

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019-2020

N°30

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention D.E.S. d'Oncologie Médicale

PAR
Lucile PABST
Née le 11/10/1988 à STRASBOURG

**Neuropathie périphérique persistante
induite par les taxanes
chez les patientes de plus de 65 ans
traitées pour un cancer du sein localisé**

Président de thèse : Professeur Jean-Emmanuel KURTZ

Directeur de thèse : Professeur Thierry PETIT

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Asseur 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. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition DECEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



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
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 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	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 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 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 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	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 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	NRP6 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
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
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 - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	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 Anesthésiologie-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
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
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
DERUELLE Philippe P0199	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMÜNSCH 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)
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 / HP	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
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
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 P0200	NRPô NCS	• 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
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
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 P0201	NRP6 NCS	• 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 P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
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
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-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
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)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN 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 Hépatodigestif 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
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
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - 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 P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif 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 P0206	NRP6 NCS	• 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
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'Hépatogastro-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 P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
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
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
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'Hépatogastro-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
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	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 P0207	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 P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES			
HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 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	

MO128 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Ins*tut / Localisa*on	Sous-sec*on du Conseil Na*onal 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 (En disponibilité)		• 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 M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
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 (option clinique)
BONNEMAIS 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 M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
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 (En disponibilité)	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
Mme FARRUGIA-JACAMON 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
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)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
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 Ins*titut / Localisa*on	Sous-se*on du Conseil Na*ional 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
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
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 Haute-pierre	Histologie, Embryologie et Cytogénétique 42.02 (option biologique)
LAVAUZ 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
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)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	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 Haute-pierre 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)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	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
PFAFF 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 M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
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 SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	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 M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie 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 Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE 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 GUILLLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

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

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

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

Dr 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 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	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Haute-pierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Haute-pierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• 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	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Haute-pierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• 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	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• 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	• 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)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- 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)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)* DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques) Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

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
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99 BRETTESS Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZTEJN 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 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
 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
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19 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) / 01.10.16
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09 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
 GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18 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) / 01.09.09
 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) / 01.09.11 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
 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) / 01.09.11 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
 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 Christian (Neurologie) / 01.09.19
 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) / 01.09.11 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09 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) / 01.09.11
 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) / 01.09.09 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 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 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 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 ÉMISÉS DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

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.

Admise 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.

Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur PETIT ;

Pour votre implication tout au long de ces deux dernières années d'internat, dans mon master 2 d'abord puis dans ma thèse, mais également dans ma formation médicale. Merci pour votre confiance et pour m'avoir poussée à toujours me surpasser. Si je me suis découvert un véritable intérêt pour la sénologie, c'est bien grâce à vous.

A Monsieur le Professeur KURTZ ;

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Pour votre implication dans les moments plus difficiles de mon internat, qu'ils soient personnels comme professionnels.

A Monsieur le Professeur VELTEN ;

Pour votre accompagnement dans mon master 2. Cette thèse n'aurait jamais vu le jour sans vous. Merci d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions et de relire mes lignes de commandes quand je n'arrivais plus à avancer.

A Monsieur le Professeur KALTENBACH ;

Vous avez accompagné mes premières années à la faculté de médecine de Strasbourg avec les cours de gériatrie, c'est un honneur pour moi de vous avoir dans ce jury de thèse pour en accompagner à présent les derniers moments.

A Monsieur le Docteur TIMBOLSCHI ;

J'ai vu votre nom si souvent sur les comptes-rendus de consultations en service de la douleur pour nos patients avec une neuropathie périphérique qui devenait insupportable... C'est un honneur pour moi de vous avoir dans ce jury de thèse.

A mes chefs ;

A Roland bien sûr qui m'a tellement appris et qui a eu jusqu'au bout la patience de ne pas me scotcher le pouce à la poignée de l'endoscope ! A Hélène et Mickaël, pour m'avoir tellement transmis depuis mes débuts au Centre. A Julie qui nous manque depuis son départ mais à qui je dois le choix de cette thèse. A Cathie que j'ai rencontrée hélas sur le tard et qui a toujours été là pour répondre à toutes mes questions. A Emilie qui m'a permis de faire mes premiers pas dans la consultation en solo. A Philippe qui m'a donné le goût de la rédaction d'articles. A l'équipe d'oncologie de la clinique Ste Anne (Youssef et Louis-Marie pour leur confiance et leur aide, et Anne bien sûr pour m'avoir fait choisir cette spécialité). A l'équipe de la polyclinique de Gentilly et surtout à Fabien pour son aide et son enseignement. A toute l'équipe d'hématologie enfin qui m'a accueillie dans mes premiers mois d'internat et qui m'a appris la rigueur nécessaire à ce métier.

A mes co-internes ;

A Elise et Véronique pour leur aide du début à la fin de cet internat. A Hugo que j'ai rencontré sur le tard et dont la co-chefferie de la clinique pendant ces 2 mémorables semaines d'août restera à jamais gravée dans ma mémoire ! A Carole, Alexandre, Anne, Marion et Diane qui m'accompagnent depuis l'externat. A Elodie notre Choupinator pour toutes ses pâtisseries et sa bonne humeur. A Youssef et son épouse qui m'ont aussi permis de prendre 7kg pendant mon semestre en radiothérapie. A l'équipe de radiothérapie de façon générale (Audrey, Clara, Inès et Chloé-Line) pour ce superbe semestre.

Aux équipes para-médicales ;

Aux secrétaires du Centre (Nadia, Priscilla, Laura, Sandrine, Michèle, Julie, Catherine...), qui m'ont accompagnée pendant ces deux longues dernières années et ont suivi mes difficultés puis mes allers-retours entre mes différents postes, ma reprise de l'internat, ma fatigue et mon stress, mes bons et mes moins bons jours et m'ont toujours soutenue avec le sourire en m'encourageant à ne jamais lâcher. Mais aussi bien sûr à Régine, Sophie, Marlène, Diane, Audrey, Catherine, Marie, Charlène et toutes les infirmières d'hospitalisation de la clinique qui ont rendu chaque astreinte moins difficile. Aux infirmières de l'ICANS enfin (Chloé, Laetitia, Céline, Pascaline, Monique...) pour votre bonne humeur même dans les moments les plus difficiles.

A mes parents et mon frère ;

Pour m'avoir forcée à continuer même quand chaque mois je trouvais de nouvelles études à vouloir débiter (et je suis certaine que j'aurais très bien réussi à Science Po !), pour m'avoir soutenue tout au long de ces 31 longues années.

A mes amis ;

Morgane, Sophie, Nicolas, Manu, Aurélien, Julia, Claire, Florian, aux voisins adorables, au groupe de jeu de rôle, à l'équipe de chez Popol, merci pour ces moments loin de la médecine... parce qu'il en faut aussi ! A Fabien enfin que j'ai rencontré tardivement mais qui a su me montrer qu'il pouvait y avoir de la fierté à finir enfin ces études, et du courage à continuer d'avancer dans cette voie...

TABLE DES MATIERES

1. Introduction	26
1.1. Epidémiologie générale.....	26
1.2. Facteurs pronostiques de la femme âgée.....	29
1.2.1. Les facteurs pronostiques histologiques	
1.2.1.1. Les récepteurs aux hormones	
1.2.1.2. L'expression de HER2	
1.2.1.3. Les autres marqueurs	
1.2.2. Les facteurs cliniques	
1.2.3. Les facteurs moléculaires	
2. La prise en charge systémique du cancer du sein localisé chez la femme âgée	41
2.1. Particularités de la prise en charge du sujet âgé en oncologie.....	41
2.1.1. Définition du vieillissement	
2.1.2. Le patient âgé en oncologie	
2.1.3. Evaluation oncologique gériatrique	
2.2. Traitements systémiques du cancer du sein.....	47
2.2.1. Hormonothérapie	
2.2.1.1. Hormonothérapie néoadjuvante	
2.2.1.2. Hormonothérapie en monothérapie	
2.2.1.3. Hormonothérapie adjuvante	
2.2.2. Thérapies ciblées	
2.2.3. Chimiothérapie	
2.2.3.1. La place de la chimiothérapie chez la femme âgée	
2.2.3.2. Les premières molécules	
2.2.3.3. Les anthracyclines	
2.2.3.4. Les taxanes	
2.2.3.5. Spécificités des schémas thérapeutiques chez la femme âgée	
3. La toxicité des traitements systémiques	65
3.1. Toxicité cardiaque.....	65
3.1.1. Généralités	
3.1.2. Facteurs de risque	
3.1.3. Potentialisation par les autres traitements	

3.1.4. Traitements préventifs et curatifs	
3.1.5. Doxorubicine versus Epirubicine	
3.2. Toxicité neurologique	75
3.2.1. Physiopathologie de la neuropathie périphérique induite par les taxanes	
3.2.1.1. Le système nerveux périphérique	
3.2.1.2. Les voies de la douleur	
3.2.1.3. Mécanismes de toxicité neurologique des taxanes	
3.2.1.3.1. Dégénérescence du transport axonal	
3.2.1.3.2. Dysfonction mitochondriale	
3.2.1.3.3. Homéostasie ionique	
3.2.1.3.4. Neuro-inflammation	
3.2.2. Symptômes et diagnostic	
3.2.3. Facteurs de risque de neuropathie	
3.2.3.1. Facteurs de risque généraux	
3.2.3.2. Facteurs de risque individuels	
3.2.4. Traitements et prévention	
3.2.4.1. Traitements préventifs	
3.2.4.1. Traitements à visée curative	
4. Etude de la fréquence et des facteurs pronostiques de neuropathie périphérique persistante induite par les taxanes chez les patientes de plus de 65 ans.....	104
4.1. Rationnel et objectifs.....	104
4.2. Matériel et méthodes	105
4.2.1. Population et échantillon	
4.2.2. Evaluation de la neurotoxicité	
4.2.3. Analyses statistiques	
4.3. Résultats	110
4.3.1. Analyse descriptive : caractéristiques de l'échantillon	
4.3.1.1. Caractéristiques cliniques	
4.3.1.2. Caractéristiques carcinologiques	
4.3.1.3. Caractéristiques thérapeutiques	
4.3.1.4. Caractéristiques évolutives	
4.3.2. Neuropathie induite par les taxanes	
4.3.2.1. Neuropathie à T0 : prévalence, type et sévérité	

4.3.2.2. Neuropathie à T2 : prévalence, type et sévérité

4.3.2.2.1. Neuropathie persistante de grade 2 induite par les taxanes

4.3.2.2.2. Neuropathie persistante de grade 3 induite par les taxanes

4.3.2.3. Caractéristiques évolutives de la neuropathie

4.3.2.4. Complications de la neuropathie

4.3.3. Identification des facteurs pronostiques

4.3.3.1. Analyse univariée des facteurs pronostiques d'apparition et persistance d'une neuropathie chimio-induite

4.3.3.2. Analyse multivariée des facteurs pronostiques sur la persistance d'une neuropathie quel que soit le type et la sévérité

4.3.3.3. Analyse multivariée des facteurs pronostiques sur la persistance d'une neuropathie cliniquement significative

4.3.3.4. Score pronostique d'aide à la décision thérapeutique

5. Discussion et conclusion	138
5.1. Caractéristiques de la population de l'étude.....	139
5.2. Choix des méthodes d'évaluation de la neurotoxicité.....	142
5.3. Facteurs de risque de neuropathie persistante aux taxanes	144
5.4. Score pronostique	147
6. Annexes	151
7. Bibliographie	156
8. Attestation sur l'honneur	185

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Nombre de cas et de décès par cancer du sein chez les femmes en France métropolitaine selon l'année

Tableau 2. Résumé des sous-types moléculaires de cancer du sein

Tableau 3. Modifications physiologiques liées à l'âge et répercussions sur la tolérance des chimiothérapies

Tableau 4. Risque d'insuffisance cardiaque congestive en fonction de la dose totale cumulée de doxorubicine (d'après Swain et al.)

Tableau 5. Symptômes neurologiques selon le grade selon les critères NCI CTCAE

Tableau 6. Pourcentage de neuropathie cliniquement significative (grade ≥ 2) selon la molécule et le schéma d'administration

Tableau 7. Caractéristiques cliniques des patientes de la cohorte à T0 (n=302)

Tableau 8. Retards et arrêts des traitements par taxane en fonction du type de taxane reçu (n=302)

Tableau 9. Caractéristiques cliniques des patientes décédées dans l'étude.

Tableau 10. Caractéristiques des patientes à T0 selon l'état neurologique

Tableau 11. Caractéristiques des patientes à T2 selon l'état neurologique

Tableau 12. Caractéristiques cliniques des patientes en fonction de la présence d'une symptomatologie neurologique 2 ans après la fin du traitement par taxane et de sa sévérité

Tableau 13. Caractéristiques des patientes ayant présenté une évolution favorable ou péjorative de leur symptomatologie neurologique dans les deux années suivant la fin du traitement par taxane

Tableau 14. Association entre la dose cumulée totale de taxane reçue et la persistance d'une neuropathie selon son grade de sévérité

Tableau 15. Facteurs de risque associés à la présence d'une neuropathie à deux ans

Tableau 16. Facteurs pronostiques de neuropathie persistante cliniquement significative

Tableau 17. Association entre les variables suspectes et la présence d'une neuropathie quelle qu'en soit la sévérité à 2 ans de la fin du traitement par taxane

Tableau 18. Association entre les variables suspectes et la présence d'une neuropathie cliniquement significative à 2 ans de la fin du traitement par taxane

Tableau 19. Variables pronostiques et points de score prédictif associés pour le développement d'une neuropathie persistante cliniquement significative

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Taux d'incidence et de mortalité (pour 100 000) par cancer du sein chez la femme en fonction de l'âge en France

Figure 2. Taux de mortalité en France métropolitaine selon l'année et par âge (échelle logarithmique)

Figure 3. Risque de rechute locorégionale après chirurgie conservatrice en fonction du statut hormonal (trait plein : RE-, trait pointillé : RE+)

Figure 4. Survie en fonction du statut HER2 et de l'atteinte ganglionnaire, après traitement chirurgical sans traitement adjuvant d'après Rilke et al.

Figure 5. Répartition des différents sous-types moléculaires en fonction de l'âge

Figure 6. Survie globale par tranche d'âges et sous-type moléculaire (basal/triple négatif, luminal (A et B confondus) et HER2-enrichi)

Figure 7. Taux de récurrence à distance à 10 ans comme fonction continue du score de récurrence OncotypeDx®

Figure 8. Algorithme pour la décision de réaliser une signature multigénique chez les patientes de plus de 70 ans avec un cancer du sein localisé RH+/HER2-

Figure 9. Survie nette selon l'âge en fonction du temps depuis le diagnostic

Figure 10. Diagramme 1+2+3 du vieillissement d'après Bouchon

Figure 11. Incidence par catégories d'âge, tous sites confondus et sexes confondus entre 2000 et 2010 aux Etats-Unis

Figure 12. Algorithme de prise en charge, d'après Balducci et al.

Figure 13. Eléments pris en compte dans le Comprehensive Geriatric Assessment

Figure 14. Questionnaire G8 de dépistage des fragilités gériatriques

Figure 15. Structure chimique des anti-aromatases

Figure 16. Survie sans maladie chez les patientes RH+ selon le bras de traitement dans l'étude ATAC

Figure 17. Bénéfices en survie globale selon la stratégie thérapeutique et l'âge des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé avec atteinte ganglionnaires incluses dans les études du CALGB (chimiothérapies par CMF, CAF, CMF+Vincristine, VATH)

Figures 18. Risque de récurrence à 10 ans chez les patientes avec un cancer du sein localisé RE-traité par polychimiothérapie ou pas chez les patientes A. de <50 ans, B. de 50 à 59 ans, C. de 60 à 69 ans

Figure 19. Risque relatif et intervalle de confiance à 95% de SSP et SG selon l'âge des patientes et le type de traitement reçu (CMF + Tamoxifène versus MF + Tamoxifène)

Figure 20. SSP, SSM et SG sous ACT (Doxorubicine-Cyclophosphamide-Tamoxifène) versus tamoxifène seul chez les femmes de plus de 50 ans avec tumeur RH+ avec envahissement ganglionnaire

Figure 21. Survie sans progression selon le groupe de traitement chez les patientes ménopausées

Figure 22. Survie sans récurrence (à gauche) et survie sans décès par cancer du sein (à droite) selon le groupe de traitement chez les femmes de plus de 65 ans traitées pour un cancer du sein localisé

Figure 23. Efficacité des différents protocoles de chimiothérapies (d'après Peto et al.)

Figure 24. Survie globale chez les femmes de plus et moins de 65 ans selon le groupe de traitement (A=Anthracycline, C=Cyclophosphamide, T=Taxane)

Figure 25. Evolution de la prescription des différents types de chimiothérapie chez les femmes de plus de 65 ans traitées pour un cancer du sein localisé selon l'année de diagnostic

Figure 26. Evolution du taux d'évènement cardiaque avec le temps (mois) en fonction du taux de troponine en post perfusionnel immédiat (12-72h) et sa persistance (d'après Cardinale et al.)

Figures 27. Probabilité cumulée de développer une insuffisance cardiaque congestive en fonction de la dose totale cumulée d'anthracycline selon A) l'âge des patientes, B) le performance status, C) le terrain cardiaque sous-jacent

Figures 28. Structures moléculaires de l'épirubicine (à gauche) et de la doxorubicine (à droite)

Figure 29. Probabilité de développer une cardiopathie dilatée (d'après Kaklamani et Gradishar)

Figure 30. Vue globale des mécanismes de neurotoxicité des taxanes (d'après Starobova et al.)

Figure 31. Représentation des voies sensitive et motrice périphériques

Figure 32. Efficacité de la gabapentine versus placebo sur la réduction de la sévérité de la neuropathie périphérique aux taxanes

Figure 33. Effets du port de gants et chaussettes réfrigérées sur la sévérité des symptômes neurologiques subjectifs (A : pas de neuropathie à E : neuropathie sévère et avec un score de D ou E correspondant à un impact sur les activités de la vie quotidienne)

Figure 34. Sélection des patientes dans l'étude

Figure 35. Représentation des modalités d'évolution possibles de la neuropathie (TD= temps de début ; DDP= date de point)

Figure 36. Répartition des caractéristiques tumorales dans la population d'étude

Figure 37. Répartition des différents grades de neuropathie à T0

Figure 38. Répartition des grades de neuropathie à T2

Figures 39. Probabilité de présenter une neuropathie cliniquement significative à deux ans de la fin du traitement par taxane en fonction de l'âge au début du traitement chez les patientes non diabétiques selon le type de taxane utilisé et selon la catégorie d'IMC au début du traitement

Figures 40. Probabilité de présenter une neuropathie cliniquement significative à deux ans de la fin du traitement par taxane en fonction de l'âge au début du traitement chez les patientes diabétiques selon le type de taxane utilisé et selon la catégorie d'IMC au début du traitement

Figure 41. Evolution de la probabilité de neuropathie persistante cliniquement significative et son intervalle de confiance en fonction du score pronostique

ANNEXES

Annexe 1. Total Neuropathy Score Clinical (TNSc) version

Annexe 2. Questionnaire EORTC QLQ-CIPN20 traduit en français

Annexe 3. Score FACT GOG-NTX12 version 4

Annexe 4. Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)

ABBREVIATIONS

ADCC : Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALND : Axillary Lymph Node Dissection (curage ganglionnaire axillaire)

ATLAS : Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter

BRCA : BReast CAncer gene

CALGB : Cancer and Leukemia Group B

CGA : Comprehensive Geriatric Assessment

CISH : hybridation in situ chromogénique

DES : DiEthylStilbestrol

DRO : Dérivés Réactifs de l'Oxygène

EBCTCG : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGF : Epidermal Growth Factor

EMG : Electro-Myo-Gramme

EORTC : European Organisation for Research and Treatment

ER : Estrogen Receptor (récepteurs aux œstrogènes)

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FISH : hybridation in situ en fluorescence

IHC : ImmunoHistoChimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

HTA : HyperTension Artérielle

NATO : Nolvadex Adjuvant Trial Organization

NPIC : Neuropathie Périphérique Induite par les Chimiothérapies

NPIT : Neuropathie Périphérique Induite par les Taxanes

NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

PAI1 : Plasminogen Activator Inhibitor de type 1

PR : Progesteron Receptor (récepteurs à la progestérone)

RH : Récepteurs aux Hormones

RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SG : Survie Globale

SLND : Sentinel Lymph Node Dissection (procédure du ganglion sentinelle)

SSP : Survie Sans Progression

SSR : Survie Sans Récidive

uPA : Urokinase-tyle Plasminogen Acivator

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

1. Introduction

1.1. Epidémiologie générale

Avec plus de 2 millions de nouveaux cas en 2018 dans le monde, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et la deuxième cause de cancer, quel que soit le sexe, dans le monde après le cancer du poumon (2,094 millions de nouveaux cas par an dans le monde). En 2018, la France était ainsi classée 4^{ème} en termes de nombre de cancer du sein indexé sur l'âge (1). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Amérique du Nord, en Europe du Nord et de l'Ouest et en Australie.

L'InVS estime le nombre de nouveaux cas de cancers invasifs du sein chez la femme en France en 2018 à 58 459 avec 12 146 décès, faisant du cancer du sein la 1^{ère} cause de décès par cancer chez la femme (2). L'âge médian au diagnostic et au décès en 2018 était par ailleurs respectivement estimé à 63 et 74 ans avec une augmentation de l'incidence avec l'âge à partir de 30 ans et avec un maximum entre 70 et 74 ans comme le montre la figure 1.

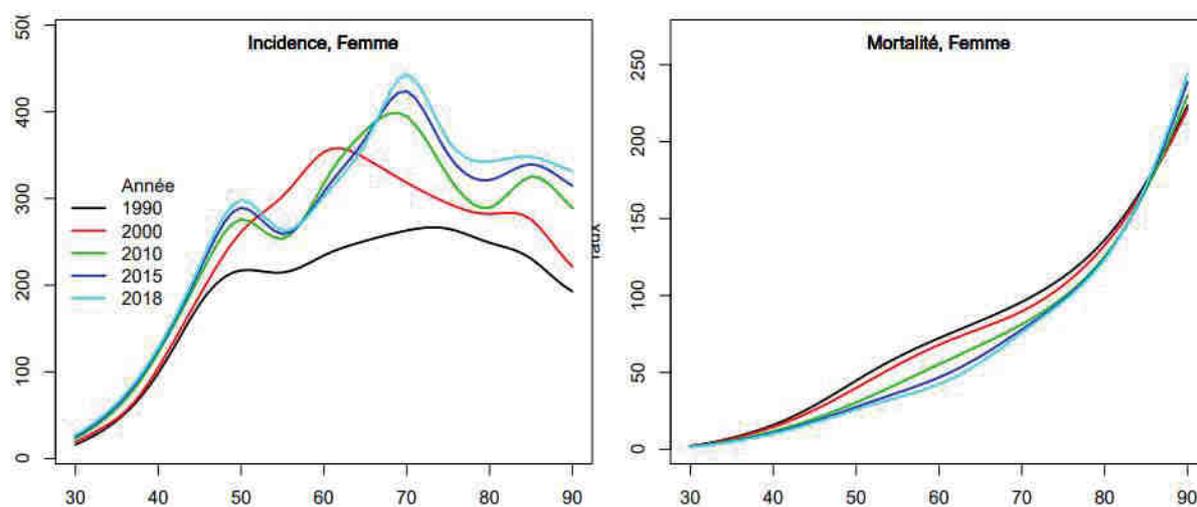


Figure 1. Taux d'incidence et de mortalité (pour 100 000) par cancer du sein chez la femme en fonction de l'âge en France (2)

	Année						
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
Incidence	29 970	34 835	41 882	48 468	50 755	55 698	58 459
Mortalité	10 172	10 774	10 999	11 290	11 637	12 025	12 146

Tableau 1. Nombre de cas et de décès par cancer du sein chez les femmes en France métropolitaine selon l'année (2)

Concernant l'évolution depuis 1990, la figure 1 nous montre une augmentation de l'ordre de +1,1% par an de l'incidence des cancers du sein chez la femme entre 1990 et 2018 avec un nombre de nouveaux cas annuels ayant presque doublé. Cette progression est néanmoins imputable pour moitié à une augmentation des facteurs de risque et pour moitié à l'accroissement et au vieillissement de la population.

