov J, Soares DG. Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. *An Acad Bras Cienc* 2016;88 Suppl 1:565–77. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620150178>.

- [50] Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers* 2018;10:E342. <https://doi.org/10.3390/cancers10100342>.
- [51] Yankulina O, Zullo AR, Cabral SE, Huynh JP, Hutchinson JA, Lopresti ML, et al. Pertuzumab-associated diarrhea in HER2/neu-positive breast cancer patients: A comparison of trials to actual practice. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2020;26:912–7. <https://doi.org/10.1177/1078155219879211>.
- [52] Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68:9280–90. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1776>.
- [53] Krop IE, Kim S-B, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero J-M, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:743–54. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30313-3).
- [54] Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:732–42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1).
- [55] von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
- [56] Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang C-S, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:115–26. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30716-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30716-7).
- [57] Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res BCR* 2014;16:209. <https://doi.org/10.1186/bcr3621>.
- [58] Li F, Emmerton KK, Jonas M, Zhang X, Miyamoto JB, Setter JR, et al. Intracellular Released Payload Influences Potency and Bystander-Killing Effects of Antibody-Drug Conjugates in Preclinical Models. *Cancer Res* 2016;76:2710–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1795>.
- [59] Endo Y, Mohan N, Dokmanovic M, Wu WJ. Mechanisms contributing to ado-trastuzumab emtansine-induced toxicities: a gateway to better understanding of ADC-associated toxicities. *Antib Ther* 2021;4:55–9. <https://doi.org/10.1093/abt/tbab005>.
- [60] Uppal H, Doudement E, Mahapatra K, Darbonne WC, Bumbaca D, Shen B-Q, et al. Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumab emtansine (T-DM1). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015;21:123–33. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2093>.
- [61] Yan H, Endo Y, Shen Y, Rotstein D, Dokmanovic M, Mohan N, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine Targets Hepatocytes Via Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 to Induce Hepatotoxicity. *Mol Cancer Ther* 2016;15:480–90. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0580>.
- [62] Hunter FW, Barker HR, Lipert B, Rothé F, Gebhart G, Piccart-Gebhart MJ, et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2020;122:603–12. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0635-y>.
- [63] Ocaña A, Amir E, Pandiella A. HER2 heterogeneity and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates. *Breast Cancer Res BCR* 2020;22:15. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-1252-7>.
- [64] Baro E, Degoul S, Beuscart R, Chazard E. Toward a Literature-Driven Definition of Big Data in Healthcare. *BioMed Res Int* 2015;2015:639021. <https://doi.org/10.1155/2015/639021>.

