

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2020

N° : 05

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention DES Oncologie option Oncologie Médicale

PAR

Hugo, Gérard, Alwin HERRSCHER

Né le 16 août 1991 à Colmar

Étude de l'association de fulvestrant et palbociclib chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, récepteurs hormonaux positifs, HER-2 négatif, lourdement pré-traités

Président du jury : Professeur Jean-Emmanuel KURTZ

Directeur de thèse : Professeur Thierry PETIT



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésio- logie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obsté- trique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

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

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

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

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

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
HERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02
 BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KIRN André (Virologie) / 01.09.99
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96

Légende des adresses :

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

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

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

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

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

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

Remerciements

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel KURTZ

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je veux aussi vous remercier pour les conseils que vous m'avez donnés et pour l'attention que vous avez portée à mon parcours.

Monsieur le Professeur Thierry PETIT

Je vous remercie pour la patience et la bienveillance avec laquelle vous avez encadré l'élaboration de ce travail. J'ai beaucoup appris à votre contact et je suis heureux d'avoir bénéficié de votre enseignement.

Monsieur le Professeur Georges NOEL

Vous avez élargi ma vision de l'oncologie. J'ai particulièrement apprécié travailler à votre contact et profiter de vos connaissances. Je suis heureux que vous ayez accepté de participer au jury de cette soutenance.

Monsieur le Docteur Martin DEMARCHI

Je vous remercie de participer au jury de cette thèse. Je reconnais dans votre pratique clinique la façon dont j'aimerais exercer la médecine. J'éprouve beaucoup de plaisir à travailler avec vous et je suis heureux de pouvoir bénéficier de votre expérience.

Monsieur le Docteur Jean-Marc LIMACHER

C'est dans votre service que j'ai découvert l'oncologie médicale et c'est grâce à mon passage chez vous que j'ai choisi cette spécialité. Vous exercez la médecine avec humanité et j'espère m'être orienté sur le chemin que vous m'avez montré. Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury.

A ma famille, mes amis, mes collègues

Benoit, tu me supportes depuis mon externat et je pense que la tâche n'a pas été facile... Heureusement que tu es là pour apaiser mes angoisses redondantes, m'orienter et me prodiguer tes précieux conseils que j'ai évidemment toujours suivis...

Maman, Papa, Lulu, vous m'avez soutenu et encouragé tout au long du chemin. Je sens que vous êtes fiers et ça me rend très heureux. J'espère que vous continuerez de l'être. Merci de m'avoir tant aidé et surtout dans les moments difficiles.

Mamy, Papy, merci pour le syndrome de Guillain-Barré et la bilharziose ! Merci pour votre soutien et votre intérêt de chaque instant.

Merci à ma belle-famille pour vos encouragements, Richard, Camille et Sylvain. Impeccable !

Salomé, mon amoureuse depuis tant d'années. Merci à Nadine et Christophe de m'avoir offert votre amitié, votre hospitalité et la main de votre fille.

Baptiste Michard, tes conseils en matière de recherche clinique sont, je pense, exemplaires. C'est ce qu'on peut appeler de la rigueur scientifique poussée à l'extrême ! Je regrette que tu n'aies pas pu me transmettre ta science de l'échocardiographie.

Merci Camille de me tolérer si souvent chez toi.

Philippe et Mathilde, j'ai tellement aimé mon internat avec vous. Je suis heureux de vous avoir près de moi et de continuer de partager ces bons moments avec vous.

Vincent, merci d'avoir préservé ma vue jusqu'à la rédaction de ces lignes. Merci aussi à Benjamin et Cynthia, Fred et Catherine.

Alexandre, je pense que les visites en décapotable sur des rythmes endiablés ont largement contribué à ma formation.

Camille, j'espère que notre projet de cabinet commun tient toujours !

Valère, c'est grâce à toi que j'ai choisi l'oncologie. Tu m'as appris la médecine en pratique au tout début et tu m'as donné envie de faire aussi bien que toi. Je m'efforce d'y arriver mais tu as mis la barre haut.

Agathe, Véro, Lucile, Jonathan et Laura, quel plaisir de travailler ensemble. J'espère que l'occasion se reproduira.

Merci à l'équipe de réanimation médicale de l'hôpital de Hautepierre. J'ai passé un excellent semestre avec vous.

En particulier, merci M. Schneider et bisou à Max, j'espère que vous trouverez ces pages bien usinées.

Merci à l'équipe paramédicale du service d'oncologie de l'hôpital Pasteur. Vous m'avez beaucoup appris.

Merci à toute l'équipe d'oncologie de la clinique Sainte-Anne qui avez accueilli votre premier interne. J'ai adoré mes 6 mois chez vous ! L'encadrement et les conditions de travail que vous m'avez donnés ont été incroyables

Table des matières

I. Introduction	18
A. Les cancers du sein hormono-sensibles	18
1. Définition	18
2. Physiopathologie	20
a) Les œstrogènes et cycle cellulaire	20
b) Les cyclin-dépendent kinases et le cycle cellulaire	22
c) Résistance à l'hormonothérapie	22
B. Modalités de l'hormonothérapie	23
1. Les anti-œstrogènes	24
2. Les inhibiteurs de l'aromatase	24
3. Modulateurs de l'hormonothérapie	25
a) Les inhibiteurs de mTOR	25
b) Les inhibiteurs de CDK 4/6	25
c) Les inhibiteurs de PI3K	25
C. Efficacité de l'hormonothérapie	26
1. Hormonothérapie de première ligne métastatique	26
2. Modulateurs de l'hormonothérapie en première ligne métastatique	27
a) Les inhibiteurs de mTOR	27
b) Les inhibiteurs de CDK 4/6	28
3. Hormonothérapie de 2 ^e ligne métastatique	33
4. Modulateurs de l'hormonothérapie en 2 ^e ligne métastatique	34
a) Les inhibiteurs de mTOR	34
b) Les inhibiteurs de CDK 4/6	35
c) Les inhibiteurs de PI3K	36
D. Toxicités des modulateurs de l'hormonothérapie	39
1. Toxicité des inhibiteurs de mTOR	39
2. Toxicité des inhibiteurs de CDK 4/6	39
3. Toxicités des inhibiteurs de PI3K	40
II. Étude	41
A. Contexte	41
B. Matériel et méthodes	42
C. Résultats	43
D. Présentation de l'article	51
III. Discussion	59
A. Comparaison aux études analogues	59
B. Limites de l'étude	64
1. Caractère rétrospectif	64
2. Puissance de l'étude	64
3. Métastases osseuses exclusives	65
4. Exposition préalable à l'everolimus	66
IV. Conclusions	67
V. Références	69
VI. Liste des abréviations	77

I. Introduction

A. Les cancers du sein hormono-sensibles

1. Définition

Les adénocarcinomes mammaires sont principalement définis selon leur aspect microscopique en carcinomes canauxaires ou carcinomes lobulaires. Il existe également d'autres sous-types histologiques moins fréquents. Cette classification morphologique est complétée par les caractéristiques immunohistochimiques que sont l'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone et l'existence d'une amplification de l'oncogène HER-2 ainsi que l'index mitotique dont le marqueur Ki67 est le reflet. Ces éléments représentent des facteurs pronostiques et thérapeutiques indépendants mais qui permettent, lorsqu'ils sont examinés de manière intégrative de définir une classification intrinsèque en identifiant quatre sous-groupes. Ces sous-groupes sont actuellement reconnus et désignés comme luminal A, luminal B, HER-2 amplifié et basal-like(1). Les cancers du sein hormono-sensibles correspondent aux sous-groupes luminal A et luminal B en fonction du niveau d'expression des éléments suscités. Le tableau 1 détaille les différents sous-groupes.

Les cancers du sein hormono-sensibles sont répartis entre les sous-groupes lumineux A et B.

Tableau 1 : classification moléculaire des cancers du sein

Luminal A	Luminal B (HER-2 négatif)	Luminal B (HER-2 positif)	HER-2 amplifié (non luminal)	Basal-like
RO + Et tous : <ul style="list-style-type: none"> • RP+ • Ki67 bas • HER-2 – • Risque de récurrence faible d’après des tests d’expression génique 	RO + HER-2 - Et au moins un : <ul style="list-style-type: none"> • RP faible • Ki67 élevé • Risque de récurrence élevé d’après des tests d’expression génique 	RO + HER-2 + Et : <ul style="list-style-type: none"> • RP indifférent • Ki67 indifférent 	RH – Et HER-2 +	RH – Et HER-2 -

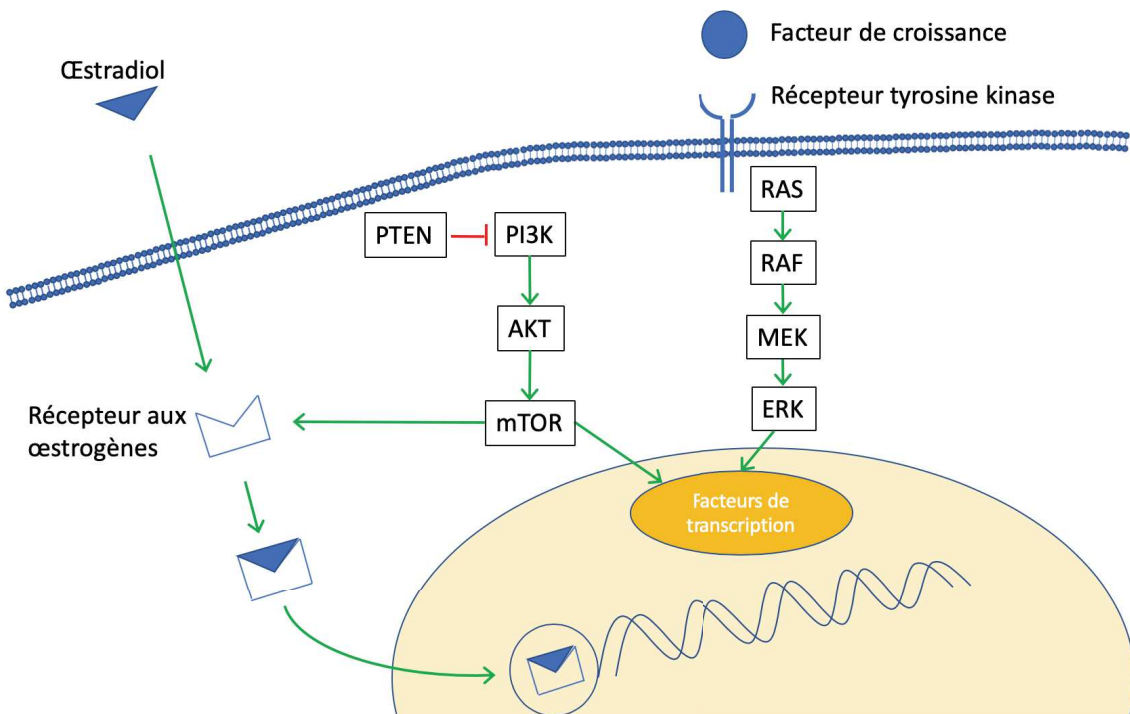
2. Physiopathologie

a) *Les œstrogènes et cycle cellulaire*

Lorsque l'œstradiol circulant pénètre dans la cellule, il trouve son récepteur nucléaire dans le cytosol. Ce récepteur est présent sous deux formes nommées alpha et bêta(2). Une fois l'hormone fixée sur le récepteur, le complexe hormone-récepteur pénètre dans le noyau et se fixe à l'ADN pour activer la machinerie transcriptionnelle et engager la cellule dans le cycle cellulaire(3). D'autres voies de signalisation sont impliquées dans la prolifération cellulaire telles que la voie des MAP kinases ou la voie PI3K/AKT/mTOR. En situation physiologique, il existe un rétrocontrôle de ces voies les unes entre elles qui permet la régulation de la prolifération cellulaire(3).

Dans les cancers du sein hormono-sensibles, le récepteur des œstrogènes couplé à son hormone active la prolifération cellulaire en agissant en tant que facteur de transcription sur l'ADN(4). Ce récepteur peut également être activé sans avoir lié son ligand par des voies alternes, notamment la voie PI3K/AKT/mTOR où la protéine mTOR phosphoryle le récepteur et lui permet de se transloquer dans le noyau où il joue son rôle de facteur transcriptionnel(4). Dans les cancers du sein hormono-dépendant, la voie PI3K/AKT/mTOR est classiquement influencée par des mutations activatrices qui peuvent entraîner une phosphorylation du récepteur aux œstrogène et donc son activation même en l'absence du ligand(4). La figure 1 montre les interactions entre les voies de signalisation.

Figure 1 : voies de signalisations intracellulaires



b) Les cyclin-dependent kinases et le cycle cellulaire

Les CDK sont des sérines-thréonines kinases dont l'activité de phosphorylation est activée par le couplage de ces enzymes à leur cycline spécifique(5). Le couple cycline-CDK forme une unité enzymatique dont l'activité de phosphorylation permet la progression dans le cycle cellulaire et finalement la prolifération cellulaire. Les CDK sont activées par des signaux mitogènes en amont et leur activation permet à la cellule de s'engager dans le cycle cellulaire(6). En situation physiologique, la cellule reçoit des signaux mitogènes de son environnement qui entraînent l'activation des différentes cascades de signalisation intracellulaire comme les MAP kinases par exemple. L'activation de ces cascades permet l'entrée de la cellule dans le cycle cellulaire en passant de la phase G1 à la phase S(6). Les CDK 4 et 6 jouent un rôle prépondérant dans l'entrée dans le cycle cellulaire et leur activation est conditionnée par leur liaison avec les cyclines D(6). Les CDK 4 et 6 une fois activées entraînent la phosphorylation de la protéine RB dont la forme non phosphorylée retient le facteur de transcription E2F(7). Une fois phosphorylée, la protéine RB relâche E2F qui peut exercer son activité transcriptionnelle et permettre à la cellule de s'engager dans le cycle cellulaire.

c) Résistance à l'hormonothérapie

On distingue deux types de résistance à l'hormonothérapie : la résistance primaire ou intrinsèque et la résistance secondaire ou acquise.

