



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023-2024

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 12 avril 2024 à Poitiers
par **Diana ABOU AKAR**
née le 26/12/1994

Titre

Etude de l'efficacité de l'ajout du PERTUZUMAB dans la stratégie de prise en charge néoadjuvante du cancer du sein HER2 surexprimé au CHU de Poitiers

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT

Membres :

- Monsieur le Docteur Olivier RENAUD
- Madame le Docteur Camille EVRARD
- Madame le Docteur Marjorie HIRSCH

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Matthieu BAINAUD



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023-2024

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 12 avril 2024 à Poitiers
par **Diana ABOU AKAR**
née le 26/12/1994

Titre

Etude de l'efficacité de l'ajout du PERTUZUMAB dans la stratégie de prise en charge néoadjuvante du cancer du sein HER2 surexprimé au CHU de Poitiers

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT

Membres :

- Monsieur le Docteur Olivier RENAUD
- Madame le Docteur Camille EVRARD
- Madame le Docteur Marjorie HIRSCH

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Matthieu BAINAUD


LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE
Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – Référente égalité-diversité
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, oncérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – Doyen, Directeur de la section médecine
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur LAS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Amand, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (*en détachement*)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – Référente relations internationales
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, oncérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2028)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2028)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours d’instruction
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d’adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Johann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Gylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)

- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAER Henri, botanique et cryptogamie
- FORTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNEAU Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, directeur du C.F.U.O.
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

REMERCIEMENTS

A mes maîtres, membres du jury,

A Monsieur le Professeur Isambert,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour le soutien et la confiance que vous nous offrez, à moi et aux autres internes. Merci pour votre implication dans la recherche et votre passion à promouvoir celle-ci au sein du CHU.

A Monsieur le Docteur Renaud,

Je vous remercie d'avoir accepté de contribuer à ce jury. Je vous suis reconnaissante de l'accueil dans votre service, de toutes ces heures passées en staff de sénologie où, avec votre sens du contact et du dialogue, vous avez pris le temps de me transmettre vos connaissances. Merci également pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée dans ce travail.

A Madame le Docteur Evrard,

Je te remercie d'avoir accepté de contribuer à ce jury. Et merci plus encore pour tous tes efforts afin de promouvoir la recherche et la pédagogie au sein du CHU, et ce, avec toujours beaucoup de bienveillance et de bonne humeur.

A Madame le Docteur Hirsch,

Je te remercie d'avoir accepté de contribuer à ce jury. Merci pour tout ce que tu m'as appris durant mon internat, mais également pour ton écoute et ta mobilisation en faveur de tes internes.

A Monsieur le Docteur Binaud,

Matthieu, je te remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail. Consciente de l'implication que cela a nécessité, je ne pourrais jamais assez te prouver ma reconnaissance. Merci pour tous tes efforts afin de promouvoir notre formation, merci pour ton encadrement et ton soutien à toutes les étapes de notre internat. Merci pour ta gentillesse et ton altruisme sans faille, que j'admire énormément. Merci pour tout.

A Thomas Systchenko, je te remercie pour ton aide très généreuse dans la réalisation des statistiques et ton regard sur la méthodologie de ce travail. J'en profite pour te remercier pour toutes les connaissances que tu m'as apportées durant les quelques mois passés en hématologie.

A l'ensemble de l'équipe médicale, paramédicale et secrétaires du PRC au CHU de Poitiers, Merci de m'avoir accompagnée, chacun d'entre vous m'a permis d'avancer. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, d'une part les connaissances, mais également les petits moments de rire et discussions, qui m'ont fait me sentir intégrée dans votre équipe.

Je tiens à remercier ceux qui m'ont accompagnée plus étroitement :

Docteur Pillet, pour ta rigueur et ton empathie dans toutes les situations, qui me poussent tous les jours à progresser ;

Docteur Emambux, pour ton raisonnement dans les prises en charge et tes connaissances scientifiques ;

Docteur Hibon, pour ton soutien et toutes tes explications lorsque j'étais ta jeune co-interne, et pour les précieux conseils que tu m'apportes depuis que tu es médecin ;

Docteur Mordrel et Docteur Joncour, je vous ai connus lorsque j'étais encore externe. Merci pour tout ce temps que vous m'avez accordé. C'est en partie grâce à vous que j'ai choisi cette spécialité ;

Docteur Bouchaert et Docteur Ferru, impatiente de vous rejoindre comme docteur junior sur Châtelleraut ;

Docteur Moumouh, j'ai appris en quelques mois passés avec toi un nombre incroyable de connaissances qui me serviront tout au long de ma pratique,

Docteur Chabrun pour ton accompagnement dans mes premiers pas d'interne avec tes prises en charges remplies d'empathie et d'humanité qui resteront un exemple pour moi.
Merci également à Blandine, Pauline, Céline et Clara, « les meilleures infirmières de l'HDJ », pour votre présence au moment où j'en avais le plus besoin.

A l'ensemble de l'équipe médicale, paramédicale, aux secrétaires et aux physiciens des services d'oncologie et radiothérapie de Saintes,

Mes deux semestres passés à vos côtés sont inoubliables. Votre service est rempli d'humanité comme je n'en ai jamais vu ailleurs, et ce malgré la charge importante de travail qui est la vôtre. Je tiens à remercier sincèrement Docteur Borde, Docteur Coulaud-Pasdeloup, Docteur Sarda, Docteur Martin et Docteur Angheliescu pour l'enseignement rigoureux que vous m'avez apporté, pour votre confiance, pour votre dévouement à la prise en charge des patients. J'aurai tellement aimé pouvoir rejoindre votre équipe. Merci pour tout.

A l'ensemble de l'équipe médicale, aux techniciennes et secrétaires du service d'anatomopathologie du CHU de Poitiers,

Merci pour ce semestre passé à vos côtés, qui m'a apporté une expérience particulièrement enrichissante. J'y ai acquis des connaissances qui m'aideront dans ma pratique quotidienne.

Merci Professeur Goujon de m'avoir accueillie chaleureusement, d'avoir pris le temps de m'expliquer votre métier et pour vos enseignements toujours transmis avec passion.

Merci Docteur Plazanet, pour ton implication dans mon projet initial, pour toutes nos passionnantes discussions remplies d'humanité.

A Lucie Lebeau, merci pour ton aide précieuse dans la réalisation de cette thèse.

A tous mes co-internes d'oncologie et radiothérapie, et plus particulièrement à Arnaud, Alix, Clara, Claire-Lou, Jean-Baptiste et Kenty. Merci à tous.

Au « Copains de Nous », Clémence, Morgane, Clara et Etienne, merci à vous pour ces années passées, pour nos moments de rires, de stress, nos journées à la BU, et notre amitié qui se poursuit malgré la distance.

A Baptiste, un ami extraordinaire, d'une telle gentillesse et générosité. Merci d'avoir toujours été là.

A Marine, tu es une personne formidable et déterminée, je t'admire tellement. Tu es une amie indispensable à mes yeux.

A tous mes amis de la fac, Océane, Geoffrey, Guillaume, Benjamin, Paul, Florian, Camille, Ludovic et Clémentine. Merci pour tous ces moments de rire et de galère, les années de fac resteront inoubliables grâce à vous.

A Lucie et à nos parcours similaires, merci pour ton soutien et ton écoute à chaque fois que j'en ai eu besoin. Finalement, on s'en est sorties.

A Paul, cette merveilleuse rencontre inattendue, à notre amitié naissante malgré mon côté « clinicienne » qui te surprend parfois. Merci, et hâte de te retrouver autour d'un verre.

A Inès, tu as été présente dès notre première journée à Tours et maintenant tu fais partie de notre vie. Merci d'avoir réveillé en moi la fierté de nos origines et l'envie de toujours plus de cuisine orientale. Bisous pleins de zaatar et de harissa !

A ma belle-famille,

Anne et Claude, merci de m'avoir accueillie tout entière dans votre famille. Je m'y suis sentie bien dès le premier jour. Merci pour votre soutien inconditionnel à chacune de mes décisions, merci de m'avoir remonté le moral à chaque fois que j'en ai eu besoin. Votre présence à mes côtés durant tout cet internat m'a réchauffé le cœur, surtout durant le semestre d'hiver le plus difficile de ma vie. Vous êtes pour moi des seconds parents.

A Gaele, ma sœur de cœur, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts, avec toujours de magnifiques cadeaux pour me faire plaisir. A toutes ces soirées à rêver de vacances au soleil, à nos longues discussions. *PS : Mon chat est plus beau que le tien, c'est écrit maintenant !*

A Corinne, Jean Marc, Bernadette, Christian, Sylvie, Nicolas, Alexandre et Sarah, merci de m'avoir accueillie dans votre si belle famille. A bientôt pour de nouveaux événements ensemble.

A ma maman, la personne la plus formidable de ma vie. A l'amour infini avec lequel tu nous a bercé depuis toujours, à tous les sacrifices que tu as faits pour nous. La guerre au Liban t'a privée de tes études, et tu as tout donné pour que l'on réussisse les nôtres. J'espère aujourd'hui pouvoir te rendre fière. Merci pour tout maman, je t'aime plus que tout au monde.

A mon père, merci de m'avoir accompagnée dans ma vie et mes études. Sans toi je ne serai pas là aujourd'hui, jamais je ne l'oublierai.

A mon frère, Fadi, pour ton amour sans limite et sans jugement malgré ta maladie. A notre enfance innocente qui restera à jamais un merveilleux souvenir. Je t'aime et je te promets de toujours être là pour toi.

A ma sœur, Sarah, dont j'admire le courage, dont tu as fait preuve pour assumer tes choix. Je te vois devenir de jour en jour une magnifique femme déterminée. A notre enfance passée à jouer aux chevaux dans le jardin, et à tes précieux conseils de beauté. Je t'aime.

Et enfin à la petite dernière, ma sœur Laure, dont la force et le courage m'ont toujours impressionnée, dès ta plus jeune enfance, pour surmonter tous les obstacles de notre vie. A toi, qui aujourd'hui a choisi la même voie que moi, je te souhaite de vivre les meilleures aventures que te réserve la vie. Je t'aime. *PS : tu verras, c'est plus facile après ! Ou pas...*

A Teta et Jeddo, merci pour votre amour si fort qui traverse la mer pour m'atteindre. Bhebkon min kel albi.

A Karl, mon merveilleux chat, merci de m'avoir accompagné sur chaque repos de garde, obligé de dormir avec moi toute la journée... Et à ta petite sœur, tout juste arrivée, Princesse Karlota.

A Guillaume, mon amour, ma vie. Depuis bientôt 8 ans tu m'accompagnes, il n'y a pas un jour où je ne me suis pas estimée chanceuse. Tu fais de moi une personne meilleure, me donne envie de me surpasser chaque jour, tu sais m'apaiser, et surtout tu m'acceptes telle que je suis avec tous mes défauts. Accepter de danser un rock avec toi au gala de 3^{ème} année a été l'une des plus belles décisions de ma vie, comme celle de t'avoir dit « oui » il y a un an. Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes, je suis impatiente de vivre ma vie de médecin à tes côtés, et encore plus de devenir ta femme. Je t'aime.

Je souhaite également dédier cette thèse à tous mes patients, à leur combat sans relâche contre cette maladie. Une pensée particulière à Clotilde, pour ton courage et ta sagesse qui nous ont impressionnés jusqu'au bout.

Etude de l'efficacité de l'ajout du PERTUZUMAB dans la stratégie de prise en charge néoadjuvante du cancer du sein HER2 surexprimé au CHU de Poitiers

Table des matières

REMERCIEMENTS	9
INTRODUCTION	14
1. Généralités sur le cancer du sein	14
1.1. Epidémiologie	14
1.2. Types histologiques et facteurs pronostiques histo-moléculaires.....	15
2. Le cancer du sein HER 2 surexprimé	16
2.1. Physiopathologie HER2.....	16
2.2. Définition de la surexpression HER2	17
3. Les stratégies thérapeutiques du cancer du sein localisé	19
3.1. Généralités du traitement du cancer du sein localisé.....	19
3.2. Les thérapeutiques anti-HER2.....	20
3.3. La stratégie néo adjuvante du cancer du sein HER2 surexprimé	22
3.4. L'intérêt d'obtenir une réponse complète pathologique dans les cancers du sein Her2 surexprimé.....	23
4. Intérêt de l'ajout du PERTUZUMAB en néoadjuvant	25
5. Modifications de l'expression IHC du cancer du sein HER2 surexprimé après chimiothérapie néoadjuvante.	27
5.1. Expression de HER2 après chimiothérapie néoadjuvante.....	27
5.2. Différentiel Ki67 après chimiothérapie néoadjuvante	27
OBJECTIFS DE L'ETUDE	28
ARTICLE EN FRANÇAIS	29
ANNEXES	46
REFERENCES	48
SERMENT	51

ABREVIATIONS

ADCC : *antibody-dependant cellulaire cytotoxicity*, cytotoxicité dépendante des anticorps
AMM : autorisation de mise sur le marché
ATK: protéine kinase B
ATP : adenosine triphosphate
BRCA : *breast cancer*
CDK 4/6 : *cyclin-dependant kinase 4/6*, kinase dépendante des cyclines 4/6
CHU : centre hospitalier universitaire
DDISH : *dual-color dual-hapten brightfield in situ hybridization*, hybridation in situ à double haptène en fond clair
EC : epirubicine cyclophosphamide
EMA : *european medicines agency*, agence européenne du médicament
FEC : fluorouracile, epirubicine et cyclophosphamide
FDA : *food and drug administration* agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FISH : *fluorescence in situ hybridization* hybridation in situ en fluorescence
GEFPICS : groupe d'étude des facteurs pronostics par immunohistochimie dans le cancer du sein
HAS : haute autorité de santé
RE : récepteurs à l'œstrogène
RCB : *residual cancer burden*
RH : récepteurs hormonaux
RP : récepteurs à la progestérone
HER2 : *human epidermal growth factor receptor*, récepteur au facteur de croissance épidermique
IHC: immunohistochimie
MAPK: *mitogen-activated protein kinases*
mTOR : *mechanistic target of rapamycin*
NST : *non specific type*, type non spécifique
OMS : organisation mondiale de la santé
pCR : *pathological complet response*, réponse pathologique complète
PI3K: *phosphoinositide 3-kinase*
SBR : Scarff Bloom et Richardson
TNM : Tumeur – Ganglion(s) (*Nodes*) – Métastase(s)

INTRODUCTION

1. Généralités sur le cancer du sein

1.1. Epidémiologie

Le cancer du sein représente environ 61 000 nouveaux cas en France en 2023 et environ 12 000 patients en décèdent par an, avec une survie à 5 ans, tous stades confondus de 88%¹. Il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique, puisqu'il représente le premier cancer chez la femme en terme de fréquence devant le cancer colorectal et le poumon, mais également la 1^{ère} cause de décès par cancer chez la femme avec 14% des décès par cancer en 2018².