- [65] Mayer-Schönberger V, Ingelsson E. Big Data and medicine: a big deal? *J Intern Med* 2018;283:418–29. <https://doi.org/10.1111/joim.12721>.
- [66] E C, G F, A C, A L, J L, M C, et al. Secondary Use of Healthcare Structured Data: The Challenge of Domain-Knowledge Based Extraction of Features. *Stud Health Technol Inform* 2018;255.
- [67] Safran C. Reuse of clinical data. *Yearb Med Inform* 2014;9:52–4. <https://doi.org/10.15265/IY-2014-0013>.
- [68] Safran C. Update on Data Reuse in Health Care. *Yearb Med Inform* 2017;26:24–7. <https://doi.org/10.15265/IY-2017-013>.
- [69] Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform* 2017;26. <https://doi.org/10.15265/IY-2017-007>.
- [70] Cren P-Y, Bertrand N, Le Deley M-C, Génin M, Mortier L, Odou P, et al. Is the survival of patients treated with ipilimumab affected by antibiotics? An analysis of 1585 patients from the French National hospital discharge summary database (PMSI). *Oncoimmunology* 2020;9:1846914. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1846914>.
- [71] LOI n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière (1). 1991.
- [72] Chazard PE. PMSI, T2A et facturation hospitalière 2019.
- [73] World Health Organization. ICD-10 Version:2008 2008. <https://icd.who.int/browse10/2008/fr> (accessed July 5, 2022).
- [74] World Health Organization. ICD-11 2022. <https://icd.who.int/en> (accessed October 20, 2022).
- [75] Assurance Maladie. CCAM en ligne - CCAM 2020. <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php> (accessed October 20, 2022).
- [76] Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Bases de données médicales et hospitalières | ATIH 2013. <https://www.atih.sante.fr/acces-aux-donnees/bases-de-donnees> (accessed August 4, 2022).
- [77] Falque-Pierrotin I. Études nécessitant l'accès aux données du PMSI et/ou des RPU par les établissements de santé et les fédérations hospitalières Méthodologie de référence MR-005 | CNIL 2018. <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-005-etudes-necessitant-lacces-aux-donnees-du-pmsi-etou-des-rpu-par-les-etablissements> (accessed November 21, 2022).
- [78] Ramagopalan SV, Pisoni R, Rathore LS, Ray J, Sammon C. Association of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel Combination Therapy With Overall Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2027764. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.27764>.
- [79] Dai WF, Beca JM, Nagamuthu C, Liu N, de Oliveira C, Earle CC, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Pertuzumab and Trastuzumab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy for Treatment of Metastatic Breast Cancer. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2145460. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.45460>.
- [80] Gong IY, Yan AT, Earle CC, Trudeau ME, Eisen A, Chan KKW. Comparison of outcomes in a population-based cohort of metastatic breast cancer patients receiving anti-HER2 therapy with clinical trial outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181:155–65. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05614-5>.
- [81] De Placido S, Giuliano M, Schettini F, Von Arx C, Buono G, Riccardi F, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 dual blockade with trastuzumab and pertuzumab in real life: Italian clinical practice versus the CLEOPATRA trial results. *Breast Edinb Scotl* 2018;38:86–91. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.12.012>.
- [82] Takahashi M, Ohtani S, Nagai SE, Takashima S, Yamaguchi M, Tsuneizumi M, et al. The efficacy and safety of pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel as a first-line therapy in Japanese patients with inoperable or recurrent HER2-positive breast cancer: the COMACHI study. *Breast Cancer Res Treat* 2021;185:125–34. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05921-x>.

- [83] Bringolf L, Pestalozzi B, Fink D, Dedes K. Exploring prognostic factors for HER2-positive metastatic breast cancer: a retrospective cohort study in a major Swiss hospital. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14393. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14393>.
- [84] Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, Sperduti I, Natoli C, Mentuccia L, et al. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. *Oncotarget* 2017;8:56921–31. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18176>.
- [85] Michel LL, Hartkopf AD, Fasching PA, Kolberg H-C, Hadji P, Tesch H, et al. Progression-Free Survival and Overall Survival in Patients with Advanced HER2-Positive Breast Cancer Treated with Trastuzumab Emtansine (T-DM1) after Previous Treatment with Pertuzumab. *Cancers* 2020;12:E3021. <https://doi.org/10.3390/cancers12103021>.
- [86] Hardy-Werbin M, Quiroga V, Cirauqui B, Romeo M, Felip E, Teruel I, et al. Real-world data on T-DM1 efficacy - results of a single-center retrospective study of HER2-positive breast cancer patients. *Sci Rep* 2019;9:12760. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49251-5>.
- [87] Conte B, Fabi A, Poggio F, Blondeaux E, Dellepiane C, D'Alonzo A, et al. T-DM1 Efficacy in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer Progressing After a Taxane Plus Pertuzumab and Trastuzumab: An Italian Multicenter Observational Study. *Clin Breast Cancer* 2020;20:e181–7. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.09.001>.
- [88] Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, Hood A, Abdelghany O, Raghavendra AS, et al. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:3511–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3624>.
- [89] Moinard-Butot F, Saint-Martin C, Pflumio C, Carton M, Jacot W, Cottu P-H, et al. Efficacy of trastuzumab emtansine (T-DM1) and lapatinib after dual HER2 inhibition with trastuzumab and pertuzumab in patient with metastatic breast cancer: Retrospective data from a French multicenter real-life cohort. *Breast Edinb Scotl* 2022;63:54–60. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.03.004>.
- [90] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021.
- [91] Al Rabadi LS, Cook MM, Kaempf AJ, Saraceni MM, Savin MA, Mitri ZI. Ado-trastuzumab for the treatment of metastatic HER2-positive breast cancer in patients previously treated with Pertuzumab. *BMC Cancer* 2021;21:1150. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08894-2>.
- [92] Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, Im S-A, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2023;401:105–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5).