Le mécanisme en lien avec la résistance primaire est l'absence de forme alpha du récepteur des œstrogènes dans la cellule tumorale. C'est cette forme alpha du récepteur œstrogénique qui est responsable de la majorité des effets des œstrogènes dans les cellules normales et les cellules tumorales(2). La surexpression de co-activateurs du récepteur des œstrogènes (AIB1

notamment) ou la sous-expression de co-répresseurs de ce récepteur (NCoR par exemple) est également l'un des mécanismes identifiés dans la résistance primaire à l'hormonothérapie(8). L'activation des voies de signalisations parallèles est également l'un des mécanismes de l'hormono-résistance. Parmi les voies principalement impliquées, la voie PI3K/AKT/mTOR, impliquée dans la survie cellulaire et dans l'apoptose est dérégulée et responsable de résistance à l'hormonothérapie(8). Cette voie a de nombreuses interactions avec la voie de signalisation du récepteur œstrogénique et l'inhibition du récepteur des œstrogènes conduit à une régulation positive de la voie PI3K/AKT/mTOR. Il apparaît notamment des mutations inhibitrices des inhibiteurs de cette voie, comme PTEN ou bien l'hyperactivation/hyperexpression d'agonistes de cette voie comme AKT(2,8).

La dérégulation de l'interaction entre cycline D1 et CDK 4 et 6 ou l'amplification de ces protéines font également partie des mécanismes de l'oncogenèse(6)(9). Ce mécanisme oncogénique est particulièrement impliqué dans la physiopathologie des cancers du sein(10). Dans les cancers du sein hormonosensible, l'altération de la protéine RB est un phénomène tardif. Il en résulte que cette protéine continue d'exercer son rôle suppresseur de tumeur. Par conséquent, il est justifié d'inhiber le complexe cycline D-CDK4/6 qui phosphoryle RB, pour maintenir ce verrou anti-prolifératif(11).

B. Modalités de l'hormonothérapie

Le traitement hormonal du cancer du sein a pour but d'empêcher l'activation du récepteur des œstrogènes et par conséquent sa translocation dans le noyau et son action en tant que facteur de transcription. Plusieurs classes médicamenteuses sont utilisées.

1. Les anti-œstrogènes

Ces médicaments sont également nommés modulateurs spécifiques du récepteur des œstrogènes (specific estrogen receptor modulators). Le chef de file de cette classe est le tamoxifène. Cette molécule a été découverte dans les années 1970(12). Cette classe médicamenteuse est dite modulatrice des récepteurs aux œstrogènes car elle peut à la fois activer ou inhiber ce récepteur. La molécule se fixe au récepteur œstrogénique et, en fonction de la présence de co-activateurs ou de co-inhibiteurs spécifiques du tissu, active ou inhibe le récepteur(12). Ainsi, les SERM inhibent le récepteur aux œstrogènes dans le tissu mammaire mais l'activent dans la muqueuse endométriale. Dans les tumeurs du sein hormono-sensibles, le tamoxifène permet d'inhiber le récepteur œstrogénique et donc la prolifération cellulaire. Le tamoxifène est donc un ago-antagoniste partiel du récepteur œstrogénique.

Le fulvestrant appartient également à cette classe médicamenteuse mais, au lieu de moduler sélectivement le récepteurs aux œstrogènes, il entraîne la destruction du récepteur après s'y être fixé(13).

2. Les inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est une enzyme ubiquitaire qui permet l'aromatation des androgènes et leur transformation en œstrogènes(14). Chez la femme ménopausée, cette enzyme est la source principale de production œstrogénique. En inhibant l'aromatase, la production œstrogénique se tarit et le récepteur aux œstrogènes n'est plus activé par son ligand. On distingue les IA non stéroïdiens que sont l'anastrozole et le letrozole, et les IA stéroïdiens comme l'exemestane(14).

3. Modulateurs de l'hormonothérapie

a) *Les inhibiteurs de mTOR*

Plusieurs drogues sont disponibles dans cette classe médicamenteuse comme le sirolimus, le temsirolimus et l'everolimus(15) mais seul l'everolimus est utilisé en France pour le traitement du cancer du sein métastatique en association à l'hormonothérapie. Cette drogue vient se fixer et inhiber spécifiquement la protéine mTOR qui fait partie de la voie PI3K/AKT/mTOR. Cette voie de signalisation participe à l'hormonorésistance des cancers du sein. L'inhibition de mTOR permet d'inhiber cette voie et de restaurer la sensibilité à l'hormonothérapie(15).

b) *Les inhibiteurs de CDK 4/6*

Le palbociclib, le ribociclib et l'abemaciclib font partie de cette classe. Ils empêchent la progression dans le cycle cellulaire et notamment le passage de la phase G1 à la phase S en inhibant les CDK 4 et 6. Ces protéines inactivées ne peuvent plus phosphoryler la protéine RB qui retient alors le facteur de transcription E2F, nécessaire à l'entrée en phase S et donc à la prolifération cellulaire(16).

c) *Les inhibiteurs de PI3K*

Le bulparlisib, le taselisib et l'apelisib appartiennent à cette classe thérapeutique. Ils inhibent spécifiquement la protéine PI3K qui intervient dans la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR(17). Cette voie de signalisation communique étroitement avec la cascade de signalisation sous la dépendance du récepteur des œstrogène et constitue un mécanisme de résistance à l'hormonothérapie. L'apelisib est un inhibiteur spécifique de l'isoforme alpha de PI3K qui est hyperactivée dans les mutations activatrices du gène *PI3KCA*. Cette drogue a montré son activité chez les patientes traitées pour un cancer du sein métastatique hormonosensible en association avec l'hormonothérapie et qui présentaient une mutation activatrice du gène *PI3KCA*(17).

C. Efficacité de l'hormonothérapie

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique hormonosensible, le traitement de première intention est l'hormonothérapie en l'absence de crise viscérale. La crise viscérale est définie par un dysfonctionnement viscéral grave, symptomatique, avec répercussion biologique, reflétant une progression tumorale rapide. Une telle situation impose l'utilisation d'un traitement cytotoxique(18).

En première ligne métastatique, il n'y a pas de différence en survie globale entre les patientes traitées par hormonothérapie ou par chimiothérapie(19).

1. Hormonothérapie de première ligne métastatique

Le tamoxifène était la première hormonothérapie utilisée dans les cancers du sein métastatiques. La découverte de cette drogue date des années 1970(12). Ce traitement en première ligne métastatique offre une survie sans progression médiane estimée aux alentours de 6 mois dans les différentes études. La découverte des inhibiteurs de l'aromatase est plus récente. Ces molécules ont été comparées au tamoxifène chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique en première ligne de traitement.

L'anastrozole a été comparé au tamoxifène dans une étude de phase III impliquant 353 patientes en première ligne métastatique. Cette étude révélait une amélioration de la survie sans progression, sans modification de la survie globale(20).

Le letrozole était également comparé au tamoxifène dans une étude de plus grande envergure, de phase III, impliquant 916 patientes. Dans cette étude, la survie sans progression était également meilleure dans le groupe letrozole, atteignant 9,6 mois versus 6,0 mois pour le

tamoxifène ($p < 0,0001$)(21). Il existait une différence non significative en survie globale en faveur de l'inhibiteur de l'aromatase(21).

L'exemestane a été comparé au tamoxifène en première ligne métastatique des adénocarcinome mammaires hormonosensibles dans une large étude de phase III, multicentrique. Cette étude impliquait 371 patientes sur 79 sites différents qui recevaient en ouvert l'exemestane ou le tamoxifène(22). Cette étude révélait une efficacité similaire de l'exemestane et du tamoxifène en termes de survie avec un profil de tolérance acceptable pour les deux molécules.

En 2016, l'étude FALCON comparait l'efficacité du fulvestrant par rapport à l'anastrozole chez des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible métastatique, naïves de tout traitement(23). Dans cette étude de phase III multicentrique élaborée en double aveugle, 462 patientes étaient incluses et recevaient soit le fulvestrant, soit l'anastrozole. La survie sans progression médiane était significativement plus longue de 3 mois chez les patientes traitées par fulvestrant(23).

2. Modulateurs de l'hormonothérapie en première ligne métastatique

a) Les inhibiteurs de mTOR

En première ligne métastatique, une étude randomisée de phase III a comparé l'association de letrozole + temsirolimus versus letrozole + placebo(24). Les 1112 patientes incluses étaient atteintes d'un cancer du sein métastatique, hormonosensible, HER-2 négatif. Cette étude a été interrompue précocement pour futilité à la deuxième analyse intermédiaire, ne révélant pas d'avantage dans le bras expérimental(24).

b) *Les inhibiteurs de CDK 4/6*

Depuis leur autorisation de mise sur le marché, les inhibiteurs de CDK 4/6 font partie de la stratégie de première ligne métastatique des cancers du sein hormonosensibles et confèrent un avantage en survie sans progression mais également en survie globale en comparaison au tamoxifène et aux inhibiteurs de l'aromatase.

L'association de palbociclib et de letrozole a montré sa supériorité par rapport au letrozole seul dans l'essai PALOMA-2. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée en 2 : 1 letrozole + palbociclib versus letrozole + placebo, en double aveugle, multicentrique, internationale incluant 666 patientes ayant un cancer du sein inopérable ou métastatique hormonosensible HER-2 négatif et non pré-traitées en phase métastatique(25). Cette étude révèle un avantage en SSP en faveur du bras recevant le palbociclib qui atteint 24,8 mois (IC 95% ; 22,1 mois – non atteint) versus 14,5 mois (IC 95% ; 12,9 – 17,1 mois) dans le bras contrôle. Il en résulte un hazard ratio en faveur du bras palbociclib à 0,58 (IC 95 % 0,46 – 0,72 ; $p < 0,001$)(25). Une analyse ultérieure des données de PALOMA-2 avec un suivi médian de 37,6 mois (37,2 – 38,0 mois) confirme le bénéfice en survie sans progression du palbociclib associé au letrozole versus letrozole seul avec respectivement 27,6 mois (IC 95% ; 22,4 – 30,3) versus 14,5 mois (IC 95% ; 12,3 – 17,1), HR = 0.563 (IC 95% ; 0,461 – 0,687 ; $p < 0.0001$)(26).

MONALEESA-2 est le premier essai de phase III qui compare l'association ribociclib + letrozole versus placebo + letrozole chez 668 patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible HER-2 négatif non préalablement traitées(27). L'administration du ribociclib, comme le palbociclib, se fait par voie orale durant 3 semaines avec une pause d'une semaine. Cette étude a révélé un avantage en survie sans progression en faveur de l'association ribociclib + letrozole versus letrozole seul. Après un suivi médian de 15,3 mois, il était observé une

médiane de survie sans progression de 14,7 mois (IC 95% ; 13,0 – 16,5) dans le groupe letrozole seul tandis que la médiane de survie sans progression n'était pas atteinte dans le groupe ribociclib + letrozole (IC 95% ; 19,3 – non atteint). Ces résultats initiaux ont été publiés en 2016 et une mise à jour est parue en 2018 qui confirme l'avantage en survie sans progression(28). La durée médiane de suivi était alors de 24,6 mois avec une médiane de survie sans progression de 16,0 mois (IC 95% ; 13,4 – 18,2) dans le groupe letrozole seul versus 25,3 mois (IC 95 % ; 23,0 – 30,3) dans le groupe ribociclib + letrozole(28). Le taux de réponse objective était également supérieur dans le bras ribociclib que dans le bras contrôle atteignant 42,5% versus 22,7% respectivement ($p < 0,01$)(28). Les données de survie globale sont encore immatures dans cette étude.

MONALEESA-3 évaluait l'efficacité du ribociclib. Il s'agit d'une étude randomisée de phase III qui compare l'association de ribociclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible métastatique HER-2 négatif, naïves de tout traitement métastatique ou ayant eu au maximum une ligne de traitement préalable(29). L'étude a inclus 726 patientes dont la moitié n'avait jamais été pré-traitée et l'autre moitié avait reçu jusqu'à une ligne de traitement préalable. Avec une durée médiane de suivi de 15,8 (0,9 – 27,4) mois pour le bras ribociclib et de 12,0 (0,9 – 25,9) mois pour le bras placebo, on observe un avantage en survie sans progression en faveur du bras ribociclib qui atteint une médiane de 20,5 mois (IC 95% ; 18,5 – 23,5) versus 12,8 mois (IC 95% ; 10,9 – 16,3) pour le bras placebo correspondant à un hazard ratio de 0.593 (IC 95%, 0,480 - 0,732; $p = 0,001$) en faveur du bras ribociclib(29). Les données de survie globale ont été présentées à l'ESMO 2019. Après un suivi médian de 39,4 mois, la survie globale médiane n'était pas atteinte dans le bras ribociclib alors qu'elle était de 40 mois dans le bras contrôle, ce qui correspond à un hazard ratio de 0,724 (IC 95% ; 0,568 – 0,924 ; $p = 0,04$) en faveur du bras ribociclib(30).

MONALEESA-7 est un essai thérapeutique de phase III randomisant en double aveugle des patientes pré ou péri-ménopausées atteintes d'un cancer du sein inopérable ou métastatique hormonosensible et HER-2 négatif en deux bras comparant d'un côté le ribociclib + tamoxifène ou anti-aromatase non stéroïdien associé à une suppression ovarienne versus placebo + tamoxifène ou anti-aromatase non stéroïdien associé à une suppression ovarienne(31,32). Les patientes ne devaient pas avoir été pré-traitées par hormonothérapie en situation métastatique et pouvaient avoir reçu jusqu'à une ligne de chimiothérapie en contexte métastatique pour être éligibles. Après un suivi médian de 19,2 mois (IQR 16,2 – 23,2), la survie sans progression médiane atteignait 23,8 mois (IC 95% ; 19,2 – NA) dans le groupe ribociclib versus 13,0 mois (IC 95% ; 11,0 – 16,4) dans le groupe placebo ce qui correspond à un hazard ratio de 0,55 (IC 95 % ; 0,44 – 0,69 ; p = 0,0001) en faveur du ribociclib(31). Le taux de réponse objective était de 41% dans le groupe ribociclib versus 30% dans le groupe placebo(31).