L'amélioration des stratégies thérapeutiques grâce au développement de nouvelles thérapies a mené à une nette amélioration de la survie globale ces vingt dernières années ainsi qu'à une diminution du risque de rechute loco-régionale et à distance². Cependant, 15 à 20% des patientes vont présenter une récurrence, et développer une maladie métastatique. Par ailleurs, le cancer du sein d'emblée métastatique, ou synchrone, représente 12% des patientes au diagnostic initial, et environ 25% de tous les cancers du sein métastatique¹.

Les principaux facteurs de risque sont :

- Le sexe, 99% des cancers se développent chez la femme
- L'âge, avec un âge médian au diagnostic de 60 ans et 80% des cancers diagnostiqués après 50 ans
- Des facteurs environnementaux comme l'alcool, le tabagisme, et l'obésité
- Des facteurs génétiques chez 5 à 10% des patientes, principalement des mutations des gènes *breast cancer 1 et 2* (BRCA 1 et 2)
- Les antécédents personnels de lésions mammaires, de type carcinome *in situ* ou carcinome invasif
- Les antécédents de radiothérapie thoracique
- Une exposition prolongée aux œstrogènes déterminée comme l'apparition des premières règles précoces, une ménopause tardive et la nulliparité³.

1.2. Types histologiques et facteurs pronostiques histo-moléculaires

Le cancer du sein est une maladie hétérogène dont les 2 types histologiques les plus fréquents sont le carcinome infiltrant de type non spécifique (NST) et le carcinome lobulaire infiltrant, avec respectivement environ 70% et 15% des cancers, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2019⁴. En plus de leur phénotype, les cellules tumorales sont caractérisées par la présence ou l'absence des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone), du récepteur au facteur de croissance épidermique, *Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)* et la valeur du marqueur de prolifération Ki67 dont le pronostic et les stratégies thérapeutiques diffèrent.

Les tumeurs dont les **récepteurs hormonaux**, œstrogène et progestérone, sont **positifs (RH+)**, définies en immunohistochimie (IHC) par au moins 10% de cellules marquées, représentent 70% des cancers du sein. On distingue dans cette catégorie deux profils :

- Le **luminal A** avec forte expression des RH, Ki67 faible inférieur à 15-20%, grade histopronostique Scarff Bloom et Richardson (SBR) bas et absence du récepteur HER2 ;
- Le **luminal B** caractérisé par au moins une caractéristique parmi les suivantes : faible expression des RH, Ki67 élevé supérieur à 15-20%, haut grade SBR et/ou exprimant le récepteur HER2 (*1+, 2+ FISH -*).

En plus de caractériser le sous-type de tumeurs RH+, la valeur de Ki67 permet de déterminer la prise en charge notamment l'indication du test génomique ou d'une chimiothérapie adjuvante.

Les tumeurs surexprimant l'**HER2** sont définies par une hyperexpression en IHC et/ou une amplification en hybridation in situ et représentent 15% des cancers du sein (*détaillé dans le paragraphe 1.2.2*). Enfin, les tumeurs **triples négatives**, représentent 15% des cancers du sein et sont caractérisées par l'absence de marquage en IHC pour les trois récepteurs, souvent peu différenciées et de grade SBR III.

Indépendamment des facteurs cités ci-dessus, la présence d'une mutation somatique sur les gènes BRCA1 et BRCA2 est un marqueur théranostique important dans la prise en charge des cancers du sein, puisqu'elle confère une sensibilité accrue aux sels de platine et aux inhibiteurs d'une poly ADP-ribose polymérase (iPARP). D'autres mutations ou prédispositions sont recherchées dans les gènes p53, PALB2, CDH1, PTEN, STK11 dont le diagnostic peut modifier le bilan initial, la prise en charge et la surveillance.

2. Le cancer du sein HER 2 surexprimé

2.1. Physiopathologie HER2

Après la découverte de la protéine HER2 en 1984, D.J. Slamon démontra le rôle pronostique défavorable de l'HER2 dans les cancers du sein avec amplification du gène codant pour cette protéine en 1987⁵.

La protéine HER2 est un récepteur transmembranaire, codée par le gène *erbB2* et impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire. Elle fait partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase, dont la structure est similaire à celle du récepteur EGFR. Les kinases sont des enzymes capables de catalyser une réaction de phosphorylation, c'est-à-dire, transférer un groupement phosphate sur un résidu tyrosine, provenant d'une adénosine triphosphate (ATP), permettant ainsi l'activation de signaux intracellulaires. D'une manière générale, les récepteurs à tyrosine kinase possèdent 4 domaines formant 3 portions :

- La portion extracellulaire, servant de partie réceptrice au ligand.
- La portion transmembranaire, hydrophobe, permettant de s'ancrer dans la membrane cellulaire.
- La portion intramembranaire, initiateur de la transmission du signal qui permet la phosphorylation des résidus tyrosines.

Le monomère protéique HER2 possède une conformation particulière, ouverte, à la différence des autres récepteurs à activité tyrosine kinase de cette famille. A titre d'exemple, HER3 nécessite la fixation d'un ligand pour passer de la position fermée à ouverte. Cette conformation ouverte permet à la sous-unité de s'homo ou s'hétérodimériser, par exemple dans le cas de HER2 avec HER3, et d'activer son activité tyrosine kinase. L'homodimérisation HER2-HER2 n'a donc pas besoin de ligand pour s'activer et transmettre un signal de prolifération (cf schéma 1). C'est cette caractéristique d'auto-activation sans ligand qui explique l'agressivité des tumeurs HER2 surexprimées et leurs capacités de prolifération. Les voies de signalisation intra-cellulaires principalement activées sont les voies impliquant la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), la protéine kinase B (AKT), le *mechanistic target of rapamycin* (mTOR), et *Mitogen-activated protein kinases* (MAPK).

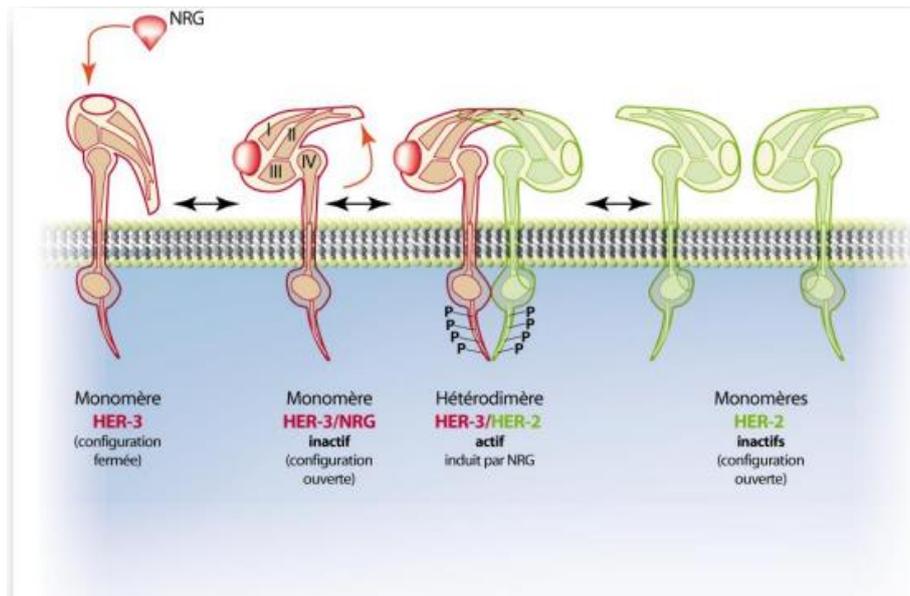


Schéma 1. Dimérisation HER2 et HER3 - D'après « Les cibles membranaires de la cellule tumorale » – Jean Yves BLAY, John Libbey eurotext - 2010.

Il existe 2 mécanismes de modification d'expression de la protéine HER2 dans les cancers du sein entraînant une surexpression : l'hyperexpression, reflet d'une suractivation de la transcription et de la traduction de la protéine HER2 et l'amplification qui correspond à la production de nombreuses copies supplémentaires du gène, ce qui entraîne aussi la surproduction de la protéine HER2.

L'IHC évalue la quantité de protéines HER2 présente à la membrane des cellules tumorales avec des résultats semi quantitatifs de 0 à 3+, alors que l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou l'hybridation in situ à double haptène en fond clair (DDISH) évalue le nombre de copies du gène avec un résultat classé positif ou négatif.

2.2. Définition de la surexpression HER2

La qualification de la surexpression HER2 a fait l'objet d'un consensus international et se base sur les recommandations du Groupe d'étude des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans le cancer du sein (GEFPICS)⁶. Environ 15% des patientes présentant un cancer du sein nouvellement diagnostiqué au stade précoce sont HER2 positif⁷⁻⁸ contre 30% des patientes diagnostiquées à un stade avancé⁹. La surexpression est définie par la présence en IHC (cf. schéma 2a et 2b) :

- D'un marquage membranaire complet et de forte intensité dans plus de 10% des cellules tumorales. Le statut est défini HER2 score +++
- Ou d'un marquage membrane complet modéré ou incomplet basolatéral modéré à intense de > 10% des cellules tumorales, statut défini HER2 score ++ et si l'hybridation in situ retrouve une amplification (au moins 4 copies du gène HER2 ou rapport HER2/centromère $17 \geq 2$).

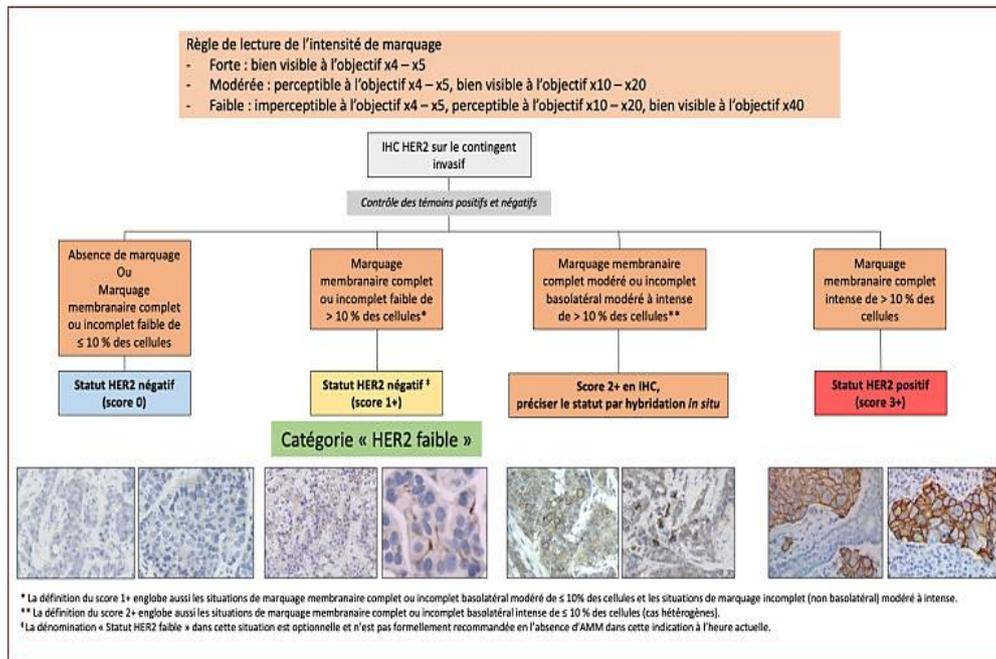


Schéma 2a. Classification immunohistochimique du statut HER2 - D'après les recommandations du Groupe d'étude des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans le cancer du sein (GEFPICS) de 2021