Le cancer du sein étant d'origine multifactorielle, cette évolution du taux d'incidence peut s'expliquer, au moins en partie, par la modification des principaux facteurs de risque connus. Ainsi, la précocité de la date des premières règles et l'âge plus tardif de la ménopause, la diminution du nombre moyen d'enfants, l'augmentation de l'âge au premier enfant et la diminution des pratiques d'allaitement peut en partie expliquer cette augmentation progressive de l'incidence depuis 1990. On retiendra également une augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité en France dont le rôle dans la carcinogenèse du sein a été démontré. En contrepartie, on reconnaîtra une diminution de certains facteurs de risque avec le temps, comme celui de la prescription de traitements hormonaux substitutifs (3), de la consommation tabagique et celui de l'exposition aux radiations ionisantes (dont médicales en cas de cancer dans l'enfance traité par radiothérapie) (4).

Enfin, en ce qui concerne l'évolution du taux de mortalité, si l'augmentation de l'incidence des cancers du sein chez la femme ne semble pas être entièrement rattachable à l'évolution des pratiques de dépistage, celles-ci ont néanmoins pour objectif d'en diminuer la mortalité en

diagnostiquant ces cancers à un stade plus précoce et donc accessible à un traitement plus efficace.

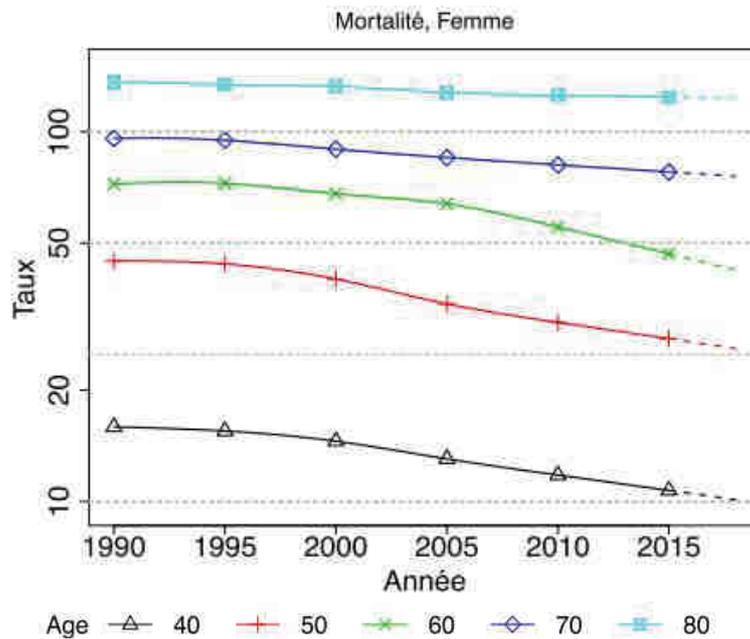


Figure 2. Taux de mortalité en France métropolitaine selon l'année et par âge (échelle logarithmique) (2)

Le dépistage du cancer du sein en France a débuté en 1994 et s'est généralisé pour tout le pays en 2004 avec pour cible les femmes de 50 à 74 ans. Initialement reconnu comme un progrès pour la santé publique, son intérêt est depuis davantage débattu et reste sujet à controverse (5). Le but initial était de diagnostiquer les cancers du sein à un stade précoce, moins étendu, et donc plus facilement accessible à un traitement local en réduisant le risque de rechute et donc de mortalité par cancer du sein. Toutefois, à la suite des résultats décevants en termes de réduction de la mortalité par cancer du sein en Suède où le dépistage était recommandé depuis 1985, de nombreuses études ont tenté de conclure sur le sujet, mais avec des conclusions discordantes, que ce soit sur le bénéfice en survie (6–9) comme sur l'âge des patientes qui en bénéficieraient le plus (10–12).

La question de l'intérêt du dépistage se pose d'autant plus en raison du risque de faux positifs comme de faux négatifs mais aussi de surdiagnostics avec de potentiels effets secondaires liés aux traitements (5). Néanmoins, avec l'amélioration des techniques de dépistage et des traitements curatifs proposés (13), le dépistage reste actuellement recommandé en France.

Si le rôle du dépistage dans l'amélioration de la survie des patientes avec un cancer du sein peut donc être débattu, celui des traitements adjuvants ne l'est pas (14). Un traitement adjuvant est un traitement effectué après une chirurgie première en vue d'éviter ou de détruire d'éventuelles micro-métastases (15). Son objectif est ainsi de réduire le risque de rechute locale comme à distance et donc d'améliorer la survie globale. Les traitements adjuvants comprennent la radiothérapie mais aussi les traitements systémiques (hormonothérapie, thérapie ciblée et/ou chimiothérapie). L'indication d'un traitement adjuvant dépend donc du risque de rechute et celui-ci peut être établi à partir des facteurs pronostiques.

1.2. Facteurs pronostiques de la femme âgée

Comme le montre la figure 1, il existe un pic d'incidence entre 65 et 70 ans. En effet, si le cancer du sein est le premier cancer chez la femme, il s'agit surtout d'un cancer de la femme âgée avec un âge médian au diagnostic de 63 ans en France comme énoncé précédemment. De façon générale, on estime à 30% la proportion de femmes avec cancer du sein ayant plus de 70 ans. Le cancer du sein est habituellement diagnostiqué plus tardivement chez la femme âgée, du fait de l'absence de dépistage recommandé au-delà de 74 ans et de la moindre fréquence de l'autopalpation passé un certain âge (16).

Compte tenu de la fragilité des patientes âgées et donc de la toxicité éventuelle chez elles des traitements, identifier celles qui bénéficieront le plus d'un traitement adjuvant semble primordial. Plus récemment, les recherches en génomique ont également permis d'introduire certaines caractéristiques moléculaires comme aides à la prise de décision thérapeutique.

1.2.1. Les facteurs pronostiques histologiques

Si la classification TNM sert à déterminer l'étendue anatomique tumorale sur le plan clinique (cTNM) ou histologique (pTNM), la recherche de l'expression des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) et de l'antigène HER2 par immunohistochimie sert quant à elle à définir l'agressivité tumorale mais aussi sa probabilité de réponse aux différents traitements disponibles.

1.2.1.1. Les récepteurs aux hormones

Le rôle des récepteurs aux œstrogènes comme facteur pronostique a rapidement été mis en évidence, même si l'importance du statut hormonal réside principalement dans la prédiction de la réponse à l'hormonothérapie. On note néanmoins, en cas d'expression des récepteurs hormonaux, une diminution, hors traitements, du risque de rechute locale et une amélioration de la survie globale à 5 ans de 8 à 10% selon les séries (17). Ce bénéfice est maintenu en adjuvant comme en atteste la figure ci-après (18). Le statut tumoral hormonal est donc à la fois pronostique et prédictif d'une réponse thérapeutique.

Chez la femme de plus de 65 ans, les études rétrospectives rapportent majoritairement des tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux (plus souvent les récepteurs aux œstrogènes que ceux à la progestérone (19)) (20). Les analyses rétrospectives des grandes bases de données américaines (SEER) ont ainsi permis de mettre en évidence que si 80% des patientes de moins de 65 ans présentaient des tumeurs RE+, ce chiffre montait à 85% parmi les 65-74 ans et jusqu'à 91% pour les patientes de plus de 85 ans (21).

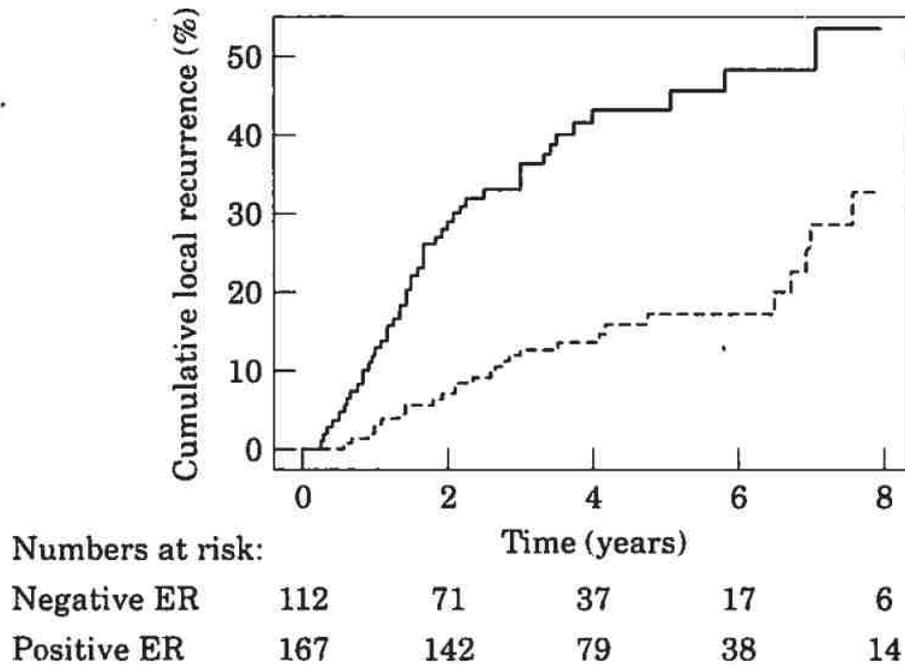


Figure 3. Risque de rechute locorégionale après chirurgie conservatrice en fonction du statut hormonal (trait plein : RE-, trait pointillé : RE+) (18)

1.2.1.2. L'expression de HER2

c-erbB-2 (HER2) est un proto-oncogène localisé sur le bras long du chromosome 17 (17q21) qui code pour une protéine transmembranaire p185 qui a une activité tyrosine-kinase de type facteur de croissance épidermique humain (22). On décrit sa surexpression dans 25 à 30% des cancers du sein (23). Celle-ci se détermine par immunohistochimie (IHC), par hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou par hybridation in situ chromogénique (CISH) avec finalement une large variation de la positivité de HER2 selon la technique, allant de 6,8% à 34% en IHC et de 7,1% à 42,6% avec la FISH (24).

La surexpression/amplification de la protéine HER2 s'associe à des tumeurs plus agressives avec subséquemment un risque plus élevé de rechute. Si différentes analyses ont démontré le rôle pronostique péjoratif indépendant de la surexpression de HER2 en cas d'atteinte ganglionnaire (22,25), son rôle pour les patientes sans atteinte ganglionnaire porte davantage

à controverse. Ainsi, si l'étude de Rilke *et al.* de 1991 concluait à l'absence de rôle pronostique significatif de HER2 en l'absence d'atteinte ganglionnaire (26), une méta-analyse chinoise récente retrouve quant à elle un effet péjoratif en survie globale comme en survie sans maladie associé à la surexpression de HER2 chez ces patientes (27).

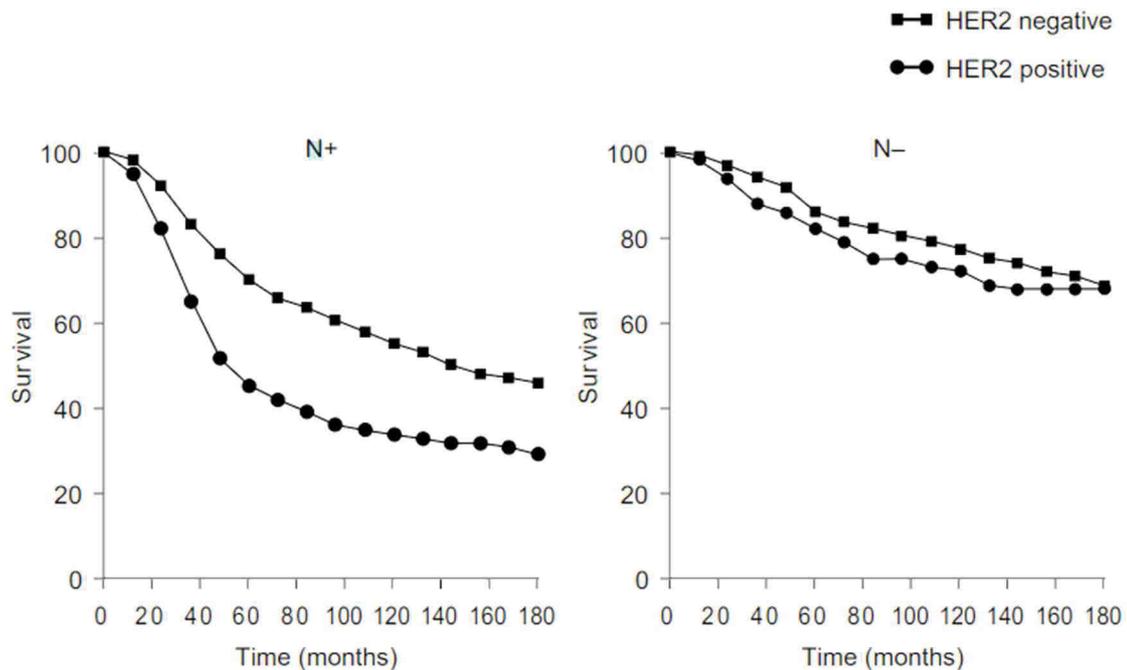


Figure 4. Survie en fonction du statut HER2 et de l'atteinte ganglionnaire, après traitement chirurgical sans traitement adjuvant d'après Rilke *et al.* (28).

La plupart des études s'accordent néanmoins sur le fait que la surexpression de HER2 est moins fréquemment retrouvée chez les patientes âgées (29) même si elle s'associe, comme chez la femme plus jeune, à un plus mauvais pronostic (30).

Il existe par ailleurs dans la population plus âgée, comme chez les moins de 65 ans, des tumeurs plus agressives encore de type triple négatif (31). Ces cancers n'expriment ni récepteurs hormonaux ni surexpression de HER2 et affectent 10 à 22% des patientes âgées selon les études épidémiologiques rétrospectives (32,33) ce qui rejoint les chiffres de prévalence de ce type de tumeurs chez les femmes plus jeunes (34).

1.2.1.3. Les autres marqueurs

Le grade Scarff-Bloom et Richardson (SBR) est un grade histopronostique qui s'obtient en additionnant trois critères (architecture, atypies cytonucléaires et proportion de cellules en mitose) pour donner un grade de I (somme de 3 à 5), II (somme de 6 à 7) ou III (somme de 8 à 9). On retrouve ainsi une association statistiquement significative entre le grade SBR et le risque de rechute avec un risque multiplié par 4,4 en cas de SBR de III versus I (35).

Le marqueur de prolifération qu'est le Ki67 est aussi un facteur pronostique bien que plus débattu car plus rarement analysé indépendamment des autres facteurs pronostiques dans les études (36,37).

Si le grade SBR est rarement rapporté dans les études sur les femmes âgées, les tumeurs des patientes âgées auraient cependant un taux de prolifération plus faible que dans la population générale (38), ce qui contribuerait également à leur statut moins agressif.

1.2.2. Les facteurs cliniques

Le statut ganglionnaire est le principal facteur pronostique pour les cancers du sein localisés et donc le premier facteur utilisé dans la décision thérapeutique en adjuvant. Ainsi, la survie à 5 ans en l'absence d'atteinte ganglionnaire est de 82,8%, contre 73% si 1 à 3 ganglions sont atteints, 45,7% si 4 à 12 ganglions sont envahis et 28,4% au-delà de 13 ganglions (39).

Chez la femme âgée, le diagnostic étant souvent plus tardif, l'atteinte ganglionnaire au diagnostic est plus fréquemment retrouvée (62,5% des patientes versus 51,3% chez les moins de 65 ans) (16). Comme chez la femme plus jeune, l'envahissement ganglionnaire est associé à une perte en survie globale comme en survie sans progression (40).

Si la taille de la tumeur est certes corrélée au nombre de ganglions potentiellement envahis, elle représente également un facteur pronostique indépendant avec un risque de récurrence qui augmente proportionnellement à la taille tumorale (41). Comme évoqué précédemment, le diagnostic de cancer du sein chez la femme âgée se fait généralement à un stade plus avancé que chez la femme de moins de 65 ans, de sorte que 47% des patientes de plus de 65 ans sont diagnostiquées à un stade T1 contre 70% chez les plus jeunes (42). La taille tumorale a une valeur pronostique quant à la survie globale comme la survie sans progression chez les femmes âgées également (40).

1.2.3. Les facteurs moléculaires

Comme la classification histologique, l'apport moléculaire, rendu accessible par RT-PCR, a une bonne valeur pronostique. La compréhension de ces spécificités moléculaires pourrait également servir au développement de thérapies ciblées. Les études menées sur les 15 dernières années ont ainsi permis de différencier 4 grands sous-types moléculaires intrinsèques de cancers du sein basés sur l'expression génique tumorale : le luminal A et B, le triple négatif (ou basal-like) et le HER2-enrichi (43).

Les tumeurs du sous-groupe luminal A sont de bas grade, prolifèrent peu et sont associées à un meilleur pronostic. Les tumeurs du sous-groupe luminal B sont plus agressives, à prolifération plus rapide, et associées à des mutations ou à des amplifications géniques comme celles de HER2. La différence entre les deux porte donc principalement sur la prolifération et l'expression de HER2.

Le type moléculaire basal correspond aux cancers du sein dits triples négatifs et est donc associé à un mauvais pronostic. Ces formes présentent par ailleurs une forte instabilité génétique et englobent la plupart des cancers liés à des mutations de BRCA1. Elles incluent également des types histopathologiques plus rares.

Le type HER2-enrichi enfin est caractérisé par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplicon c-erbB-2 avec une négativité des récepteurs hormonaux.

Sous-type moléculaire	Statut immuno-histochimique	Grade	Pronostic	Prévalence
Luminal A	ER+/PR+, HER2-, Ki67-	1/2	Bon	23,7%
Luminal B	ER+/PR+, HER2-, Ki67+	2/3	Intermédiaire	38,8%
	ER+/PR+, HER2+, Ki67+		Mauvais	14%
HER2-enrichi	ER-/PR-, HER2+	2/3	Mauvais	11,2%
Basal	ER-/PR-, HER2-	3	Mauvais	12,3%

Tableau 2. Résumé des sous-types moléculaires de cancer du sein (44,45)

Il a été mis en évidence une association entre la répartition des différents sous-types moléculaires et l'âge avec des tumeurs luminales (A comme B) plus fréquemment retrouvées chez les femmes âgées, alors que les tumeurs de plus mauvais pronostic (HER2-enrichies et basales), seraient davantage retrouvées chez les femmes plus jeunes (31,46).

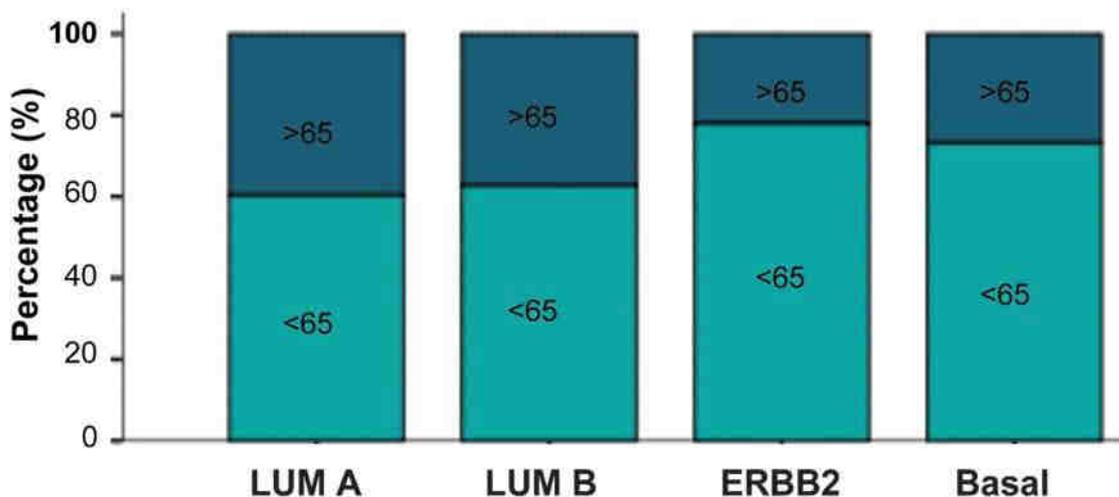


Figure 5. Répartition des différents sous-types moléculaires en fonction de l'âge (46)

Au-delà d'un simple intérêt de classification, cette terminologie moléculaire a surtout un intérêt pronostique et prédictif de réponse aux traitements et sert donc également à la décision thérapeutique. Il a ainsi été décrit, indépendamment de l'âge, que le risque de rechute locale à 5 ans après un traitement conservateur chirurgical était particulièrement bas en cas de luminal A (moins de 1%) tandis que le risque de métastases à distance était augmenté en cas de sous-type HER2-enrichi et basal (46). Cet aspect pronostique associé au sous-type moléculaire pourrait néanmoins être un facteur confondant avec le risque lié à l'atteinte ganglionnaire. En effet, il a été décrit des atteintes ganglionnaires plus fréquentes avec les sous types HER2-enrichis (47) et il existe un lien direct entre le nombre de ganglions axillaires envahis et le risque de récurrence à distance (48,49).

Dans l'étude de Gal *et al.*, l'analyse rétrospective de patientes de plus de 65 ans a également mis en évidence le mauvais pronostic associé aux sous-types triple négatif et HER2-enrichi, et ce de façon plus marquée chez les patientes de plus de 75 ans (50).

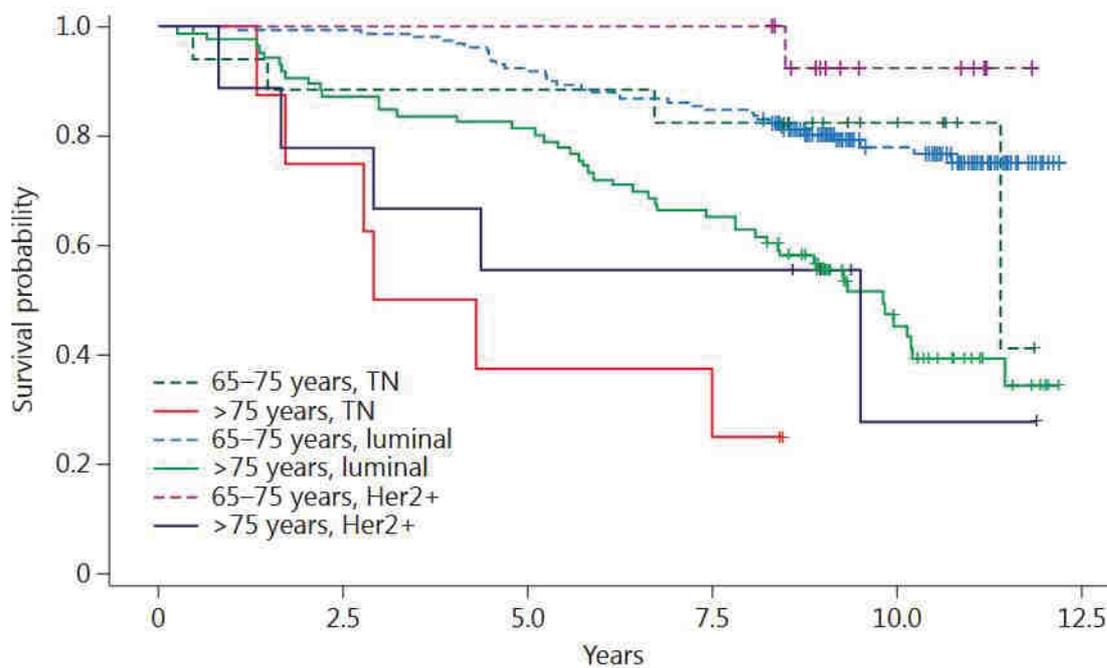


Figure 6. Survie globale par tranche d'âges et sous-type moléculaire (basal/triple négatif, luminal (A et B confondus) et HER2-enrichi) (50)

Les études ne sont cependant pas unanimes sur l'apport pronostique du sous-type moléculaire chez les patientes de plus de 65 ans. En effet, certaines études concluent à l'absence d'effet en terme de survie globale ($p=0,126$) comme de survie sans progression ($p=0,514$) du sous-type moléculaire chez les patientes âgées (46) alors que d'autres retrouvent une association statistiquement significative ($p=0,003$ et $p=0,03$ respectivement) (31). L'hétérogénéité des patientes âgées, les faibles effectifs, le risque de décès d'autre cause avant rechute ou décès spécifique par cancer du sein et l'hétérogénéité des traitements réalisés sont probablement à l'origine de ces résultats divergents.

Au vu toutefois des multiples intérêts de la connaissance moléculaire des cancers du sein, différentes signatures multigéniques ont vu le jour. La plus répandue actuellement est le test Oncotype Dx®. Celui-ci donne un score de rechute en 3 classes : faible (score <18), intermédiaire ($18\leq\text{score}<31$) et élevé (score ≥ 31) (51,52). Des études ont montré que les tumeurs RE+ avec un score bas ne bénéficient pas de la chimiothérapie mais de l'hormonothérapie, tandis qu'en cas de score élevé, l'ajout d'une chimiothérapie à l'hormonothérapie est associé à un meilleur pronostic (53). L'utilisation de ce test est ainsi désormais recommandée par les sociétés savantes pour les tumeurs RH+ HER2- (54–56). D'autres signatures moléculaires existent avec différentes applications (pronostique, prédiction de la réponse aux traitements, sous-typage moléculaire) et ont été comparées (57).