Concernant la survie globale, après un suivi médian de 34,6 mois, la médiane de survie globale n'était pas atteinte pour le bras ribociclib et était de 40,9 mois (IC 95% ; 37,8 – NA) dans le groupe placebo(32) ce qui correspond à un hazard ratio à 0,71 (IC 95% ; 0,54 – 0,95) en faveur du ribociclib.

L'abemaciclib est le 3^e inhibiteur de CDK 4/6 actuellement disponible. Ce dernier inhibiteur de CDK 4/6 est administré de manière biquotidienne, en continu. MONARCH-3 est une étude randomisée de phase III randomisant des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible HER-2 négatif inopérable ou métastatique et qui n'avaient jamais été pré-traitées. Un total de 493 patientes étaient randomisées en 2 :1 pour recevoir abemaciclib + inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien versus placebo + inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien(33). Dans la première publication, le suivi médian de cette étude était de 17,8 mois.

La médiane de survie sans progression n'est alors pas atteinte dans le bras abemaciclib alors qu'elle est de 14,7 mois dans le bras placebo ce qui correspond à un hazard ratio de 0,54 (IC 95% ; 0,41 – 0,72 ; $p = 0,000021$)(33). Le taux de réponse objective dans le bras abemaciclib est de 48,2% (IC 95% ; 42,8 – 53,6) et de 34,5% (IC 95% ; 27,1 – 41,8) dans le bras placebo ce qui correspond à une différence statistiquement significative ($p = 0,002$)(33). Une mise à jour des données permet de mettre en évidence une survie sans progression médiane de 28,18 mois pour le bras abemaciclib versus 14,76 mois pour le bras placebo après un suivi médian de 26,73 mois(34). Il en résulte un hazard ration en faveur du bras abemaciclib de 0,540 (IC 95% ; 0,418 – 0,698 ; $p = 0,000002$)(34). Les données de survie globale ne sont pas matures dans cette étude.

Le tableau 2 présente l'efficacité des inhibiteurs de CDK 4/6 en première ligne métastatique.

Tableau 2 : Efficacité des inhibiteurs de CDK 4/6 en première ligne métastatique

Inhibiteur de CDK 4/6	Palbociclib	Ribociclib			Abemaciclib
Étude	PALOMA-2 (25,26)	MONALEESA-2 (27,28)	MONALEESA-3 (29)	MONALEESA-7 (31,32)	MONARCH-3 (33,34)
Ligne de traitement	1 ^{ère} ligne	1 ^{ère} ligne	1 ^{ère} ou 2 ^e ligne	1 ^{ère} ligne	1 ^{ère} ligne
Schéma	Letrozole + palbociclib vs Letrozole + placebo	Letrozole + ribociclib vs Letrozole + placebo	Fulvestrant + ribociclib vs Fulvestrant + placebo	Hormonothérapie et suppression ovarienne + ribociclib vs Hormonothérapie et suppression ovarienne + placebo	Anti-aromatase non stéroïdien + abemaciclib vs Anti-aromatase non stéroïdien + placebo
Survie sans progression	24,8 mois vs 14,5 mois	25,3 mois vs 14,7 mois	20,5 mois vs 12,8 mois	23,8 mois vs 13,0 mois	28,18 mois vs 14,76 mois

3. Hormonothérapie de 2^e ligne métastatique

Après un traitement de première ligne par tamoxifène, une première étude de phase III datant de 1998 a montré que l'administration quotidienne de 2,5 mg de letrozole offrait une survie sans progression médiane de 5,6 mois(35).

Lorsque les patientes étaient traitées par un inhibiteur de l'aromatase en première ligne métastatique, l'étude EFECT montre chez 693 patientes que le fulvestrant comme l'exemestane, sont efficaces en 2^e ligne et confèrent tous les deux une survie sans progression médiane de 3,7 mois(36).

L'étude SoFEA était une étude de phase III qui incluait 723 patientes atteinte d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, hormonosensible, HER-2 négatif en progression après une première ligne d'inhibiteur de l'aromatase. Les patientes étaient randomisées en 3 groupes qui administraient soit fulvestrant + anastrozole, soit fulvestrant + placebo soit exemestane en monothérapie(37). La survie sans progression des patientes traitées par anastrozole + fulvestrant était de 4,4 mois (IC 95% ; 3,4 – 5,4) et de 4,8 mois (IC 95% ; 3,6 – 5,5) dans le groupe fulvestrant + placebo. La survie sans progression dans le groupe exemestane était de 3,4 mois (IC 95% ; 3,0 – 4,6)(37). Cette étude a permis de placer le fulvestrant en traitement de deuxième ligne métastatique après échec d'une première ligne par inhibiteur de l'aromatase.

Le letrozole a également été comparé à l'acétate de mégestrol chez 602 patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible, HER-2 négatif, en évolution métastatique après une première ligne d'hormonothérapie en phase métastatique ou en évolution métastatique pendant l'hormonothérapie adjuvante(38). Cette étude ne révèle pas de différence significative en

termes de survie sans progression du letrozole en comparaison à l'acétate de mégestrol mais un meilleur profil de tolérance de l'inhibiteur de l'aromatase(38).

4. Modulateurs de l'hormonothérapie en 2^e ligne métastatique

a) Les inhibiteurs de mTOR

Parmi les inhibiteurs de mTOR, l'everolimus a l'AMM en 2^e ligne métastatique en association avec l'exemestane. L'étude BOLERO-2 évaluait l'association d'everolimus et d'exemestane versus exemestane monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible, HER-2 négatif en progression après une première ligne de traitement(39). Au total, 724 patientes étaient randomisées. La survie sans progression médiane était de 6,9 mois dans le bras everolimus + exemestane versus 2,8 mois dans le bras exemestane seul. Il en résulte un hazard ratio de 0,43 (IC 95% ; 0,35 – 0,54 ; $p < 0,0001$) en faveur du bras traité par exemestane(39).

Une étude de phase II randomisée incluant 111 patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible, HER-2 négatif, en progression métastatique après une première ligne comportant des inhibiteurs de l'aromatase comparait l'association de tamoxifène + everolimus versus tamoxifène monothérapie(40). La survie sans progression était de 8,6 mois dans le bras traité par la bithérapie versus 4,5 mois dans le bras tamoxifène seul, ce qui correspond à un hazard ratio à 0,45 (IC 95% ; 0,36 – 0,81). Ces résultats n'ont pas été confirmés par un essai de phase III(40).

Une autre étude de phase II randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo comparait l'association de fulvestrant + everolimus versus fulvestrant + placebo chez 131 patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible, HER-2 négatif en progression après une première ligne de traitement par inhibiteurs de l'aromatase en phase métastatique(41). L'ajout

d'everolimus se traduisait une fois encore par une amélioration de la survie sans progression qui atteignait 10,3 mois (IC 95 % ; 7,6 – 13,8) dans le groupe expérimental versus 5,1 mois (3,0 – 8,0) dans le bras contrôle(41).

b) Les inhibiteurs de CDK 4/6

L'efficacité du palbociclib a été établie d'après l'étude PALOMA-3. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III randomisant en 2 : 1 dans un bras palbociclib + fulvestrant versus fulvestrant + placebo, 521 patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible HER-2 négatif et ayant progressé sous hormonothérapie(42). Après un suivi médian de 8,9 mois (8,7 – 9,2), on observait un avantage en SSP en faveur du bras expérimental atteignant une médiane de 9,5 mois (IC 95 % ; 9,2 – 11,0 mois) versus 4,6 mois (IC 95% ; 3,5 – 5,6 mois) pour le bras contrôle, HR 0,46 (IC 95% 0,36 – 0,49 ; $p < 0,0001$)(42).

Les données de survie globale de PALOMA-3 sont parues en 2018(43). Après un suivi médian de 44,8 mois, on observe une médiane de survie globale à 34,9 mois (IC 95% ; 28,8 – 40,0) dans le bras palbociclib – fulvestrant versus 28,0 mois (IC 95% ; 23,6 – 34,6) dans le bras fulvestrant – placebo ce qui correspond à un hazard ratio de 0,81 (IC 95% ; 0,64 – 1,03 ; $p = 0,09$) en faveur de l'ajout du palbociclib(43). Le taux de survie à 3 ans est estimé à 50% (IC 95% ; 44 – 55%) dans le bras contenant le palbociclib versus 41% (IC 95 % ; 33 – 48%) dans le bras fulvestrant seul. Une analyse en sous-groupe a été réalisée qui comparait les patientes atteintes de métastases viscérales versus celles atteintes de métastases osseuses exclusives. Dans les deux groupes, l'association de palbociclib au fulvestrant confère un avantage non statistiquement significatif en survie globale en faveur de l'administration de palbociclib. La survie globale est meilleure pour les patientes atteintes de métastases osseuses exclusives traitées par palbociclib et atteint 46,9 mois (IC 95% ; 39,3 – non atteint) versus 27,6 mois (IC 95% ; 24,4 – 31,2) pour les patientes atteintes de métastases viscérales et traitées par palbociclib également

correspondant à un hazard ratio à 0,81 (IC 95% ; 0,64 – 1,03) n'atteignant pas la significativité statistique(43).

L'efficacité du ribociclib en 2^e ligne a été montrée par l'étude MONALEESA-3 qui est décrite dans les pages précédentes.

Enfin, l'abemaciclib est évalué dans l'étude MONARCH-2. Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle de phase III incluant 669 femmes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible HER-2 négatif inopérable ou métastatique et ayant déjà progressé sous hormonothérapie(44). Les patientes étaient randomisées en deux groupes selon un ratio 2 :1 pour recevoir l'abemaciclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant. Dans cette étude, la durée médiane de suivi était de 19,5 mois. On observe alors une survie sans progression de 16,4 mois dans le bras abemaciclib versus 9,3 mois dans le bras placebo correspondant à un hazard ratio à 0,553 (IC 95% ; 0,449 – 0,681 ; $p < 0,001$) en faveur de l'abemaciclib(44). Le taux de réponse objective est également supérieur dans le bras abemaciclib avec 35,2% (IC 95% ; 30,8 – 39,6) versus 16,1% (IC 95% ; 11,3 – 21,0) dans le groupe placebo(44). Les données de survie globale issues de MONARCH-2 révèlent un avantage significatif en survie globale des patientes traitées par abemaciclib atteignant 46,7 mois dans le bras expérimental versus 37,3 mois dans le bras contrôle et un hazard ratio à 0,757 (CI 95% ; 0,606 – 0,945; $p = 0.0137$)(45).

c) *Les inhibiteurs de PI3K*

Le seul inhibiteur de PI3K actuellement disponible pour le traitement du cancer du sein est l'alpelisib. Son efficacité a été démontrée par l'étude SOLAR-1(17). Il s'agit également d'une étude de phase III randomisée, qui compare l'association d'alpelisib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant. Les 572 patientes incluses étaient atteintes d'un cancer du sein

métastatique, hormonosensible, HER-2 négatif, en progression après une première ligne d'hormonothérapie. Parmi l'ensemble des patientes de la cohorte, 341 patientes étaient atteintes d'un cancer porteur d'une mutation *PIK3CA*. Après un suivi médian de 20 mois, la survie sans progression médiane dans le groupe porteur de la mutation *PIK3CA* était de 11,0 mois (IC 95% ; 7,5 – 14,5) chez les patientes traitées par alpelisib + fulvestrant versus 5,7 mois (IC 95% ; 3,7 – 7,4) dans le bras placebo, ce qui correspond à un hazard ratio à 0,65 (IC 95% ; 0,50 – 0,85)(17). Dans le groupe non porteur de la mutation, la survie sans progression médiane était de 7,4 mois (IC 95% ; 5,4 – 9,3) dans le groupe traité par alpelisib versus 5,6 mois (IC 95% ; 3,9 – 9,1) dans le groupe placebo ce qui correspond à un hazard ratio à 0,85 (IC 95% ; 0,58 – 1,25)(17).

Sur la base de ces données, l'alpelisib a obtenu son AMM en association au fulvestrant chez les patientes traitées en 2^e ligne métastatique d'un cancer du sein hormonosensible et porteur de la mutation *PIK3CA*, après échec d'une première ligne d'hormonothérapie.

Le tableau 3 présente l'efficacité des différents modulateurs de l'hormonothérapie disponibles en 2^e ligne métastatique.

Tableau 3 : Modulateurs de l'hormonothérapie en 2^e ligne métastatique

Molécule	Everolimus	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Alpelisib
Étude	BOLERO-2 (39)	PALOMA-3 (42,43)	MONALEESA-3 (29)	MONARCH-2 (44)	SOLAR-1 (17)
Ligne de traitement	2 ^e ligne et plus	2 ^e ligne et plus	1 ^{ère} ou 2 ^e ligne	2 ^e ligne et plus	2 ^e ligne et plus
Schéma	Exemestane + everolimus vs Exemestane + placebo	Fulvestrant + palbociclib vs Fulvestrant + placebo	Fulvestrant + ribociclib vs Fulvestrant + placebo	Fulvestrant + abemaciclib vs Fulvestrant + placebo	Fulvestrant + alpelisib vs Fulvestrant + placebo
Survie sans progression	6,9 mois vs 2,8 mois	9,5 mois vs 4,6 mois	20,5 mois vs 12,8 mois	16,4 mois vs 9,3 mois	11,0 mois vs 5,7 mois (groupe <i>PIK3CA</i> muté)

D. Toxicités des modulateurs de l'hormonothérapie

1. Toxicité des inhibiteurs de mTOR

Dans l'étude BOLERO-2, la principale toxicité de grade 3-4 de l'everolimus était la stomatite qui concernait 8% des patientes traitées avec ce médicament. Les autres toxicités spécifiques de cette drogue étaient la dyspnée 4% des cas et la pneumopathie médicamenteuse dans 3% des cas, l'anémie dans 6% des cas et l'hypertriglycéridémie dans 4% des cas(39). On note dans cette étude 7 décès toxiques (1% des cas) attribués à l'everolimus(39).