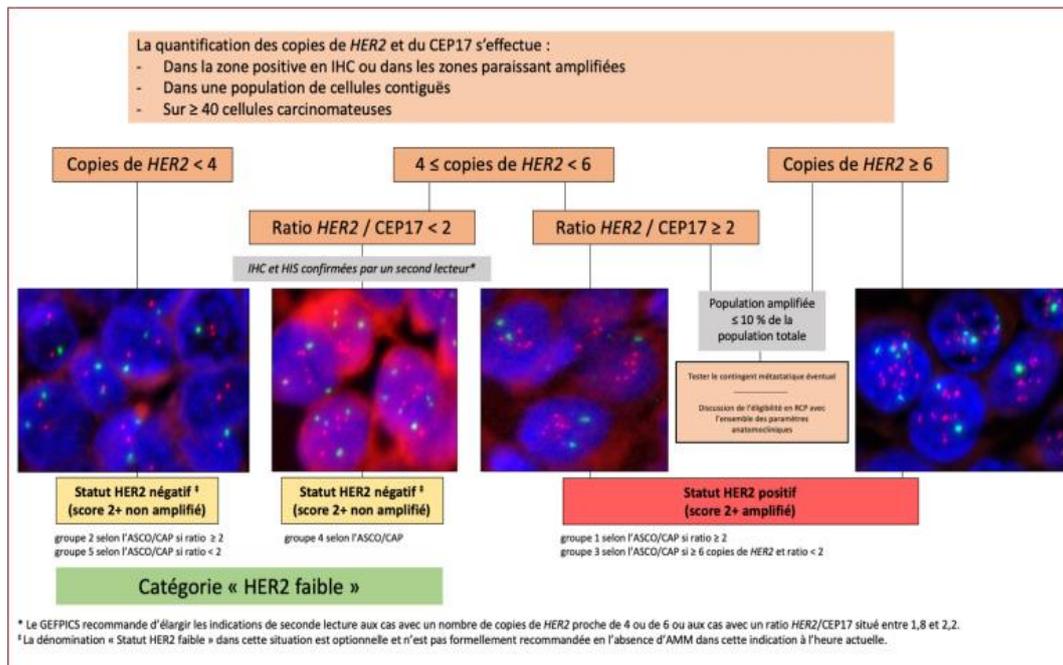


Schéma 2b. Classification moléculaire du statut HER2 - D'après les recommandations du Groupe d'étude des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans le cancer du sein (GEFPICS) de 2021

3. Les stratégies thérapeutiques du cancer du sein localisé

3.1. Généralités du traitement du cancer du sein localisé

La prise en charge du cancer du sein localisé repose sur différentes modalités thérapeutiques comprenant des traitements loco-régionaux, la chirurgie et la radiothérapie, et des traitements systémiques tels que la chimiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées anti-HER2. La stratégie sera alors définie en fonction de différents facteurs pronostiques : caractéristiques anatomo-pathologiques, caractéristiques cliniques mais également les caractéristiques du patient. En France, la classification Tumeur – Ganglion(s) (*Nodes*) – Métastase(s) (TNM) 8^{ème} édition, est utilisée pour définir le stade de la maladie (Annexe 1 et 2).

Les traitements locorégionaux comprennent la chirurgie mammaire partielle ou totale et la technique du ganglion sentinelle permettant, si négatif, l'épargne du curage ganglionnaire morbide pour les tumeurs NO clinique, ainsi que la radiothérapie. La radiothérapie est systématique en post opératoire d'une chirurgie conservatrice et se discute en fonction de plusieurs critères clinico-histologique dans le cadre des mastectomies totales (taille tumorale, atteinte ganglionnaire, quadrant interne, âge de la patiente, grade SBR) avec l'objectif de diminuer le risque de rechute loco-régionale¹⁰. Les schémas thérapeutiques comprenant une chimiothérapie néoadjuvante plutôt qu'adjuvante sont privilégiés, montrant un bénéfice sur la conservation mammaire pour les sous types sensibles à la chimiothérapie¹¹⁻¹².

Lorsque le traitement chirurgical a été réalisé d'emblée, une chimiothérapie adjuvante peut être envisagée, avant radiothérapie, en fonction du risque calculé de rechute et des résultats des tests génomiques pour les tumeurs RH+. Certaines tumeurs de stade I surexprimant l'HER2 ou triple négative ayant bénéficié d'une chirurgie d'emblée peuvent nécessiter la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante également.

Enfin, après la chimiothérapie adjuvante, les patientes RH + reçoivent une hormonothérapie adjuvante adaptée au statut ménopausique et dont la durée peut varier en fonction de l'atteinte initiale notamment ganglionnaire. Les patientes avec tumeur HER2 positif seront traitées avec une thérapie ciblée adjuvante, le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine pendant 9 mois.

Plus récemment, la stratégie adjuvante s'est complexifiée avec les résultats positifs de l'étude OLYMPIA, testant un inhibiteur de PARP, l'olaparib, en adjuvant pendant 1 an chez les patientes HER2-, à haut risque de récurrences et porteuses d'une mutation germinale BRCA1/2¹³. Cette étude a permis d'appréhender la survie sans maladie et la survie globale et les résultats significatifs en survie

sans récurrence des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines 4/6 (CDK4/6) associés à l'hormonothérapie, le ribociclib avec l'étude NATALEE¹⁴ et l'abemaciclib avec l'étude MONARCH-E¹⁵.

3.2. Les thérapeutiques anti-HER2

La découverte de la surexpression d'HER2 comme marqueur pronostique des cancers du sein a mené au développement de thérapies ciblées anti-HER2 qui appartiennent à deux grandes classes thérapeutiques : les anticorps et les inhibiteurs de tyrosines kinases.

3.2.1. Les anticorps

Le **TRASTUZUMAB** est le premier anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 ciblant l'HER2 ayant eu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. En se fixant au domaine extracellulaire du récepteur HER2, il inhibe l'auto-activation du récepteur en empêchant sa cascade protéolytique et ainsi limite la transduction du signal. Par ailleurs, la fixation au trastuzumab permet une activation de la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC, *antibody-dependant cellular cytotoxicity*) qui met en jeu différentes cellules de l'immunité innée et adaptative.

Les premières études ont été réalisées au stade métastatique et ont montré une augmentation significative du taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale¹⁶ dans le cancer du sein HER2 surexprimé. L'étude de Marty *et al.* retrouvait une majoration de la survie globale des patientes HER2 surexprimé au stade métastatique avec une médiane de 31,2 mois dans le groupe docetaxel/trastuzumab versus 22,7 mois dans le groupe contrôle par docetaxel seul ($p = 0.0325$)¹⁷. Plusieurs études ont également évalué le trastuzumab en phase précoce. L'étude NOAH a notamment démontré un bénéfice en survie sans événement après traitement néoadjuvant (rechute, progression ou décès) dans le groupe chimiothérapie plus trastuzumab par rapport au groupe contrôle, chimiothérapie seule, de 51% versus 40% respectivement (HR=0,65, IC95% [0,44 ; 0,96], $p = 0,0275$)¹⁸. Ces études ont permis l'obtention de l'AMM en France en 1^{ère} ligne métastatique en 2005 et au stade néoadjuvant en 2013.

Le **PERTUZUMAB**, est un deuxième anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 ciblant spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire de HER2 dans sa partie extracellulaire, bloquant ainsi les hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille des HER notamment HER3. Cette molécule a été développée pour contrer les résistances au trastuzumab.

Au stade métastatique ou localement récidivant non résécable, l'étude CLEOPATRA a démontré un bénéfice sur la survie sans progression en faveur du groupe pertuzumab avec une médiane de 18.5

mois versus 12.4 dans le groupe contrôle (HR=0,62, IC95% [0,51 ; 0,75], $p < 0,0001$)¹⁹, chez des patients HER2 positifs non préalablement traité pour leur maladie métastatique, conduisant à une AMM au stade métastatique en 2013, en association au trastuzumab et au docetaxel.

3.2.2. *Les conjugués anticorps-médicaments (ADC)*

L'amélioration des techniques de *bio-engineering* a permis dans les années 2010 de coupler les anticorps à des molécules de chimiothérapie, majoritairement des poisons de fuseau ou des inhibiteurs de topoisomérase I.

Le **TRASTUZUMAB EMTANSINE** ou **TDM1**, est la combinaison du trastuzumab et d'une chimiothérapie anti-microtubules, l'emtansine (DM1). Cette conjugaison confère à la chimiothérapie une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, permettant d'augmenter la libération intracellulaire de l'agent cytotoxique directement dans les cellules malignes. L'étude EMILIA a démontré en premier une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 35% (HR=0,650, IC95% : [0,55 ; 0,77], $p < 0,0001$) dans le groupe T-DM1 par rapport au groupe contrôle (lapatinib plus capecitabine) chez des patientes métastatiques en deuxième ligne de traitement²⁰. En phase adjuvante après chimiothérapie néoadjuvante couplée au trastuzumab, l'étude KATHERINE a démontré que le TDM1 était plus efficace que le trastuzumab lorsqu'il existait une maladie résiduelle après chirurgie avec une diminution de 50% de la survie sans maladie invasive (HR=0,50 ; IC95% [0,39 ; 0,64] ; $p < 0,0001$)^{21,22}. Le TDM1 a l'AMM dans les cancers du sein HER2 métastatiques en seconde ligne depuis 2014, puis en adjuvant avec maladie résiduelle depuis 2020.

Plus récemment, le **TRASTUZUMAB DERUXTECAN** ou **T-DxD** a été développé pour augmenter le taux de *payload*, soit le ratio chimiothérapie/anticorps. Il s'agit d'une combinaison de trastuzumab, couplée à une chimiothérapie, le deruxtecan (un dérivé de l'irinotecan).

En 2023, l'étude DESTINY-Breast03 a montré une amélioration très nette de la survie sans progression (HR=0,28 IC95% : [0,22 ; 0,37], $p < 0,000001$)²³ en deuxième ligne de traitement métastatique grâce au T-DxD par rapport au TDM1 avec des médianes de survie globale non atteintes avec le T-DxD laissant espérer une survie prolongée chez ces patients. Depuis février 2024, il peut être prescrit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement anti-Her2 et des essais aux stades précoces, adjuvant et néoadjuvant sont actuellement en cours de recrutement.

L'étude DESTINY-Breast04 a également démontré une diminution du risque de progression ou de décès de 50% chez des patients présentant un cancer du sein métastatique avec statut HER2score 1+

ou 2+ mais FISH négative appelés Her2low, traités par T-DxD, en comparaison à un traitement par chimiothérapie standard²⁴.

3.2.3. *Les inhibiteurs de tyrosine kinase*

Le **LAPATINIB** est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteur EGFR et HER2. Cette molécule est utilisée dans les cancers du sein HER2 surexprimés, en association au trastuzumab, pour leurs mécanismes d'action complémentaire. L'étude de phase III, EGF 104900, a montré une réduction de 27% du risque de progression ou de décès au stade métastatique dans le groupe lapatinib trastuzumab par rapport au groupe lapatinib seul (HR=0.73; IC95% : [0.57 ;0.93], p <0.008)^{25,26}. A noter que le lapatinib seul, n'a pas d'AMM dans le cancer du sein métastatique en monothérapie. Sur ces données, le lapatinib a obtenu une AMM en 2013 chez des patientes lourdement prétraitées, en échec sous trastuzumab et chimiothérapie, en association en trastuzumab en 3^{ème} ligne et plus.

Enfin, le **TUCATINIB** est un inhibiteur sélectif du domaine intracellulaire de la tyrosine kinase des récepteurs HER2. L'étude HER2CLIMB a comparé l'association tucatinib, trastuzumab et capécitabine contre placebo trastuzumab capécitabine. Elle a montré une augmentation significative de la survie sans progression avec une médiane de 7.8 mois contre 5.6 mois dans le groupe placebo (HR = 0.54 ; IC95% [0.42-0.71], p<0.00001), soit un gain de 2.2 mois²⁷. A noter que 47% des patientes présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion, sous-groupe avec une survie sans progression également supérieure avec un gain de 2.2 mois (HR = 0.48 ; IC95% [0.34-0.69], p<0.00001). Sur ces données le tucatinib, associé au trastuzumab et la capécitabine, a obtenu une AMM en 2021, chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2 surexprimé localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins 2 lignes de traitement.

3.3. La stratégie néo adjuvante du cancer du sein HER2 surexprimé

Les objectifs de la stratégie néoadjuvante, malgré l'absence de preuve d'amélioration de la survie globale par rapport à la chimiothérapie adjuvante sont :

- Une augmentation des possibilités de chirurgie conservatrice.
- La caractérisation de la chimio-sensibilité de la tumeur, avec, en cas de réponse histologique complète, un critère fort de non-récidive²⁸ pour les tumeurs HER2 positives.
- Un gain potentiel de survie sans rechute et de survie globale par administration d'un traitement complémentaire en cas de non-réponse complète¹⁰.

Les recommandations actuelles, pour les cancers du sein HER2 surexprimés, proposent la chimiothérapie néoadjuvante pour tout cancer de taille \geq à 2cm et/ou présentant au bilan une atteinte ganglionnaire (clinique, scanographique ou histologique), soit à partir du stade II. Pour les tumeurs entre 1 et 2cm sans atteinte ganglionnaire, de stade I et classées cT1c cN0, se discute la réalisation de la chimiothérapie néoadjuvante au cas par cas, selon les paramètres cliniques, notamment le volume tumeur/volume sein, l'âge, le grade, la chirurgie envisagée. Cette chimiothérapie comporte 3 à 4 cycles à base d'anthracyclines comme l'association épirubicine cyclophosphamide (EC), puis l'association d'un taxane (taxotère ou taxol hebdomadaire) et du trastuzumab. Ce traitement permet d'obtenir un taux de réponse histologique complète, c'est-à-dire une éradication complète de cancer invasif sur pièce opératoire, dans environ 38% des cas, contre 19% en l'absence de thérapie ciblée anti-HER2¹⁸⁻²⁹.

Au décours de la chirurgie, en adjuvant, les patients bénéficieront de l'administration de 9 mois de traitements anti-Her2 en fonction de la maladie résiduelle histologique. Elle est calculée et définie par l'index RCB (*residual cancer burden*) et dichotomise les patientes avec une maladie résiduelle (RCB 1 ; 2 et 3) qui seront traitées par TDM1, de celles en réponse complète (RCB 0) qui auront le trastuzumab.