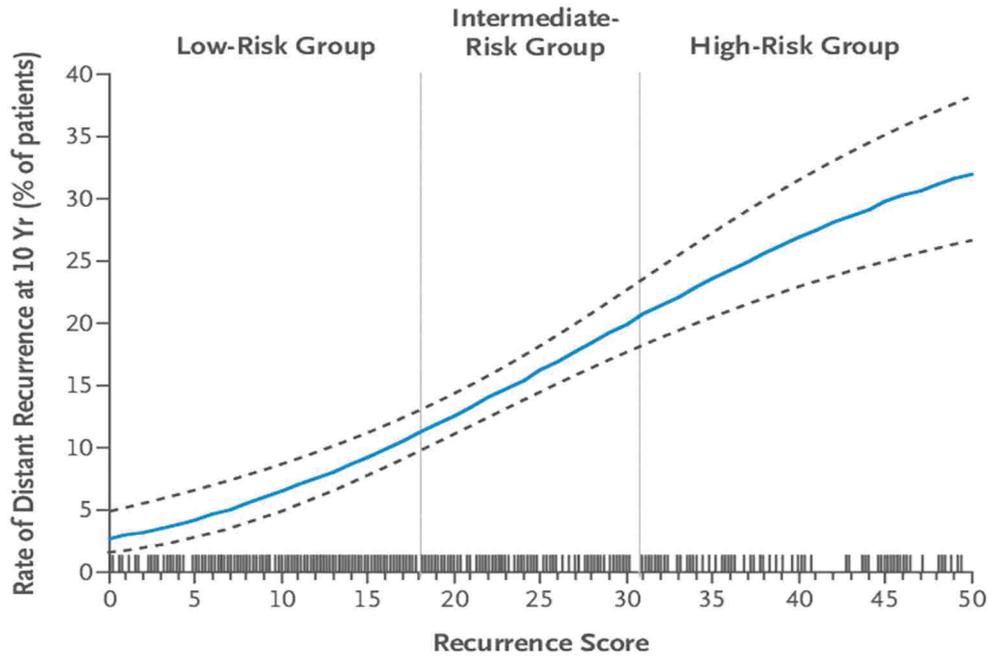


Figure 7. Taux de récurrence à distance à 10 ans comme fonction continue du score de récurrence OncotypeDx® (51)

Etant donné la controverse sur la place de l'apport pronostique du sous-type moléculaire chez les patientes âgées, la question de la place du test OncotypeDx® chez les patientes de plus de 70 ans s'est posée. Avec une répartition similaire des trois groupes (bas, intermédiaire et haut risque) par rapport aux patientes plus jeunes, étant donné une plus grande proportion de tumeurs RH+/HER2- dans cette partie de la population, l'étude de Kizy *et al.* a conclu à l'intérêt de proposer ce score à ces patientes également (58). Plus récemment, Lee *et al.* ont proposé un algorithme pour décider de l'indication ou non de réaliser une signature multigénique chez les patientes de plus de 70 ans (59).

Dans tous les cas, ces signatures n'apportent finalement pas d'information thérapeutique utile pour les patientes porteuses de tumeurs de mauvais pronostic telles que les triples négatives et celles de haut grade. De même, elles ne modifient pas la prise en charge des patientes porteuses de tumeurs HER2 positives, chez qui, en pratique clinique, quelle que soit la signature moléculaire, le traitement ne sera finalement pas modifié.

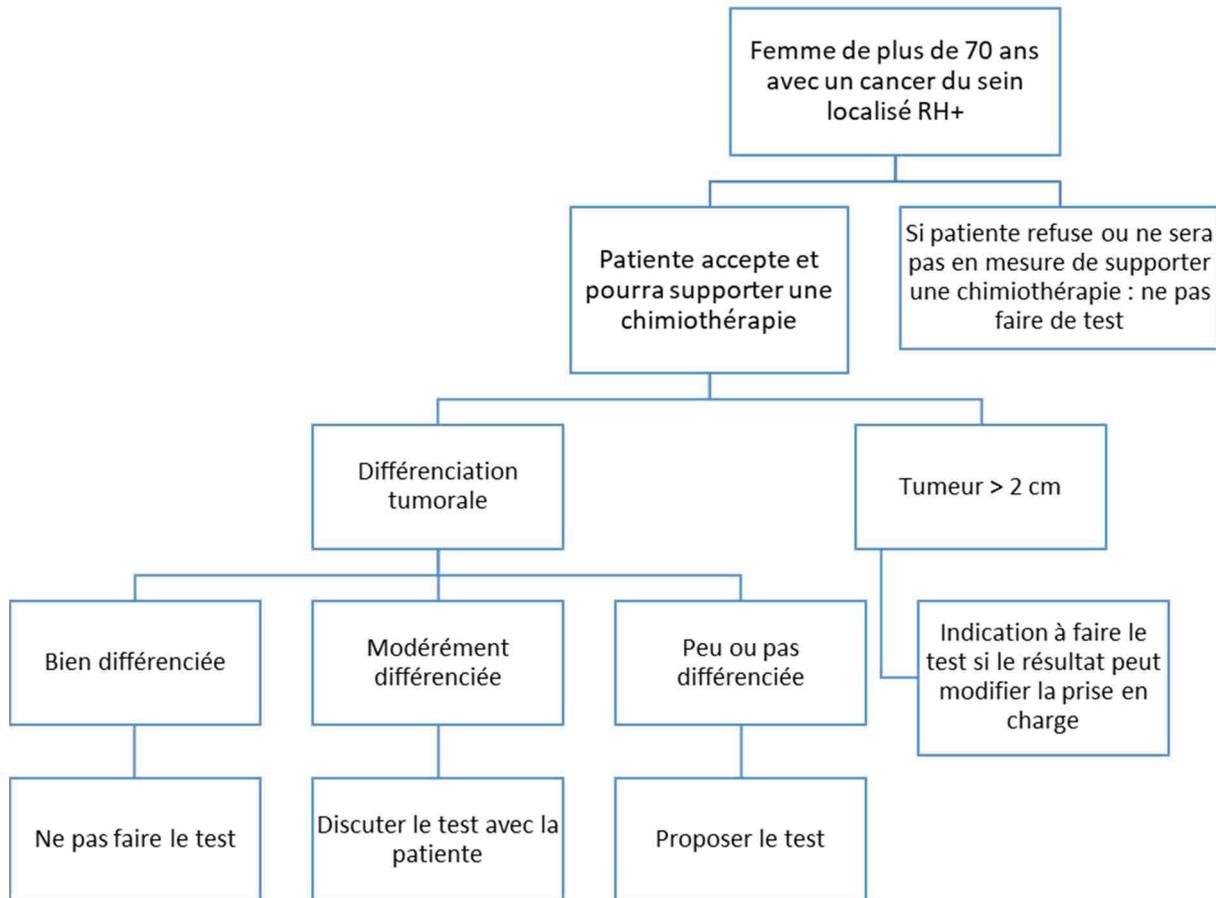


Figure 8. Algorithme pour la décision de réaliser une signature multigénique chez les patientes de plus de 70 ans avec un cancer du sein localisé RH+/HER2- (59)

Leur intérêt in fine, en cas d'accès plus large, serait donc finalement principalement d'orienter vers une désescalade thérapeutique chez des patientes qui ne tireraient pas d'avantage de la chimiothérapie.

Pour conclure, l'identification des patientes qui bénéficieraient le plus d'un traitement adjuvant, l'amélioration des traitements loco-régionaux et systémiques (60) et la prise en charge plus précoce des cancers du sein (61) expliquent en grande partie l'évolution globalement favorable de la mortalité par cancer du sein chez les femmes en France depuis les années 2000, de sorte que le cancer du sein reste un cancer de globalement bon pronostic avec une survie nette à 5 ans de 88% pour les cancers diagnostiqués depuis 2005 (62).

D'après les chiffres de l'InVS, cette survie à 5 ans, tous stades confondus, est maximale (93%) pour les patientes âgées de 45 à 74 ans, légèrement plus faible (91%) chez les femmes de 15 à 44 ans et encore plus faible (75%) chez les femmes de plus de 75 ans.

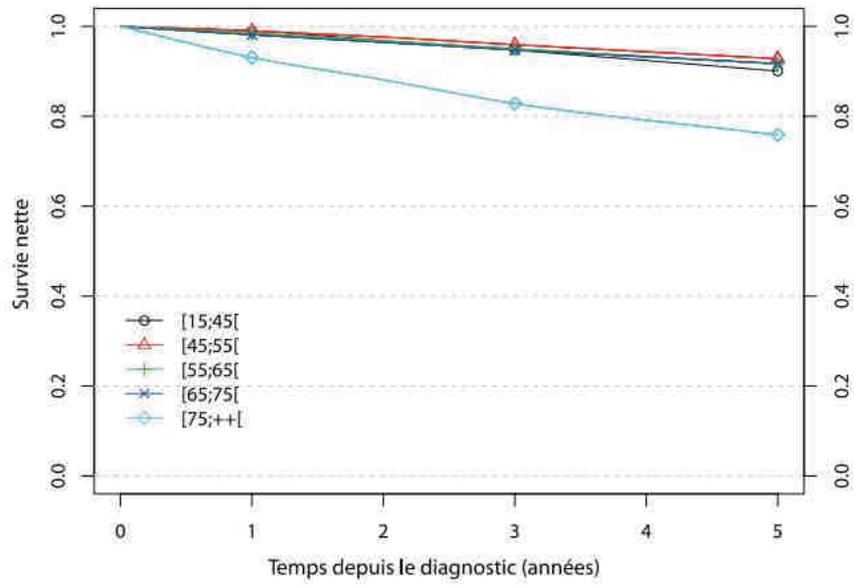


Figure 9. Survie nette selon l'âge en fonction du temps depuis le diagnostic (2)

2. La prise en charge systémique du cancer du sein localisé chez la femme âgée

2.1. Particularités de la prise en charge du sujet âgé en oncologie

2.1.1. Définition du vieillissement

Le vieillissement correspond à un ensemble de processus moléculaires, physiologiques, histologiques et psychologiques concomitants à l'avancée en âge. Il s'accompagne d'une dégradation lente et variable des réserves fonctionnelles des différents organes. Les facultés d'adaptation sont par ailleurs diminuées chez l'individu âgé. Ces informations sont reprises par le diagramme de Bouchon (63) (Figure 10).

Les gériatres différencient ainsi trois types de vieillissement (64) :

- le vieillissement réussi (maintien des capacités fonctionnelles) ;
- le vieillissement usuel (atteintes dites physiologiques, du fait de l'âge, de certaines fonctions) ;
- et le vieillissement pathologique (perte des réserves, ce qui expose à une aggravation du risque de décompensation face à une agression extérieure).

Il est à souligner qu'il n'existe cependant pas de consensus quant à l'âge seuil pour définir la population âgée. Cependant, l'OMS retient un âge supérieur ou égal à 65 ans (65), tandis que les équipes de gériatrie tendent plus facilement à placer la limite à 70 ans (66). On retrouve chez le sujet dit âgé une augmentation du taux des comorbidités dont découle, entre autres, une perturbation des réserves fonctionnelles rénales et hépatiques. Ces deux éléments influencent la pharmacocinétique comme la pharmacodynamie des traitements, et ce d'autant plus qu'on observe souvent une polymédication dans cette population. Par ailleurs, la

distribution de la masse maigre, de l'eau et des protéines sériques est aussi responsable d'une modification du volume de distribution des traitements par rapport aux sujets plus jeunes (67). Ces modifications justifient des études séparées des bénéfices et risques des différents traitements dans cette population. Toutefois, l'âge chronologique ne peut pas à lui seul augurer du degré d'atteinte des capacités fonctionnelles et du taux de comorbidités des individus, de sorte qu'il s'agit au final d'une population très hétérogène pour laquelle un cut-off semble difficile à trouver (68).

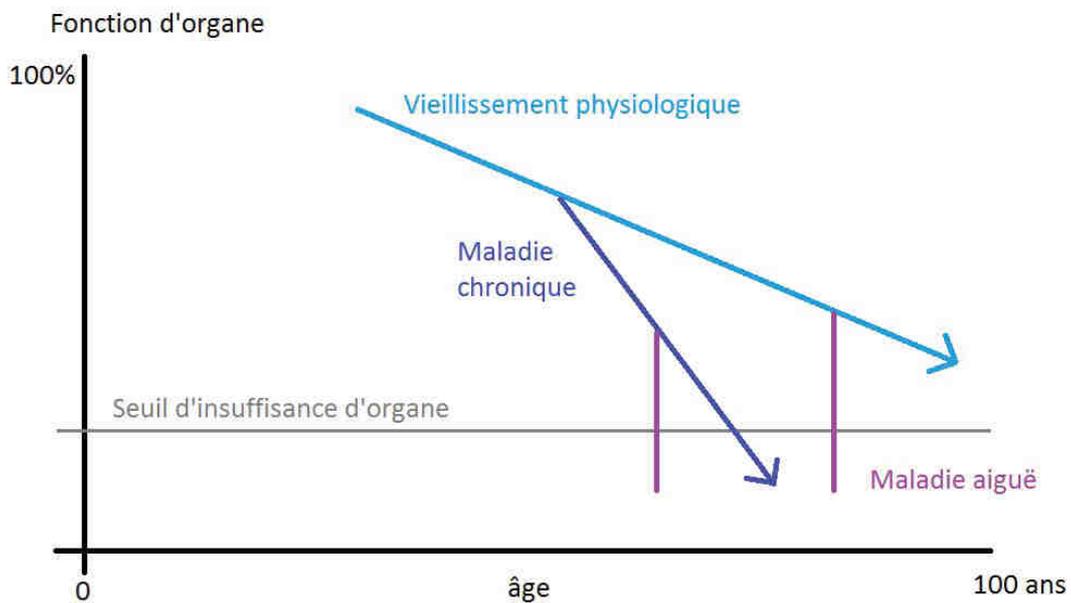


Figure 10. Diagramme 1+2+3 du vieillissement d'après Bouchon (63)

2.1.2. Le patient âgé en oncologie

La plupart des diagnostics de cancer se font chez des patients de plus de 65 ans comme le rapportent les études épidémiologiques avec un âge médian au diagnostic, tous organes confondus, de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme en 2015 en France (68–73). Certaines études prévoient même que l'incidence des cancers chez les plus de 65 ans va augmenter de 67% entre 2010 et 2030 (74). Définir la prise en charge adéquate de ces patients constitue donc un problème de santé publique.

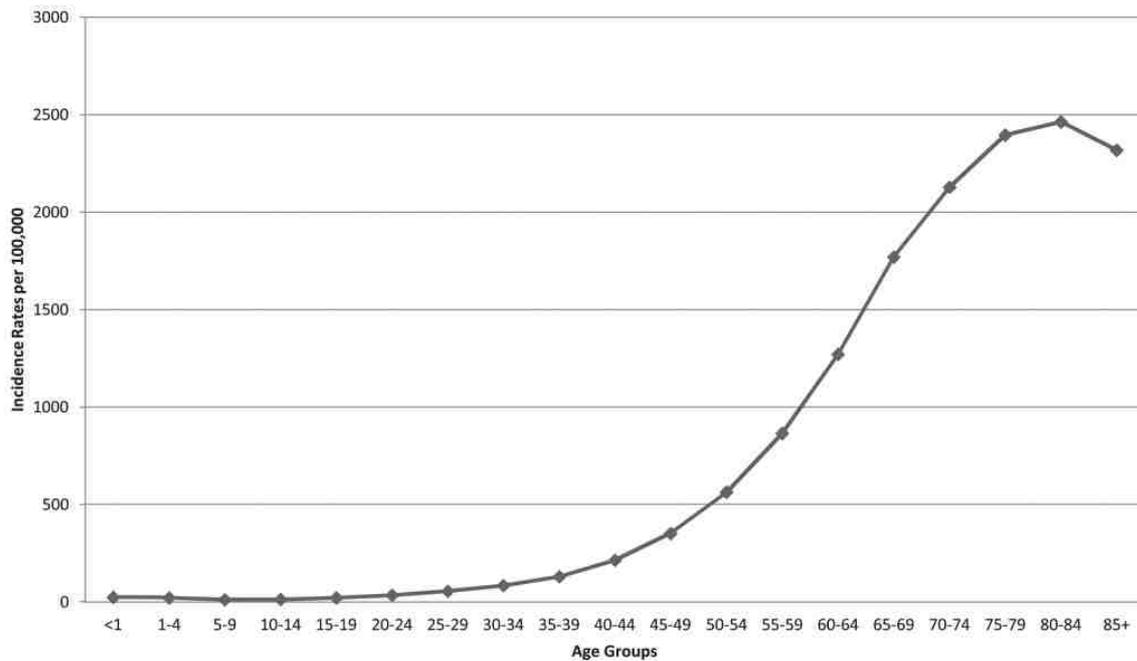


Figure 11. Incidence par catégories d'âge, tous sites confondus et sexes confondus entre 2000 et 2010 aux Etats-Unis (75)

Cependant, la littérature relative à la prise en charge de ces patients reste pauvre en termes d'essais thérapeutiques. En effet, les comorbidités inhérentes à cette catégorie d'âge, dont les troubles cognitifs et les pathologies cardio-vasculaires, hépatiques et rénales, sont le plus souvent des critères d'exclusion dans les essais thérapeutiques (76). Les quelques patients de plus de 65 ans finalement inclus dans ces essais ne présentant aucune comorbidité rendent peu représentatifs de la population âgée générale, ce qui limite l'extrapolation des résultats. La restriction des essais cliniques aux patients de moins de 65 ans, méconnaît, de fait, les risques éventuels des traitements pour une catégorie importante de la population atteinte de cancers.

Or ces patients, en raison de leurs comorbidités, sont exposés à des effets secondaires accrus et à une moins bonne tolérance aux traitements spécifiques. Ils sont donc susceptibles de recevoir des doses suboptimales en comparaison aux patients plus jeunes (77,78). Le bénéfice des traitements peut potentiellement également être masqué par les autres causes de décès inhérentes à l'âge des sujets concernés. Chez le sujet de plus de 65 ans atteint d'un cancer, il

faut donc systématiquement mettre en balance les effets bénéfiques sur l'évolution carcinologique et les effets secondaires liés aux traitements

2.1.3. Evaluation oncologique gériatrique

La prise en charge en oncologie des patients âgés, nécessite donc la mise en place d'un plan personnalisé de soins qui prend en considération l'ensemble des caractéristiques liées à l'âge du sujet. En plus des caractéristiques communes avec les sujets de tout âge, il faut donc inclure les syndromes gériatriques, les fonctions des organes vitaux, les comorbidités, les traitements au long cours et donc les potentielles interactions médicamenteuses, l'autonomie et l'environnement social (79). Le but est d'apprécier l'âge fonctionnel du patient et son pronostic individuel et, en fonction de l'évolution sous-jacente de la maladie cancéreuse, de proposer un traitement adapté.

Il a malgré tout été mis en place des outils d'évaluation adaptés pour les patients âgés atteint de cancer. L'objectif était alors d'identifier les patients présentant plus de risques de complications sous traitements car plus fragiles. Balducci *et al.* ont ainsi défini trois groupes de patients selon leur degré de vulnérabilité, défini par leurs comorbidités et leur degré d'autonomie, et ont proposé un algorithme de prise en charge adapté à chaque groupe (80).

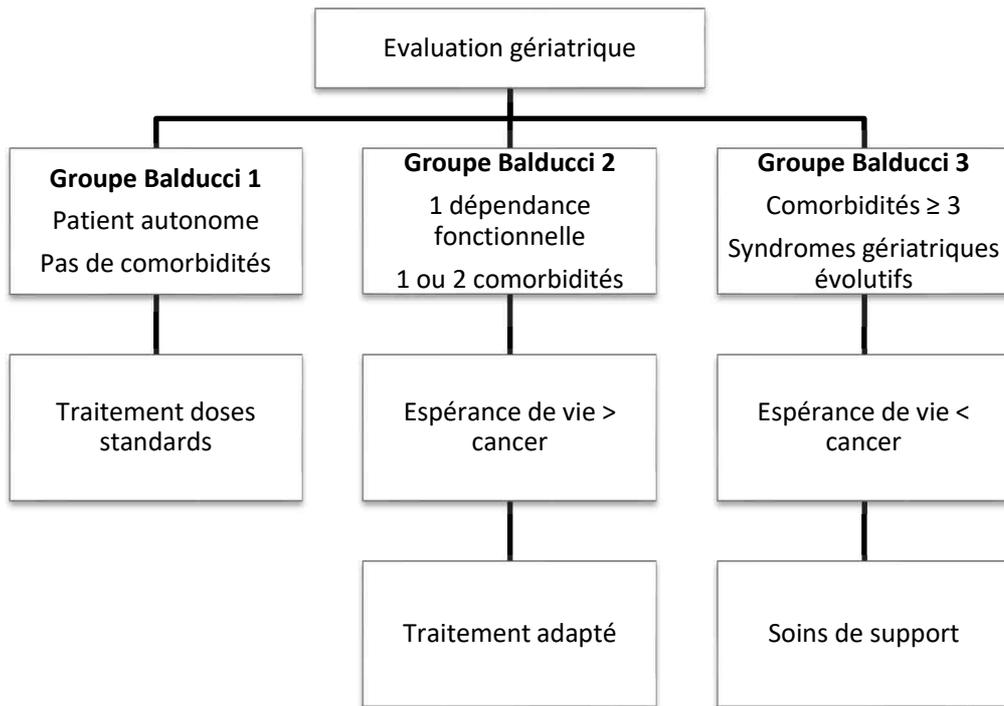


Figure 12. Algorithme de prise en charge, d'après Balducci et al. (80)

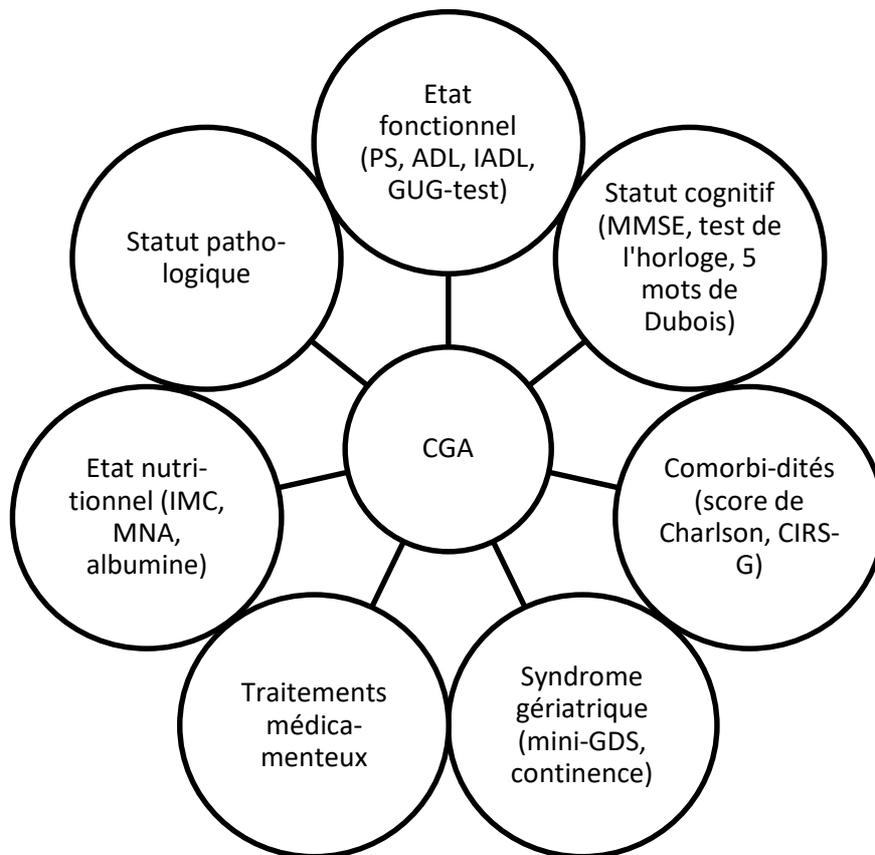


Figure 13. Eléments pris en compte dans le Comprehensive Geriatric Assessment

En complément, une évaluation gériatrique standardisée (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) (81,82) a été définie. Celle-ci évalue les fonctions physiques (activités de la vie quotidienne (ADLs) et activités instrumentales de la vie quotidienne (IADLs)), les fonctions cognitives, l'état nutritionnel et psychologique, les comorbidités et l'entourage social (79,83).