2. Toxicité des inhibiteurs de CDK 4/6

L'étude PALOMA-1 permet de mettre en avant les principales toxicités du palbociclib qui sont la neutropénie, la fatigue, les nausées et l'alopécie. La neutropénie est la toxicité la plus fréquente et concerne 79,5% des patientes de l'étude avec 56,1 % de neutropénies de grade 3 et 10,4% de neutropénie de grade 4 et seulement 1,8% de neutropénie fébrile(25). Les études suivantes, PALOMA-2 et PALOMA-3 retrouvent des données similaires(25,26,42).

Le profil de tolérance du ribociclib est similaire globalement à celui du palbociclib avec au premier rang des toxicités de grade 3, la neutropénie concernant 69,9% des patientes dont 46,6% avec un grade 3 et 6,8% avec un grade 4(29).

Le profil de toxicité de l'abemaciclib est différent de celui du palbociclib et du ribociclib dont la principale toxicité est la neutropénie. L'abemaciclib est majoritairement responsable de troubles digestifs avec notamment la diarrhée, concernant 86,4% des patientes dont 13,4% de grade 3. La neutropénie de grade 3 concerne quant à elle seulement 23,6% des patiente et il n'était pas noté de neutropénie de grade 4(44).

3. Toxicités des inhibiteurs de PI3K

Dans l'étude SOLAR-1, les principaux effets secondaires de l'alpelisib étaient l'hyperglycémie (63,7% des cas), la diarrhée (57,7% des cas), l'éruption cutanée (49,7% des cas) et la nausée (44,7% des cas). Les principaux effets secondaires de grade 3-4 étaient l'hyperglycémie (36,6% des patientes), l'éruption cutanée (18,7% des patientes) et la diarrhée (6,7% des patientes). Sur l'ensemble des patientes traitées par alpelisib, 25% ont interrompu définitivement le traitement pour cause de toxicité(17)

II. Étude

A. Contexte

Après l'approbation par la FDA de l'utilisation du palbociclib chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique hormono-sensible HER-2 négatif en février 2015, l'ANSM a autorisé l'utilisation du palbociclib en association avec le fulvestrant chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormono-sensible, HER-2 négatif dans le cadre d'une ATU de cohorte. Ces patientes devaient déjà avoir été traitées par un inhibiteur de l'aromatase et par everolimus sauf en cas d'intolérance. Les patientes ne devaient pas être en crise viscérale.

L'ATU permet d'utiliser de manière exceptionnelle une spécialité pharmaceutique qui ne bénéficie pas encore d'une AMM et qui ne fait pas l'objet d'un essai clinique. Il existe deux types d'ATU que sont l'ATU de cohorte, qui s'adresse à un groupe de patients traités et surveillés selon un protocole d'utilisation thérapeutique et l'ATU nominative, qui s'adresse à un patient désigné et qui ne peut être inclus dans un essai thérapeutique.

Le palbociclib était disponible dans le cadre de l'ATU de cohorte en France du 20 novembre 2015 au 16 janvier 2017.

Durant cette période, les patients suivis et traités au Centre Paul Strauss, atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, hormono-sensible, HER-2 négatif qui correspondaient aux critères définis par l'ATU ont pu être traités avec l'association de palbociclib et fulvestrant. Ces patients avaient déjà été prétraités par hormonothérapie et certains avaient également reçu de l'everolimus. La cohorte qui représente l'ensemble de ces patients est donc différente de celles qui ont permis de définir l'efficacité et la toxicité du palbociclib dans les études PALOMA-2 et PALOMA-3.

Nous avons réalisé une étude rétrospective unicentrique évaluant le palbociclib en association avec le fulvestrant dans notre cohorte de patients ayant reçu ce médicament dans le cadre de l'ATU. Nos objectifs étaient d'évaluer l'efficacité de ce traitement en déterminant la survie sans progression et la survie globale de notre cohorte et la toxicité de l'association gradée selon l'échelle CTCAE v.5.

B. Matériel et méthodes

Les patients qui recevaient le palbociclib dans le cadre de l'ATU entre novembre 2015 et janvier 2017 étaient inclus de manière rétrospective. Les patients recevaient le palbociclib à la dose de 125 mg par jour, 3 semaines sur 4. Une réduction de dose à 100 mg par jour puis à 75 mg par jour était réalisée en cas de neutropénie de grade 4, neutropénie fébrile ou toxicité non-hématologique de grade supérieur ou égal à 3. Le fulvestrant était administré par voie intramusculaire avec une dose de charge de 500 mg toutes les deux semaines pendant un mois puis une dose mensuelle de 500 mg. Le suivi clinique des patients se faisait de manière mensuelle qui permettait d'évaluer les toxicités cliniques et biologiques du traitement ainsi que l'efficacité clinique de cette association. L'analyse de ces données permettait de définir la survie sans progression, la survie globale, la réponse clinique, la toxicité de l'association et l'influence des thérapeutiques antérieures sur l'efficacité et la tolérance de ce nouveau traitement.

L'ensemble de la cohorte était suivi jusqu'au 24 mai 2018. La survie sans progression était définie par la durée écoulée entre la première administration de palbociclib et la date de progression ou de décès. Les patients en vie et dont la maladie n'avait pas progressé à la date d'analyse des données étaient censurés. La survie globale était définie comme la durée écoulée entre la date de la première administration de palbociclib et la date de décès, toutes causes

confondues. Ces paramètres étaient analysés avec la technique de Kaplan-Meier et le test du logrank a été utilisé pour comparer les groupes.

C. Résultats

Parmi les 77 patients, on comptait 75 femmes ménopausées et 2 hommes. L'âge médian était de 66 ans. Les patients étaient pré-traités par un nombre médian de 4 lignes antérieures avec un nombre médian de 2 lignes d'hormonothérapie et 2 lignes de chimiothérapie. Parmi l'ensemble des patients, 29 (37,7%) avaient des métastases osseuses exclusives et 17 (22,1%) avaient des métastases viscérales exclusives. Deux patientes avaient une atteinte métastatique au système nerveux central, l'une sous la forme de métastases cérébrales, l'autre sous la forme d'une méningite carcinomateuse. Quarante-huit (62,3%) patients avaient été préalablement traités par everolimus.

Le tableau 4 montre les caractéristiques de la population.

Tableau 4 : Caractéristiques de la population

Genre	Femme	75	97,4%
	Homme	2	2,6%
Age	65,6 ± 11,5		
IMC	24,0 ± 5,0		
OMS Performance Status	0	19	24,7%
	1	35	45,5%
	2	20	25,9%
	3	3	3,9%
Site métastatique	Osseux exclusif	29	37,7%
	Viscéral exclusif	17	22,1%
	Osseux et viscéral	29	37,7%
	SNC	2	2,6%
Nombre de lignes antérieures de traitement	0 – 2	19	24,7%
	3 – 4	25	32,5%
	5 – 6	11	14,3%
	7 – 8	12	15,6%
	>8	10	13,0%
Patients pré-traités par everolimus	Non	29	37,7%
	Oui	48	62,3%

Le suivi médian était de 14 mois (12,5 – 15,5). Cinq patients avaient interrompu le traitement avant la première évaluation. Pour 48 patients (62%), le traitement était interrompu pour cause de progression de la maladie et il était interrompu chez 10 patients (13%) pour cause de toxicité. A la date de l'analyse des données, 19 patients (25%) étaient toujours en cours de traitement. La durée médiane de traitement était de 122 jours, et la réponse au traitement était évaluable chez 72 patients. Sur l'ensemble des patients, on comptait 3 patients (4%) avec une réponse complète, 20 patients (26%) avec une réponse partielle, 26 patients (34%) avec une stabilité de la maladie sur la période évaluée et 23 patients (30%) avec une progression de la maladie pour seule évolution sous traitement. La survie sans progression médiane (SSPm) était de 7,6 mois (4,6 – 10,4) pour l'ensemble de la cohorte. Le tableau 5 montre la réponse au palbociclib et la figure 2 montre la courbe de SSPm pour l'ensemble de la cohorte. La survie globale médiane (SGm) n'était pas atteinte.