3.4. L'intérêt d'obtenir une réponse complète pathologique dans les cancers du sein Her2 surexprimé

L'index RCB est un score calculable sur internet basé sur la dimension initiale de la tumeur, le pourcentage de cellules restantes sur le lit tumoral, le pourcentage de carcinome in situ et le nombre de ganglions métastatiques résiduels avec la dimension de la plus grande métastase ganglionnaire³⁰⁻³¹. Il est gradé de 0 à III comme suit :

- RCB 0 : Réponse pathologique complète
- RCB I : Résidu tumoral minime avec bonne réponse à la chimiothérapie
- RCB II : Résidu tumoral modéré avec réponse partielle à la chimiothérapie
- RCB III : Résidu tumoral important avec chimiorésistance.

La réponse pathologique complète (pCR), RCB 0, est un facteur pronostique indépendant des cancers du sein HER2 positif³². Elle correspond à une éradication complète de cancer invasif sur pièce anatomopathologique et l'absence d'atteinte ganglionnaire résiduelle. Elle correspond à la classification ypT0 ou ypTis, ypN0. La réponse histologique est corrélée positivement à l'absence de récurrence locale et métastatique à distance (cf. schéma 3). L'*European medicines agency* (EMA) a récemment proposé d'utiliser la réponse histologique complète comme critère de jugement

principal afin d'accélérer les démarches d'approbation de nouvelles thérapeutiques en néoadjuvant dans certaines circonstances³³⁻³⁴.

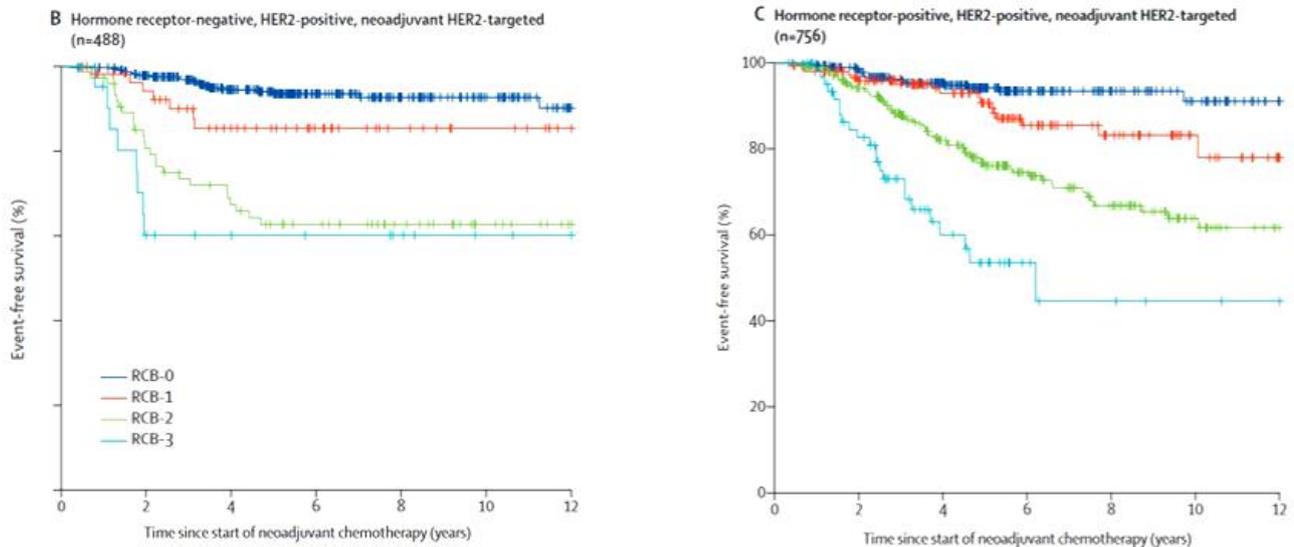


Schéma 3. Valeur pronostique du RCB en fonction du statut RH chez des patients HER2 positifs après traitement néoadjuvant ciblant l'HER2 – Yau et al. – 2022

L'étude de Untch *et al.* a, par exemple, montré une survie globale à 3 ans de 96% chez des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante (epirubicine cyclophosphamide suivi de paclitaxel) plus trastuzumab, en réponse histologique complète, contre 86% chez des patientes présentant un résidu tumoral ($p=0,025$)³⁵. Une autre étude de Yau *et al.* en 2022 retrouvait une relation linéaire entre le RCB et la survie dans progression, avec une nette diminution du taux de rechute entre les RCB 0 et 1, et les RCB 2 et 3, après chimiothérapie néoadjuvante³²(cf. schéma 3).

En reprenant les données de l'étude KATHERINE, ayant démontré une diminution du risque de récurrence de 10 ans et une amélioration de la survie globale de 5% à 7 ans grâce à l'utilisation du TDM1 adjuvant en cas de non-réponse histologique complète, on peut s'apercevoir que certains patients présentent tout de même un taux de rechute élevé. C'est le cas de la moitié du sous-groupe de patients avec une volumineuse atteinte ganglionnaire initiale et après chirurgie, classée N3²¹⁻²². L'ensemble de ces données justifient l'intérêt d'augmenter le taux de pCR chez les patientes présentant un cancer du sein localisé HER2 surexprimé.

4. Intérêt de l'ajout du PERTUZUMAB en néoadjuvant

Dans le but d'augmenter le taux de réponse histologique des patientes, puisque pronostique, de nombreuses études ont associé d'autres anti-Her2 au Trastuzumab (cf tableau 1).

Etude	Phase	Nombre patients	Type de chimiothérapie néoadjuvante	Type de blocage anti-HER2	Taux de pCR
NOAH¹⁸	III	117	ANTHRACYCLINES, TAXANES et CMF*	TRASTUZUMAB	38%
TECHNO³⁵	II	217	EC** puis Taxol	TRASTUZUMAB	39%
NeoALTTO³⁶	III	68	TAXOL	LAPATINIB TRASTUZUMAB	47%
CALGB40601³⁷	III	118	TAXOL	LAPATINIB TRASTUZUMAB	57%
KRISTINE³⁸	III	223	X	TDM1 PERTUZUMAB	44%
		221	DOCETAXEL CARBOPLATINE	TRASTUZUMAB	55%
NeoSphere³⁹	II	107	DOCETAXEL	TRASTUZUMAB PERTUZUMAB	46%
TRAIN 2⁴⁰	III	211	CARBOPLATINE TAXOL	TRASTUZUMAB PERTUZUMAB	68%
		206	FEC*** puis CARBOPLATINE TAXOL	TRASTUZUMAB PERTUZUMAB	67%
BERENICE⁴¹	II	119	EC** dose dense puis TAXOL	TRASTUZUMAB PERTUZUMAB	62%
		198	EC** dose dense puis DOCETAXEL	TRASTUZUMAB PERTUZUMAB	61%
TRYPHAENA⁴²	II	73	FEC concomitant anti- HER2 puis DOCETAXEL	TRASTUZUMAB PERTUZUMAB	61%
		75	FEC puis DOCETAXEL	TRASTUZUMAB PERTUZUMAB	57%
		77	CARBOPLATINE DOCETAXEL	TRASTUZUMAB PERTUZUMAB	66%

*CMF : Cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile

** EC : Epirubicine et cyclophosphamide

***FEC : Fluorouracile, epirubicine et cyclophosphamide

Tableau 1 : Taux de pCR en fonction du type de blocage anti-HER2.

L'étude NEOSPHERE a évalué le bénéfice de l'ajout du pertuzumab à la chimiothérapie néoadjuvante, comprenant docetaxel et trastuzumab (protocole sans anthracyclines). Les résultats

de l'analyse du critère de jugement principal retrouvent un taux de réponse histologique complète au niveau du sein de 45,8% dans le groupe pertuzumab-trastuzumab-docetaxel, versus 29,0% dans le groupe trastuzumab-docetaxel ($p=0,0141$)³⁹. C'est à la suite de ces résultats que la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis et l'*European medicines agency* (EMA) en Europe ont approuvé l'utilisation du pertuzumab en néoadjuvant en 2013 chez les patientes localement avancées, de stade III, présentant une atteinte ganglionnaire N2 et/ou une volumineuse tumeur > 5cm de stade T3 et/ou un sein inflammatoire ou infiltrant de stade T4.

L'étude KRISTINE a émis l'hypothèse qu'il était possible de se passer de la chimiothérapie conventionnelle et de ses effets indésirables, notamment la neutropénie fébrile. A été comparé le TDM 1 associé au pertuzumab, à la chimiothérapie conventionnelle par carboplatine taxol associé au trastuzumab en néoadjuvant. Cette étude retrouvait une diminution du taux de pCR dans le groupe TDM 1 + pertuzumab (44.4 versus 55.7%, $p=0.0016$), avec une diminution de la survie sans événement (notamment une nette progression locorégionale avant chirurgie), sans différence sur la survie sans métastase à 3 ans³⁸. Cette étude a démontré l'importance de la chimiothérapie néoadjuvante associée aux anti-Her2 dans la prise en charge du cancer du sein HER2 positif localisé.

L'étude TRAIN2 s'est interrogée sur le protocole de chimiothérapie à associer au double blocage anti-HER2, et a comparé une chimiothérapie par FEC puis carboplatine taxol associé au double blocage trastuzumab pertuzumab, à une chimiothérapie sans anthracyclines par carboplatine taxol trastuzumab pertuzumab. L'étude ne retrouve pas de différence significative sur le taux de réponse histologique complète, de 67% dans le groupe avec anthracyclines, et 68% dans le groupe sans ($p=0.95$). A noter cependant qu'il a été retrouvé plus de neutropénie grade 3 et ou neutropénie fébrile dans le groupe avec anthracyclines (10% versus 1%, $p=0.0001$)⁴⁰ et que le taux de pCR, RCB 0, est nettement plus important que dans les études primaires avec le trastuzumab seul.

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude de phase III ayant comparé un schéma de polychimiothérapie néoadjuvante avec anthracyclines (type EC) associé au trastuzumab avec le même schéma associé au double blocage par trastuzumab pertuzumab.

Au final, l'association du pertuzumab au trastuzumab permet d'obtenir une meilleure réponse histologique après chimiothérapie néoadjuvante. Toutefois, malgré ces résultats, ce traitement ne bénéficie pas de remboursement en France. En pratique, le pertuzumab doit donc être discuté au cas par cas, en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire en fonction des critères de mauvais pronostic initiaux. A l'heure actuelle, aucune nouvelle étude prospective permettant de réévaluer

l'intérêt du pertuzumab en néoadjuvant, notamment associé à une chimiothérapie à base d'anthracyclines, n'est prévue.

5. Modifications de l'expression IHC du cancer du sein HER2 surexprimé après chimiothérapie néoadjuvante.

5.1. Expression de HER2 après chimiothérapie néoadjuvante

La réalisation d'une nouvelle IHC anti-Her2 n'est, à l'heure actuelle, pas strictement recommandée au niveau international sur la pièce opératoire, puisqu'elle ne conditionne pas l'accès aux traitements anti-Her2 en adjuvant. Pourtant la modification de l'expression de HER2 sur la chirurgie n'est pas rare et pourrait être un nouveau marqueur pronostic.

Plusieurs études se sont intéressées à l'évolution de l'expression de HER2 au stade localisé. L'étude de Mittendorf et *al.* retrouve une perte de 32% d'expression d'HER2, confirmé sur FISH après traitement néoadjuvant sur 25 patientes traitées par fluorouracile, epirubicine et cyclophosphamide (FEC) puis taxol et trastuzumab, avec une survie sans récurrence significativement supérieure dans le groupe avec persistance d'amplification de HER2 (87.5% versus 50%, $p=0.04$)⁴³. Une autre étude publiée en février 2024 par Tarantino P. *et al.*, s'est intéressée à l'évolution de HER2 entre la biopsie et la tumeur résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein. Sur 319 patientes, quasiment 30% ont présenté une modification du statut HER2 (HER2 0 versus *low* versus positif), avec répartition homogène entre perte et gain. Cette équipe a démontré qu'il y a un impact sur la survie sans récurrence à 3 ans chez les patientes initialement HER2 positive avec changement de statut (survie sans récurrence à 3 ans de 71.6% versus 89,6% pour celles qui n'ont pas de changement ; $p = 0.006$), ce qui ne serait pas le cas pour les patientes initialement négatives avec modification de leur statut post chimiothérapie ($p = 0.31$)⁴⁴.

Ces études suggèrent qu'une perte d'expression de HER2, en cas de non-réponse histologique complète, est un facteur de mauvais pronostic et confirme l'importance d'augmenter de taux de pCR après chimiothérapie néoadjuvante.

5.2. Différentiel Ki67 après chimiothérapie néoadjuvante

Le Ki67, protéine nucléaire exprimée durant toutes les phases du cycle cellulaire, à l'exception de la phase G0, est un marqueur de prolifération cellulaire avec rôle pronostic et prédictif dans les cancers du sein⁴⁵. Le pourcentage de cellules Ki67 positives est corrélé à l'agressivité tumorale.

L'évolution du Ki67 entre la biopsie et la chirurgie est mal évalué et pourrait être pronostique lorsque le pourcentage de cellules en cycle, Ki67 positives, diminue.