En France, depuis 2005, la Société Internationale d'Onco-Gériatrie (SIOG) recommande l'utilisation de cette évaluation gériatrique standardisée pour tous les patients de plus de 70 ans atteints de cancer (79). Toutefois, l'évaluation gériatrique standardisée reste en pratique peu utilisée du fait de sa complexité et de la nécessité de recourir à un onco-géronte pour son interprétation (84).

Des outils de screening, plus faciles à mettre en œuvre, ont donc été développés. Nous retiendrons principalement le questionnaire G8 qui, validé par l'InCA, permet d'identifier rapidement, parmi les sujets âgés de plus de 75 ans (ou moins selon les comorbidités) atteints de cancer, ceux qui nécessitent une procédure d'évaluation gériatrique standardisée plus approfondie. Il comporte 7 items (figure 14) à partir desquels est calculé un score de fragilité. En cas de score inférieur ou égal à 14, une évaluation gériatrique plus approfondie devra être réalisée (66).

D'autres scores composites ont par ailleurs été mis en place parallèlement pour prédire la toxicité des chimiothérapies sur les patients âgés, comme les scores CRASH et CARG (81,85). Mais, malgré des études ayant validé leur applicabilité, ils restent finalement très peu employés en pratique clinique.

Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	<input type="checkbox"/> Anorexie sévère	0
	<input type="checkbox"/> Anorexie modérée	1
	<input type="checkbox"/> Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids (< 3 mois)	<input type="checkbox"/> Perte de poids > 3 kg	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	1
	<input type="checkbox"/> Perte de poids entre 1 et 3 kg	2
Motricité	<input type="checkbox"/> Pas de perte de poids	3
	<input type="checkbox"/> Du lit au fauteuil	0
	<input type="checkbox"/> Autonome à l'intérieur	1
Problèmes neuropsychologiques	<input type="checkbox"/> Sort du domicile	2
	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression sévère	0
	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression modérée	1
Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) ² en kg / m ²)	<input type="checkbox"/> Pas de problème psychologique	2
	<input type="checkbox"/> IMC < 19	0
	<input type="checkbox"/> 19 ≤ IMC ≤ 21	1
	<input type="checkbox"/> 21 ≤ IMC < 23	2
Prend plus de 3 médicaments	<input type="checkbox"/> IMC ≥ 23	3
	<input type="checkbox"/> Oui	0
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	<input type="checkbox"/> Non	1
	<input type="checkbox"/> Moins bonne	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	0,5
	<input type="checkbox"/> Aussi bonne	1
Age	<input type="checkbox"/> Meilleure	2
	<input type="checkbox"/> > 85 ans	0
	<input type="checkbox"/> 80-85 ans	1
	<input type="checkbox"/> < 80 ans	2

Figure 14. Questionnaire G8 de dépistage des fragilités gériatriques (86)

2.2. Traitements systémiques du cancer du sein

Si la prise en charge locale (chirurgicale et par radiothérapie) est quelque peu différente chez la femme âgée, nous ne nous intéresserons qu'à la prise en charge systémique et ses effets secondaires. Il existe finalement peu de données concernant la prise en charge systémique optimale dans le cancer du sein de la personne âgée du fait de la sous-représentation de cette tranche de la population dans les essais cliniques (76).

Les caractéristiques carcinologiques mammaires chez la femme âgée ont été décrites dans les études épidémiologiques (20). Ainsi, comme énoncé précédemment, si le diagnostic se fait

généralement à un stade plus avancé, les caractéristiques tumorales sont quant à elle de meilleur pronostic avec majoritairement des tumeurs peu agressives et hormono-sensibles (87). En effet, l'incidence des sous-types luminaux A et B augmente avec l'âge.

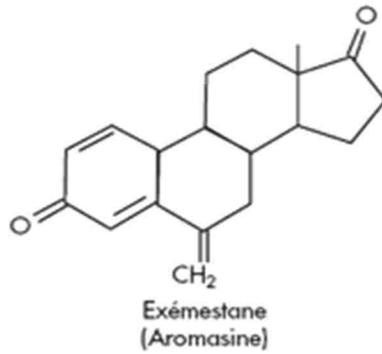
2.2.1. Hormonothérapie

De façon générale dans la population, près de deux tiers des cancers du sein surexpriment les récepteurs aux hormones : les récepteurs aux œstrogènes, les récepteurs à la progestérone ou les deux. Ce taux peut atteindre jusqu'à 87% des patientes de 65 à 74 ans (19). Différentes techniques existent actuellement pour déterminer le statut des récepteurs hormonaux mais l'immunohistochimie reste la technique la plus fréquemment employée avec une bonne corrélation des résultats avec la méthode de ligand-récepteur sur bloc tumoral frais (88).

On distingue comme hormonothérapies :

- *les bloqueurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes* dont la molécule représentante est le tamoxifène, prodrogue, métabolisée sous forme active (4-hydroxytamoxifène et N-desmethyltamoxifène) par le cytochrome p450 de type CYP2D6 du foie pour aller agir par inhibition compétitive de la liaison entre l'œstradiol et le récepteur aux œstrogènes (89). En se liant aux récepteurs aux œstrogènes sur les cellules cancéreuses du sein, le tamoxifène bloque la transcription des gènes de facteurs de croissance dont HER2 (90), ce qui explique son rôle dans la prolifération des cellules cancéreuses ;
- *les inhibiteurs de l'aromatase*, stéroïdiens (exemestane) et non stéroïdiens (anastrozole et létrozole), qui permettent de réduire le taux d'œstrogènes circulant chez les patientes ménopausées. Les inhibiteurs stéroïdiens sont non compétitifs et bloquent le récepteur de façon irréversible via des liaisons covalentes tandis que les inhibiteurs non stéroïdiens sont compétitifs et bloquent le récepteur de manière réversible (91).

Inhibiteurs d'aromatase de type I (stéroïdiens)



Inhibiteurs d'aromatase de type II (non stéroïdiens)

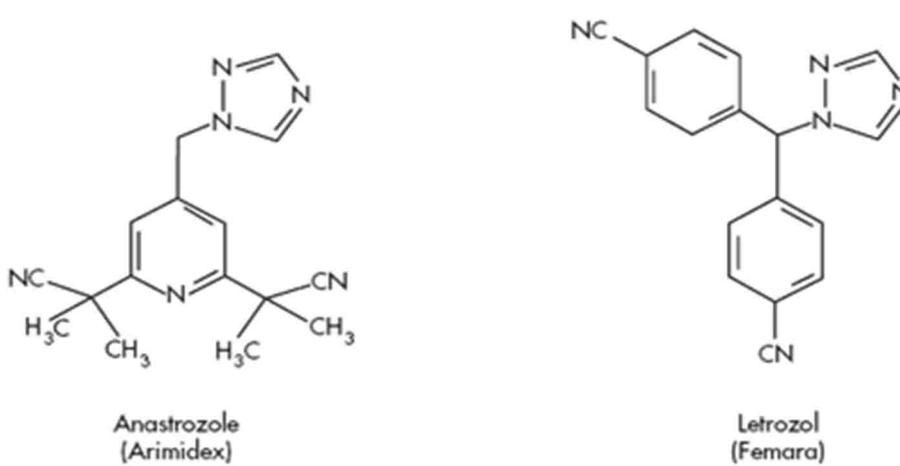


Figure 15. Structure chimique des anti-aromatases (92)

2.2.1.1. Hormonothérapie néoadjuvante

Si l'hormonothérapie néoadjuvante n'est pas encore recommandée actuellement, elle peut néanmoins être proposée en monothérapie aux patientes âgées avec des tumeurs RH+/HER2- et pour lesquelles la chirurgie est initialement contre-indiquée (93). Plusieurs études randomisées ont démontré l'efficacité de l'hormonothérapie en néoadjuvant sur la réduction de la taille tumorale (94,95). De façon générale, la patiente âgée sera traitée comme une femme ménopausée de sorte que les inhibiteurs de l'aromatase sont préférés (96) avec un bénéfice démontré en taux de réponses partielle et complète par rapport au tamoxifène (97).

Deux études de phase 2 ont tenté de comparer l'hormonothérapie néoadjuvante à la chimiothérapie (anthracycline + cyclophosphamide) chez des patientes ménopausées avec des tumeurs RH+ mais avec des résultats opposés en termes de réponse clinique (98,99), confirmant que le statut hormonal seul ne permet pas de conclure sur la stratégie thérapeutique à adopter.

2.2.1.2. Hormonothérapie en monothérapie

Pour certaines patientes, le traitement peut se limiter à une hormonothérapie sans chirurgie. En effet, si l'hormonothérapie adjuvante a démontré un bénéfice en réduction des rechutes locales, elle n'a néanmoins pas montré de différence en termes de survie globale par rapport à l'hormonothérapie seule. Dès lors, celle-ci peut être proposée chez des patientes fragiles ou avec une espérance de vie courte (<2 ans) (100).

Malgré le statut ménopausique, la plupart des études précitées se sont longtemps basées sur le tamoxifène en monothérapie. Des études plus récentes ont toutefois mis en évidence la supériorité, en termes de survie sans progression comme de réponse objective, des inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes âgées (101,102).

2.2.1.3. Hormonothérapie adjuvante

L'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase par rapport au tamoxifène en adjuvant chez les patientes ménopausées a été démontrée par l'étude ATAC (Anastrozole Tamoxifen Alone and in Combination). Celle-ci concluait à la supériorité en survie sans maladie, survie sans récurrence à distance et survie sans rechute contralatérale de l'anastrozole par rapport au tamoxifène (103). Ce bénéfice se maintenait à 10 ans de recul. S'il n'y avait pas d'intérêt en survie à associer anastrozole et tamoxifène, le bénéfice de l'anastrozole était cependant plus marqué dans le sous-groupe des patientes de plus de 65 ans (RR de 1,19, IC_{95%} [1,04-1,36]).

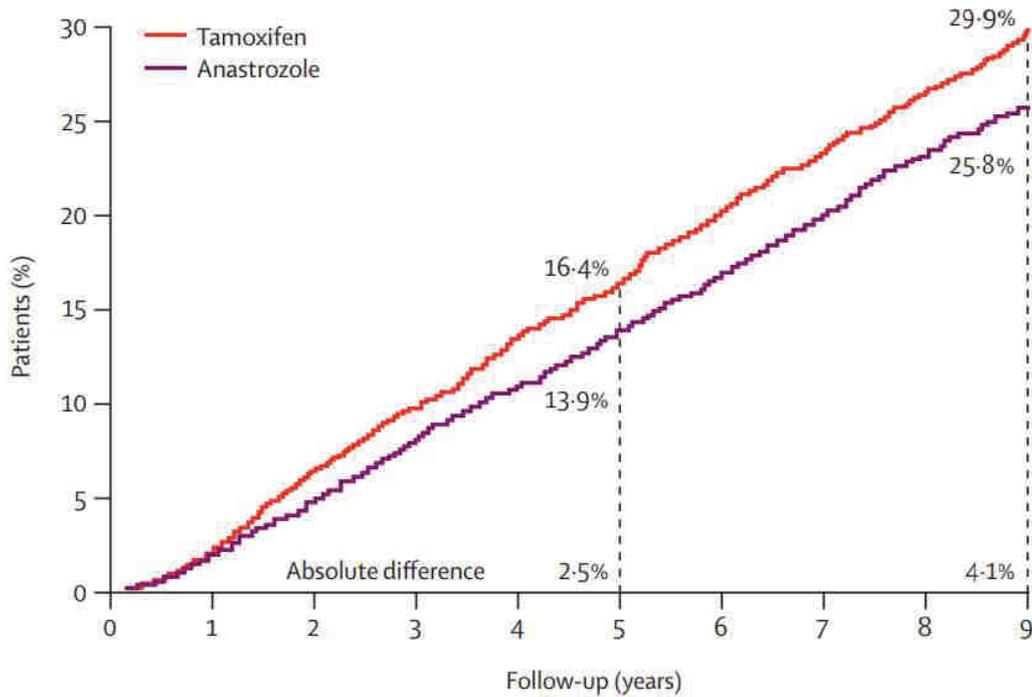


Figure 16. Survie sans maladie chez les patientes RH+ selon le bras de traitement dans l'étude ATAC (103)

Le létrozole s'est avéré en terme de survie sans récurrence par rapport au tamoxifène chez les femmes ménopausées dans l'étude du BIG 1-98 (104) avec un bénéfice encore plus marqué chez les patientes de plus de 65 ans en terme de survie sans maladie (RR 0,79, $p=0,02$). Il n'y avait en revanche pas de bénéfice du létrozole seul par rapport aux traitements séquentiels létrozole-tamoxifène et tamoxifène-létrozole. L'intérêt d'ajouter le létrozole en séquentiel après 5 ans de tamoxifène chez les patientes âgées de plus de 70 ans a été repris par la suite (105).

La méta-analyse de l'EBCTCG portant sur les études BIG 1-98, ATAC et TEAM a finalement permis de conclure que 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase permettaient de réduire le taux de mortalité par cancer du sein à 10 ans chez les patientes ménopausées de 15% par rapport à 5 ans de tamoxifène (106).

Le choix de la molécule et d'un schéma de type monothérapie versus séquentiel reposera au final sur les toxicités spécifiques à chaque classe. Ainsi, si le tamoxifène est surtout à risque d'évènements thrombotiques et de cancer de l'endomètre, les inhibiteurs de l'aromatase quant à eux peuvent entraîner une ostéoporose avec un risque fracturaire qui justifie la prescription d'un protecteur osseux en cas d'ostéopénie (104). Des effets secondaires neurocognitifs ont également été décrits sous tamoxifène (107) mais de façon trop rare pour être affirmés.

Enfin, certaines patientes ne bénéficieraient potentiellement pas d'une hormonothérapie adjuvante. Une étude danoise a en effet isolé un sous-groupe de patientes de 60 à 74 ans, avec des tumeurs de moins de 10 mm de type CCI grade 1 ou CLI grade 1 ou 2, pour lesquelles l'absence de traitement adjuvant n'aurait pas d'impact en termes de mortalité (108).

2.2.2. Thérapies ciblées

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe IgG1 dirigé contre le domaine extra-cellulaire de HER2 dont la reconnaissance se fait avec une grande affinité et spécificité via le sous-domaine IV. La liaison de l'anticorps à HER2 permet un blocage des voies de signalisation intracellulaires de HER2 (109). La liaison induit donc un blocage de la transduction du signal intracellulaire via les voies Ras/MAPK et PI3K/AKT et un blocage du cycle cellulaire en G1. Il module également la réponse immunitaire via une réponse de type ADCC (antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity) via son domaine Fc (110). Il diminue en outre la production de VEGF et a donc une activité anti-angiogénique (111).

Si les patientes âgées présentent plus rarement des tumeurs avec surexpression de HER2 que le reste de la population, ces tumeurs existent néanmoins et justifient, sauf contre-indication cardiaque, une thérapie ciblée par trastuzumab en association à une chimiothérapie.

Une méta-analyse sur la place du trastuzumab associé à la chimiothérapie adjuvante chez les patientes de plus de 60 ans atteintes d'un cancer du sein localisé a permis de confirmer l'efficacité de ce traitement avec une réduction significative du risque relatif de récurrence de 47% (RR 0,53, IC95% [0,36-0,77]) par rapport aux patientes sous chimiothérapie sans trastuzumab (112). Le bénéfice du trastuzumab est donc maintenu indépendamment de l'âge des patientes. La toxicité cardiaque est cependant plus importante chez les patientes âgées que chez les plus jeunes. Dès lors, pour les patientes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire sous-jacents, se pose la question de schémas sans anthracycline de type docétaxel-carboplatine-trastuzumab (113) et docétaxel-cyclophosphamide-trastuzumab (114).

Dans le même objectif, des études ont également tenté de mettre en œuvre des traitements par trastuzumab plus courts (9 semaines) sans prouver de non infériorité par rapport aux 18 perfusions actuellement recommandées (115) malgré une réduction des événements cardiaques. L'analyse d'équivalence PHARE, quant à elle, a comparé 6 mois versus 1 an de trastuzumab en adjuvant chez ces mêmes patientes sans pouvoir conclure à un bénéfice en faveur d'une durée plus courte de traitement (116). L'étude de non-infériorité PERSEPHONE a cependant conclu à la non-infériorité de 6 mois de traitement versus 12, avec moins de cardiotoxicité et d'effets secondaires graves (117).

2.2.3. Chimiothérapie

2.2.3.1. La place de la chimiothérapie chez la femme âgée

La chimiothérapie a démontré un bénéfice en survie globale comme en survie sans progression dans la prise en charge du cancer du sein localisé dans les études à grande échelle (118). Or, en raison de la sous-représentation des femmes de plus de 65 ans dans les essais cliniques (76), il semblait difficile de conclure avec certitude sur l'indication de la chimiothérapie dans cette partie de la population, et ce d'autant plus qu'elle présente des

tumeurs habituellement moins agressives et que sa fragilité et ses comorbidités sont à risque d'effets secondaires majeurs.

Modifications physiologiques liées à l'âge	Conséquences sur les chimiothérapies
Réparation plus lente de l'ADN	Toxicité prolongée
Hématopoïèse plus lente	Hémato-toxicité prolongée
Réduction de la réserve fonctionnelle des organes vitaux	Risque favorisé de défaillance viscérale
Réduction des sécrétions gastriques, ralentissement de la motilité gastrique	Diminution de l'absorption des traitements
Réduction de la masse maigre	Altération de la distribution des traitements
Diminution des capacités hépatiques	Réduction du métabolisme des traitements
Diminution de la fonction rénale	Réduction de l'excrétion des traitements

Tableau 3. Modifications physiologiques liées à l'âge et répercussions sur la tolérance des chimiothérapies (119)

En effet, compte tenu des comorbidités potentielles de la femme âgée, le risque cardiovasculaire des anthracyclines semble plus élevé. Les toxicités peuvent également être majorées du fait d'un éventuel diabète, et les traitements de fond sont à risque d'interaction et de toxicité rénale/hépatique. Le risque cognitif secondaire est également à prendre en compte dans toute décision thérapeutique dans cette tranche d'âge. Ces éléments expliquent probablement que les femmes de plus de 65 ans ne reçoivent pas un traitement adéquat comparé aux patientes ménopausées plus jeunes (120).

Pourtant, il a été démontré que le bénéfice de la chimiothérapie se retrouve chez la femme de plus de 65 ans, avec une réduction du risque de décès de près de 13% (121), et ce de façon d'autant plus marquée qu'elle présente une tumeur RH- et une atteinte ganglionnaire (121,122). Plus encore, une analyse prospective pharmacologique a montré qu'il n'existait pas de différence pharmacocinétique ni pharmacodynamique selon l'âge des patientes (123).

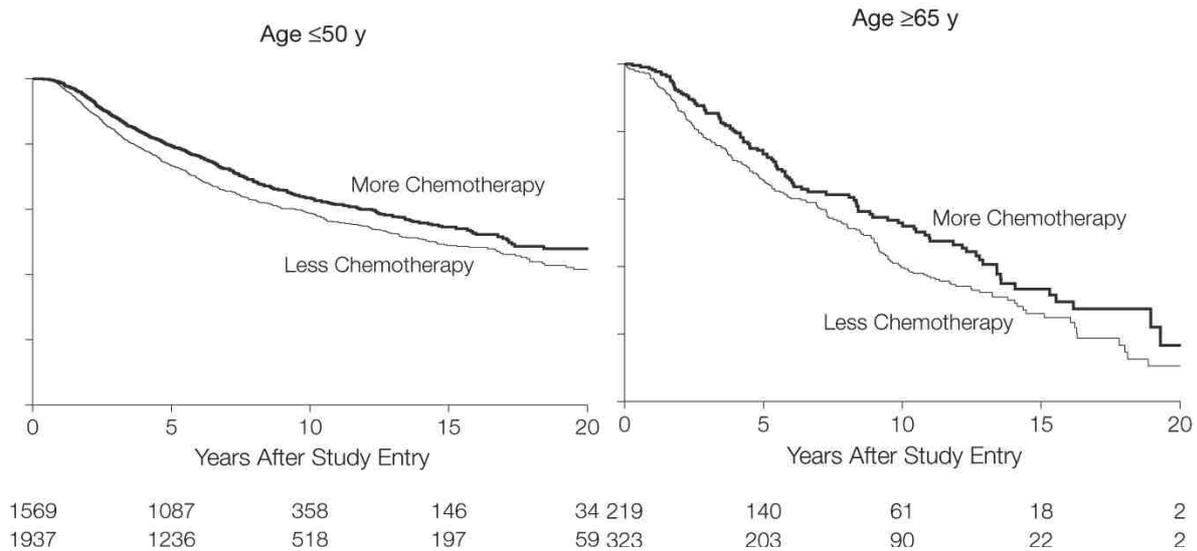
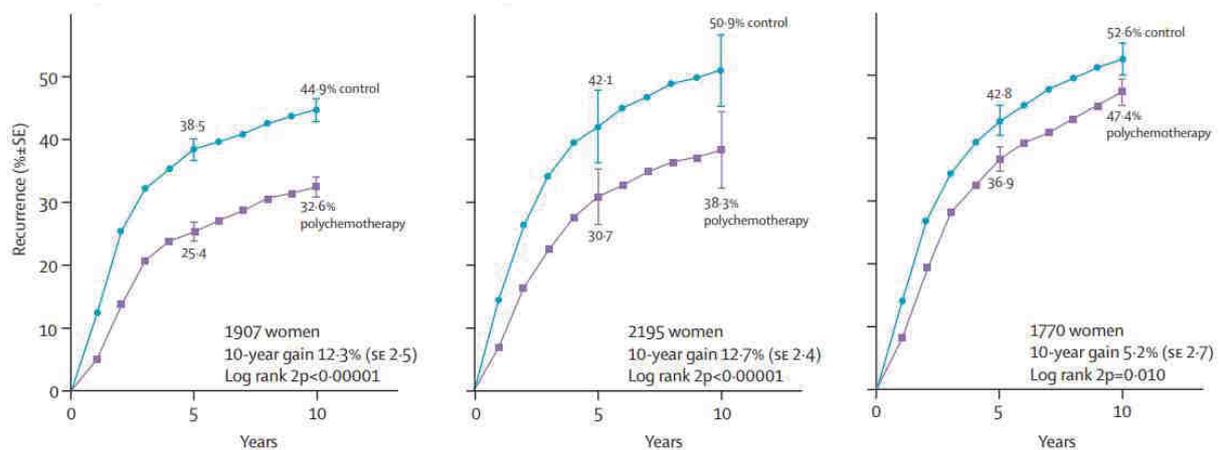


Figure 17. Bénéfices en survie globale selon la stratégie thérapeutique et l'âge des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé avec atteinte ganglionnaires incluses dans les études du CALGB (chimiothérapies par CMF, CAF, CMF+Vincristine, VATH) (121)



Figures 18. Risque de récidence à 10 ans chez les patientes avec un cancer du sein localisé RE-traité par polychimiothérapie ou pas chez les patientes A. de <50 ans, B. de 50 à 59 ans, C. de 60 à 69 ans (124)

Il est toutefois à noter que le bénéfice de la chimiothérapie n'est pas le même selon l'âge. Ainsi, la méta-analyse de l'EBCTCG a montré qu'au-delà de 70 ans, le bénéfice de la chimiothérapie en termes de survie n'était plus significatif (125) même si le faible nombre de

patientes de cette tranche d'âge limite la puissance statistique de ces conclusions. Pour les tranches d'âge inférieures, le bénéfice de la chimiothérapie est maintenu mais se réduit avec l'âge (124) de sorte que le rapport bénéfice-risque doit être d'autant plus évalué dans cette population pour décider de la stratégie thérapeutique la plus adéquate.

2.2.3.2. Les premières molécules

Les premiers traitements adjuvants remontent à la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, avec initialement le thiotépa (126), rapidement supplanté par le melphalan (L-PAM) (127) avant l'apparition du CMF (Cyclophosphamide-Méthotrexate-Fluorouracil) (128) dont le bénéfice en survie sans progression en fit rapidement le premier standard de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein localisé et lança l'ère de la polychimiothérapie.