Figure 2 : Survie sans progression médiane de la cohorte

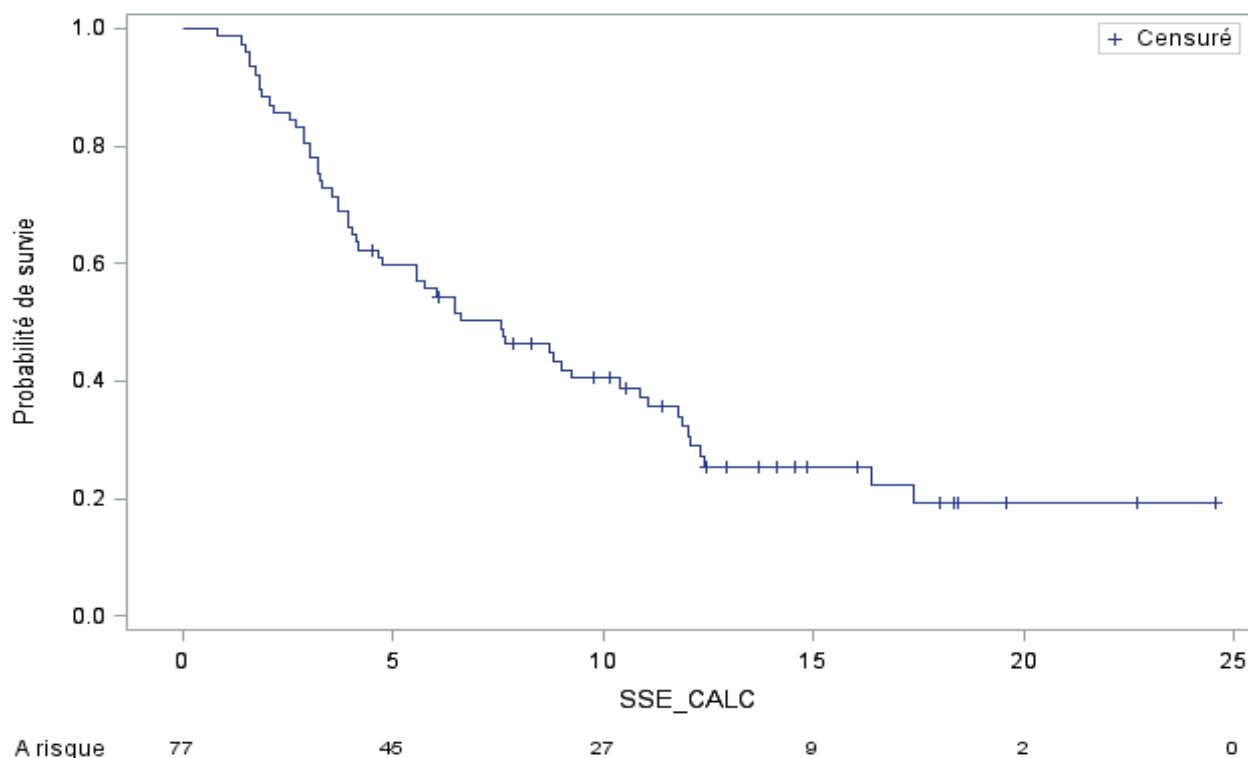


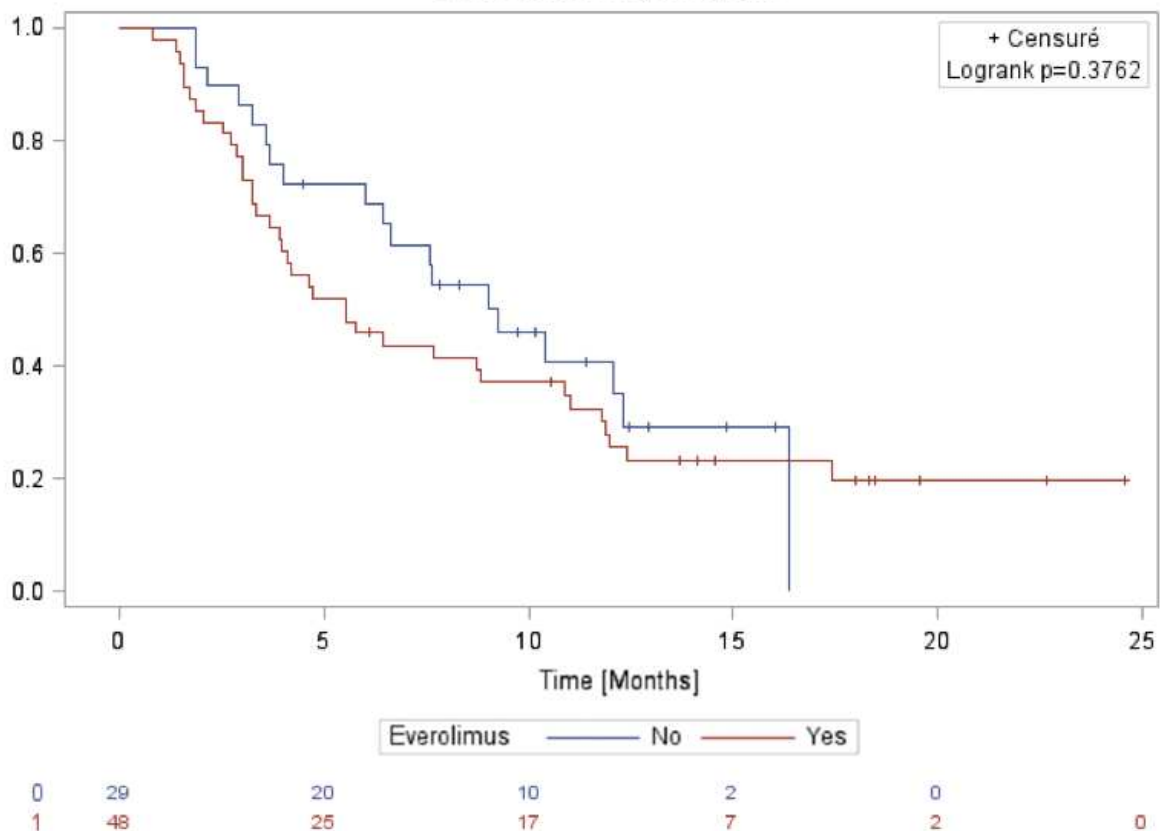
Tableau 5 : Réponse au palbociclib

	Progression	Stabilité	Réponse partielle	Réponse complète	SSPm	
Cohorte entière (n = 77)	23 (30%)	26 (34%)	20 (26%)	3 (4%)	7,6 (4,6 – 10,4)	
Everolimus	Non pré-traités (n = 29)	7 (24,1%)	8 (27,6%)	8 (27,6%)	2 (6,9%)	9,3 (6,0 – 12,3)
	Pré-traités (n = 48)	16 (33,3%)	15 (31,3%)	12 (25%)	1 (2,1%)	5,5 (3,7 – 10,9)
Nombre de lignes antérieures de traitement	0 – 2 (n = 19)	3 (15,8%)	6 (31,6%)	8 (42,1%)	1 (5,3%)	10,5 (3,6 – NR)
	3 – 4 (n = 25)	6 (24,0%)	10 (40,0%)	7 (28,0%)	1 (4,0%)	8,8 (5,3 – 16,4)
	5 – 6 (n = 11)	1 (0,9%)	6 (54,5%)	3 (27,3%)	0 (0,0%)	7,6 (3,3 – 12,0)
	7 – 8 (n = 12)	5 (41,7%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	8,7 (1,6 – NR)
	>8 (n = 10)	8 (80,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	2,9 (1,9 – 3,9)

Sur l'ensemble des 77 patients, 48 (62,3%) étaient pré-traités avec l'everolimus. Parmi ces 48 patients, 22 patients avaient interrompu l'everolimus pour progression de la maladie et 26 patients avaient stoppé ce traitement pour toxicité de l'inhibiteur de mTOR.

Une analyse en sous-groupe en fonction de l'exposition antérieure à l'everolimus était réalisée. Dans le sous-groupe des 29 patients non prétraités par everolimus, la SSPm atteignait 9,3 mois (IC 95% ; 6,0 – 12,3) alors qu'elle n'atteignait que 5,5 mois (IC 95% ; 3,0 – 11,0) dans le sous-groupe des patients exposés à l'everolimus. Il en résultait une différence de survie sans progression de 3,8 mois observée entre ces deux groupes mais qui n'atteignait pas le seuil de significativité statistique ($p = 0,38$). La figure 3 montre la différence de SSP entre le sous-groupe préalablement exposé versus le sous-groupe non exposé à l'everolimus.

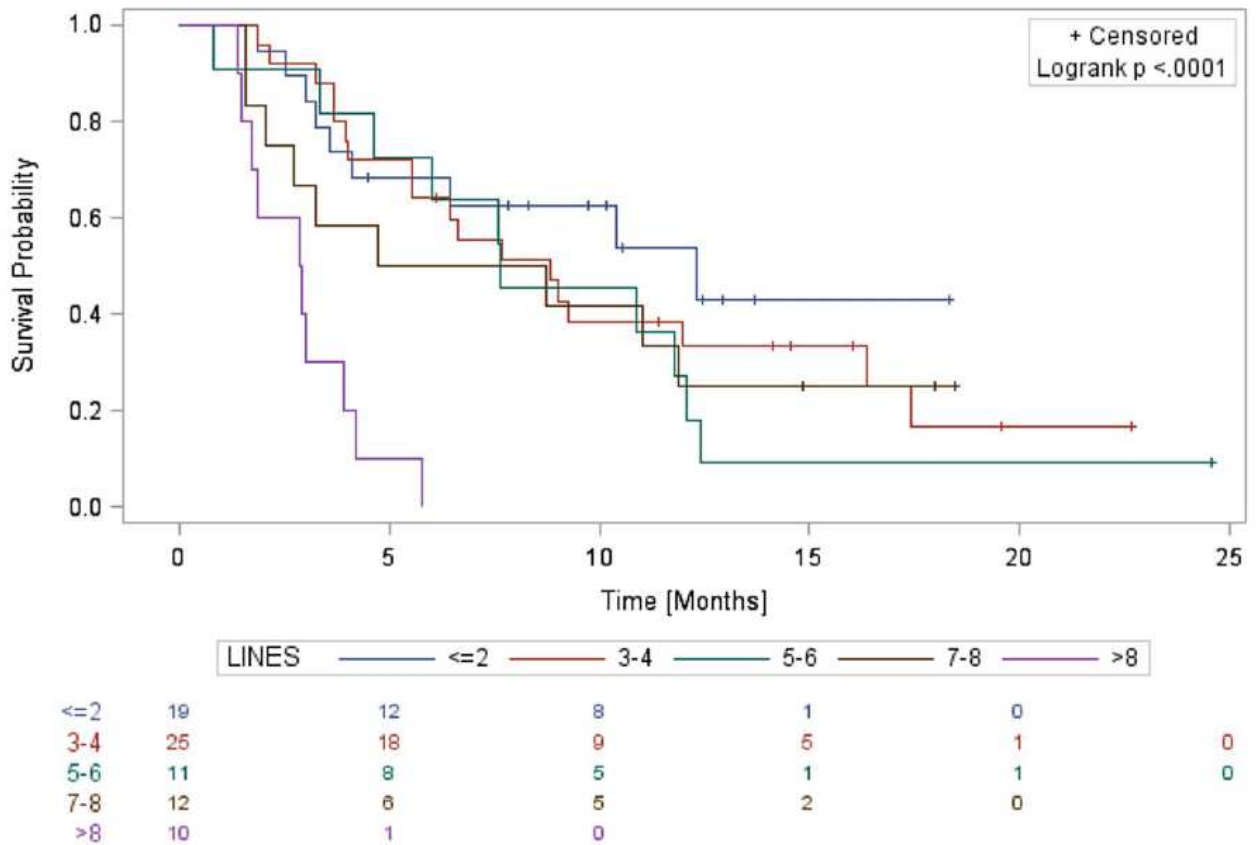
Figure 3 : Différence de SSP entre le groupe non pré-traité (bleu) et le groupe pré-traité (rouge) par everolimus.



La SSPm diminuait de manière significative ($p < 0,0001$) quand augmentait le nombre de ligne de traitement antérieures, comme montré dans le tableau 4. Lorsque les patients étaient pré-traités par un nombre de ligne antérieure compris entre 0 et 2, la SSPm atteignait 10,5 mois alors qu'elle n'était que de 8,8 mois avec lorsque ce nombre était entre 3 et 4, de 7,6 mois entre 5 et 6, de 8,7 mois entre 7 et 8 et de 2,9 mois lorsque ce nombre était supérieur à 8.

La figure 4 montre l'évolution de la SSP en fonction du nombre de lignes antérieures.

Figure 4 : Évolution de la SSP en fonction du nombre de lignes antérieures.



Les toxicités principales du palbociclib étaient majoritairement hématologique. Sur l'ensemble des patients traités, 48 (63%) étaient concernés par une neutropénie de grade 3 – 4 avec une seule neutropénie fébrile. Par ordre décroissant de fréquence, les principales toxicités de grade 3 – 4 étaient ensuite l'asthénie, concernant 8 patients (10,4%), la thrombopénie pour 5 patients (6,5%) et l'anémie pour 2 patients (2,6%). Du fait des toxicités du traitement, 24 patients (31%) ont eu une réduction de dose du palbociclib à 100 mg/jour et 4 patients (5%) ont eu une réduction de dose du palbociclib à 75 mg/jour.

Le tableau 6 résume les toxicités du palbociclib.

Tableau 6 : Toxicités du palbociclib

	Grade	N	%
Neutropénie	1	2	2,6%
	2	22	28,6%
	3	38	49,4%
	4	10	13,0%
	Neutropénie fébrile	1	1,3%
	Anémie	1	31
	2	8	10,4%
	3	2	2,6%
Thrombopénie	1	27	35,1%
	2	3	3,9%
	3	4	5,2%
	4	1	1,3%
Asthénie	1	6	7,8%
	2	8	10,4%
	3	8	10,4%
Toxicité cutanée	1	8	10,4%
	2	4	5,2%
Conjonctivite	1	7	9,1%
	2	4	5,2%
Nausée	1	4	5,2%

Céphalées	1	1	1,3%
	2	1	1,3%
Constipation	1	4	5,2%
Diarrhée	1	1	1,3%
	2	1	1,3%
Vertiges	1	2	2,6%
Réactivation de herpès virus	1	2	2,6%
	2	1	1,3%
Alopécie	1	5	6,5%
	2	1	1,3%
Mucite	1	5	6,5%
	2	4	5,2%
Réduction de dose	à 100 mg	24	31,2%
	à 75mg	4	5,2%

D. Présentation de l'article

En juin 2019, nous avons soumis la présente étude pour publication à la revue *Breast Cancer Research and Treatment*.

Après avoir apporté les révisions mineures soulevées par les relecteurs, l'article a été accepté pour publication le 6 septembre 2019. Il est référencé sur PubMed avec les coordonnées suivantes :

Herrscher H, Velten M, Leblanc J, et al. Fulvestrant and palbociclib combination in heavily pretreated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients [published online ahead of print, 2019 Oct 14]. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;10.1007/s10549-019-05439-x. doi:10.1007/s10549-019-05439-x(46)

L'article est présenté tel que publié par le journal dans les pages suivantes.



Fulvestrant and palbociclib combination in heavily pretreated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients

Hugo Herrscher¹ · Michel Velten² · Julie Leblanc¹ · Michal Kalish-Weindling¹ · Cathie Fischbach¹ · Delphine Exinger³ · Xavier Pivot¹ · Thierry Petit¹

Received: 10 June 2019 / Accepted: 6 September 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

Purpose We report the results of a retrospective analysis of the fulvestrant and palbociclib combination within a temporary authorization of use (TAU) program in 77 heavily pretreated patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer.

Methods All patients who received the fulvestrant and palbociclib combination within this TAU program were included. Toxicities were graded using the CTCAE v5 scale.

Results The majority of patients (62.3%) were previously treated with the mTOR inhibitor everolimus. The median number of previous treatments for their metastatic disease was 4. With a median follow-up of 14 months, the median progression-free survival (PFS) was 7.6 months. The median PFS significantly ($p < 0.0001$) decreased with the number of previous treatment lines in the metastatic setting. The median PFS was 5.5 months in patients who had previously progressed on everolimus compared to 9.3 months in the everolimus non-pretreated subgroup. No significant difference in median PFS was detected in patients according to age. The median overall survival rate was not reached. The clinical benefit rate was 64%, including 4% of complete responses, 26% partial responses, and 34% stable diseases for the entire cohort.

Conclusions The fulvestrant and palbociclib combination exerts an appreciable effect on metastatic heavily pretreated patients with a tolerable toxicity profile.

Keywords Endocrine therapy · CDK 4/6 inhibitors · Advanced breast cancer · Fulvestrant · Palbociclib

Introduction

Dysregulation of the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6–retinoblastoma (Rb) protein pathway has been shown to contribute to the development of endocrine resistance in breast cancer [1]. The targeting of this pathway has thus been considered of interest in recent years, and several CDK inhibitors have demonstrated efficacy for the

treatment of patients with hormonal receptor (HR)-positive and HER2-negative breast cancer. Palbociclib has been the first approved CDK4/6 inhibitor in combination with either letrozole in the first-line setting [2] or fulvestrant after one line of endocrine therapy [3]. The PALOMA 3 trial supported this approval, with randomly assigned patients who had relapsed or progressed during prior endocrine therapy, to receive either palbociclib and fulvestrant or placebo and fulvestrant. The results favored the palbociclib arm in terms of progression-free survival (PFS) (median PFS 9.2 months versus 5.2 months; hazard ratio 0.42; 95% confidence interval (CI): 0.32–0.56; $p < 0.001$) [3].

This single-center retrospective study reports the activity of palbociclib in combination with fulvestrant administered through a compassionate use program in France, known as temporary authorization of use (TAU). The TAU procedure was primarily implemented to improve early access to drugs under development or already authorized abroad, prior to its

□ Thierry Petit tpetit@strasbourg.unicancer.fr

¹ Department of Medical Oncology, Centre Paul Strauss, 3, rue de la Porte de l'Hôpital, BP 30042, 67065 Strasbourg, Cedex, France

² Department of Epidemiology, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France

³ Pharmacy, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France

marketing authorization in Europe. In France, the present TAU was granted to palbociclib in November 2015 and restricted to postmenopausal patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer (MBC), previously exposed to multiple treatment lines, including mTOR inhibitors. This analysis assessed the efficacy and safety of palbociclib combined with faslodex in this heavily pretreated patient population.

Materials and methods

Between November 2015 and January 2017, the TAU of palbociclib was activated, though restricted to menopausal patients with HR-positive, HER2-negative MBC, previously treated with multiple treatment lines, including the combination of exemestane and everolimus. Patients received palbociclib 125 mg once a day for 3 weeks followed by 1 week off. Dose reduction to 100 mg (then 75 mg) was applied in case of Grade 4 (or febrile grade 3) neutropenia or any Grade ≥ 3 non-hematologic toxicities. Fulvestrant was given by intramuscular injections, with a recommended dose of 500 mg once a month, and an additional 500 mg dose for 2 weeks after the first dose. Clinical outcomes and adverse events (AEs) were recorded monthly, and treatment efficacy was evaluated every three cycles. Toxicities were graded using the CTCAE v5 scale.