Yashioka et *al.* ont par exemple évalué l'expression des RH, de l'HER2 et du Ki67, avant et après chimiothérapie chez 64 patientes présentant un cancer du sein localisé HER2 +++, traité par chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines puis taxanes, associé à du trastuzumab. Un taux de Ki67 élevé sur la biopsie était significativement corrélé au taux de pCR dans le sous type luminal B ($p=0.035$), mais pas chez les patientes HER2+. Après chimiothérapie, le taux de Ki67 était significativement corrélé à la survie sans progression en analyse multivariée ($p = 0.005$). Un Ki67 bas (<40%) après traitement néoadjuvant est associé significativement à une augmentation de la survie sans récurrence et survie globale ($p = 0.004$ et $p = 0.0003$ respectivement)⁴⁶. Son évolution après chimiothérapie néoadjuvante apparaît donc comme un autre bon marqueur pronostic

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'ajout du pertuzumab à la chimiothérapie conventionnelle associée au trastuzumab n'est donc pas remboursé malgré de bons résultats sur la réponse histologique dans la littérature.

Nous avons souhaité étudier la population de patientes ayant bénéficié du pertuzumab en néoadjuvant au sein de notre centre, afin d'obtenir des données en vie réelle de son impact pronostic. Notre objectif principal est de comparer le taux de réponse histologique complète des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante et bénéficiant du double blocage et celles traitées avec le trastuzumab seul.

Nous avons également défini plusieurs objectifs secondaires :

- Décrire les caractéristiques cliniques et des modalités de prise en charge des patientes traitées par chimiothérapie et double blocage anti-HER2 en néoadjuvant au CHU de Poitiers
- Etudier la persistance d'expression de HER2 sur pièce opératoire en cas de non-réponse histologique complète
- Etudier le différentiel d'expression du Ki67 entre avant et après chimiothérapie néoadjuvante

Pour répondre à ces objectifs, nous avons effectué une analyse rétrospective de l'ensemble des patients du CHU de Poitiers ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante comprenant du pertuzumab dans la prise en charge d'un carcinome mammaire au stade localisé.

ARTICLE EN FRANÇAIS

Etude de l'efficacité de l'ajout du PERTUZUMAB dans la stratégie de prise en charge néoadjuvante du cancer du sein HER2 surexprimé au CHU de Poitiers

ABSTRACT

Introduction. Plusieurs études ont démontré l'intérêt de l'ajout du pertuzumab, anticorps anti-HER2, à la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein localisé HER2 surexprimé, notamment une majoration du taux de réponse histologique complète (pCR) connue pour être un marqueur pronostique dans cette indication. Par ailleurs, de nouveaux marqueurs pronostiques apparaissent pour les patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante comme la modification du statut HER2 et du Ki67. A l'heure actuelle, aucune étude sur des données de vie réelle n'a encore été publiée en France, puisque le pertuzumab ne bénéficie pas de remboursement dans cette indication. Dans notre étude, nous avons analysé, en vie réelle, l'impact de l'ajout du pertuzumab à la stratégie néoadjuvante des patientes HER2 surexprimées ainsi que la modification de nouveaux marqueurs pronostiques.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique incluant des patientes diagnostiquées d'un cancer du sein HER2 surexprimé, entre janvier 2016 et décembre 2022. L'ensemble des données cliniques et anatomo-pathologiques ont été récupérées grâce aux dossiers médicaux des patients. De nouvelles analyses de l'expression en immunohistochimie de HER2 et du Ki67 ont été effectuées sur les prélèvements lorsqu'ils n'avaient pas été réalisés en routine.

Résultats. 115 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, dont 32 dans un schéma à base de trastuzumab et pertuzumab (T + P) et 83 à base de trastuzumab (T) seul, associés à la chimiothérapie. Les caractéristiques des patients sont partiellement comparables entre nos deux groupes, avec un plus grand nombre de tumeurs à récepteurs hormonaux (RH) positifs et de patients traités par anthracyclines dans le groupe T seul et des patients de stade clinique plus avancé dans le groupe T + P. Le taux de réponse histologique complète, RCB 0, est de 34,4% dans le groupe T + P et de 47% dans le groupe T. Après score de propension, il n'y a pas de différence significative retrouvée, avec un RCB 0 ou 1 à 68% dans le groupe T + P contre 57% dans le groupe T ($p=0.30$). L'analyse multivariée montre une différence significative du statut HER2 pré-thérapeutique, HER2 ++/FISH positive versus HER2 +++, sur la réponse histologique (OR = 0.14 [0.04-0.48], $p=0.0017$, avant score de propension). Soixante-neuf pourcents des patients du groupe trastuzumab pertuzumab ont présenté une diminution d'expression de HER2 (HER2 *low* ou négatif) après traitement néoadjuvant, contre 30% des patients dans le groupe trastuzumab seul. L'analyse du Ki67 pré-thérapeutique montre une tendance à une augmentation de la réponse histologique en présence d'un Ki67 élevé, supérieur à 40%, par rapport à un Ki67 faible, inférieur à 20%, bien qu'il n'y ait pas de différence significative retrouvée.

Conclusion. Dans notre population étudiée en vie réelle, l'ajout du pertuzumab dans la prise en charge néoadjuvante n'apporte pas de bénéfice sur la réponse histologique et semble diminuer l'expression de HER2 en post-opératoire, posant la question de l'adaptation personnalisée du traitement adjuvant. Un Ki67 initial élevé (>40%) apparaît comme un marqueur prédictif de bonne réponse thérapeutique.

INTRODUCTION

Le cancer du sein surexprimant le *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) représente 15% des cancers mammaires diagnostiqués au stade précoce et 30% au stade métastatique¹⁻². La surexpression de HER2 et son rôle pronostique défavorable dans le cancer du sein est démontré depuis 1987³.

La prise en charge du cancer du sein localisé surexprimant HER2 a considérablement évolué ces dernières années grâce à l'apport de nouveaux traitements systémiques anti-HER2, la caractérisation de la chimiosensibilité de la tumeur par la chimiothérapie néoadjuvante et la personnalisation du traitement adjuvant en fonction de la réponse histologique. Le taux de réponse histologique est un facteur pronostique de la survie sans rechute et de la survie globale des cancers du sein HER2 positifs. La survie globale à 3 ans est de 96% chez les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante plus trastuzumab en réponse histologique complète, contre 86% pour les patients présentant un résidu tumoral invasif⁴⁻⁵. La réponse histologique est déterminée sur la chirurgie et calculée selon le *residual cancer burden* (RCB) de 0, réponse histologique complète (pCR) à 3, absence de réponse de la tumeur au traitement néoadjuvant. Dans le cadre des cancers du sein HER2 positifs, la traitement néoadjuvant associe le trastuzumab (T) à une polychimiothérapie à base de taxane et d'anthracycline depuis les résultats de l'étude NOAH⁶⁻⁷. Celle-ci a démontré une diminution du risque de récurrence de 35% dans le bras trastuzumab, taxanes et anthracyclines, versus le même régime sans trastuzumab ainsi qu'une amélioration du taux de réponse histologique complète chez 38% et 19% des patients respectivement.

Dans le but d'augmenter la pCR, de nombreuses équipes ont associé d'autres thérapies ciblées comme le pertuzumab à la chimiothérapie néoadjuvante conventionnelle. L'étude NEOPHERE a démontré le bénéfice de l'ajout du pertuzumab à une chimiothérapie néoadjuvante comprenant docetaxel et trastuzumab sans anthracyclines, avec un taux de pCR de 45,8% dans le groupe docetaxel pertuzumab trastuzumab, versus 29,0% dans le groupe contrôle⁸. Ce bénéfice a été confirmé dans l'étude TRYPHAENA qui compare différentes modalités de chimiothérapie néoadjuvante associée au double blocage trastuzumab pertuzumab (T + P) avec des taux de pCR tumoraux entre 55% et 64%⁹. De même, l'étude TRAIN-2 qui compare des régimes avec et sans anthracyclines mais avec le double blocage confirme ce bénéfice avec des taux de pCR de 67% et 68%¹⁰. Malgré ces résultats prometteurs, l'absence d'étude de phase III randomisée entre T et T + P n'a pas permis le remboursement du pertuzumab dans cette indication en France, en dépit de son autorisation de mise sur le marché.

En parallèle de la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques néoadjuvantes, la recherche de nouveaux marqueurs pronostiques est importante, notamment en cas de non-réponse

complète au traitement néoadjuvant. Certaines études se sont intéressées à la modification de l'expression du statut HER2 comme marqueur pronostique. Tarantino *et al.* ont démontré, sur 319 patientes, que 30% présentaient une modification du statut HER2 (HER2 0 versus *low* versus positif) avec une répartition homogène entre perte et gain. Ils ont également démontré que la perte de la positivité de l'HER2 était un critère pronostique défavorable, avec une survie sans récurrence à 3 ans de 71.6% dans le groupe avec une perte d'expression, versus 89,6% dans le groupe avec persistance d'expression¹¹. La diminution du pourcentage du Ki67 pourrait également être pronostique et serait corrélée à une maladie moins agressive. Yashioka *et al.* ont démontré qu'après chimiothérapie néoadjuvante, un Ki67 bas (<40%) est associé significativement à une augmentation de la survie sans récurrence et de la survie globale¹². Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'impact du double blocage anti-HER2 associé à la chimiothérapie néoadjuvante sur la réponse histologique, en vie réelle, chez des patients présentant un carcinome mammaire localisé HER2 positif ainsi qu'à l'étude de l'impact pronostique de la modification de l'expression en immunohistochimie du HER2 et du Ki67.

MATERIELS ET METHODES

Population et design de l'étude

Cette étude est une étude monocentrique rétrospective s'intéressant à une population de patients ayant reçu, entre janvier 2016 et décembre 2022, un traitement simple blocage par trastuzumab ou double blocage trastuzumab pertuzumab associés à la chimiothérapie néoadjuvante.

Notre population d'intérêt porte sur les patients majeurs, présentant un diagnostic histologique de cancer du sein HER2 positif, +++ ou ++/*fluorescence in situ hybridization* (FISH) positive, au stade localisé, ayant bénéficié d'une prise en charge néoadjuvante. Les patients métastatiques, opérés d'emblée, non suivis dans notre centre ou présentant des données incomplètes ont été exclus. Les données des patients ont été recueillies grâce aux dossiers médicaux institutionnels et au logiciel de chimiothérapie.

Nous avons analysé et recueilli les variables suivantes : l'âge, le statut ménopausique, les antécédents carcinologiques, le tabagisme, la date du diagnostic, la présence ou non d'une mutation génétique, le stade clinique et pathologique selon l'*American Joint Committee on Cancer 2017 v8* (AJCC), le protocole de chimiothérapie administré, la date de dernière nouvelle, la survie sans récurrence, le type histologique, le grade histopronostique Scarff Bloom et Richardson (SBR), le statut hormonal, le statut HER2, le Ki67, la réponse histologique et les données radiologiques.

Le taux de réponse histologique est défini selon l'index RCB en 4 classes, RCB0, RCB1, RCB2 et RCB3¹³⁻¹⁴. La survie sans événement est définie comme le temps entre la chirurgie et la survenue d'un décès, d'une rechute locorégionale ou d'une rechute à distance.

L'ensemble du recueil de données a été approuvé par le comité de recherche du CHU de Poitiers et déclaré conforme à la méthodologie de référence – MR-004 – encadrant les traitements de données à caractère personnel à des fins de recherches sous le numéro d'inscription CHU86-RECH-R2024-03-05. Par ailleurs, cette étude est en cours d'enregistrement sur le Health Data Hub sous le n° de dossier 17076532. Un formulaire d'information et de non-opposition a été écrit et transmis à tous les patients vivants inclus dans cette étude.

Analyses anatomo-pathologiques

Toutes les pièces opératoires n'avaient pas bénéficié d'une immunohistochimie (IHC) complète au moment de la prise en charge. Nous avons donc effectué une nouvelle analyse immunohistochimique de l'expression d'HER2 (clone 4B5, Roche) et du Ki67 (clone 30-9, Roche) en réalisant des coupes de 3 µm sur les blocs tumoraux d'intérêt, déparaffinées et réhydratées avec la solution de conditionnement cellulaire CC1 (Ventana Medical System, Tucson, AZ). Les anticorps primaires ont été incubés pendant 1 heure pour HER2, 16 minutes pour Ki67 et révélés en utilisant

un complexe anticorps secondaire-peroxydase et diaminobenzidine comme chromogène (kit de détection universel DAB UltraView, Roche). Les lames sont ensuite contre-colorées avec de l'hématoxyline, puis contre-colorées avec un agent bleuisant et déshydratées avant le montage des lamelles. Les lames ont été lues sur système automatisé BenchMark (Ventana Medical System, Tucson, AZ) conformément au protocole du service.

Statistiques

Les caractéristiques des patients ont été comparées en utilisant le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables nominales et le test non paramétrique de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Sur l'ensemble des statistiques descriptives, les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et en médianes, et les variables qualitatives sont exprimées en pourcentages ou valeurs absolues.

Le pertuzumab étant une option thérapeutique non remboursée en France, son attribution est majoritairement donnée aux patientes jeunes avec un stade clinique avancé (IIIB, IIIC). Le principal risque étant deux groupes déséquilibrés, nous avons effectué une analyse préalable permettant la réalisation d'un appariement de scores de propension. Ce dernier, défini comme la probabilité de recevoir le traitement à base de pertuzumab, est calculé pour chaque patient avec les covariables identifiées comme significatives (facteurs confondants). Les facteurs confondants retenus comme significatifs sont : le statut des récepteurs hormonaux, le stade clinique et le type de chimiothérapie utilisé. Les taux de réponse histologique selon l'index RCB ont été estimés après appariement par score de propension par la méthode du Chi-2. Le niveau de significativité $p=0.05$ a été utilisé pour les analyses comparatives finales. Nous avons également effectué une analyse univariée et multivariée pour étude des facteurs pouvant améliorer la réponse histologique, en utilisant la régression logistique. L'ensemble des analyses statistiques a été effectué sur le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTAS

Caractéristiques des patients

Entre janvier 2016 et décembre 2022, 115 patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante ont été inclus dans notre étude. Parmi ces patients, 32 ont bénéficié d'un traitement à base de trastuzumab pertuzumab et 83 d'un traitement à base de trastuzumab seul. Sur les 14 patients exclus : 8 patients se sont avérés métastatiques, 3 ont été exclus par manque de données, 2 étant suivis dans un autre centre et le dernier présentant un deuxième cancer actif.