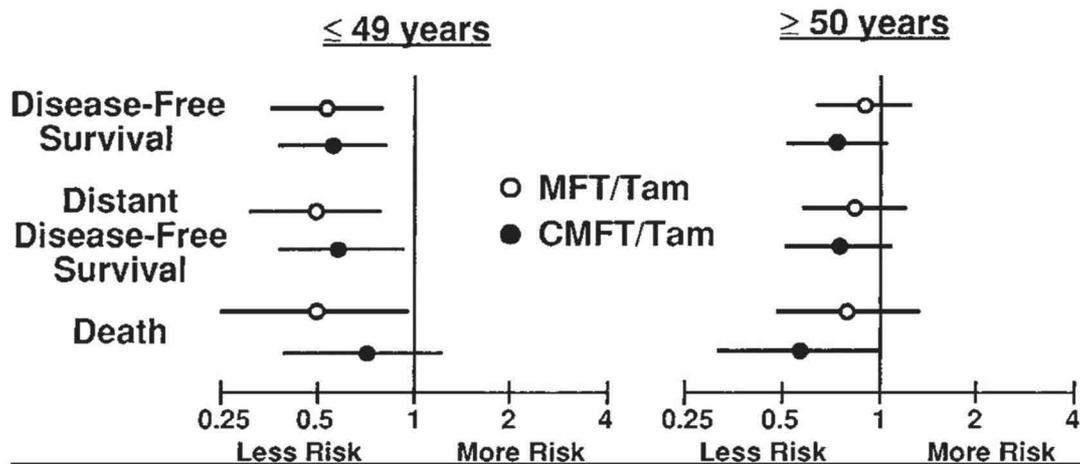


Figure 19. Risque relatif et intervalle de confiance à 95% de SSP et SG selon l'âge des patientes et le type de traitement reçu (CMF + Tamoxifène versus MF + Tamoxifène) (129)

L'indication du CMF chez la femme âgée avec tumeur RH+ sans atteinte ganglionnaire ne semblait néanmoins pas évidente compte tenu des résultats de l'analyse en sous-groupe de Fisher *et al.* dans l'étude du NSABP B20 (129). A contrario, les femmes de plus de 65 ans avec atteinte ganglionnaire de l'étude rétrospective du CALGB (130), semblaient quant à elles

bénéficier de la chimiothérapie par CMF, et ce plus particulièrement en cas de tumeur RH- (122). Une sélection des patientes candidates à une chimiothérapie semblait donc nécessaire.

2.2.3.3. Les anthracyclines

Les anthracyclines sont dérivées d'une bactérie à gram positif, le *Streptomyces bacterium*, de la famille des actinobactéries. Elles agissent en s'intercalant entre les bases azotées de l'ADN pour bloquer l'activité de la topoisomérase II en formant des radicaux libres oxygénés, ce qui explique en partie leur toxicité. C'est un dérivé de la daunorubicine – molécule initialement utilisée dans les hémopathies malignes –, la doxorubicine, qui s'est rapidement imposé comme l'agent cytotoxique le plus efficace dans le cancer du sein métastatique (131) et a secondairement trouvé sa place dans la prise en charge du cancer du sein localisé (132).

L'efficacité sur la survie sans progression et la survie globale, mais aussi la tolérance acceptable des chimiothérapies avec anthracycline au stade métastatique chez la femme de plus de 65 ans ayant été démontrées (133,134), les mêmes molécules furent donc testées chez la femme âgée en adjuvant. L'objectif était principalement d'améliorer la tolérance et de réduire la durée des traitements (135).

L'apport en adjuvant des anthracyclines par rapport au tamoxifène seul chez les patientes de plus de 50 ans avec une tumeur RH+ et N+ fut initialement démontré par l'étude du NSABP B-16 (136).

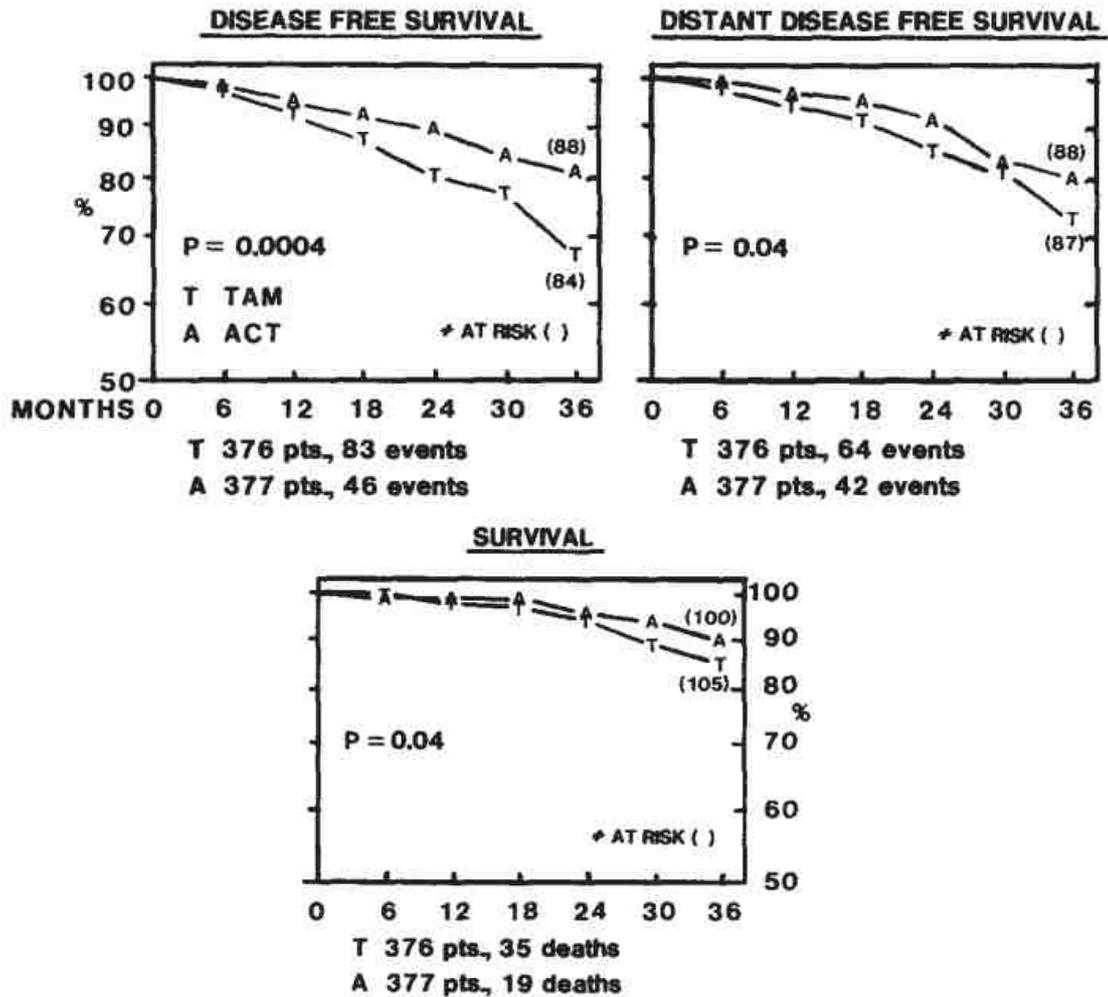


Figure 20. SSP, SSM et SG sous ACT (Doxorubicine-Cyclophosphamide-Tamoxifène) versus tamoxifène seul chez les femmes de plus de 50 ans avec tumeur RH+ avec envahissement ganglionnaire (136)

Le protocole CAF (Cyclophosphamide-Doxorubicine-Fluorouracile) habituellement réalisé chez les femmes jeunes en adjuvant (132) fut donc testé chez les femmes ménopausées en association avec le tamoxifène pour le même type de tumeurs versus tamoxifène seul (137). L'étude de Albain *et al.* conclut ainsi à un bénéfice de la polychimiothérapie par CAF suivie du tamoxifène par rapport au tamoxifène seul en termes de survie sans progression ($p=0,002$) mais pas de survie globale ($p=0,074$). La toxicité restait néanmoins marquée chez les patientes sous chimiothérapie.

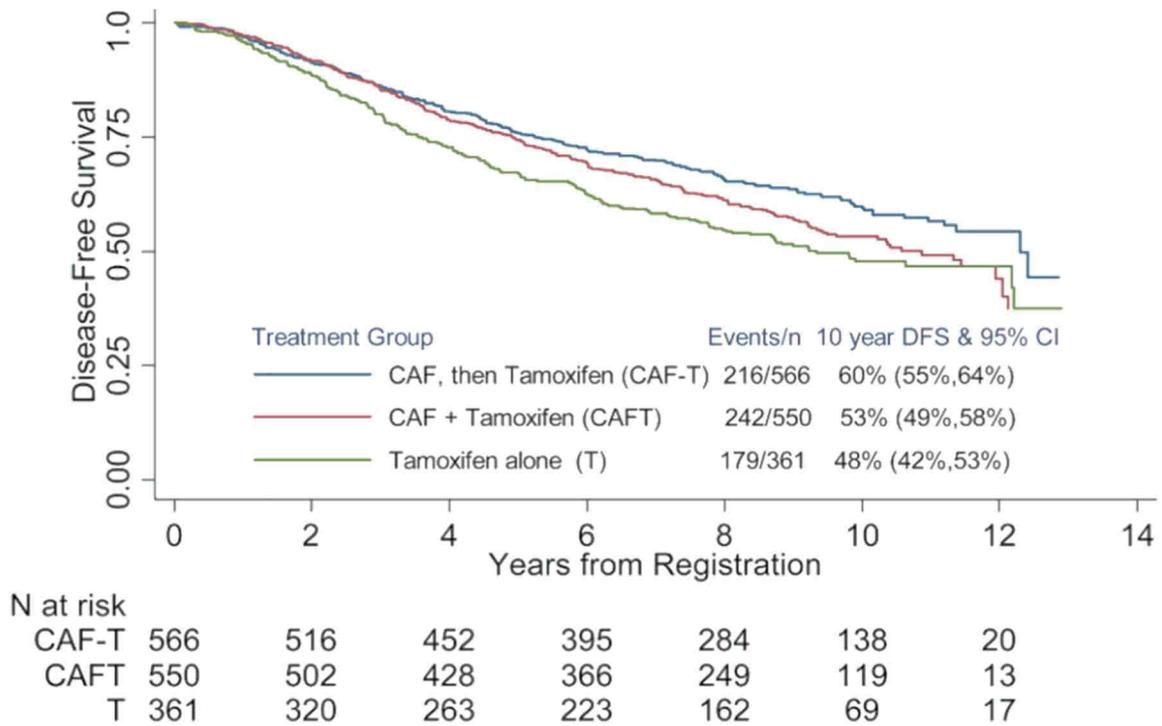


Figure 21. Survie sans progression selon le groupe de traitement chez les patientes ménopausées (137)

Compte tenu de l'utilisation de la capécitabine (5FU) en métastatique pour les patientes âgées avec une bonne tolérance globale et des taux de réponse comparables à ceux du CMF (138) avoisinant les 30% (139), l'étude du CALGB 49907 a recherché l'efficacité de la capécitabine par rapport au CMF et à l'association doxorubicine-cyclophosphamide chez les femmes de plus de 65 ans (140). L'étude retrouva un bénéfice en survie sans rechute ($p=0,03$) des protocoles de chimiothérapie standard et en survie globale ($p=0,03$) par rapport à la capécitabine.

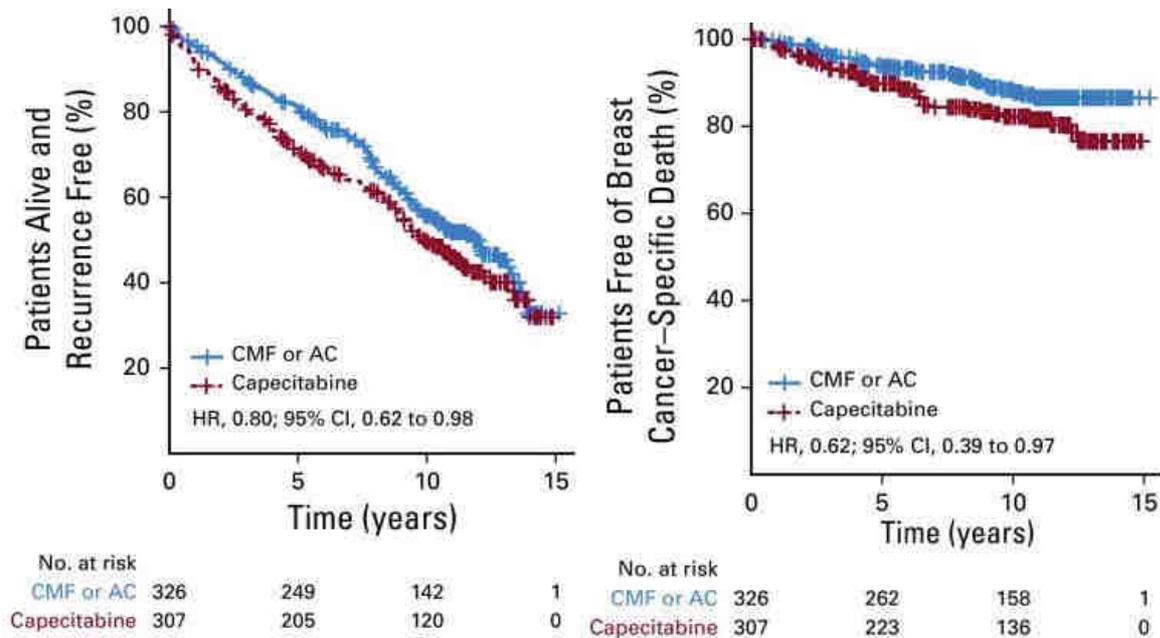


Figure 22. Survie sans récurrence (à gauche) et survie sans décès par cancer du sein (à droite) selon le groupe de traitement chez les femmes de plus de 65 ans traitées pour un cancer du sein localisé (140)

2.2.3.4. Les taxanes

Si les anthracyclines ne sont donc pas contre-indiquées chez les patientes âgées, elles restent néanmoins à réserver aux patientes avec peu de comorbidités. Tout comme les taxanes ont été introduits chez la femme jeune pour réduire la dose d'anthracyclines nécessaire à son efficacité, et donc ses effets secondaires cardiovasculaires, ils ont tout logiquement également été testés chez la femme âgée, et ce d'autant plus que la toxicité cardiaque des anthracyclines a été démontrée comme corrélée à la dose cumulée et à l'âge des patientes la recevant (141).

Découverts au début des années 70 par Wani *et al.* (142), les taxanes sont issus de l'écorce de l'if. Ils agissent comme des stabilisateurs du fuseau mitotique. Les microtubules sont formés de polymères de tubulines avec un équilibre dynamique entre la tubuline alpha et la tubuline beta. Le taxane est une molécule cytotoxique qui va se fixer à l'extrémité amino-terminale de la tubuline β pour empêcher la dépolymérisation du microtubule, le bloquant ainsi sous forme

stable. Le fuseau mitotique est ainsi bloqué de sorte que les chromosomes ne peuvent plus migrer à chaque pôle des deux futures cellules filles, bloquant la division cellulaire en phase G2/M donc juste avant l'anaphase.

Les taxanes, et plus particulièrement le paclitaxel, apparaissent dans la prise en charge du cancer du sein dans les années 1980 (143). Par la suite et surtout afin de pallier aux réserves limitées du type d'if permettant d'obtenir le paclitaxel, des analogues semi-synthétiques, comme le docétaxel, ont été développés (144).

L'efficacité des taxanes dans le traitement des cancers du sein localisés fut rapidement mise en évidence (60,145,146) de sorte que les méta-analyses de Ferguson *et al.* (146), Gines *et al.* (147) et celle de l'EBCTCG (60) conclurent toutes à l'amélioration de la survie globale comme de la survie sans rechute avec les schémas thérapeutiques contenant un taxane par rapport à ceux n'en comportant pas et ce quel que soit l'âge, le statut hormonal, ganglionnaire et le stade tumoral (60).

Se posa donc la question de s'affranchir des anthracyclines pour ne garder que les taxanes dans la prise en charge du cancer du sein localisé chez la femme âgée. Compte tenu de l'efficacité mais aussi de la bonne tolérance hématologique du paclitaxel hebdomadaire en situation métastatique chez la femme de plus de 65 ans (148), l'étude du CALGB 40101 (étude Alliance) compara l'association doxorubicine-cyclophosphamide à une monothérapie par paclitaxel en adjuvant, sans pouvoir conclure à une non infériorité du paclitaxel en monothérapie sur la survie globale ni la survie sans progression malgré une meilleure tolérance (149). Dans le même ordre d'idées, l'étude ELDA chercha à évaluer l'efficacité du docétaxel hebdomadaire en monothérapie par rapport au CMF en adjuvant chez les patientes de plus de 65 ans mais sans bénéfice en survie sans progression ($p=0,26$) (150).

Ces résultats ont été repris dans la méta-analyse de Peto (151).

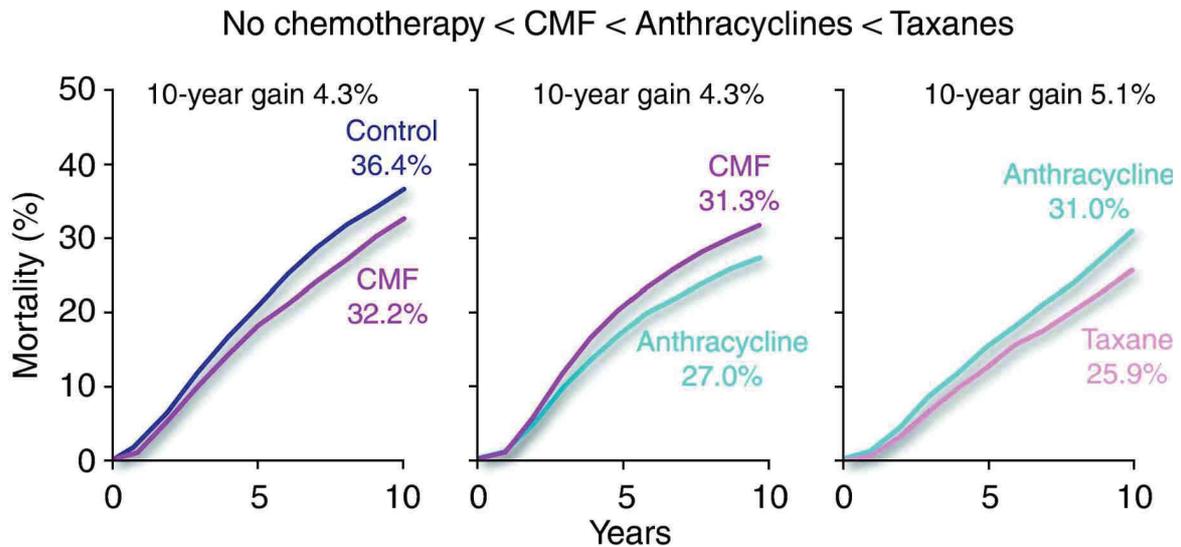


Figure 23. Efficacité des différents protocoles de chimiothérapies (d'après Peto et al.) (151)

En contrepartie, l'étude de Jones *et al.* comparant l'association doxorubicine-cyclophosphamide à l'association docétaxel-cyclophosphamide (152), a retrouvé un bénéfice du docétaxel-cyclophosphamide en survie sans progression comme en survie globale et ce quel que soit l'âge des patientes, le statut hormonal tumoral et la présence ou non d'une surexpression de HER2. Il est à noter néanmoins qu'il y avait quand même plus d'effets secondaires dans le groupe de patientes de plus de 65 ans avec davantage de neutropénie fébrile sous docétaxel-cyclophosphamide (153).

L'étude de Barcenas *et al.* a également mis en évidence un plus haut risque d'hospitalisation chez les patientes de 65 ans et plus recevant un traitement par anthracycline-cyclophosphamide et docétaxel que ce soit en combiné comme en séquentiel par rapport au doublet docétaxel-cyclophosphamide (154).

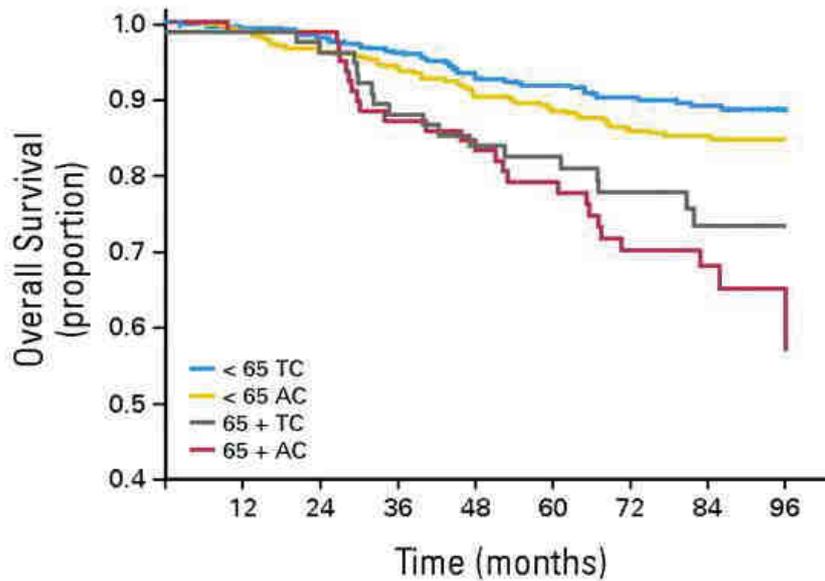


Figure 24. Survie globale chez les femmes de plus et moins de 65 ans selon le groupe de traitement (A=Anthracycline, C=Cyclophosphamide, T=Taxane) (152)

Enfin, étant donné l'apport en survie de l'association séquentielle des anthracyclines et des taxanes chez la femme jeune en adjuvant, et les risques de neuropathie comme d'hématotoxicité associés au doublet docétaxel-cyclophosphamide, la même association a été testée chez les femmes de plus de 65 ans (155). Dans cet abstract présenté à l'ASCO, même s'il n'y avait finalement pas de différence statistiquement significative quant au bénéfice en survie globale entre les deux bras, une analyse en sous-groupe orientait malgré tout vers un bénéfice en faveur du traitement doxorubicine-cyclophosphamide puis taxane.

En dépit de ces résultats, on s'aperçoit que les prescriptions suivent finalement davantage les recommandations basées sur les études générales et non sur les résultats spécifiques aux patientes âgées (122).

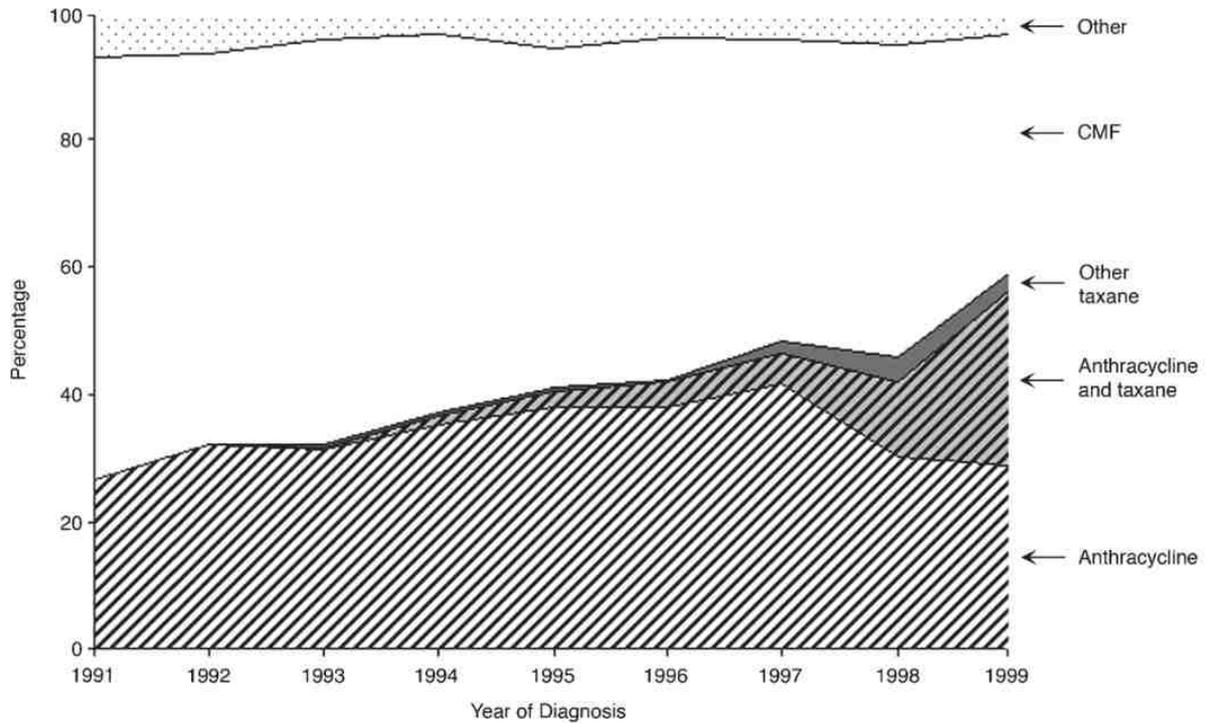


Figure 25. Evolution de la prescription des différents types de chimiothérapie chez les femmes de plus de 65 ans traitées pour un cancer du sein localisé selon l'année de diagnostic (122)

2.2.3.5. Spécificités des schémas thérapeutiques chez la femme âgée

Il existe peu d'études sur la place de la chimiothérapie en adjuvant versus néoadjuvant dans la prise en charge du cancer du sein localisé chez la femme âgée. Si la majorité des essais réalisés portent sur des patientes opérées, ceux portant sur les patientes en pré-opératoire s'accordent à conclure que la probabilité de réponse histologique complète décroît avec l'âge (156) de sorte que la chimiothérapie néoadjuvante perd de son intérêt. Elle peut néanmoins garder une place pour les tumeurs de type triple négatif ou HER2+ (157) et doit, tout comme pour la chimiothérapie adjuvante, prendre en considération les comorbidités et l'espérance de vie (158).