We herein report toxicities of the fulvestrant and palbociclib combination, as well as PFS, overall survival (OS), clinical response, and the influence of previous treatment on efficacy.

Statistical analysis

All patients alive were followed up at least until 24 May 2018. PFS was defined as the time elapsed between the date of first administration of palbociclib and the date of progression, death or 24 May 2018 (date of analysis), whichever came first. Patients alive and free of any progression at the last follow-up were censored. OS was defined as the time between the date of first administration of palbociclib and the date of death from any cause or 24 May 2018, whichever came first. Both indicators were analyzed with the Kaplan–Meier method. The logrank test was used to compare groups. Median follow-up was estimated using the reverse Kaplan–Meier method [4]. Statistical analyses

were carried out by means of the SAS 9.4 statistical software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Overall, 77 patients (75 menopausal women and 2 men), with a median age of 66 years, were treated using the TAU procedure. Patient characteristics are provided in Table 1.

The median number of prior treatment lines was 4, with a median number of two lines of endocrine therapy and two lines of chemotherapy. Bone was the only metastatic site in 37.7% of patients (29/77), whereas 22.1% of patients (17/77) had exclusive visceral metastases. Only two exhibited central nervous system involvement, with one case of cerebral metastasis and one case of carcinomatous meningitis.

The median follow-up was 14 months (range 12.5–15.5). Five patients stopped treatment before the first evaluation. Treatment interruption was secondary to disease progression in 48 patients (62%) and related to toxicity for 10 patients (13%). At the date of analysis, 19 patients (25%) were still under treatment. The median duration of treatment was 122 days, with the best response evaluable in 72 patients. Three patients (4%) had a complete response, 20 patients (26%) partial response, 26 patients (34%) stable disease (for at least 24 weeks), and 23 patients (30%) had progressive disease.

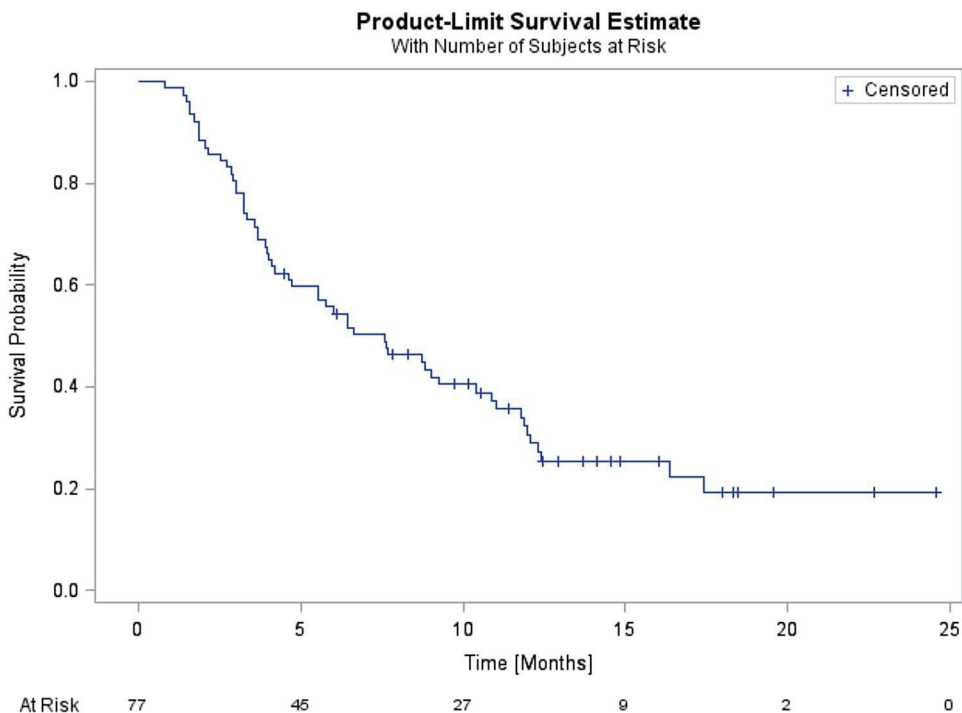
The median PFS was 7.6 (range 4.6–10.4) months for the entire cohort (Fig. 1), with the median OS not reached. Overall, 48 (62.3%) patients were pretreated with exemestane and everolimus combination. Of these 48, 22 patients stopped everolimus because of progression, whereas 26 interrupted the therapy due to toxicity. The median PFS in the everolimus non-pretreated subgroup was 9.3 (95% CI [6.0–12.3]) months, as compared to 5.5 (95% CI [3.0–11.0]) months in patients who had previously progressed under everolimus (Fig. 2). This difference was not statistically significant ($p = 0.19$). The median PFS

Table 1 Patient characteristics

Gender	Women	75	97.4%
	Men	2	2.6%
Age	65.6 \pm 11.5		
BMI	24.0 \pm 5.0		
WHO performance status	0	19	24.7%
	1	35	45.5%
	2	20	25.9%
	3	3	3.9%
Metastatic site	Bone exclusive	29	37.7%
	Visceral exclusive	17	22.1%
	Bone and visceral	29	37.7%
	CNS	2	2.6%
Number of previous treatment lines in metastatic setting	0–2	19	24.7%
	3–4	25	32.5%
	5–6	11	14.3%
	7–8	12	15.6%
	> 8	10	13.0%
Everolimus pretreated	No	29	37.7%
	Yes	48	62.3%

BMI body mass index

Fig. 1 PFS for the entire cohort



significantly ($p < 0.0001$) decreased with the number of previous treatment lines in a metastatic setting (Fig. 3). The median PFS was 10.5 months with ≤ 2 previous lines of treatment, 8.8 months with three to four previous lines, 7.6 months with five to six previous lines, 8.7 months with seven to eight previous lines, and 2.9 months with more than eight previous treatment lines. No significant

difference in median PFS was detected in patients according to age.

The most common grade 3/4 AEs were neutropenia in 48 patients (63%), with only one patient exhibiting febrile neutropenia, asthenia in 8 patients (10.4%), thrombopenia in 5 patients (6.5%) and anemia in 2 patients (2.6%). Because of toxicity, 24 patients (31%) had a dose reduction to 100 mg,

Fig. 2 PFS of patients without previous everolimus treatment and patients with previous progression on everolimus

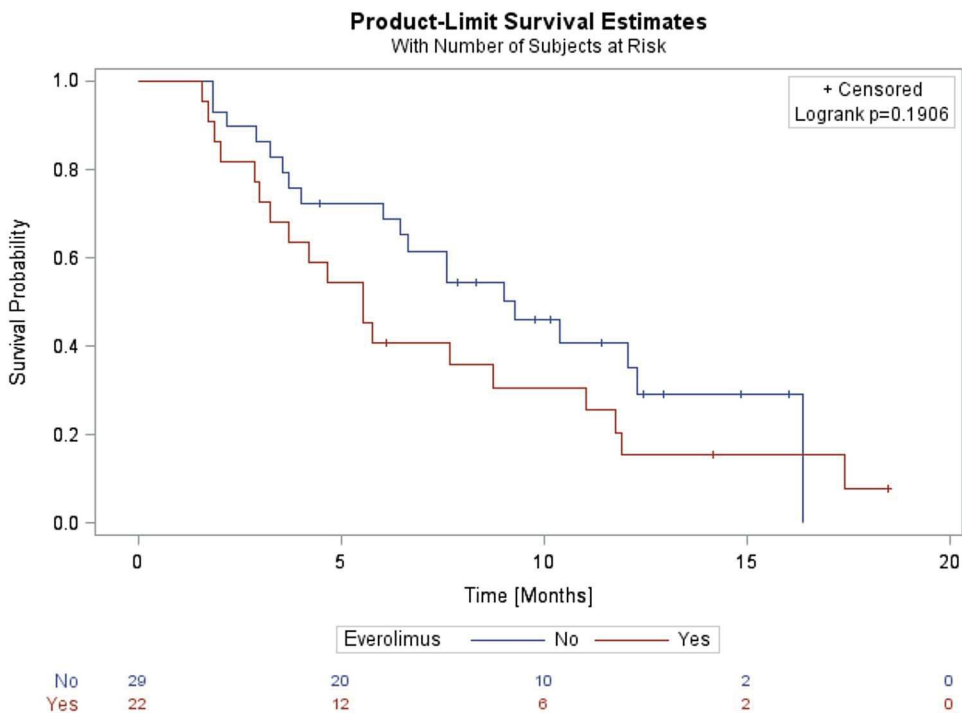
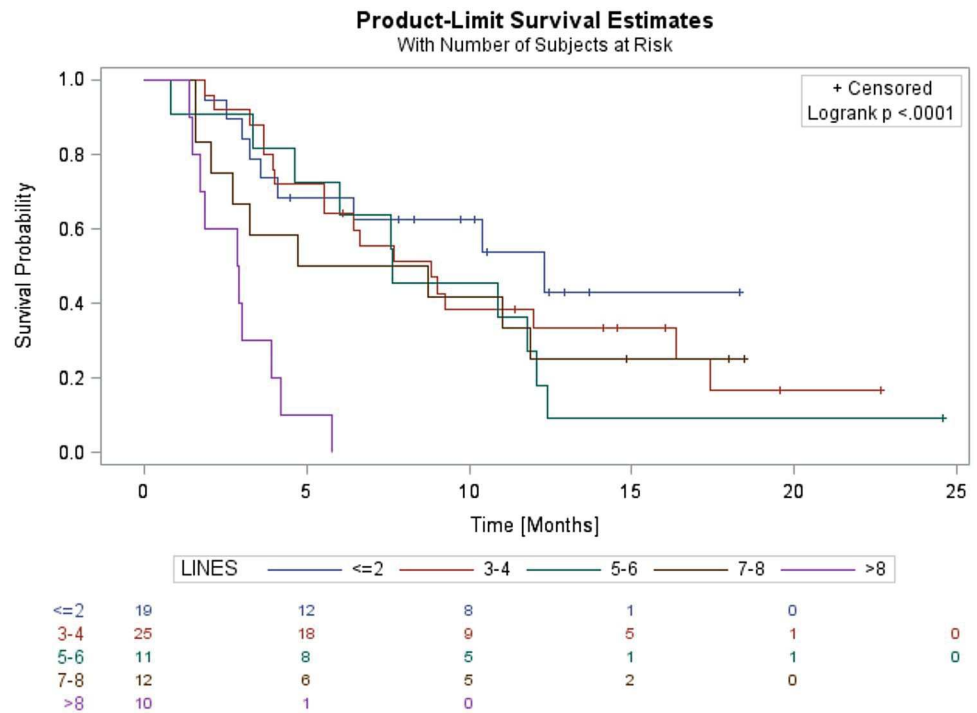


Fig. 3 PFS according to number of previous lines of treatment in metastatic setting



and four patients (5%) to 75 mg. Table 2 summarizes the toxicity profile in our cohort.

Discussion

Palbociclib is the first-in-class CDK4/6 inhibitor approved for HR-positive MBC. Pivotal registration trial PALOMA-3 assessed its efficacy in combination with fulvestrant in patients whose disease progressed during prior ET [3]. This trial met its primary endpoint with an improvement in PFS for the fulvestrant plus palbociclib arm versus fulvestrant plus placebo arm (9.5 versus 4.6 months, $p < 0.0001$, respectively). Secondary endpoints favored the combination arm with a higher response rate (25.0 versus 11.1%, $p = 0.0012$) than the control arm. Recently, an updated analysis showed a nonstatistically significant improvement in OS in the entire population (34.9 versus 28.0 months in the experimental arm versus the control arm, $p = 0.09$) [5].

Beyond first- and second-line, questions arise concerning the activity of CDK 4/6 inhibitors. The Phase II TReND trial randomized 115 postmenopausal patients diagnosed with HR-positive, HER2-negative MBC to receive palbociclib

either alone or in combination with their current endocrine therapy (aromatase inhibitor or fulvestrant) [6]. These patients had progressed after one or two endocrine treatments. The median PFS was significantly longer with the combination of endocrine therapy and palbociclib (median PFS, 11.5 vs. 6 months for palbociclib alone; HR = 0.35 [0.18–0.7]; $p = 0.002$). The authors concluded that palbociclib was likely to reverse the acquired resistance to the identical endocrine agent used in the previous endocrine therapy lines.

Four retrospective studies evaluated the activity of the fulvestrant–palbociclib combination in heavily pretreated patients (Table 3). The Roswell Park Comprehensive Cancer Center reported data on 23 everolimus-pretreated patients [7]. There was no response, with a PFS of 2.9 months. The Jules Bordet Institut experience was reported with 34 patients [8]. The median PFS was 3.1 months with no difference between mTOR inhibitor-pretreated (3.5 months) and inhibitor-naïve patients (2.7 months; HR = 0.83). Data from 60 patients were analyzed in the René Gauducheau Cancer Center [9]. All patients were pretreated using everolimus, and the median PFS was 5.8 months. Lastly,

Table 2 Toxicity profile of the combination fulvestrant and palbociclib

	Grade	<i>N</i>	%
Neutropenia	1	2	2.6
	2	22	28.6
	3	38	49.4
	4	10	13.0
	Febrile neutropenia	1	1.3
Anemia	1	31	40.3
	2	8	10.4
	3	2	2.6
Thrombocytopenia	1	27	35.1
	2	3	3.9
	3	4	5.2
	4	1	1.3
Asthenia	1	6	7.8
	2	8	10.4
	3	8	10.4
Cutaneous toxicity	1	8	10.4
	2	4	5.2
Conjunctivitis	1	7	9.1
	2	4	5.2
Nausea	1	4	5.2
Headache	1	1	1.3
	2	1	1.3
Constipation	1	4	5.2
Diarrhea	1	1	1.3
	2	1	1.3
Dizziness	1	2	2.6
Herpes virus reactivation	1	2	2.6
	2	1	1.3
Alopecia	1	5	6.5
	2	1	1.3
Oral mucositis	1	5	6.5
	2	4	5.2

the UK compassionate access program experience was published, with 118 patients included [10]. Therein, palbociclib was associated with various endocrine treatments. After a median number of five previous treatments, the median PFS was 4.5 months, with a median OS of 15.8 months.