	Groupe trastuzumab pertuzumab (n = 32)	Groupe trastuzumab seul (n = 83)	p
Sexe % (n)			
Hommes	3,13% (1)	0% (0)	
Femmes	96,87% (31)	100% (83)	
Age au diagnostic, med (min-max)	53 (32-76)	54 (28-84)	0.42
Statut RH + % (n)	47% (15)	70% (58)	0.0217
Ménopause % (n)	52% (16)	55% (46)	0.75
Grade % (n)			0.38
1-2	44% (14)	39% (32)	
3	44% (14)	57% (47)	
Données manquantes	12% (4)	5% (4)	
Statut HER2 % (n)			0.32
Score 3+	75% (24)	83% (69)	
Score 2 + puis FISH* +	25% (8)	17% (14)	
Stade clinique \geq IIIb % (n)	56% (18)	17% (14)	<0.0001
Type de chimiothérapie % (n)			<0.0001
Avec anthracyclines**	25% (8)	88% (73)	
Sans anthracyclines***	75% (24)	12% (10)	

* FISH : fluorescence in situ hybridation

** Protocole avec anthracyclines : 3 à 4 cycles d'epirubicine cyclophosphamide suivi de 3 à 4 cycles de taxanes associés à la thérapie ciblée anti-HER2.

*** Protocole sans anthracyclines : 6 cycles de taxanes associés à la thérapie ciblée anti-HER2.

Tableau 1. Caractéristiques des patients.

L'âge médian au diagnostic est de 54 ans [28 - 84 ans]. Un seul homme a été inclus dans l'étude, dans le groupe T + P (cf. tableau 1). Les caractéristiques des patients sont partiellement comparables entre les deux groupes sauf pour le statut des récepteurs hormonaux (RH), le stade clinique et le protocole de chimiothérapie néoadjuvante utilisé. Les patients du groupe trastuzumab seul étaient plus fréquemment RH positifs, soit 70% versus 47%. Les patients ayant bénéficié du double blocage T + P étaient significativement de stade plus avancé (\geq IIIB) et avait reçu moins d'anthracycline, avec 25% des patients versus 88%.

Réponse histologique après traitement néoadjuvant

Le taux de réponse histologique complète, RCB 0, est de 34,4% dans le groupe trastuzumab pertuzumab et de 47% dans le groupe trastuzumab seul (cf. figure 1). Chez les patients dont le protocole de chimiothérapie comprenait des anthracyclines, le taux de pCR est de 37.5% dans le groupe double blocage et près de 47,95% dans le groupe simple blocage. Chez les patients traités

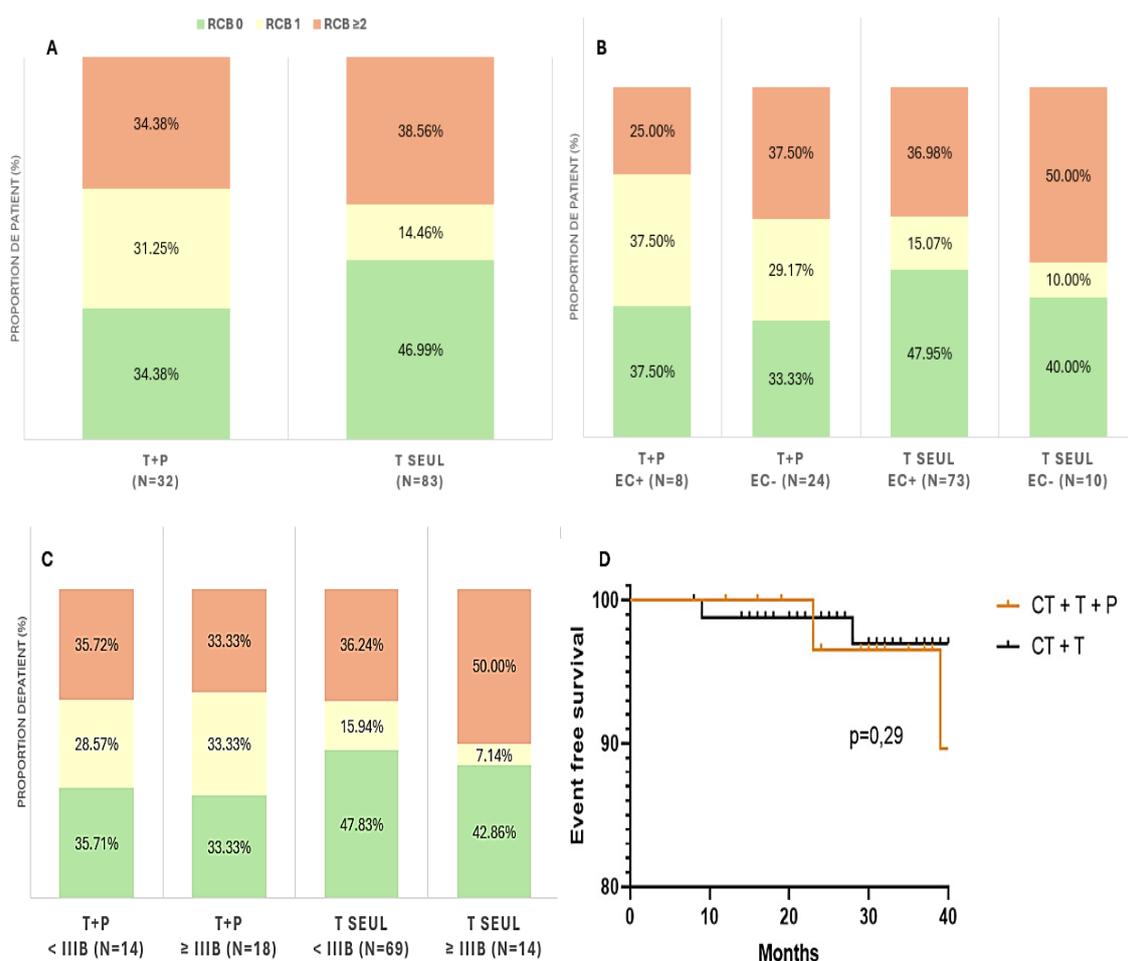


Figure 1. Réponse histologique selon l'index RCB.

A. Réponse histologique dans la population globale. **B.** Réponse histologique selon chimiothérapie néoadjuvante utilisée.

C. Réponse histologique selon stade clinique initial. **D.** Survie sans événement (récidive, décès).

par monochimiothérapie avec ou sans pertuzumab, le taux de pCR est de 33,33% et 40% respectivement. Il n'y a pas de différence de taux de pCR entre les stades < IIIB et ≥ IIIB dans les deux groupes, avec respectivement 35,71% et 33,33% dans le groupe T + P, et 47,83 et 42,86% dans le groupe T seul.

Afin d'augmenter la comparabilité des groupes, nous avons réalisé un score de propension (tableau 2). Il n'y a pas de différence significative en réponse histologique RCB 0 ou 1 entre les groupes, 68% pour T + P à 68%, et 57% pour T seul (p=0.30) après score de propension.

	Tous (n = 115)	T + P (n = 32)	T (n = 83)	p
Avant score de propension				
RCB, %				0.68
0-1	63	66	61	
2-3	37	34	39	
Après score de propension				
RCB, %				0.30
0-1	60	68	57	
2-3	40	32	43	

Tableau 2. Analyse de la réponse histologique complète– Score de propension.

Nous avons également effectué une analyse multivariée afin d'identifier certains facteurs pouvant influencer la réponse histologique (cf. tableau 3). En analyse univariée, avant et après score de propension, les deux seuls marqueurs significativement associés à une moins bonne réponse histologique sont le statut RH positif et le statut HER2++/FISH positive pré-thérapeutique (OR = 2.60 [1.16-5.84], p=0.02 et OR = 0.29 [0.11-0.75], p=0.01 respectivement, après score de propension). En analyse multivariée, seul le statut HER2 ++/FISH positive semble avoir un impact sur la réponse histologique (OR = 0.14 [0.04-0.48], p=0.0017, avant score de propension et à la limite de la significativité après). Le type de chimiothérapie ainsi que l'ajout du pertuzumab ne sont pas corrélés à la réponse histologique dans cette analyse (respectivement OR = 0.47 et OR = 2.67).

	Analyse univariée	Analyse multivariée
Avant score de propension		
Type de blocage (T+P vs T)	1.20 [0.51-2.81], p=0.68	2.67 [0.68-10.49], p=0.89
Age (≤55 ans vs >55 ans)	0.87 [0.41-1.85], p=0.72	0.23 [0.03-1.57], p=0.16
Menopause (oui vs non)	1.19 [0.55-2.57], p=0.65	3.54 [0.53-23.50], p=0.14
Stade (<IIIB vs ≥ IIIB)	1.21 [0.52-2.79], p=0.66	1.60 [0.54-4.77], p=0.19
RH (non vs oui)	2.64 [1.13-6.16], p=0.02	1.46 [0.55-3.92], p=0.40
Grade (1-2 vs 3)	0.73 [0.34-1.60], p=0.44	0.73 [0.30-1.79], p=0.45
Her2 (2 vs 3)	0.11 [0.04-0.34], p=0.0001	0.14 [0.04-0.48], p=0.0017
EC (non vs oui)	0.78 [0.35-1.81], p=0.59	0.47 [0.31-1.70], p=0.25
Après score de propension		
Type de blocage (T+P vs T)	1.62 [0.65-4.01], p=0.30	1.64 [0.57-4.76], p=0.36
Age (≤55 ans vs >55 ans)	0.98 [0.46-2.07], p=0.95	0.33 [0.04-2.73], p=0.30
Menopause (oui vs non)	1.20 [0.56-2.60], p=0.64	2.86 [0.35-23.26], p=0.33
Stade (<IIIB vs ≥ IIIB)	1.65 [0.76-3.59], p=0.21	1.12 [0.41-3.04], p=0.83
RH (non vs oui)	2.60 [1.16-5.84], p=0.02	2.04 [0.78-5.37], p=0.15
Grade (1-2 vs 3)	1.58 [0.72-3.49], p=0.26	1.78 [0.74-4.31], p=0.20
Her2 (2 vs 3)	0.29 [0.11-0.75], p=0.01	0.38 [0.12-1.15], p=0.09
EC (non vs oui)	0.54 [0.25-1.19], p=0.13	0.45 [0.16-1.26], p=0.13

Tableau 3. Facteurs influençant la réponse histologique: RCB 0-1 versus 2-3.

Modification d'expression de HER2 après traitement néoadjuvant

Sur les 65 patients présentant un résidu tumoral invasif après traitement néoadjuvant, le statut HER2 sur pièce opératoire a été déterminé chez 52 patients dont 16 dans le groupe T + P, et 36 dans le groupe T.

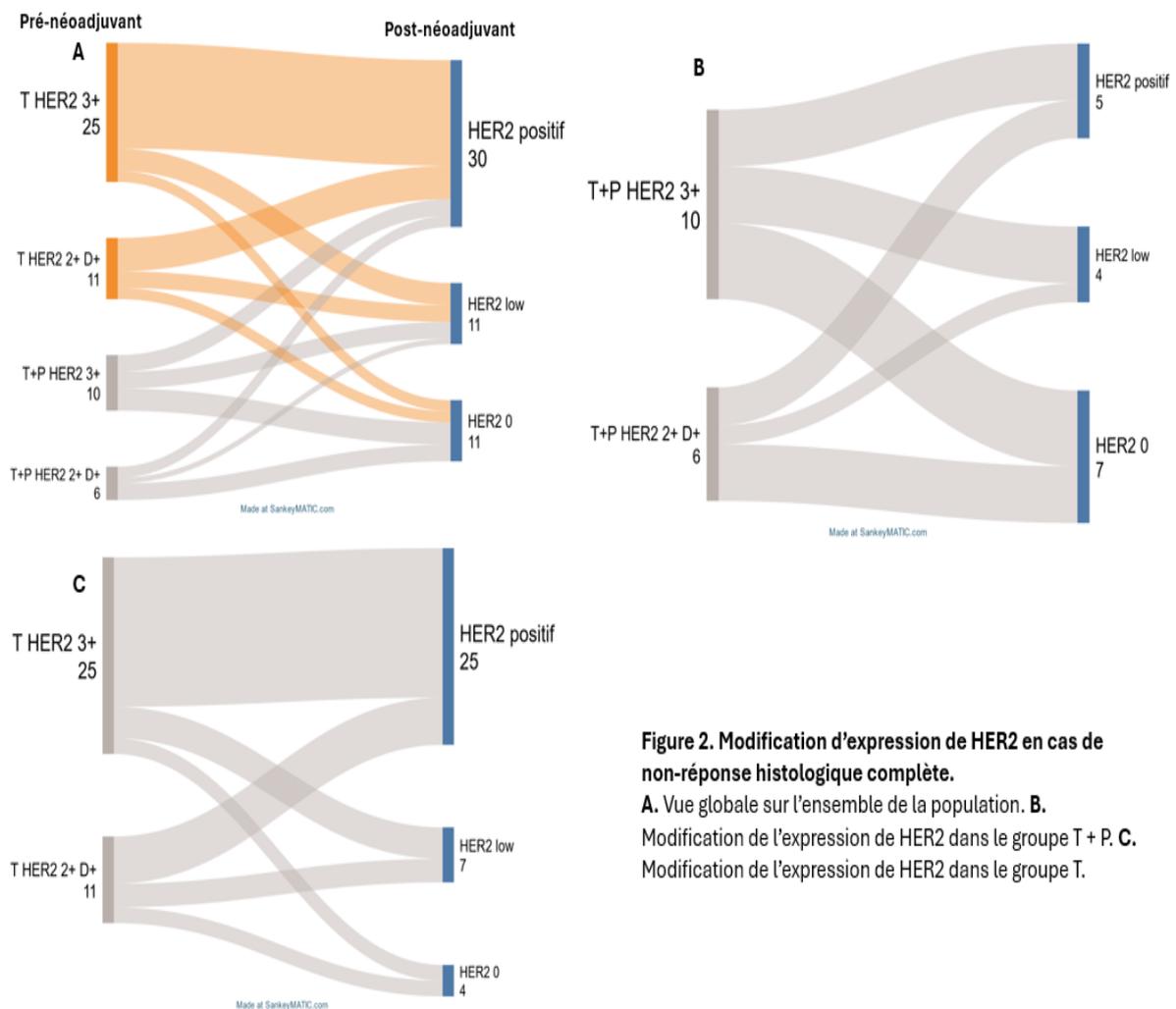
Nous avons identifié chez 68.75% des patients du groupe T + P et 30.05% des patients du groupe T une perte d'expression du statut HER2 passant de surexprimé à *low* ou négatif (cf. tableau 4 et figure 2). Une perte d'expression complète, HER2 score 0, a été retrouvée chez 43.75% des patients T + P et 11.11% dans le groupe T.