3. La toxicité des traitements systémiques

3.1. Toxicité cardiaque

3.1.1. Généralités

La principale toxicité des anthracyclines, quel que soit l'âge des patients traités, est cardiaque. Elle a été observée dans la population adulte par Von Hoff *et al.* avec une incidence globale mesurée à 2,2% (141). Celle-ci se manifeste majoritairement sous la forme d'une insuffisance cardiaque d'apparition le plus souvent retardée et dont la probabilité de survenue est directement liée à la dose d'anthracyclines totale reçue (159). Elle est définie par une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) de plus de 10% avec une valeur absolue inférieure à 50%. Mais cette toxicité peut également se manifester sous la forme d'une hypertension artérielle, de troubles du rythme, de myocardite ou de péricardite.

Trois formes de cardiotoxicités sont habituellement décrites (160) :

1. La cardiotoxicité aiguë liée aux anthracyclines (161–163). Elle se définit comme une diminution de la fonction myocardique. Elle survient alors lors de la perfusion, dans les heures suivant celle-ci ou jusque dans les 7 jours après l'administration. Elle est réversible avec l'arrêt du traitement. Sa fréquence est de l'ordre de 40% mais n'est symptomatique que dans 1% des cas d'où une probable sous-estimation de cette toxicité. La symptomatologie correspond habituellement à celle d'une insuffisance cardiaque aiguë et il est rare d'observer des troubles du rythme avec cette forme (164). Il n'est pas décrit de facteur de risque spécifique.
2. La cardiotoxicité sub-aiguë progressivement chronique (160,165). Elle survient dans ce cas dans l'année suivant la fin du traitement par anthracyclines avec une altération progressive de la fonction myocardique liée à la perte des cardiomyocytes et donc à

l'amincissement lent des parois ventriculaires avec dilatation progressive des cavités ventriculaires (166,167). L'évolution se fait donc vers une cardiopathie chronique dilatée (168) avec des symptômes d'insuffisance cardiaque gauche ou bi-ventriculaire, selon l'étendue de l'atteinte pariétale, et pour laquelle nous reviendrons plus tard sur les facteurs de risque.

3. La cardiotoxicité tardive chronique. Il s'agit d'une cardiomyopathie qui ne se manifeste qu'au-delà de un an après la fin du traitement. Avant cela, la patiente est donc asymptomatique et les examens complémentaires apparaissent normaux. Il s'agit d'une forme rare et principalement décrite sous forme de case reports (169).

La physiopathologie de cette cardiotoxicité a été bien étudiée. L'origine de l'atteinte myocardique est probablement multifactorielle mais reste encore débattue. L'hypothèse la plus forte serait celle de la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène et de la peroxydation des lipides membranaires des cardiomyocytes (160,170,171) par exposition aux anthracyclines avec formation d'un complexe avec l'ion ferrique (Fe^{3+}). Les anions ainsi générés pourraient soit directement être responsables de l'altération de la structure des cardiomyocytes soit être convertis en peroxyde d'hydrogène et radicaux hydroxyles, tous deux très réactifs avec les lipides, protéines et acides nucléiques (172) et donc à l'origine d'une modification de l'ADN (160,173–175). Les cardiomyocytes étant pauvres en catalase et glutathion peroxydase (moyens naturels des cellules pour éliminer les radicaux libres), elles seraient donc plus sensibles à ces agressions. D'autres mécanismes ont été avancés, comme le fait que les anthracyclines peuvent directement pénétrer dans les mitochondries des cardiomyocytes et en bloquer la chaîne respiratoire par interaction avec l'ADN mitochondriale et par liaison de forte affinité avec les phospholipides présents à la face interne des mitochondries (176,177). La présence en grandes quantités de cardiolipine dans les mitochondries des cardiomyocytes expliquerait leur sensibilité aux anthracyclines. Cette

atteinte de la chaîne respiratoire mitochondriale peut perdurer même après la fin du traitement par anthracyclines et expliquerait ainsi la survenue retardée de la cardiomyopathie (178). La possibilité d'une toxicité liée aux métabolites des anthracyclines a également été proposée (179).

Le risque confirmé de cardiotoxicité sous anthracycline justifie une surveillance spécifique même s'il n'existe pas de recommandation officielle à ce sujet. Le diagnostic de cette cardiotoxicité repose principalement sur l'échographie cardiaque (transthoracique en premier lieu). L'altération de la fonction diastolique se manifeste alors par un ralentissement de la décroissance de l'onde E (onde de remplissage du ventricule gauche), un allongement du temps de relaxation et une inversion du rapport onde E/onde A (180).

Il a été démontré par Cardinale *et al.* que les patients ayant reçu de hautes doses de doxorubicine et pour qui on avait dosé, dans les 12 à 72 heures après la perfusion, une troponine I à au moins 0,5 ng/ml, présentaient un risque accru de diminution de la FEVG 7 mois plus tard (181,182). De plus, les patients avec une augmentation persistante de la troponine I après traitement par doxorubicine avaient un risque statistiquement majoré de diminution de la FEVG par rapport à ceux avec une augmentation transitoire de la troponine ($p < 0,001$). Le taux de troponine aurait donc une valeur pronostique quant au risque d'évènement cardiaque (décès, infarctus, œdème aigu pulmonaire, insuffisance cardiaque, arythmie et troubles de la conduction nécessitant la mise en place d'un pace maker) lié à la perfusion de doxorubicine (183).

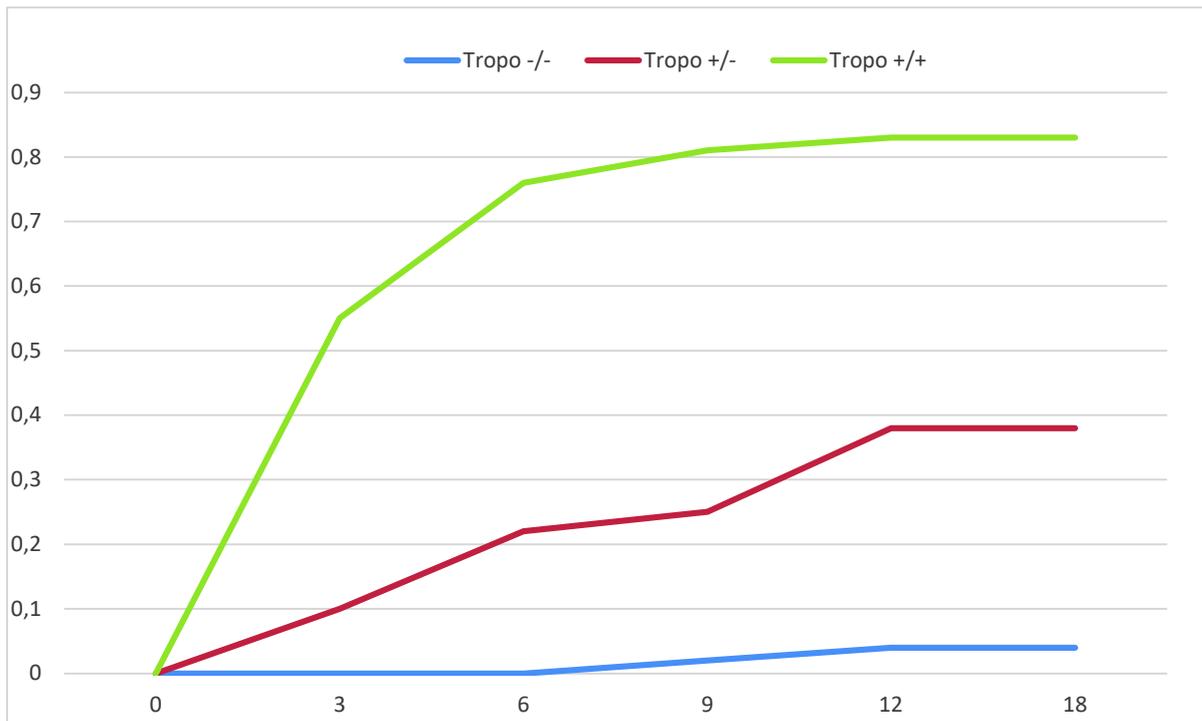


Figure 26. Evolution du taux d'évènement cardiaque avec le temps (mois) en fonction du taux de troponine en post perfusionnel immédiat (12-72h) et sa persistance (d'après Cardinale *et al.* (183))

3.1.2. Facteurs de risque

Comme énoncé précédemment, il n'a pas été retrouvé de facteurs de risque associés à la survenue d'une cardiomyopathie aiguë. En revanche, la présence de certains facteurs de risque peut expliquer la survenue des formes chroniques. L'accumulation de ces facteurs favoriserait la survenue de cardiomyopathie subaiguës (184).

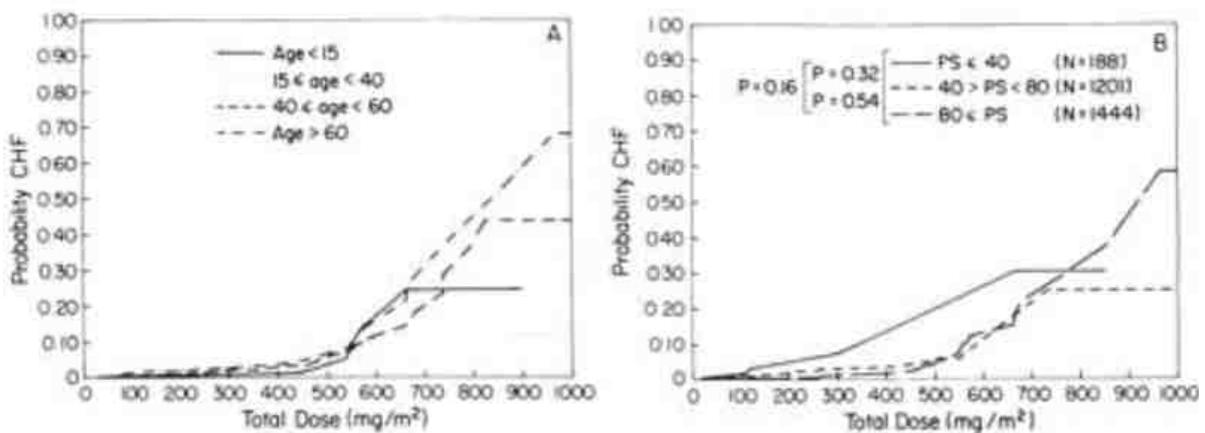
Le facteur de risque principal de cardiotoxicité induite par les anthracyclines est la dose cumulée totale reçue (141,185). Il a rapidement été mis en évidence un risque d'insuffisance cardiaque plus important pour des doses cumulées de plus de 550 mg/m², indépendamment de l'âge. L'équipe de Swain *et al.* a également confirmé cette dose-dépendance associée au risque d'insuffisance cardiaque dans une analyse rétrospective de 630 patients inclus dans des essais thérapeutiques de phase III pour un cancer du sein ou un cancer bronchique à petites

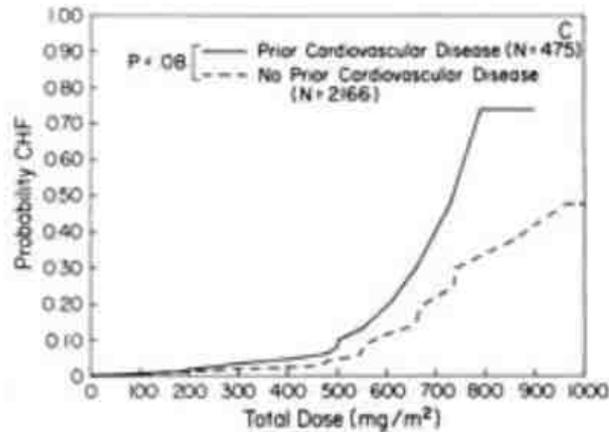
cellules (186). De façon générale, on observe d'abord une altération de la fonction diastolique ventriculaire pour des doses cumulées de 200 mg/m² de doxorubicine puis une atteinte de la fonction systolique à partir de 450-600 mg/m².

Dose cumulée (mg/m ²)	Patients avec une insuffisance cardiaque (%)
150	0,2
300	1,6
450	3,3
600	8,7

Tableau 4. Risque d'insuffisance cardiaque congestive en fonction de la dose totale cumulée de doxorubicine (d'après Swain et al.)

Les autres facteurs de risque retrouvés dans les études sont les âges extrêmes (plus de 65 ans et moins de 10 ans), le sexe féminin, les antécédents de radiothérapie médiastinale, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, les traitements associés et les antécédents cardiaques (dont diminution préexistante de la FEVG et valvulopathies). Il existerait également des mutations d'enzymes impliquées dans le métabolisme du fer qui modifieraient le risque de cardiotoxicité des anthracyclines à l'échelle individuelle. L'étude de Van Hoff *et al.* s'est intéressée au risque de cardiopathie dilatée sous anthracyclines en fonction des doses cumulées totales et de la présence d'autres facteurs de risque comme l'âge, le PS et les antécédents cardiologiques (141). Les résultats sont présentés dans la figure 27.





Figures 27. Probabilité cumulée de développer un insuffisance cardiaque congestive en fonction de la dose totale cumulée d'anthracycline selon A) l'âge des patientes, B) le performance status, C) le terrain cardiaque sous-jacent (141).

3.1.3. Potentialisation par les autres traitements

Comme cité précédemment, parmi les facteurs de risque associés à la survenue d'une cardiotoxicité aux anthracyclines, on retrouve l'association à d'autres traitements potentiellement cardiotoxiques comme le trastuzumab.

La méta analyse de Moja *et al.* sur les protocoles contenant du trastuzumab a montré une augmentation significative du risque de cardiopathie dilatée (RR 5,11, IC90%[3,00-8,72], $p < 0,00001$) et de diminution de la FEVG (RR 1,83, IC90%[1,36-2,47], $p = 0,0008$) sous trastuzumab (187). Le pourcentage élevé d'insuffisance cardiaque sous association anthracycline-trastuzumab fut d'ailleurs à l'origine des changements de protocoles en faveur de traitements séquentiels et non concomitants (113) et de durées plus courtes de trastuzumab (188).

Il faut néanmoins noter que les taxanes potentialisent également la cardiotoxicité des anthracyclines. En effet, il a rapidement été mis en évidence que même à des doses cumulées de doxorubicine plus faibles, il survenait néanmoins également des insuffisances cardiaques

dilatées lors d'administrations de taxanes à doses croissantes (189). Cet effet est attribuable à des interactions pharmacocinétiques entre les deux molécules, responsables d'une limitation de l'élimination des anthracyclines (190). D'autres équipes ont également démontré que les taxanes augmentent la production du métabolite cardiotoxique de la doxorubicine, le doxorubicinol (190,191).

3.1.4. Traitements préventifs et curatifs

Il n'existe pas de traitement spécifique des insuffisances cardiaques secondaires aux anthracyclines. Il s'agit donc majoritairement des traitements des insuffisances cardiaques dilatées indépendamment de la cause. Ceux-ci sont les mêmes quel que soit l'âge des patients concernés.

1. Les bêta-bloquants : le nebivolol a démontré contre placebo, qu'une dose de 5 mg quotidiennement en prophylactique pouvait protéger contre la survenue d'une insuffisance cardiaque dilatée sous anthracycline. Cependant, les effectifs étaient faibles et le suivi n'a été que de 6 mois (192). Le carvedilol a une action anti-oxydante et anti-apoptotique (193) qui a montré une action protectrice de la fonction systolique comme diastolique du ventricule gauche sous anthracycline (194).
2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : le système rénine-angiotensine intervenant dans la cardiotoxicité des anthracyclines, l'intérêt des IEC a rapidement été proposé (195,196). Le traitement précoce par enalapril permettrait ainsi d'augmenter la FEVG et préviendrait donc l'installation d'une cardiopathie (197). Le valasartan quant à lui semble diminuer les anomalies de conduction au niveau du complexe QT (198).

3. Les statines : partie intégrante du traitement des syndromes coronariens, les statines réduisent l'inflammation vasculaire et le stress oxydatif. Une étude rétrospective observationnelle a ainsi montré un plus faible risque d'évènements cardiaques chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement continu par statines comparées à celles avec un traitement discontinu (199) tandis qu'une autre étude suggère un effet stabilisateur de la FEVG des statines (200).
4. Autres traitements : compte tenu de l'efficacité finalement modérée des traitements précités, d'autres traitements (mélatonine, salidroside, metformine, N-acetyl-cystéine, vitamines, glutathion, cannabidiol, prostacycline, L-carnitine, etc) ont été étudiés. Toutefois ces études réalisées sur de faibles effectifs ont une valeur statistique insuffisante pour en permettre l'exploitation.

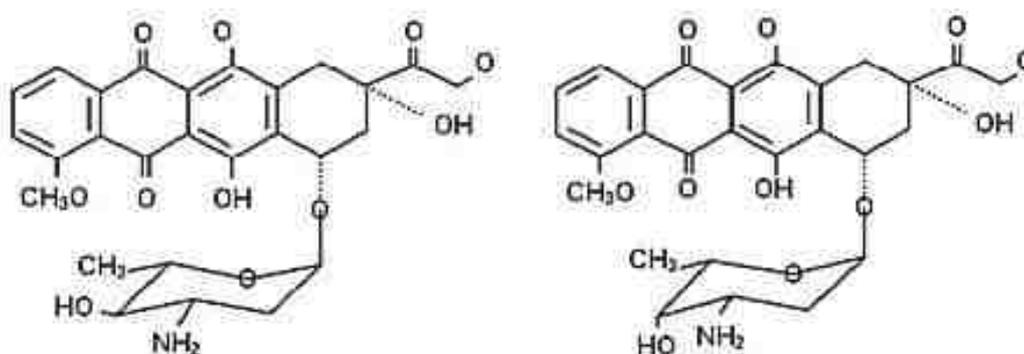
Le seul traitement ayant finalement été validé est le dexrazoxane, analogue de l'EDTA (acide éthylène diamino-tétra-acétique). Il s'agit d'un agent chélateur du fer (201) pour lequel les études pré-cliniques de Herman *et al.* ont montré qu'une prémédication par dexrazoxane permettait de réduire la cardiotoxicité et la létalité de la daunorubicine chez le hamster (202). Le dexrazoxane prévient la toxicité des anthracyclines sur l'ADN par hydrolyse dans les myocytes en un produit à cycles ouverts, l'ICRF-198. Le dexrazoxane et son métabolite piègent ensuite les ions ferriques Fe^{3+} , empêchant ainsi la formation du complexe anthracycline- Fe^{3+} et donc la formation par oxydoréduction des radicaux réactifs à l'origine de la toxicité sur l'ADN des cellules myocardiques (201).

Une réduction de la cardiotoxicité avec diminution de la survie sans évènement cardiaque sous dexrazoxane a été mise en évidence de façon statistiquement significative dans des études (203,204). On retrouve ainsi sous anthracyclines une incidence des évènements cardiaques de 0 à 15% en cas de traitement préventif par dexrazoxane, versus 16 à 50% en l'absence de dexrazoxane (205). Cette efficacité se fait au prix de certains effets secondaires

néanmoins (hématotoxicité et douleurs au point d'injection principalement) et il existe une controverse sur le risque d'hémopathie au long terme (206,207) de sorte que l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) ne recommande actuellement pas l'utilisation systématique de dexrazoxane en concomitant des anthracyclines. Celle-ci peut toutefois se discuter en cas de bénéfice potentiel des anthracyclines chez des patientes ayant déjà reçu des doses cumulées supérieures à 300 mg/m² (208).

3.1.5. Doxorubicine versus Epirubicine

Il semble important de s'attarder sur les différents types d'anthracyclines puisque la majorité des études précitées sur la toxicité cardiaque des anthracyclines faisaient intervenir la doxorubicine comme anthracycline tandis qu'en France nous utilisons habituellement l'épirubicine.



Figures 28. Structures moléculaires de l'épirubicine (à gauche) et de la doxorubicine (à droite)

L'épirubicine est métabolisée non seulement en 4-aglycone et épirubicinol, de façon similaire au métabolisme de la doxorubicine, mais aussi en épirubicine glucuronide et épirubicinol glucuronide. La production de ces métabolites par l'UDP-glucuronosyltransférase hépatique (209) est responsable d'une demi-vie plus courte et donc d'effets secondaires (hématologiques et non hématologiques) moins marqués (210) sans différence statistiquement significative en

terme d'efficacité (211,212). Par conséquent, compte tenu du meilleur profil de tolérance, les schémas dose-dense et d'augmentation de doses sont davantage réalisés avec l'épirubicine que la doxorubicine.

Au niveau cardiologique, en doses cumulées, l'épirubicine génère moins de toxicité cardiaque que la doxorubicine. Ainsi, la dose cumulée moyenne à partir de laquelle ces deux molécules entraînent une insuffisance cardiaque dilatée, est respectivement de 1134 mg/m² pour l'épirubicine contre 492 mg/m² pour la doxorubicine (213). La dose cumulée moyenne responsable d'une toxicité infraclinique est respectivement de 935 mg/m² pour l'épirubicine et de 468 mg/m² pour la doxorubicine.

Différentes études et méta-analyses (214) ont été effectuées pour comparer les deux molécules et confirment cette différence en termes de cardiotoxicité (figure 29).

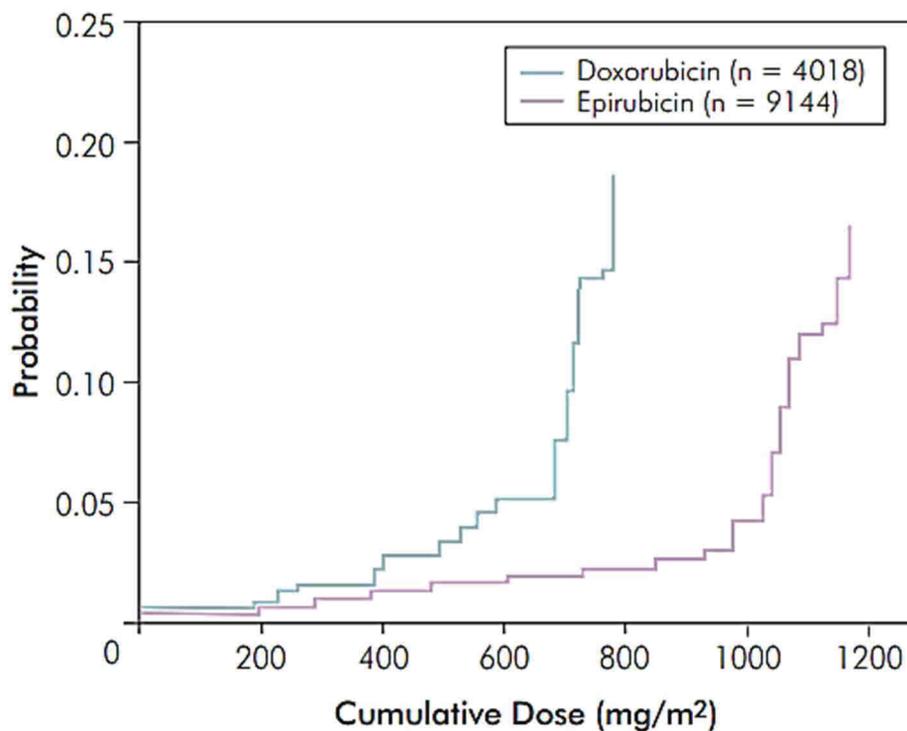


Figure 29. Probabilité de développer une cardiopathie dilatée (d'après Kaklamani et Gradishar (215))

3.2. Toxicité neurologique

Si les symptômes neurologiques peuvent être liés au cancer lui-même lors des atteintes locorégionales selon la localisation tumorale, à des neuropathies paranéoplasiques, des neuropathies métaboliques et carencielles, nous ne nous intéresserons néanmoins qu'aux neuropathies iatrogènes liées aux chimiothérapies et plus particulièrement aux taxanes.