In the present study, PFS was longer for patients without previous everolimus exposure compared to those with previous progression on everolimus (9.3 versus 5.5 months). Owing to the small number of patients, this difference was not statistically significant ($p = 0.19$). Nevertheless, this result is different from what was observed in the Belgian study [8].

The efficacy of the fulvestrant + palbociclib combination was strongly related to the number of previous treatments, with a significant decrease of median PFS ($p < 0.0001$) with the number of previous treatment lines in the metastatic setting (Fig. 3). In the subset of patients with one to two previous treatment lines (19 patients), the median PFS was 10.5 months. This result is consistent with the median PFS of 9.9 months in patients treated with the fulvestrant and palbociclib combination in the PALOMA 3 trial, with a median number of previous metastatic treatments of one in a metastatic setting [3].

The haematologic safety profile of palbociclib in our study was very similar to that of PALOMA-3 trial [3]. Grade 3–4 neutropenia was reported in 62.4% of patients in our series and in 62% of PALOMA 3 patients, grade 3–4 thrombopenia in 6.5% of patients in our series and in 2.3% of PALOMA 3 patients, grade 3–4 anemia in 2.6% of patients in our series and in PALOMA 3 patients.

In conclusion, this single-center retrospective study revealed a median PFS of 7.6 months, with a favorable toxicity profile, in 77 heavily pretreated patients. The median PFS was significantly better for patients with few previous treatment lines in metastatic setting and seemed better without previous everolimus treatment. The median PFS was not influenced by age.

Table 3 Five retrospective studies evaluating the combination of endocrine treatment and palbociclib in heavily pretreated patient

	References	Patients number	Median age	Bone-only disease (%)	Median number of previous treatment	Previous treatment with everolimus (%)	PFS (months)
Roswell Park Center	[6]	23	68	17	≥ 3	100	2.9
Institut Jules Bordet	[7]	34	59	14.7	≥ 3	82.4	3.1
Centre Gauducheau	[8]	60	61	16.7	5	100	5.8
United Kingdom	[9]	118	59	6.8	5	–	4.5
Centre Paul Strauss	–	77	66	37.7	4	62.3	7.6

PFS progression-free survival

Author contributions MV and TP: conceived the study. HH and JL: collected and categorized the clinical data. MV, TP and XP: performed the statistical analyses and interpreted the results. HH: drafted the manuscript and all authors critically revised and approved the final manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Thierry Petit is member of a Pfizer scientific board.

Ethical approval The study was approved by the Local Ethical Review Board, and complies with the current laws of France. The study has been performed in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ (2016) Targeting the cyclin- dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 18(1):17–28. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0661-5>
2. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ (2016) Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
3. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Zhang K, Theall KP, Jiang Y, Bartlett CH, Koehler M, Slamon D (2016) Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2- negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17(4):425–439. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
4. Schemper M, Smith TL (1996) A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 17(4):343–346
5. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M (2018) Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 379(20):1926–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
6. Malorni L, Curigliano G, Minisini AM, Cinieri S, Tondini CA, D’Hollander K, Arpino G, Bernardo A, Martignetti A, Criscitiello C, Puglisi F, Pestrin M, Sanna G, Moretti E, Risi E, Biagioni C, McCartney A, Boni L, Buyse M, Migliaccio I, Biganzoli L, Di Leo A (2018) Palbociclib as single agent or in combination with the endocrine therapy received before disease progression for estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: TREN trial. *Ann Oncol* 29(8):1748–1754. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy214>
7. Dhakal A, Matthews CM, Levine EG, Salerno KE, Zhang F, Takabe K, Early AP, Edge SB, O’Connor T, Khoury T, Young JS, Opyrchal M (2018) Efficacy of palbociclib combinations in hormone receptor-positive metastatic breast cancer patients after prior everolimus treatment. *Clin Breast Cancer* 18(6):1401–1405. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.04.015>
8. Maurer C, Ferreira AR, Martel S, Lambertini M, Pondé N, Aftimos P, de Azambuja E, Piccart M (2018) Endocrine therapy and palbociclib within a compassionate use program in heavily pre-treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast* 39:14–18. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.02.027>
9. du Rusquec P, Palpacuer C, Campion L, Patsouris A, Augereau P, Gourmelon C, Robert M, Dumas L, Caroline F, Campone M, Frenel JS (2018) Efficacy of palbociclib plus fulvestrant after everolimus in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 168(2):559–566. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4623-8>
10. Battisti NML, Kingston B, King J, Denton A, Waters S, Sita-Lumsden A, Rehman F, Stavrika C, Kristeleit H, Sawyer E, Houghton D, Davidson N, Howell S, Choy J, Harper P, Roy-lance R, Fharat R, Mohammed K, Ring A, Johnston S (2019) Palbociclib and endocrine therapy in heavily pretreated hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: the UK Compassionate Access Programme experience. *Breast Cancer Res Treat* 174(3):731–740. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05134-x>

Publisher’s Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

III. Discussion

A. Comparaison aux études analogues

L'étude que nous avons menée s'intéresse à une population particulière puisqu'il s'agit de patients déjà largement pré-traités. Le nombre médian de lignes antérieures de traitement est de 4. Par conséquent, la population que nous avons étudiée ne correspond pas à celle des études d'enregistrement du palbociclib. Il est intéressant de noter que le palbociclib associé à l'hormonothérapie conserve une activité au-delà de la première et de la deuxième ligne de traitement. Cette activité se traduit par un bénéfice en termes de réponse objective au traitement, de gain en survie sans progression médiane et de bénéfice clinique. On retrouve dans notre étude une survie sans progression médiane de 7,6 mois alors que l'étude PALOMA-3 montrait une SSPm à 9,5 mois. De même, le taux de réponse objective est estimé à 30% dans notre cohorte versus 19% dans PALOMA-3. L'effectif de notre population est bien sûr bien moindre que dans PALOMA-3 et le caractère rétrospectif de notre étude ne permet pas une comparaison adéquate.

D'autres centres ont réalisé le même type d'étude rétrospective chez les patients traités par palbociclib. Les données qu'ils ont collectées permettent une comparaison avec notre étude.

L'étude réalisée par le Roswell Park Comprehensive Cancer Center incluait 23 patients préalablement traités par everolimus. Ces patients recevaient le palbociclib associé à une hormonothérapie. Dans cette étude rétrospective, on observe une SSPm de 2.9 mois (IC 95% CI 2.1-4.2)(47) avec un taux de réponse objective à 0%. Le faible effectif de cette population rend cependant ces données difficiles à exploiter. L'exposition préalable à l'everolimus peut expliquer également les moins bonnes données de SSPm observées dans cette étude. Enfin, l'état général de la population incluse dans cette étude est moins bon que dans PALOMA-3 ce qui explique également les données de survie observées(47).

L'institut Jules Bordet a publié des données similaires chez des patientes bénéficiant du palbociclib dans le cadre de l'ATU, comme c'est le cas dans notre étude(48). Cette étude rétrospective incluait 34 femmes atteintes d'un adénocarcinome mammaire hormonosensible HER-2 négatif, métastatique. Dans cette étude, 82% des patientes avaient reçu l'everolimus dans les lignes antérieures de traitement. Les patientes recevaient le palbociclib en association avec une hormonothérapie. La durée médiane de suivi était de 8,5 mois. Dans cette étude, le taux de réponse objective est estimé à 15% et la SSPm a 3,1 mois (IQR 2,5 – 5,5). Il existe une différence en SSPm entre le groupe prétraité par everolimus (3,5 mois) et le groupe non prétraité (2,7 mois) mais cette différence n'est pas statistiquement significative. La médiane de survie globale n'est pas non plus atteinte dans cette étude(48). Les toxicités du palbociclib étaient similaires à celles déjà décrites dans la littérature et correspondent aux données que nous avons trouvées dans notre étude.

L'étude publiée par le Centre de Lutte Contre le Cancer de Nantes et Angers dans *Breast Cancer Research and Treatment* en 2017 reprend exactement le même schéma rétrospectif dans une population de 60 patients pris en charge pour un adénocarcinome mammaire hormonosensible métastatique, HER-2 négatif et déjà prétraités par everolimus(49). L'âge médian de la population était de 61 ans. Sur l'ensemble, 83% des patients avaient des métastases viscérales et 17% des patients avaient des métastases osseuses exclusives. Les patients étaient pré-traités par un nombre médian de 5 lignes et avaient donc tous reçu l'everolimus(49). Dans cette étude, la durée médiane de suivi était de 10,3 mois (0,9 – 19,5). La survie sans progression médiane était estimée à 5,8 mois (IC 95% ; 3,9 – 7,3) et la survie globale médiane n'était pas atteinte. Sur l'ensemble de la population, 27% des patients avaient une réponse partielle, 45% des patients avaient une maladie stable et 28% des patients avaient une progression de la maladie pour seule réponse. Le palbociclib était associé au fulvestrant mais 47% des patients avaient

déjà été pré-traités par fulvestrant en monothérapie, ce qui n'influençait pas la survie sans progression puisque la valeur de ce paramètre n'est pas significativement différente entre la population pré-traitée et non pré-traitée par fulvestrant. Dans cette étude, le principal effet secondaire de grade 3-4 était également la neutropénie, ce qui correspond aux données déjà disponibles concernant le palbociclib. A noter un décès toxique en lien avec une neutropénie fébrile.

Enfin, une étude anglaise multicentrique sur le même modèle a été publiée en 2019(50). Les patientes étaient atteintes d'un cancer du sein hormonosensible métastatique, HER-2 négatif. Elles bénéficiaient de l'administration de palbociclib en association à l'hormonothérapie alors qu'elles étaient lourdement pré-traitées. Un total de 118 patientes étaient incluses avec un âge médian de 59 ans. Sur l'ensemble, 81% des patientes avaient des métastases viscérales et 7% des patientes avaient des métastases osseuses exclusives. La grande majorité des patientes avaient été pré-traitées par un minimum de 4 lignes antérieures. Il n'est pas précisé la proportion de patientes pré-traitées par everolimus. Dans cette cohorte, on observait un taux de réponse complète de 1,0% et un taux de réponse partielle de 14,8% qui correspondent à un taux de réponse objective à 15,8%(50). La survie sans progression médiane était évaluée à 4,5 mois (IC 95% ; 3,7 – 5,9) et la survie globale médiane à 15,8 mois (IC 95% ; 13,3 – 18,7). Dans cette étude, il était également mis en évidence que le nombre de lignes de traitement antérieures était un facteur influençant défavorablement la survie, que ce soit la survie globale ou sans progression. Les patientes qui avaient été pré-traitées par moins de 3 lignes antérieures avaient une survie sans progression médiane de 5,9 mois (IC 95% ; 3,7 – 11) versus 4,3 mois (IC 95% ; 3,3 – 5,5) pour celles qui avaient eu 3 lignes ou plus(50). La différence observée ici n'était pas statistiquement significative ($p = 0,159$) mais ces résultats corroborent ce que nous avons trouvés dans notre étude. Concernant la survie globale médiane, elle était significativement plus

longue chez les patientes ayant reçu moins de 3 lignes antérieures (non atteinte [IC95% ; 15,4 – non atteinte]) que chez les patientes plus lourdement pré-traitées (13,4 mois [IC95% ; 9,5 – 17,7]) ; $p = 0,016(50)$.

Le profil de toxicité du palbociclib dans cette étude ne différait pas des données pré-existantes avec au premier rang des toxicités de grade 3-4 la neutropénie qui concernait 57% des patientes.

Le tableau 7 compare les différentes études rétrospectives concernant le palbociclib.

Tableau 7 : comparaison des études rétrospectives concernant le palbociclib

	Nombre de patient	Age médian	Métastases osseuses exclusives (%)	Nombre médian de lignes antérieures	Traitement antérieur par everolimus (%)	Survie sans progression médiane
Dhakal et al. (47)	23	68	17	≥ 3	100	2,9
Maurer et al. (48)	34	59	14,7	≥ 3	82,4	3,1
du Rusquec et al. (49)	60	61	16,7	5	100	5,8
Battisti et al. (50)	118	59	6,8	5	NC	4,5
Notre étude (46)	77	66	37,7	4	62,3	7,6

B. Limites de l'étude

L'étude que nous avons menée est celle qui révèle la survie sans progression médiane la plus longue, en comparaison aux autres études rétrospectives que nous avons citées. Cette observation peut s'expliquer par de nombreux paramètres.

1. Caractère rétrospectif

Le premier élément est le biais lié au caractère rétrospectif de l'ensemble de ces études. Le recueil de données rétrospectif expose au biais d'information qui peut influencer les résultats.

Du fait du recueil a posteriori d'après le dossier médical des patients, il est possible que les données de survie, notamment survie sans progression aient été surestimées si l'information de progression n'était pas recensée dans le dossier au moment où cette donnée était recueillie. Les informations concernant la survie globale sont moins influencées par ce caractère rétrospectif puisque la survie globale est déterminée par la date de décès.

Les études auxquelles nous nous sommes comparés souffrent potentiellement du même type de biais du fait de leur caractère rétrospectif. Le moyen d'éviter cet écueil aurait été de collecter les données prospectivement.

2. Puissance de l'étude

Dans toutes les études que nous avons citées, les effectifs de patients sont faibles, ce qui ne confère pas une grande puissance statistique aux résultats. Les paramètres de survie que nous avons observés sont donc influencés par le faible nombre de patients inclus et un effectif plus grand aurait permis une plus grande précision. Les études auxquelles nous nous sommes comparés souffrent du même écueil, qui est inhérent au caractère exceptionnel de la prescription du palbociclib dans le cadre de l'ATU.