	T + P (n = 16)	T (n = 36)	p
Diminution expression HER2* % (n)	68.75% (11)	30.05% (11)	0.009
dont HER2 négatif** (n)	43.75% (7)	11.11% (4)	0.007

*Diminution de l'expression de HER2 : HER2 *low* ou HER2 négatif

** HER2 score 0.

Tableau 4. Diminution d'expression de HER2 en cas de non-réponse histologique complète



Expression de Ki67 avant et après traitement néoadjuvant

Les données concernant le Ki67 avant traitement néoadjuvant sont disponibles et ont été collectées pour 68 patients. Une majorité d'entre eux présentaient un Ki67 élevé, >20%. Sur la population étudiée, on constate que malgré une tendance à une meilleure réponse histologique dans le sous-groupe avec un Ki67 initial > 40%, il n'y a pas de différence significative par rapport à un Ki67 initial < 20% (cf. figure 3). De même avec un coefficient de corrélation de Pearson de -0.18, il n'est pas retrouvé de corrélation entre une augmentation du Ki67 et une meilleure réponse histologique.

Sur les 65 patients présentant un résidu tumoral invasif après traitement néoadjuvant, nous avons pu obtenir l'expression de Ki67 pour 47 patients dont 15 dans le groupe T + P, et 32 dans le groupe T. Le Ki67 après traitement néoadjuvant est majoritairement bas <20% chez plus de 70% des patients. L'étude de la réponse histologique en fonction du Ki67 post opératoire semble montrer une tendance à une moins bonne réponse pathologique, RCB 2 ou 3, en cas de non-décroissance de ce dernier (cf. figure 3), bien qu'il n'y ait pas de différence significative.

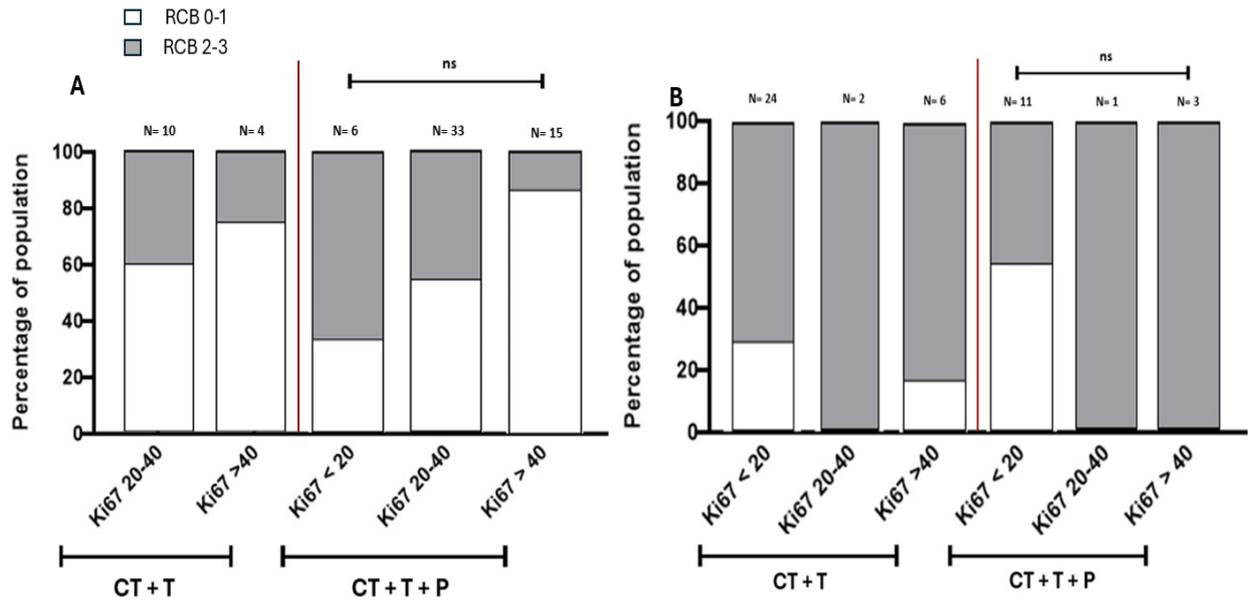


Figure 3. Expression de Ki67 avant et après traitement néoadjuvant.

A. Réponse histologique RCB 0-1 versus RCB 2-3 en fonction du Ki67 pré-thérapeutique sur biopsie.

B. Réponse histologique RCB 1 versus RCB 2-3 en fonction du Ki6 post-thérapeutique sur pièce opératoire.

DISCUSSION

Cette étude est la première à s'intéresser à l'impact du double blocage anti-HER2, couplé à la chimiothérapie néoadjuvante, en vie réelle et au sein de notre institution. Dans cette étude, nous avons montré que le taux de pCR, RCB 0, n'est pas significativement augmenté dans le groupe T + P, par rapport au groupe T. La réponse histologique complète est de 34,4% dans le groupe avec double blocage et de 47% dans le groupe avec simple blocage. Après la réalisation d'un score de propension et d'une analyse multivariée dans notre cohorte, aucune différence en termes de réponse pathologique n'a été constatée entre les deux groupes, avec 68% de RCB 0-1 dans le groupe T + P contre 57% dans le groupe T. Par ailleurs, nous avons démontré que les statuts RH et HER2 initiaux étaient les seuls corrélés à la réponse histologique. Enfin, l'étude des nouveaux marqueurs pronostiques a montré une nette modification de l'expression de HER2 dans le groupe double blocage avec 69% de perte de positivité versus 30% en cas de simple blocage. On constate également une tendance, dans les deux groupes, à une amélioration de la réponse histologique chez les patients présentant un Ki67 élevé avant traitement néoadjuvant.

Le taux de pCR est un marqueur pronostique fort des tumeurs HER2 positives. Dans notre étude, le taux de pCR dans la population traitée par trastuzumab seul est en accord avec les données de littérature. Dans l'étude NOAH étudiant le schéma néoadjuvant composé d'une polychimiothérapie par anthracyclines, taxanes, cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile, en association au trastuzumab, le taux de pCR était de 38%¹⁵. L'étude TECHNO, testant un schéma similaire à nos recommandations françaises, à savoir epirubicine cyclophosphamide suivi d'une taxane associée au trastuzumab, retrouve également un taux de pCR à 39%⁴. Cependant, les résultats de pCR dans notre groupe double blocage T + P apparaît nettement inférieur aux données de la littérature. En effet, l'étude NEOSPHERE retrouve un taux de pCR de 46% après traitement néoadjuvant par docetaxel, trastuzumab et pertuzumab⁸, schéma retrouvé dans plus de 75% de notre population d'étude. Les 25% restant ont bénéficié d'une polychimiothérapie plus complète associant les anthracyclines. L'apport des anthracyclines est démontré dans plusieurs autres études, en augmentant systématiquement la pCR. L'étude TRYPHAENA retrouve 61% de pCR avec la combinaison fluorouracile epirubicine cyclophosphamide (FEC), docetaxel associé au double blocage anti-HER2, et 66% de pCR dans un schéma avec carboplatine, docetaxel et double blocage⁹. L'étude TRAIN 2 retrouve des pCR similaires en utilisant des schémas avec et sans anthracyclines, mais composés d'une polychimiothérapie associée au trastuzumab et pertuzumab : 68 % dans le groupe carboplatine taxol et 67% dans le groupe FEC suivi de carboplatine taxol¹⁰. Cette différence entre notre cohorte T+P et les études peut s'expliquer par le faible effectif de patients inclus, seulement 8

ayant reçu le combo anthracycline puis taxanes, mais également par les différences entre les populations d'études de phase 3 et les données de vie réelle. Aussi, notre groupe ayant reçu le double blocage était majoritairement traité par mono-chimiothérapie, sans anthracyclines faisant tendre la moyenne de pCR vers des résultats sensiblement équivalents à ceux de l'étude NEOSPHERE. Dans notre groupe T + P, 56% des patients présentaient un stade localement avancé ou inflammatoire contre 39% seulement dans l'étude NEOSPHERE, pouvant expliquer un taux de pCR, dans notre cohorte, inférieur aux données de la littérature même si nous ne retrouvons pas d'impact significatif du stade clinique initial sur la réponse pathologique dans notre analyse multivariée.

Malgré une absence de différence significative de la pCR entre nos deux groupes, nous constatons un taux de RCB 0-1 supérieur dans notre groupe T + P, de 68% versus 57% dans notre groupe T, après score de propension. Ce traitement est sans impact significatif sur la réponse histologique en analyse multivariée. En revanche, le statut HER2 initial, HER2 +++ ou HER2 ++/FISH positive, semble impacter sur la réponse histologique. En effet, l'amplification de HER2 peut présenter des profils hétérogènes, soit par prolifération locale de cellules amplifiées parmi des cellules non amplifiées, ou bien de cellules amplifiées et non amplifiées mélangées entre elles. L'impact de cette hétérogénéité est peu connue en pratique clinique, mais pourrait être à l'origine de mécanismes de résistance aux thérapies ciblées, avec conséquences pronostiques¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸. Aussi, nos analyses univariées ont montré que le statut RH positif semble avoir un impact défavorable sur la réponse histologique, bien que non retrouvé dans nos analyses multivariées. Ce résultat est en accord avec la littérature, comme le montrent les études NEOSPHERE et NOAH retrouvant une chimiosensibilité plus importante des tumeurs RH négatives/HER2 positives que les tumeurs RH positives/HER2 positives. Ces résultats associés au faible effectif de patientes traitées par anthracycline dans le bras T + P tendent à démontrer que la polychimiothérapie incluant une anthracycline reste un standard de traitement dans cette indication, d'autant plus dans les situations histologiques de moins bonne chimiosensibilité, comme les maladies RH positive.

En plus de la pCR, nous nous sommes intéressés aux nouveaux biomarqueurs susceptibles d'être pronostiques. Tout d'abord, il est intéressant de constater, dans notre groupe T + P, que l'analyse de HER2 en post opératoire présente, par rapport à la littérature, une nette diminution de son expression. En effet, l'étude de Mittendorf *et al.* identifie une perte d'expression de HER2 dans 32% des cas après chimiothérapie néoadjuvante par anthracycline et taxane associée au trastuzumab. Il en ressort une survie sans récurrence significativement supérieure dans le groupe avec persistance d'expression de HER2 (87.5% versus 50%, $p=0.04$)¹⁹. Les analyses complémentaires de biomarqueurs de l'étude NEOSPHERE ont retrouvé qu'une expression élevée de la protéine HER2

membranaire en pré-thérapeutique est significativement associée à des taux élevés de pCR²⁰. Cette perte d'expression de HER2 pouvant être de pronostic défavorable, sa perte plus importante dans notre étude suggère qu'un traitement par double blocage anti-HER2 serait plus à risque de sélectionner un résidu tumoral résistant aux traitements adjuvants anti-HER2, bien qu'aucune étude ne se soit intéressée à l'adaptation du traitement adjuvant en fonction du statut HER2 sur pièce opératoire. Dans la population analysée de l'étude KATHERINE, qui a démontré le bénéfice du traitement adjuvant par TDM1 en cas de non-pCR en comparaison au trastuzumab, environ 18% des patientes avaient bénéficié d'un double blocage anti-HER2 en néoadjuvant. L'analyse en sous-groupe de ces patientes ne retrouvait pas de bénéfice significatif à l'utilisation du TDM1 en adjuvant (OR 0.54 [0.27-1.06]), alors que ce dernier était retrouvé dans la majorité des sous-groupes étudiés. Le double blocage initial pourrait dès lors annuler le bénéfice de l'intensification par TDM-1 en adjuvant tout en maintenant un taux de pCR identique. De nouveau se pose la question de l'association à une chimiothérapie par anthracycline dans cette indication. La Destiny-Breast-05 (NCT04622319) est une étude²¹ actuellement en cours d'inclusion comparant l'efficacité du trastuzumab deruxtecan au TDM1 en cas de non-réponse histologique complète. Elle pourrait être une alternative chez les patients avec diminution d'expression de HER2, puisque ce traitement a récemment montré son efficacité dans le cancer du sein métastatique HER2 *low*²².