Les taxanes sont principalement associés à une toxicité neurologique. Les taxanes ne passant pas la barrière hémato-méningée, la toxicité est limitée au système nerveux périphérique et entraîne une neuropathie axonale longueur dépendante (216). Cette toxicité est à l'origine de reports de traitements, de réductions de doses de chimiothérapie et même d'arrêts prématurés (217) ce qui à risque de compromettre l'efficacité du traitement (218). Un tiers des patientes avec une neuropathie périphérique induite par les chimiothérapies (NPIC) décrivent cet effet secondaire comme l'effet le plus handicapant dans leur vie quotidienne (219).

L'incidence et la sévérité de la neuropathie augmente avec la dose cumulée reçue. Si cette toxicité est habituellement décrite comme transitoire et réversible avec la fin des perfusions de taxanes (220–222), elle peut parfois persister bien après la fin des traitements et être à l'origine d'une altération de la qualité de vie (223).

3.2.1. Physiopathologie de la neuropathie périphérique induite par les taxanes

La barrière hémato-neuronale étant plus permissive que la barrière hémato-encéphalique, les taxanes ont donc une toxicité directe comme indirecte sur le système nerveux périphérique.

Les taxanes peuvent ainsi agir à trois niveaux possibles :

- les ganglions de la racine dorsale ;
- les axones ;
- les terminaisons nerveuses intra-épidermiques.

Pourtant, si l'efficacité des taxanes sur les cellules cancéreuses s'explique par leur action de stabilisation des microtubules, bloquant ainsi la cellule en phase G2/M et entraînant donc une apoptose cellulaire (223), les axones étant des cellules quiescentes, ils ne devraient pas être affectés par les taxanes. Les mécanismes à l'origine de la neuropathie périphérique induite par les taxanes (NPIT) sont en fait bien plus complexes comme le montre la figure 30. Les connaissances actuelles reposent principalement sur des modèles précliniques avec administration intraveineuse ou intrapéritonéale de taxanes à des rongeurs et analyse secondaire des effets morphologiques, électrophysiologiques et comportementaux (224).

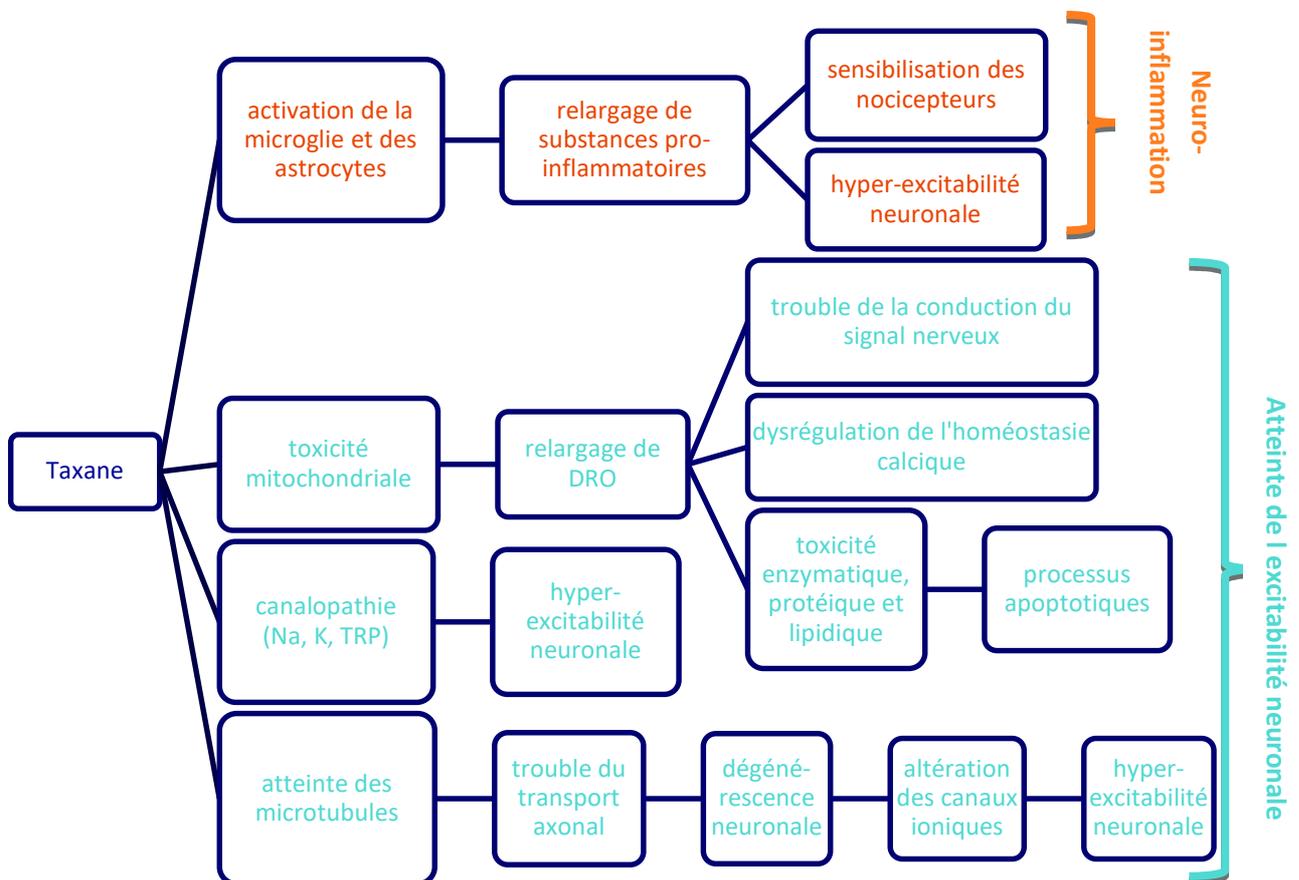


Figure 30. Vue globale des mécanismes de neurotoxicité des taxanes (d'après Starobova et al. (225))

3.2.1.1. Le système nerveux périphérique

Le système nerveux est un vaste réseau de nerfs qui relie le système nerveux central aux organes. Par nerf périphérique, on entend en réalité l'association de fibres nerveuses constituées d'un axone et des cellules de Schwann qui les entourent, en faisceaux (ou fascicules). On distingue ensuite :

- le système nerveux autonome qui comprend lui-même le système nerveux sympathique, parasympathique et entérique ;
- le système nerveux somatique qui sert au transport de messages sensitifs et moteurs

Le transport de l'influx nerveux se fait le long de nerfs dits spinaux avec 31 paires étagées de la moelle cervicale au coccyx de sorte que chaque nerf rachidien est associé à un territoire cutané sensitif (dermatome) et moteur (myotome). Au niveau de la moelle épinière, le nerf se divise en une racine sensitive dite afférente et dorsale dont les fibres se rejoignent à la corne postérieure de la moelle et en une racine motrice dite efférente et ventrales (figure 31), dont les fibres partent de la corne antérieure de la moelle et rejoignent la jonction neuro-musculaire.

La sensibilité fait intervenir des récepteurs périphériques encapsulés, sensibles à la pression légère, qui transmettent l'information sensitive à des fibres nerveuses de type $A\beta$ qui ont une vitesse de conduction très rapide (40 à 100 m/s) et rejoignent la corne postérieure de la moelle épinière pour donner une information de tact ou de proprioception et induire, via des interneurons, un message efférent via le système nerveux périphérique moteur.

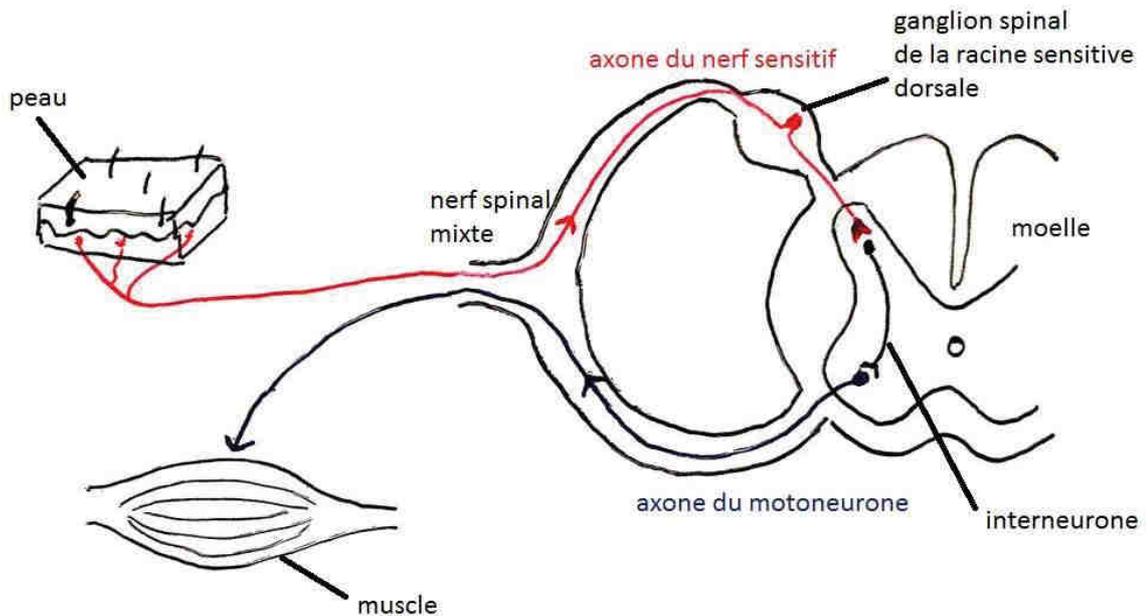


Figure 31. Représentation des voies sensitive et motrice périphériques

3.2.1.2. Les voies de la douleur

La douleur neuropathique est une des composantes, parfois isolée, parfois associée à d'autres symptômes neurologiques, de la neuropathie périphérique. Elle est liée à l'atteinte des voies anatomiques de la douleur. Celles-ci s'organisent selon le même schéma présenté dans la figure 31. Elles font intervenir des récepteurs spécifiques de la douleur (nocicepteurs) qui se retrouvent en périphérie au niveau cutané, articulaire, viscéral, musculaire et osseux. Leur activation résulte d'un stimulus mécanique, thermique ou chimique, par libération de substances dites algogènes (prostaglandines, cytokines, bradykinine...).

Ces récepteurs sont liés à 2 types de fibres nerveuses :

- Les fibres A δ qui ont une vitesse de conduction rapide (4 à 40 m/s) et donnent la première sensation douloureuse localisée et précise ;
- Les fibres C dont la vitesse de conduction est plus lente (0,2 à 4 m/s) et génèrent donc l'information douloureuse tardive, diffuse, sourde.

Une fois les nocicepteurs activés, le message douloureux est transmis par ces fibres jusqu'à la corne postérieure, sensitive, de la moelle épinière. Puis, arrivée à la moelle épinière, l'information douloureuse est transmise au thalamus dans le système nerveux central et fait en même temps relai avec les autres fibres nerveuses périphériques et plus particulièrement motrices à l'origine du réflexe de retrait. Au niveau central, le relai se fait également avec le système nerveux végétatif et se projette au niveau du cortex cérébral frontal, pariétal et limbique.

Différents systèmes de contrôle (gate control, contrôle inhibiteur descendant et contrôle inhibiteur diffus) existent (respectivement au niveau de la moelle épinière, au niveau des centres d'intégration et au niveau du tronc cérébral) pour réguler la sensation douloureuse.

On peut ainsi séparer trois types de douleurs : la douleur inflammatoire aiguë, la douleur neuropathique et la nociception (226). Si la nociception correspond au phénomène physiologique réflexe qui permet à l'organisme d'éviter de s'exposer à une situation dangereuse pour les tissus, elle ne fait donc intervenir qu'un circuit neuronal spinal réflexe sans utiliser les centres nerveux supérieurs. La douleur inflammatoire aiguë quant à elle fait intervenir une activation des nocicepteurs par des molécules pro-inflammatoires, précédemment citées, libérées par les tissus lésés. La douleur neuropathique, enfin, est liée à une lésion non pas des tissus périphériques mais des nerfs eux-mêmes. Elle peut être due à une inflammation chronique (diabète, virus...), à une cause mécanique (section ou écrasement d'un nerf) ou enfin à une cause iatrogène.

Dans le cadre des douleurs neuropathique, le symptôme douloureux résulte donc d'une hyperexcitabilité nerveuse. L'activité électrique des nerfs périphériques comme les mécanismes moléculaires de transmission de l'information synaptique sont déterminés par des canaux ioniques (227). Il s'agit de protéines transmembranaires qui permettent le passage des

ions à travers la membrane cellulaire et régulent ainsi l'excitabilité neuronale. Au niveau des neurones de premier ordre que sont les neurones dont le corps cellulaire se trouve dans le ganglion spinal de la racine dorsale (cf figure 31), la transmission du message nociceptif dépend ainsi principalement du sodium, du potassium mais surtout du calcium via les canaux calciques voltage-dépendants (CCVD) (227). On recense deux types de CCVD : les canaux à bas seuil d'activation et ceux à haut seuil d'activation, ainsi dénommés en fonction de l'intensité des dépolarisations membranaires nécessaire à leur activation. Sans rentrer dans les détails, la classe des canaux à haut seuil d'activation comprend différents sous-types de canaux (L, N, P/Q et R) tandis que celle des canaux à bas seuil n'est représentée que par le sous-type de canaux T, chacun de ces sous-types ayant des caractéristiques pharmacologiques et biophysiques propres. Enfin, il existe des canaux ioniques non-sélectifs, comme le TRP (Transient Receptor Potential), particulièrement exprimé dans le système sensitif sensoriel, qui génèrent une dépolarisation cellulaire en réponse à un stimulus induit par une entrée de cations (principalement calcium et sodium). On retiendra notamment le TRPV1 (vanilloïd type 1) et le TRPA1 qu'on retrouve co-exprimés au niveau des fibres C et dont nous reparlerons par la suite (228). L'ouverture de ces canaux entraîne une accumulation de charges positives à l'intérieur des neurones avec dépolarisation secondaire à l'origine d'un état d'hyperexcitabilité.

3.2.1.3. Mécanismes de toxicité neurologique des taxanes

Comme nous l'avons vu, la barrière hémato-neuronale étant plus permissive que la barrière hémato-encéphalique, les taxanes ont une toxicité directe sur le système nerveux périphérique. Les taxanes agissent ainsi à trois niveaux possibles avec une symptomatologie finale différente en fonction de l'atteinte concernée :

- les ganglions de la racine dorsale (au niveau du corps cellulaire des nerfs sensitifs) ;

- les axones (sensitifs comme moteurs) ;
- les terminaisons nerveuses intra-épidermiques.

Les mécanismes à l'origine de la neuropathie périphérique sont multifactoriels et restent encore en partie mal expliqués. Les études *in vitro* et *in vivo* réalisées permettent néanmoins de séparer 4 mécanismes de toxicité neurologique des taxanes. Ces mécanismes indépendants de l'âge et sont en partie communs avec d'autres chimiothérapies comme les sels de platine (l'oxaliplatine et le cisplatine davantage que la carboplatine), les vinca-alcaloïdes (la vinblastine et la vincristine en particulier), les inhibiteurs du protéasome (bortezomib) et les immunomodulateurs (thalidomide) (225).

3.2.1.3.1. Dégénérescence du transport axonal

La stabilisation des microtubules par les taxanes s'opère en fait également au niveau des axones. En effet, les microtubules, tubes creux constitués de protofilaments de tubuline, ont plusieurs fonctions en dehors de celle de division cellulaire qui s'avère être la base de l'action anticancéreuse des taxanes. On retrouve ainsi beaucoup de microtubules dans les neurones, au niveau des dendrites comme des axones, qui forment des sortes de rails grâce à des protéines dites stabilisatrices (Tau et MAP2). Ces rails servent au déplacement cellulaire polarisé d'organelles ou vésicules au moyen de protéines dites motrices. La kinésine permet ainsi le transport antérograde (vers les terminaisons nerveuses) tandis que la dynéine sert au transport rétrograde (vers le noyau/corps cellulaire) au moyen d'ATP.

L'atteinte des microtubules des neurones par les taxanes modifie donc les capacités de transport axonal des organelles contenant les protéines, lipides, canaux ioniques, etc. vers les synapses. C'est le transport axonal antérograde qui est atteint sous taxanes ce qui est à l'origine d'une démyélinisation, d'une dégénérescence de la membrane axonale et donc *a fortiori* d'une dégénérescence wallérienne des fibres nerveuses sensibles (229). Il est à noter

néanmoins que la neuro-inflammation comme l'atteinte mitochondriale sont intriquées dans cette dégénérescence (230).

Cette toxicité se fait également au niveau des terminaisons nociceptives intra-épidermiques. En effet, les biopsies cutanées chez les patients atteints de douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie, ont montré une diminution du nombre de fibres intra-épidermiques et donc de nocicepteurs (231). En revanche, il n'a jamais été démontré de corrélation entre l'intensité des symptômes neurologiques et celle de la perte de ces fibres nerveuses.

3.2.1.3.2. Dysfonction mitochondriale

Il a très tôt été mis en évidence une atteinte mitochondriale dans les cellules neuronales comme les cellules non-neuronales sous chimiothérapie. Cette toxicité se présente sous la forme de mitochondries morphologiquement anormales, gonflées, et retrouvées ainsi dans les axones comme au niveau des ganglions spinaux dorsaux. Les mitochondries sont un type d'organelles impliquées dans la production d'énergie de type ATP par la chaîne respiratoire, l'homéostasie calcique, le métabolisme cellulaire et la régulation du potentiel membranaire. Du fait de la chaîne respiratoire, il existe en temps normal une production en faibles quantités de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) que sont les radicaux libres, les ions oxygénés, les peroxydes et les superoxydes. Ces espèces chimiques oxygénées sont rendues particulièrement réactives de par la présence d'électrons de valence non appariés. Les DRO produits par la chaîne respiratoire jouent eux-mêmes un rôle dans la communication intercellulaire et sont donc nécessaires au bon fonctionnement cellulaire.

Les sels de platines sont neurotoxiques par liaison directe à l'ADN mitochondriale, formant des adduits irréparables du fait de l'absence de système de réparation de l'ADN dans les mitochondries et menant à un blocage de la réplication avec répercussion sur la chaîne respiratoire (232). Les taxanes pour leur part ne vont pas se fixer de manière directe sur

l'ADN mitochondrial. La neurotoxicité des taxanes sur la fonction mitochondriale se fait de trois façons.

- En premier lieu, il faut rappeler que la bonne localisation des mitochondries est nécessaire au bon fonctionnement cellulaire. Les mitochondries doivent en effet se trouver au niveau des zones à haute consommation énergétique pour produire l'ATP nécessaire à cette activité. En cas d'absence de mitochondries dans ces zones, il en résulte une déplétion énergétique locale et donc une dépolarisation membranaire avec décharges spontanées responsables des symptômes neurologiques (233). Les taxanes, jouant sur les microtubules axonaux qui servent également au transport des mitochondries, vont donc entraîner un défaut de transport de ces organelles au bon endroit (234) ;
- Par ailleurs, il a été montré dans les études *in vitro* chez le rat que les taxanes entraînent une augmentation de la perméabilité des pores de transition des mitochondries des nerfs sensitifs (235–237), ce qui déclenche un efflux de calcium avec dépolarisation de la membrane mitochondriale et vacuolisation (238,239). Ces modifications morphologiques s'accompagnent d'un relargage de cytochrome C qui active les caspases, qui créent des dommages à l'ADN mitochondrial et dont il résulte une atteinte des capacités de la chaîne respiratoire avec diminution de la production d'énergie (235). Ce défaut de production d'ATP est à l'origine d'un stress oxydatif avec augmentation de la production de DRO (240–242). Cet excès de DRO est toxique pour les enzymes, les lipides mais aussi les protéines (243,244) ce qui a pour conséquence une démyélinisation, une atteinte du cytosquelette (et donc également du transport axonal), des troubles de la transduction du message nerveux (236,245), une apoptose (246) et une production de médiateurs de l'inflammation (247,248) ;

- Enfin, il a récemment été mis en évidence que les taxanes jouent sur l'équilibre entre fusion et fission mitochondriale (249). Cet équilibre permet en temps normal un recyclage des mitochondries vieillissantes ou endommagées. Cet équilibre est perturbé par la chimiothérapie avec diminution de la production d'énergie et augmentation de la production de DRO, responsable d'un stress oxydatif qui entraîne lui-même des dommages à l'ADN avec activation des processus apoptotiques.

Tous ces mécanismes de toxicité mitochondriale s'auto-entretiennent et favorisent en parallèle les autres processus de neurotoxicité (250).

3.2.1.3.3. Homéostasie ionique

L'homéostasie calcique est nécessaire pour le bon fonctionnement des axones et joue donc un rôle essentiel dans le développement de la neuropathie périphérique aux taxanes (251). La concentration calcique intracellulaire est régulée par la mitochondrie et le réticulum endoplasmique. L'augmentation de la concentration en calcium modifie l'excitabilité neuronale et la transmission d'information synaptique (252). Ce déséquilibre calcique est également à l'origine d'une hyperactivation de la calpaïne, protéase à cystéine responsable de la protéolyse neutre calcium-dépendante. Cette protéine a déjà montré son rôle dans de la neurodégénérescence (253) par activation de la voie d'autophagie, apoptose et nécrose (254).

Les taxanes ayant une toxicité sur les mitochondries, cela entraîne une augmentation de la perméabilité des pores de transition avec libération de calcium dans la cellule neuronale (255,256).

Une autre voie de modification de l'homéostasie calcique par les taxanes se fait par dégradation du capteur neuronal calcique (Neuronal Calcium Sensor, NCS-1). Le NCS-1 est une protéine avec 4 domaines de liaison au calcium qui interagit avec le récepteur ionositol

1,4,5-trisphosphate (InsP3R) présent dans le réticulum endoplasmique (257) pour adapter l'homéostasie calcique en fonction du taux de calcium (258). Toutefois, comme évoqué précédemment, les taxanes activent la calpaïne, ce qui va aboutir à la destruction de nombre de protéines dont le NCS-1 et l'InP3R (259). Dès lors, il en résulte une diminution de l'activation d'InsP3R et donc une réduction de la signalisation calcique intra-cellulaire (257).

De façon plus générale, des analyses *in vitro* de neurones du ganglion dorsal ont montré que les taxanes augmentent l'expression de canaux cationiques non sélectifs tels que le TRPV1 (260) et le TRPA1 (261). Or ce sont ces mêmes canaux qui interviennent dans la dépolarisation membranaire des neurones et donc dans le message douloureux. Toujours au niveau des ganglions de la racine dorsale, il a été observé une diminution de l'expression des canaux potassiques, à l'origine d'une activation spontanée des nocicepteurs (262) et une surexpression des canaux NaV1.7 également associée à une hyperexcitabilité neuronale et des symptômes neurologiques (263,264).

3.2.1.3.4. Neuro-inflammation

Les chimiothérapies, de par leur activité cytotoxique sur la moelle osseuse, vont temporairement avoir un effet immunosuppresseur (265) mais également générer une neuro-inflammation par l'activation de ces mêmes cellules immunitaires (266). Ainsi, il a été démontré que les taxanes jouent un rôle sur la réponse immunitaire innée avec augmentation et activation des cellules macrophagiques dans les nerfs périphériques et les ganglions de la racine dorsale (267). Il a également été mis en évidence *in vitro* une infiltration des ganglions par les neutrophiles après injection de paclitaxel chez les rats sans qu'un impact sur la neuropathie périphérique n'ait pu être mis en évidence (268). Enfin, en ce qui concerne le système immunitaire acquis, on a également retrouvé une augmentation du nombre de lymphocytes B et T CD4⁺ et CD8⁺ au sein des ganglions spinaux (268).

Comme évoqué plus haut, la toxicité mitochondriale des taxanes est à l'origine d'une production excessive de DRO, d'un stress oxydatif et donc d'une activation des cellules gliales, dont les astrocytes, qui relarguent des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-1 β , l'IL-10 et l'IL-6 (242). Ces facteurs sont à l'origine d'une inflammation qui va activer ou prolonger l'activation des nocicepteurs précédemment décrits. Le TNF α est impliqué dans différentes voies de la neurotoxicité : non seulement il augmente la perméabilité des canaux membranaires sodique et potassique voltage-dépendants contribuant ainsi à l'excitabilité neuronale (269), mais il diminue également la voie de signalisation inhibitrice GABAergique par activation de la voie MAPkinase favorisant ainsi le transport du message douloureux (247). Les autres substances algogènes libérées par les cellules lésées (protons, ATP, monoxyde d'azote, lactate, ...) vont principalement abaisser le seuil de dépolarisation des fibres nerveuses sensorielles par modification de la perméabilité des canaux ioniques. Le mécanisme est ensuite auto-entretenu par recrutement de cellules infiltrantes telles que les macrophages qui activent à leur tour le système immunitaire et augmentent l'apport en médiateurs pro-inflammatoires (270).