**AUTEUR : Nom :** LEMAITRE

**Prénom :** JOSEPHINE

**Date de Soutenance :** 20/04/2023

**Titre de la Thèse :** Patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec surexpression de HER2, en première et deuxième ligne de traitement : survie et facteurs pronostiques. Etude de vie réelle par réutilisation de données du PMSI.

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** Oncologie médicale

**DES + spécialité :** Oncologie – Oncologie médicale

**Mots-clés :** cancer du sein métastatique, HER2, Pertuzumab, T-DM1, facteurs pronostiques, réutilisation de données, *big data*.

**Résumé :**

**Contexte :**

Le cancer du sein représente un enjeu de santé public majeur dans lequel les avancées thérapeutiques sont nombreuses, notamment dans le cadre du cancer du sein métastatique avec surexpression de HER2, qui présente des particularités notamment pronostiques. Le standard de prise en charge jusqu'au milieu de l'année 2022 a reposé sur l'association Trastuzumab – Pertuzumab – Docetaxel en première ligne, suivie du Trastuzumab Emtansine (T-DM1) en deuxième ligne, mais il existe peu de données de vie réelle concernant ces traitements, c'est pourquoi nous avons réalisé cette étude à la fois descriptive et pronostique.

**Matériel et Méthodes :** 10,408 patientes traitées par Pertuzumab entre 2014 et 2021, ayant un code C50\* (codant pour le cancer du sein) et ayant un séjour index dans une structure publique ou privée non lucrative ont été incluses dans notre étude, à partir de la base nationale du PMSI. A partir de cette base ont été extraites des données administratives, des données relatives aux comorbidités et des données de mortalité intra-hospitalière, concernant les patientes sous Pertuzumab en première ligne de traitement puis les patientes sous T-DM1 en deuxième ligne de traitement.

**Résultats :** La survie médiane sous Pertuzumab n'était pas atteinte au moment de l'analyse, mais elle était de 61.9% (IC95 [60.6, 63.1]) à 5 ans, et était associée négativement à un séjour en soins intensifs, des troubles hydro-électrolytiques, un statut métastatique codé dans le PMSI, une infection, le diabète, la dénutrition, les cytopénies et l'âge. La radiothérapie était au contraire un facteur protecteur. La survie médiane sous T-DM1, parmi les patientes vivantes après la première ligne, était de 2.8 ans, soit une survie à 5 ans de 36.9% (IC95 [34.6, 39.4]). Les facteurs de risque étaient : un code pour des métastases hépatiques ou cérébro-méningées, la dénutrition et l'âge.

**Conclusion :** Il s'agit à notre connaissance, de la plus grande cohorte de vie réelle concernant les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec surexpression de HER2 en première et deuxième ligne de traitement, et ces résultats sont cohérents avec l'ensemble des données disponibles, tant les études princeps CLEOPATRA et EMILIA que d'autres études rétrospectives.

**Composition du Jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Nicolas Penel

**Directeurs de thèse :**

Monsieur le Professeur Emmanuel Chazard

Madame le Docteur Claire Cheymol

**Assesseurs :**

Madame le Docteur Anne Ploquin