Dans notre population, nous constatons également une tendance à l'augmentation de la pCR lorsque le Ki67 initial est élevé. Ce biomarqueur, décrit comme pronostique, est également associé à une augmentation de la réponse histologique complète dans la littérature²³. Le Ki67 pourrait alors prédire la réponse aux traitements systémiques, avec une chimiosensibilité plus importante lorsque ce marqueur de prolifération est élevé. Ainsi, les tumeurs avec Ki67 bas, moins sensibles à la chimiothérapie, pourraient, dans le cadre de la stratégie thérapeutique, bénéficier de l'ajout du pertuzumab.

Notre étude, bien qu'apportant des données de vie réelle, présente des limites. Il s'agit d'une analyse rétrospective avec une cohorte de faibles effectifs et des groupes déséquilibrés. Les patients du groupe T + P présentaient un stade clinique plus avancé et avaient majoritairement reçu une monochimiothérapie. Ils présentaient également moins de récepteurs hormonaux positifs. Le pertuzumab étant une option thérapeutique non remboursée en France, son attribution ciblant des patients jeunes avec un stade clinique avancé, a pu entraîner un biais de sélection. L'absence d'anthracycline dans le traitement de la majorité de la population T + P peut s'expliquer par le biais de prescription du pertuzumab en France majoritairement délivré dans l'indication du cancer HER2 localement avancé non opérable ou métastatique. De plus, plusieurs blocs tumoraux de pièce

opératoire n'étaient pas disponibles pour réaliser de nouvelles analyses immunohistochimiques, entraînant une perte de données *a posteriori* du statut HER2 et Ki67.

Augmenter la cohorte avec des études multicentriques, tout en améliorant la comparabilité des groupes, permettrait de mieux cibler les populations susceptibles de bénéficier de l'association trastuzumab pertuzumab et celles pour lesquelles maintenir une polychimiothérapie avec anthracyclines présenterait un bénéfice. Comprendre les mécanismes de résistances aux thérapies ciblées anti-HER2 et ses conséquences s'avère être un enjeu pour les années à venir. Récemment, les traitements anti-HER2 se sont considérablement développés, notamment avec l'arrivée des anticorps conjugués couplés à la chimiothérapie, comme le TDM1 et le trastuzumab deruxtecan, lesquels présentent une action ciblée plus précise et plus cytotoxique sur les cellules exprimant HER2. Le problème demeure toutefois en ce qui concerne les cellules résistantes résiduelles : vers quelle adaptation thérapeutique personnalisée s'orienter en fonction de la tumeur résiduelle après traitement néoadjuvant ?

CONCLUSION

En conclusion, l'ajout du pertuzumab dans la prise en charge néoadjuvante ne semble pas apporter de bénéfice sur la réponse histologique sur les données de vie réelle de notre population étudiée. Cependant, le statut HER2 initial ++/FISH+, et la positivité des récepteurs hormonaux semblent impacter défavorablement la réponse histologique. Un Ki67 initial élevé (>40%) apparaît comme un marqueur prédictif de bonne réponse thérapeutique. Toutefois, l'ajout du pertuzumab semble diminuer l'expression de HER2 en post-opératoire, posant la question de l'adaptation personnalisée du traitement adjuvant à la tumeur résiduelle. Une augmentation de la cohorte via une analyse multicentrique pourrait répondre à ces interrogations.

REFERENCES DE L'ARTICLE

1. Wolff, A. C. *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* **131**, 18–43 (2007).
2. Press, M. F. *et al.* Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* **20**, 3095–3105 (2002).
3. Slamon, D. J. *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* **235**, 177–182 (1987).
4. Untch, M. *et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* **29**, 3351–3357 (2011).
5. Yau, C. *et al.* Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol* **23**, 149–160 (2022).
6. Gianni, L. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* **375**, 377–384 (2010).
7. Untch, M. *et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* **29**, 3351–3357 (2011).
8. Gianni, L. *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **13**, 25–32 (2012).
9. Schneeweiss, A. *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* **89**, 27–35 (2018).
10. van Ramshorst, M. S. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **19**, 1630–1640 (2018).
11. Tarantino, P. *et al.* Evolution of HER2 expression between pre-treatment biopsy and residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Cancer* **201**, 113920 (2024).
12. Yoshioka, T. *et al.* Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer* **22**, 185–191 (2015).
13. Symmans, W. F. *et al.* Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* **25**, 4414–4422 (2007).
14. Residual Cancer Burden Calculator.
<https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>.
15. Gianni, L. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* **375**, 377–384 (2010).
16. Hou, Y., Nitta, H. & Li, Z. HER2 Intratumoral Heterogeneity in Breast Cancer, an Evolving Concept. *Cancers (Basel)* **15**, 2664 (2023).

17. Filho, O. M. *et al.* Impact of HER2 Heterogeneity on Treatment Response of Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer: Phase II Neoadjuvant Clinical Trial of T-DM1 Combined with Pertuzumab. *Cancer Discovery* **11**, 2474–2487 (2021).
18. Hanna, W. M. *et al.* HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol* **27**, 4–18 (2014).
19. Mittendorf, E. A. *et al.* Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* **15**, 7381–7388 (2009).
20. Bianchini, G. *et al.* Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* **19**, 16 (2017).
21. Daiichi Sankyo. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Participants With High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622319> (2023).
22. Modi, S. *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* **387**, 9–20 (2022).
23. Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P. M., Hayes, M. M. & Gelmon, K. A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* **11**, 174–183 (2010).

ANNEXES

Annexe I : Stade pTNM 2018 (AJCC)

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome in situ

Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ

Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : tumeur ≤ 2 cm

- T1mic : ≤ 1 mm
- T1a : 1 mm < T ≤ 5 mm
- T1b : 5 mm < T ≤ 1 cm
- T1c : 1 cm < T ≤ 2 cm

T2 : 2 cm < T ≤ 5 cm

T3 : T > 5 cm

T4 : quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux
- T4b : oedème (y compris peau d'orange) et/ou ulcération de la peau du sein, et/ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire : oedème/érythème atteignant au moins 1/3 du sein

GANGLIONS REGIONAUX (N)

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

METASTASES (M)

Mx : Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

ypTNM pour l'évaluation du pTNM réalisé après traitement néoadjuvant

pN(sn) pour les ganglions sentinelles

Annexe II : Stades cliniques/pathologiques AJCC 2017 v8 (American Joint Committee on Cancer)

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1 T2	N1 N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3 T3	N1 N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

REFERENCES

1. Cancer du sein. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>.
2. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>.
3. Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., Denkert, C. & Curigliano, G. Breast cancer. *Lancet* **397**, 1750–1769 (2021).
4. Tan, P. H. *et al.* The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* **77**, 181–185 (2020).
5. Slamon, D. J. *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* **235**, 177–182 (1987).
6. Franchet, C. *et al.* Mise à jour 2021 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France. *Annales de Pathologie* **41**, 507–520 (2021).
7. Wolff, A. C. *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* **131**, 18–43 (2007).
8. © Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2011.
9. Press, M. F. *et al.* Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* **20**, 3095–3105 (2002).
10. Loibl, S. *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* **35**, 159–182 (2024).
11. Gralow, J. R. *et al.* Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* **26**, 814–819 (2008).
12. Fisher, B. *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* **15**, 2483–2493 (1997).
13. Tutt, A. N. J. *et al.* Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* **384**, 2394–2405 (2021).
14. Slamon, D. J. *et al.* Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* **15**, 17588359231178125 (2023).
15. Johnston, S. R. D. *et al.* Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* **38**, 3987–3998 (2020).
16. Slamon, D. J. *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **344**, 783–792 (2001).
17. Marty, M. *et al.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* **23**, 4265–4274 (2005).
18. Gianni, L. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* **375**, 377–384 (2010).
19. Swain, S. M. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* **21**, 519–530 (2020).

20. Diéras, V. *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* **18**, 732–742 (2017).
21. von Minckwitz, G. *et al.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* **380**, 617–628 (2019).
22. Mamounas, E. P. *et al.* Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol* **32**, 1005–1014 (2021).
23. Hurvitz, S. A. *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* **401**, 105–117 (2023).
24. Modi, S. *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* **387**, 9–20 (2022).
25. Blackwell, K. L. *et al.* Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **28**, 1124–1130 (2010).
26. Blackwell, K. L. *et al.* Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* **30**, 2585–2592 (2012).
27. Curigliano, G. *et al.* Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol* **33**, 321–329 (2022).
28. Mauri, D., Pavlidis, N. & Ioannidis, J. P. A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* **97**, 188–194 (2005).
29. Untch, M. *et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* **29**, 3351–3357 (2011).
30. Symmans, W. F. *et al.* Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* **25**, 4414–4422 (2007).
31. Residual Cancer Burden Calculator.
<https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>.
32. Yau, C. *et al.* Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol* **23**, 149–160 (2022).
33. Research, C. for D. E. and. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pathological-complete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-use> (2020).
34. Fisher, B. *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* **16**, 2672–2685 (1998).
35. Untch, M. *et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* **29**, 3351–3357 (2011).
36. de Azambuja, E. *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* **15**, 1137–1146 (2014).

37. Fernandez-Martinez, A. *et al.* Survival, Pathologic Response, and Genomics in CALGB 40601 (Alliance), a Neoadjuvant Phase III Trial of Paclitaxel-Trastuzumab With or Without Lapatinib in HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* **38**, 4184–4193 (2020).
38. Hurvitz, S. A. *et al.* Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol* **37**, 2206–2216 (2019).
39. Gianni, L. *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **13**, 25–32 (2012).
40. van Ramshorst, M. S. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **19**, 1630–1640 (2018).
41. Swain, S. M. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* **29**, 646–653 (2018).
42. Schneeweiss, A. *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* **89**, 27–35 (2018).
43. Mittendorf, E. A. *et al.* Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* **15**, 7381–7388 (2009).
44. Tarantino, P. *et al.* Evolution of HER2 expression between pre-treatment biopsy and residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Cancer* **201**, 113920 (2024).
45. Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P. M., Hayes, M. M. & Gelmon, K. A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* **11**, 174–183 (2010).
46. Yoshioka, T. *et al.* Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer* **22**, 185–191 (2015).



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction. Plusieurs études ont démontré l'intérêt de l'ajout du pertuzumab, anticorps anti-HER2, à la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein localisé HER2 surexprimé, notamment une majoration du taux de réponse histologique complète (pCR) connue pour être un marqueur pronostique dans cette indication. Par ailleurs, de nouveaux marqueurs pronostiques apparaissent pour les patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante comme la modification du statut HER2 et du Ki67. A l'heure actuelle, aucune étude sur des données de vie réelle n'a encore été publiée en France, puisque le pertuzumab ne bénéficie pas de remboursement dans cette indication. Dans notre étude, nous avons analysé, en vie réelle, l'impact de l'ajout du pertuzumab à la stratégie néoadjuvante des patientes HER2 surexprimées ainsi que la modification de nouveaux marqueurs pronostiques.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique incluant des patientes diagnostiquées d'un cancer du sein HER2 surexprimé, entre janvier 2016 et décembre 2022. L'ensemble des données cliniques et anatomo-pathologiques ont été récupérées grâce aux dossiers médicaux des patients. De nouvelles analyses de l'expression en immunohistochimie de HER2 et du Ki67 ont été effectuées sur les prélèvements lorsqu'ils n'avaient pas été réalisés en routine.

Résultats. 115 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, dont 32 dans un schéma à base de trastuzumab et pertuzumab (T + P) et 83 à base de trastuzumab (T) seul, associés à la chimiothérapie. Les caractéristiques des patients sont partiellement comparables entre nos deux groupes, avec un plus grand nombre de tumeurs à récepteurs hormonaux (RH) positifs et de patients traités par anthracyclines dans le groupe T seul et des patients de stade clinique plus avancé dans le groupe T + P. Le taux de réponse histologique complète, RCB 0, est de 34,4% dans le groupe T + P et de 47% dans le groupe T. Après score de propension, il n'y a pas de différence significative retrouvée, avec un RCB 0 ou 1 à 68% dans le groupe T + P contre 57% dans le groupe T ($p=0.30$). L'analyse multivariée montre une différence significative du statut HER2 pré-thérapeutique, HER2 ++/FISH positive versus HER2 +++, sur la réponse histologique (OR = 0.14 [0.04-0.48], $p=0.0017$, avant score de propension). Soixante-neuf pourcents des patients du groupe trastuzumab pertuzumab ont présenté une diminution d'expression de HER2 (HER2 *low* ou négatif) après traitement néoadjuvant, contre 30% des patients dans le groupe trastuzumab seul. L'analyse du Ki67 pré-thérapeutique montre une tendance à une augmentation de la réponse histologique en présence d'un Ki67 élevé, supérieur à 40%, par rapport à un Ki67 faible, inférieur à 20%, bien qu'il n'y ait pas de différence significative retrouvée.

Conclusion. Dans notre population étudiée en vie réelle, l'ajout du pertuzumab dans la prise en charge néoadjuvante n'apporte pas de bénéfice sur la réponse histologique et semble diminuer l'expression de HER2 en post-opératoire, posant la question de l'adaptation personnalisée du traitement adjuvant. Un Ki67 initial élevé (>40%) apparaît comme un marqueur prédictif de bonne réponse thérapeutique.