3. Métastases osseuses exclusives

Les patients atteints d'un adénocarcinome mammaire métastatique dont les métastases n'atteignent que le squelette ont un pronostic meilleur que ceux dont la maladie est métastatique viscérale(51). On note dans notre étude une proportion importante de patients avec des métastases osseuses exclusives, puisque ce phénomène concerne 37,7% de l'effectif global. D'après les données disponibles dans la littérature, l'atteinte métastatique osseuse exclusive dans le cadre du cancer du sein concerne 17 à 37% des patients(51). L'atteinte métastatique osseuse exclusive des cancers du sein concerne particulièrement les cancers hormono-sensibles et HER-2 négatifs(52).

Dans les études auxquelles nous nous sommes comparés, la proportion de patients avec atteinte métastatique osseuse exclusive est bien moindre, allant de 6,8 à 17%(47–50). Par conséquent, les différences observées dans les données de survie peuvent s'expliquer par une population dont la maladie métastatique est de meilleur pronostic dans notre étude.

La proportion particulièrement élevée de patients avec métastases osseuses exclusives peut également être discutée. Les données que nous avons trouvées correspondent aux données épidémiologiques disponibles mais la différence avec les autres séries doit être interrogée. La caractérisation de la maladie métastatique était faite dans notre étude par des examens de tomodensitométrie et de scintigraphie osseuse. Il n'y a pas eu de relecture systématique de ces examens notamment des examens tomodensitométriques. Par conséquent, la caractérisation de l'atteinte métastatique viscérale a pu être sous-estimée dans notre étude.

4. Exposition préalable à l'everolimus

Les inhibiteurs de CDK 4/6 sont réputés avoir la possibilité de lever l'hormonorésistance acquise des cancers du sein(53). L'everolimus, inhibiteur de mTOR, agit également sur l'un des mécanismes de résistance acquise à l'hormonothérapie. L'hypothèse a été émise qu'un traitement antérieur par inhibiteur de mTOR pouvait diminuer l'efficacité du traitement par inhibiteur de CDK 4/6.

Dans l'étude que nous avons menée, seuls 62% des patients avaient été pré-traités par everolimus. Dans les autres cohortes auxquelles nous nous sommes comparés, les patients étaient plus fréquemment exposés à cette drogue au préalable, concernant entre 80 et 100% de la population.

Il est possible que l'exposition préalable à l'everolimus ait influencé négativement les paramètres de survie sous traitement par palbociclib. Par conséquent, la survie sans progression plus longue dans notre étude peut être liée à une exposition moindre de notre cohorte à l'everolimus.

IV. Conclusions

L'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6 fait désormais partie de la pratique clinique courante. Leur utilisation est recommandée en première et deuxième ligne chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique hormonosensible, sans surexpression de HER-2(18,54).

L'étude rétrospective que nous avons menée permet de mettre en évidence des éléments de toxicité et de survie associées à l'utilisation du palbociclib et du fulvestrant qui correspondent aux données disponibles dans la littérature.

La population que nous avons étudiée diffère des populations des études d'enregistrement du palbociclib du fait du nombre de lignes de traitement antérieures déjà administrées. Une telle cohorte ne sera à priori plus reproduite puisque les inhibiteurs de CDK 4/6 sont maintenant administrés en première et deuxième ligne métastatique.

Les données que nous avons collectées, ainsi que celles des études analogues peuvent donc être considérées comme exclusives.

Les éléments de notre étude qui doivent être mis en évidence sont, chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif lourdement pré-traités :

- L'association de fulvestrant et palbociclib présente un profil de toxicité acceptable
- La survie sans progression médiane est de 7,6 mois et de 10,5 mois chez les patients n'ayant eu qu'une à deux lignes de traitement antérieur
- La survie sans progression médiane est plus longue de 3,8 mois chez les patients non pré-traités par everolimus, mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

- Les résultats obtenus dans cette étude correspondent aux données de la littérature

VU

Strasbourg, le..... 21-10-19

Le président du Jury de Thèse

Professeur Jean-Emmanuel

KURTZ

VU et approuvé

Strasbourg, le..... 25 NOV. 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILLA



HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Pôle d'Oncologie et d'Hématologie
Oncologie Médicale
Professeur Jean-Emmanuel KURTZ
Secrétariat : Tél. 03 88 12 68 82 - Fax 03 88 12 76 69
Email : j-emmanuel.kurtz@chru-strasbourg.fr
N° ADELI : 67 101 404 5 - N° RPPS : 100243620 1

V. Références

1. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2013;24(9):2206-23.
2. Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(9):631–643.
3. Hamilton KJ, Hewitt SC, Arao Y, Korach KS. Estrogen Hormone Biology. *Curr Top Dev Biol.* 2017;125:109-46.
4. Siersbæk R, Kumar S, Carroll JS. Signaling pathways and steroid receptors modulating estrogen receptor α function in breast cancer. *Genes Dev.* 01 2018;32(17-18):1141-54.
5. Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol.* 2014;15(6):122.
6. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* févr 2015;14(2):130-46.
7. Kato J, Matsushime H, Hiebert SW, Ewen ME, Sherr CJ. Direct binding of cyclin D to the retinoblastoma gene product (pRb) and pRb phosphorylation by the cyclin D-dependent kinase CDK4. *Genes Dev.* mars 1993;7(3):331-42.
8. Osborne CK, Schiff R. MECHANISMS OF ENDOCRINE RESISTANCE IN BREAST CANCER. *Annu Rev Med.* 2011;62:233-47.
9. Arnold A, Papanikolaou A. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2005;23(18):4215-24.

10. Pernas S, Tolaney SM, Winer EP, Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918786451. Published 2018 Jul 17.
11. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res BCR.* 2009;11(5):R77.
12. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The Discovery and Development of Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) for Clinical Practice. *Curr Clin Pharmacol.* mai 2013;8(2):135-55.
13. Nathan MR, Schmid P. A Review of Fulvestrant in Breast Cancer. *Oncol Ther.* 2017;5(1):17-29.
14. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 12 juin 2003;348(24):2431-42.
15. Steelman LS, Martelli AM, Cocco L, Libra M, Nicoletti F, Abrams SL, et al. The therapeutic potential of mTOR inhibitors in breast cancer. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2016;82(5):1189-212.
16. O'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(7):417-30.
17. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 16 mai 2019;380(20):1929-40.
18. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2018;29(8):1634-57.

19. Jacquet E, Lardy-Cléaud A, Pistilli B, Franck S, Cottu P, Delaloge S, et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor–positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 1 mai 2018;95:93-101.
20. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3758–3767.
21. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2101–2109.
22. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 20 oct 2008;26(30):4883-90.
23. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 17 déc 2016;388(10063):2997-3005.
24. Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, Garin AM, Brincat S, Chow L, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2013;31(2):195-202.
25. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and

Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 17 2016;375(20):1925-36.

26. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2019;174(3):719-29.

27. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 3 nov 2016;375(18):1738-48.

28. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2018;29(7):1541-7.

29. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 2018;36(24):2465-72.

30. Slamon D.J. et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB) *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851-v934.

10.1093/annonc/mdz394

31. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-15.

32. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 25 2019;381(4):307-16.
33. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2017;35(32):3638-46.
34. Johnston S, Martin M, Leo AD, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Npj Breast Cancer*. 17 janv 2019;5(1):1-8.
35. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 1998;16(2):453-61.
36. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1664–1670.
37. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. sept 2013;14(10):989-98.
38. Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 juill

2001;19(14):3357-66.

39. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 9 févr 2012;366(6):520-9.
40. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero J-M, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2012;30(22):2718-24.
41. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, et al. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 2018;36(16):1556-63.
42. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. avr 2016;17(4):425-39.
43. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 15 nov 2018;379(20):1926-36.
44. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol Off J Am*

Soc Clin Oncol. 1 sept 2017;35(25):2875-84.

45. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 29 sept 2019;
46. Herrscher H, Velten M, Leblanc J, et al. Fulvestrant and palbociclib combination in heavily pretreated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;179(2):371–376.
47. Dhakal A, Matthews CM, Levine EG, et al. Efficacy of Palbociclib Combinations in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Patients After Prior Everolimus Treatment. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(6):e1401–e1405.
48. Maurer C, Ferreira AR, Martel S, et al. Endocrine therapy and palbociclib within a compassionate use program in heavily pretreated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast.* 2018;39:14–18.
49. du Rusquec P, Palpacuer C, Champion L, Patsouris A, Augereau P, Gourmelon C, et al. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant after everolimus in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2018;168(2):559-66.
50. Battisti NML, Kingston B, King J, et al. Palbociclib and endocrine therapy in heavily pretreated hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: the UK Compassionate Access Programme experience. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):731–740.
51. Ahn SG, Lee HM, Cho S-H, Lee SA, Hwang SH, Jeong J, et al. Prognostic Factors for Patients with Bone-Only Metastasis in Breast Cancer. *Yonsei Med J.* 1 sept 2013;54(5):1168-77.

52. Parkes A, Clifton K, Al-Awadhi A, et al. Characterization of bone only metastasis patients with respect to tumor subtypes. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4:2. Published 2018 Jan 25.
53. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res*. 2009;11(5):R77.
54. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1 mai 2019;17(5.5):552-5.

VI. Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AIB-1 : amplified in breast cancer-1

AKT : protein kinase B

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CDK : cyclin-dependent kinases

CTCAE v.5 : Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5

FDA : Food and Drug Administration

HER-2 : human epithelial receptor 2

HR : hazard ratio

IA : inhibiteurs de l'aromatase

IC : intervalle de confiance

IQR : interquartile range

MAP kinase : mitogen activated protein kinase

mTOR : mechanistic target of rapamycin

NA : non atteint

NCoR : nuclear receptor co-repressor

PI3K : phosphor-inositide 3 kinase

PIK3CA : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha

PTEN : phosphatase and TENsin homolog

RB : retinoblastoma

RO : récepteurs aux œstrogènes

RP : récepteurs à la progestérone

RH : récepteurs hormonaux

SERM : specific estrogen receptor modulators

SG : survie globale

SGm : survie globale médiane

SSP : survie sans progression

SSPm : survie sans progression médiane

**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : _____

Prénom : _____

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

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

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

J'atteste sur l'honneur

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

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

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

Signature originale :

A _____, le 25/02/2020

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

Résumé :

Introduction : L'association des inhibiteurs de CDK 4/6 à l'hormonothérapie est le traitement privilégié en 1^{ère} ou 2^e ligne des patients atteints d'un cancer du sein métastatique hormonosensible (HR+) HER-2 négatif. Avant son autorisation de mise sur le marché, le palbociclib était disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Dans cette étude rétrospective, nous présentons les résultats de l'association du palbociclib et du fulvestrant dans le cadre de l'ATU chez 77 patients atteints d'un cancer du sein métastatique HR+, HER-2 négatif.

Matériel et méthodes : Les patients qui recevaient l'association palbociclib et fulvestrant dans le cadre de l'ATU étaient inclus. Les données de survies et de toxicité étaient analysées. La majorité des patients (62,3%) était préalablement traitée par everolimus. Les patients étaient préalablement traités par un nombre médian de 4 lignes

Résultats : Sur un suivi médian de 14 mois, la survie sans progression médiane (SSPm) était de 7,6 mois. La SSPm diminuait de manière significative ($p < 0,0001$) lorsque le nombre de lignes de traitement antérieures augmentait. La SSPm des patients ayant reçu l'everolimus était de 5,5 mois tandis que la SSPm des patients non pré-traités par everolimus était de 9,3 mois. La survie globale médiane n'était pas atteinte. Le taux de bénéfice clinique était de 64% avec 4% de réponses complètes, 26% de réponses partielles et 34% de stabilité. La toxicité de grade 3-4 la plus fréquente était la neutropénie et concernait 63% des patients.

Discussion : L'étude PALOMA-3 a permis de déterminer l'efficacité du palbociclib en association avec le fulvestrant après une première ligne d'hormonothérapie. Dans cette étude, la majorité des patientes était traitée avec un maximum de 2 lignes antérieures et n'avait pas reçu préalablement l'everolimus. La SSPm était de 9,5 mois et la survie globale de 34,9 mois dans le bras palbociclib. La différence en SSPm entre notre étude et PALOMA-3 s'explique par le nombre de lignes antérieures plus important dans notre population. La durée de suivi trop courte ne permet pas d'obtenir des données matures de survie globale. D'autres études rétrospectives des cohortes d'ATU du palbociclib ont été publiées. En comparaison à ces études, la SSPm est la plus élevée dans notre étude. Cette différence s'explique par un nombre plus faible de patients pré-traités par everolimus dans notre cohorte et une plus grande proportion de patients avec des métastases osseuses exclusives. Enfin, le nombre de patients inclus dans chacune de ces études rétrospectives ne confère pas une puissance statistique suffisante qui permettrait de conclure à une différence effective. Le profil de toxicité de l'association palbociclib et fulvestrant dans notre étude est similaire aux données déjà disponibles dans la littérature.

Conclusion : L'association de palbociclib et de fulvestrant est efficace chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique lourdement pré-traités et présente un profil de toxicité acceptable.

Rubrique de classement : Thèse de Médecine – mention DES d'Oncologie option Oncologie Médicale

Mots-clés : cancer du sein métastatique ; hormonothérapie ; inhibiteurs de CDK 4/6 ; palbociclib ; fulvestrant

Président : Pr Jean-Emmanuel KURTZ

Assesseurs : Pr Thierry PETIT (directeur de thèse)

Pr Georges NOËL

Dr Martin DEMARCHI

Dr Jean-Marc LIMACHER

Adresse de l'auteur : Hugo HERRSCHER, ICANS, 17, rue Albert Calmette, 67200 Strasbourg