3.2.2. Symptômes et diagnostic

Le diagnostic est initialement clinique et repose sur l'évolution des symptômes, leur localisation, leur sévérité et les répercussions sur les activités de la vie quotidienne. Selon les fibres nerveuses atteintes, la symptomatologie va varier. L'atteinte des fibres sensibles se manifeste par des paresthésies, un engourdissement, des dysesthésies voire des douleurs dites neuropathiques. Les symptômes apparaissent alors en premier lieu dans les extrémités (mains et pieds) en gants et chaussettes (271) et sont généralement plus sévères au niveau de la plante des pieds (272). On décrit très fréquemment des fourmillements dans les doigts et orteils qui apparaissent pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion et disparaissent secondairement (272). Les douleurs neuropathiques peuvent dans un premier temps être

paroxystiques et apparaître alors dans les muscles et les os des membres inférieurs dans les 2 à 4 jours après la perfusion (273). Elles sont habituellement décrites comme des brûlures, des douleurs à type de décharges électriques ou des douleurs plus lancinantes. Les douleurs neuropathiques peuvent également se manifester sous forme d'hyperalgésie ou d'allodynie.

L'atteinte des fibres nerveuses motrices est plus modérée en aiguë avec des symptômes à type de faiblesse musculaire, prédominant dans les membres inférieurs et se manifestant plus particulièrement à la montée des escaliers par exemple (274). On peut également observer une atteinte des gestes fins (comme boutonner une chemise) (272). Les symptômes moteurs peuvent être synchrones aux symptômes sensitifs mais avec une évolution séparée.

L'atteinte des fibres nerveuses du système autonome est, quant à elle, à l'origine d'hypotensions orthostatiques, de troubles sphinctériens urinaires (incontinence ou rétention urinaire) et digestifs (constipation, gastroparésie) (275). Ces symptômes sont néanmoins plus rares et difficilement attribuables avec certitude à une atteinte du système nerveux autonome car pouvant également résulter des traitements associés aux chimiothérapies.

Il est à noter également un syndrome douloureux aigu décrit dans la littérature : le P-APS (Paclitaxel-associated Acute Pain Syndrome) qui surviendrait dans 58% des cas et se présente sous la forme de douleurs neuropathiques apparaissant dans les 24 à 72 heures après la perfusion de paclitaxel avec résolution des symptômes en une semaine habituellement (276). Les données seraient en faveur d'une association avec le développement secondaire d'une neuropathie périphérique en cas de symptomatologie sévère (277).

A l'examen neurologique, il s'agit donc d'évaluer la sensibilité et la motricité. Un des premiers symptômes, rarement recherché néanmoins en pratique oncologique courante, est une diminution du seuil de sensibilité vibratoire (testé au diapason) dans les extrémités (222).

A ce stade, l'examen doit également rechercher une diminution de la sensibilité au toucher et

à la douleur et, le cas échéant, détecter une allodynie et/ou une hyperalgie. On teste l'allodynie mécanique par le test au filament de von Frey, à la pression du doigt et au frottement avec une brosse ou un pinceau. Enfin, on recherche un déficit proprioceptif avec le signe de Romberg. L'évaluation de la motricité débutera avec le dépistage d'une diminution voire d'une disparition des réflexes ostéotendineux (278) puis fait intervenir une évaluation entre 0 et 5 de la force musculaire selon l'échelle numérique du Medical Research Council (MRC) (279).

Le diagnostic de certitude se fait à l'électromyogramme (EMG) qui permet d'évaluer la topographie, le type (axonopathie, myélinopathie ou neuropathie) et la sévérité de l'atteinte en fonction de la mesure de la vitesse de conduction nerveuse et de l'amplitude du message nerveux transmis. Dans le cas des neuropathies induites par les taxanes, on retrouve principalement des axonopathies (280). En cas d'atteinte démyélinisante, on observe un ralentissement de la vitesse de conduction avec augmentation des latences distales tandis qu'en cas d'atteinte axonale, il s'agit davantage d'une diminution isolée de l'amplitude des potentiels nerveux. En cas d'atteinte des petites fibres ou du ganglion spinal dorsal, l'EMG n'est toutefois pas contributif, même chez les patients symptomatiques (281). Enfin, la biopsie cutanée, bien que rarement indiquée, vise à quantifier la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques. Cette densité étant réduite en cas de neuropathie sensitive périphérique, cette méthode est donc un test diagnostique objectif. Le CPT (Current Perception Threshold) évalue quant à lui l'intégrité des fibres nerveuses sensibles à l'aide d'un stimulus électrique qui va estimer le courant nécessaire (par fréquences de stimulation croissantes) pour générer une sensation chez le patient (282).

Différents outils existent actuellement pour évaluer la présence et l'intensité d'une NPIC. Notamment, des questionnaires, réalisables en routine pour la plupart, permettent d'identifier

l'apparition d'une neuropathie et d'en surveiller l'évolution même à distance de la fin du traitement.

L'outil le plus fréquemment utilisé en pratique clinique, et ce de façon internationale, est le NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (283). Il évalue la sévérité des effets secondaires des différentes chimiothérapies, des toxicités hématologiques aux toxicités digestives en passant par les toxicités cutanées et neurologiques. Il grade donc la sévérité des symptômes de 0 (absence de symptôme) à 5 (décès). En ce qui concerne la neuropathie induite par la chimiothérapie, on retrouve le codage repris au tableau 5. Il reste néanmoins subjectif avec une variabilité inter-opérateur non négligeable.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Neuropathie motrice	Asymptomatique	Symptômes modérés permanents : interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères : interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidiennes	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Neuropathie sensitive	Asymptomatique : diminution des réflexes tendineux profonds	Symptômes modérés permanents : perte des réflexes tendineux profonds, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères : interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidiennes	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Neuropathie végétative	Asymptomatique	Symptômes modérés : hypotension orthostatique sans syncope	Symptômes sévères : syncope, vessie neurogène, gastroparésie, constipation rebelle	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Douleurs neuropathiques	Douleurs légères intermittentes	Douleurs modérées prolongées	Douleurs sévères permanentes	-	-

Tableau 5. Symptômes neurologiques selon le grade selon les critères NCI CTCAE

Le Peripheral Neuropathy Scale (PNS) est un questionnaire composé de 11 items qui se base sur les symptômes les plus souvent décrits par les patientes traitées pour un cancer de l'ovaire (284). Les questions portent sur les activités physiques (manger, s'habiller, marcher) et leurs

implications dans la vie quotidienne (possibilité de faire le ménage ou d'exercer une profession en dehors de chez soi).

Le Total Neuropathy Score (TNS) a également démontré une bonne sensibilité et reproductibilité inter-utilisateurs (285,286). Il s'agit d'une échelle qui avait initialement été décrite pour les neuropathies diabétiques (286) et qui associe des mesures physiques objectives (conduction nerveuse, épreuve du « pique-touche », test de Weber) et des informations subjectives rapportées par les patients. Le TNS pourrait également détecter de façon précoce des modifications au niveau du système nerveux périphérique, et ce même à un stade pré-clinique. Le TNSc correspond à la version clinique et composite du TNS de Cavaletti. L'échelle est mise en annexe 1. Il s'agit d'un score uniquement basé sur les symptômes et signes cliniques de la neuropathie induite par les chimiothérapies. Il se calcule par addition de points attribués à chaque symptôme de sorte qu'un score de 0 indique une absence de neuropathie, un score de 1 à 9 est en faveur d'une neuropathie légère, un score entre 10 et 19 oriente vers une neuropathie modérée et un score de plus de 20 confirme une neuropathie sévère (287).

L'EORTC a créé un auto-questionnaire, le QLQ-CIPN-20, sur 20 items de qualité de vie en lien avec les symptômes et leurs impacts sur les activités de la vie quotidienne (288). Les questions sont subdivisées en 3 parties selon l'atteinte nerveuse évaluée (motrice, sensitive, autonome). Ce questionnaire est inséré en annexe 2.

L'autre questionnaire reconnu pour l'évaluation de la neuropathie périphérique sous chimiothérapie est le FACT/GOG-Ntx12 (Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity 12) avec 12 questions portant sur les symptômes des 7 jours précédents le questionnaire (289,290). Le patient doit alors donner une note à chacun des symptômes décrits. Ce genre de questionnaires présente l'intérêt de pouvoir

être rempli par le personnel soignant. Il existe un questionnaire FACT-Taxane contenant les items tirés du FACT-General (portant sur le bien-être physique, mental et social) et une sous-partie spécifique aux effets des taxanes avec 11 items sur les effets éventuels de leur neurotoxicité et 5 sur leurs autres effets potentiels (arthralgies, myalgies, atteinte cutanée) (291). Ce questionnaire figure en annexe 3.

Le Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) de Shimozuma *et al.* (292) est quant à lui fondé sur les items sensitifs et moteurs des précédents modèles (CTCAE et FACT-Ntx). Il ne contient donc que 2 items (un sensitif et un moteur) et une évaluation des répercussions sur les activités de la vie quotidienne. Ce questionnaire est figure en annexe 4.

Enfin, le questionnaire CIPNAT (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assesment Tool) est plus rarement utilisé bien qu'il ait démontré une forte capacité discriminante et une forte corrélation intra-classe (293). Il porte sur 50 items (36 sur la fréquence et la sévérité des différents symptômes de neuropathie et 14 sur la répercussion de ces symptômes sur les activités de la vie quotidienne) côtés de 0 à 10 (0 correspondant à l'absence de symptôme et 10 à l'extrême inverse, que ce soit en sévérité comme en fréquence).

Enfin, il existe des questionnaires plus spécifiques aux douleurs neuropathiques, mais non spécifiques à l'évaluation des douleurs neuropathiques secondaires aux chimiothérapies néanmoins, tels que :

- Le DN4 (Douleur Neuropathique 4) : questionnaire qui repose sur 4 questions et observations à réponses binaires que le clinicien remplit pour confirmer le diagnostic de douleur neuropathique en cas de score supérieur ou égal à 4/10 (294). Ce questionnaire sert donc au diagnostic de douleur neuropathique mais n'en donne pas la sévérité ni le type ;

- Le Neuropathic Pain Scale (NPS) : échelle basée sur 10 items subjectifs permettant d'identifier le type de douleur neuropathique et d'en estimer la sévérité (295).

Pour conclure, il n'existe pas de consensus quant au meilleur questionnaire pour évaluer la sévérité de la neuropathie induite par la chimiothérapie. Le TNS et le FACT/GOG-Ntx restent probablement les plus étudiés (296) mais le FACT/GOG-Ntx a été testé pour les cancers gynécologiques et ne devrait donc théoriquement pas être utilisé dans d'autres localisations carcinologiques. Le TNS est quant à lui non réalisable en routine du fait des mesures physiques objectives. Si le TNSc est plus accessible en pratique clinique, il nécessiterait davantage de tests de validation. Concernant le PNQ et le FACT-Taxane, ils semblent surtout adaptés à la mesure des symptômes sensitifs. Le PNS, le CIPNAT et le QLQ-CIPN20 quant à eux n'ont pas encore été suffisamment étudiés pour être recommandé en routine.

3.2.3. Facteurs de risque de neuropathie

3.2.3.1. Facteurs de risque généraux

Les modalités d'administration de la chimiothérapie par taxane sont les premiers facteurs de risque à noter. En effet, tout comme pour la cardiotoxicité aux anthracyclines, la neurotoxicité aux taxanes dépend des doses et de l'intensité des perfusions. Ainsi, il est habituellement rapporté l'apparition de symptômes neurologiques à partir de 100-300 mg/m² de paclitaxel et 75-100 mg/m² de docetaxel (297). Lee *et al.* ont ainsi décrit des neuropathies sévères (grade \geq 3) à partir de doses cumulées de 1000 mg/m² sous paclitaxel et 400 mg/m² sous docetaxel (223).

Le type de taxane semble donc aussi jouer sur le risque de neuropathie avec une incidence plus importante des neuropathies périphériques sous paclitaxel que docetaxel (298–300). La

comparaison reste néanmoins difficile étant donné les schémas d'administration différents selon la molécule utilisée.

Un autre facteur prédictif dans les études concerne les modalités d'administration, que ce soit en termes de fractionnement comme de durée de perfusion. Les administrations hebdomadaires de paclitaxel sont donc décrites comme plus à risque de neuropathie que le schéma tous les 21 jours (301,302) mais la méta-analyse de Mauri *et al.* concluait quant à elle le contraire (303). La durée de perfusion jouerait aussi sur la sévérité de la neurotoxicité. L'étude du NSABP B-26 qui cherchait à évaluer l'efficacité d'un traitement par paclitaxel en 3 heures versus 24 heures pour les patientes avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique a mis en évidence un meilleur taux de réponse tumorale sous traitement de 24 heures mais également une plus faible neurotoxicité sensitive comme motrice (304). Ces résultats seraient donc en faveur d'une toxicité majorée selon la dose-intensité mais les inconvénients d'un traitement sur 24 heures et l'absence de bénéfice en termes de survie sans événement et de SG n'a pas fait passer ce mode de perfusion dans la pratique courante.

Pour conclure, une étude comparant les différentes molécules et leurs différentes modalités de perfusion a été menée afin de rechercher une association entre la survenue d'une neuropathie et le risque de rechute de la maladie carcinologique. Celle-ci a finalement constaté une neurotoxicité plus fréquente sous paclitaxel que docetaxel avec une variation de la prévalence selon le fractionnement comme résumé dans le tableau 6 (305).

Pourcentage de survenue de neuropathie de grade ≥ 2	Paclitaxel	Docetaxel
Administration hebdomadaire	22%	13,4%
Administration toutes les 3 semaines	17,4%	14,7%

Tableau 6. Pourcentage de neuropathie cliniquement significative (grade ≥ 2) selon la molécule et le schéma d'administration

3.2.3.2. Facteurs de risque individuels

Si les facteurs précédemment décrits sont des facteurs modifiables, soit dans le choix de la molécule soit dans celui des modalités d'administration, il existe par ailleurs des facteurs de risque de neurotoxicité non modifiables car inhérents aux patientes elles-mêmes. La mise en évidence de ce type de facteurs de risque devrait néanmoins orienter le choix du type de traitement en vue d'un traitement plus personnalisé.

En dehors d'une neuropathie préexistante (306), l'âge est un des premiers facteurs de risque évoqué dans la littérature (307–309) et pourtant, tous les auteurs ne s'accordent pas sur l'association entre âge et neuropathie périphérique (310). Une étude a même été spécifiquement menée pour évaluer l'incidence de l'âge sur la survenue d'une neuropathie induite par les taxanes et a conclu que l'âge n'était pas un facteur de risque indépendant (311). La part de l'âge dans le risque de développer une neuropathie sous taxane reste donc controversée.

L'obésité et l'augmentation de la surface corporelle sont décrites comme des facteurs de risque de neurotoxicité dans de nombreux articles (307,312,313). Dans l'étude de Bao *et al.*, la prévalence de neuropathie induite par la chimiothérapie était de 48,4% chez les patients d'IMC normal, de 60,2% chez les patients en surpoids et de 66,7% chez les patients obèses ($p=0,036$).

Les autres variables du syndrome métabolique sont également retrouvées comme facteurs de risque de neuropathie périphérique secondaire aux taxanes : le diabète de type 2 (308,312,314–316), la dyslipidémie (312,314) et les facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle (312,317). La consommation d'alcool comme le tabagisme seraient également des facteurs de risque (308,318,319). Le rôle d'une insuffisance rénale

sous-jacente est également évoqué par certains auteurs (319). L'ethnie, avec un risque majoré chez les patientes d'origine africaine, a également été relevée (318,320).

Toutefois, nombre de ces variables sont également des facteurs de risque de neuropathie périphérique, indépendamment de toute chimiothérapie. Or, la neuropathie préexistante étant un facteur de risque clef d'aggravation des symptômes neurologiques sous taxanes, il apparaît difficile d'évaluer quels sont les facteurs de risque indépendants de neuropathie induite par les taxanes.

Certaines caractéristiques tumorales sont également décrites comme étant des facteurs de risque de neuropathie sous taxane même si la physiopathologie sous-jacente est moins évidente. Ghoreishi *et al.* ont ainsi trouvé que l'expression des récepteurs à la progestérone était associée à un plus haut risque de neuropathie périphérique (307). Le fait que les patientes dont la tumeur exprimait ce récepteur étaient plus âgées que les autres serait néanmoins une explication plausible. Le résultat opposé a été retrouvé par Candelario *et al.* avec un plus faible risque de neuropathie en cas d'expression tumorale des deux récepteurs hormonaux (OR=0,44, p=0,026) (318). Ils ont aussi démontré dans la même étude un risque plus élevé de neuropathie en cas de positivité de HER2.

Enfin, des études récentes ont mis en évidence des marqueurs génétiques associés à une prévalence plus importante de neuropathie sous taxanes. Il existerait donc une prédisposition génétique via un polymorphisme de gènes codant pour des protéines impliquées dans le transport et le métabolisme des taxanes (321). Des variations dans les gènes des protéines de la famille du cytochrome P450 (ABCB1, CYP3A4, CYP3A5 et CYP2C8) pourraient ainsi expliquer un risque majoré de neurotoxicité des taxanes par modification de leur pharmacocinétique et pharmacodynamie (322–324). Des variants de gènes impliqués dans la détoxification des DRO, la réparation de l'ADN et la fonction des microtubules via la protéine

Tau associée aux microtubules (MAPT) et la tubuline (325,326) pourraient aussi expliquer un risque majoré de développer une neuropathie sous taxanes. Les recherches dans ce domaine sont de plus en plus nombreuses et poussées (321,327), permettant en parallèle de mieux comprendre la physiopathologie de la neuropathie induite par les taxanes, ce qui à moyen terme, pourrait permettre de trouver des traitements efficaces.

3.2.4. Traitements et prévention

A partir des connaissances de la physiopathologie de la NPIT et des traitements préexistants pour les douleurs neuropathiques d'autres causes, différentes stratégies préventives comme curatives ont été développées. Ces traitements visent principalement les symptômes sensitifs et plus particulièrement douloureux de la neuropathie. Des agents neuroprotecteurs antioxydants ont ainsi été proposés, de même que des antalgiques opioïdes, des antidépresseurs de type tricyclique et par inhibition de la recapture de sérotonine et des traitements anti-inflammatoires.

3.2.4.1. Traitements préventifs

Les essais de traitements préventifs de la neuropathie ont principalement porté sur les taxanes et les sels de platine. La plupart des traitements de la neuropathie non iatrogène (diabétique, virale, etc) ont ainsi été testés en vue de réduire les symptômes neurologiques secondaires aux chimiothérapies (328).

Les antidépresseurs tricycliques, tels que l'amitriptyline et la venlafaxine, ont été évalués dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo chez des patientes traitées, entre autres, par paclitaxel (329). L'amitriptyline était délivrée pendant toute la durée de la chimiothérapie mais il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative en termes de sévérité de la neuropathie. Il n'a ainsi pas été retenu d'indication des

antidépresseurs en prévention des toxicités neurologiques. Les antiépileptiques, déjà employés pour les douleurs neuropathiques liées au zona, ont également été testés. Si l'étude portant sur la prégabaline (330) s'est révélée négative, celle sur la gabapentine (331) quant à elle semblait orienter vers une efficacité préventive du traitement avec une meilleure préservation de la vitesse de conduction et des symptômes neurologiques moins sévères de façon générale (figure 32). Toutefois, il s'agissait d'une étude sur de petits effectifs, ne permettant pas de conclure avec certitude et ne permettant pas non plus d'obtenir l'AMM dans cette indication (332).

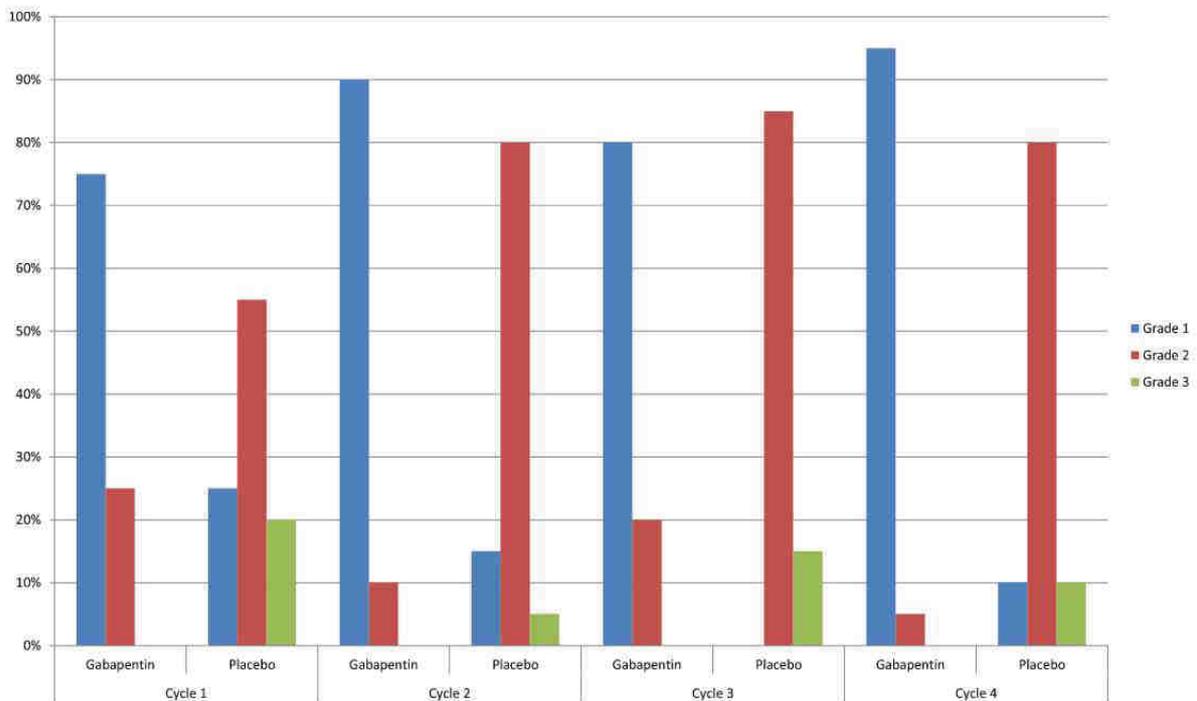


Figure 32. Efficacité de la gabapentine versus placebo sur la réduction de la sévérité de la neuropathie périphérique aux taxanes

Compte tenu de la physiopathologie particulière de la neuropathie périphérique, des traitements ciblant les différents mécanismes ont également été proposés :

- Les anti-oxydants :

La vitamine E est liposoluble avec une activité antioxydante et une activité protectrice des structures membranaires (donc celles des cellules nerveuses) par inhibition de la peroxydation lipidique (333). Un déficit en vitamine E se manifeste par ailleurs par des paresthésies périphériques et une abolition des réflexes ostéotendineux (334). Une diminution de la concentration en vitamine E chez les patients sous cisplatine, chimiothérapie neurotoxique, laisse donc penser à un rapport de cause à effet (335). Les résultats des tests chez les patients sous paclitaxel s'avèrent discordants avec un bénéfice dans une petite étude en ouvert (336) et, au contraire, une absence de différence en termes d'incidence de neuropathie cliniquement significative dans une autre en aveugle (337). Une méta-analyse plus récente conclue finalement à l'absence de bénéfice de la vitamine E (338).

Dans le même ordre d'idées, l'effet d'une supplémentation multi-vitaminique avant initiation de la chimiothérapie par taxane a été évalué dans une analyse rétrospective de l'étude du SWOG 0221 (339) avec des résultats en faveur d'une réduction du risque de neuropathie induite mais ce de façon non statistiquement significative.

Les acides gras oméga 3 sont retrouvés dans les phospholipides membranaires et déterminent la transduction du signal par action sur les canaux ioniques transmembranaires. Une étude sur une petite cohorte a démontré un effet protecteur des omega-3 chez les patientes traitées par taxanes sans modification par contre de la sévérité des symptômes chez celles présentant une neurotoxicité (340).

La L-Acetyl-Carnitine (ALC) sert à assurer l'apport en acétyl-CoA dans la mitochondrie pour l'élimination de métabolites toxiques et sert également à l'acétylation de protéines telles que la tubuline (341). Ses propriétés antioxydantes en font un traitement théorique de choix pour lutter contre le stress oxydatif. Les études chez le rat avaient démontré une diminution du nombre de mitochondries vacuolisées

dans les fibres nociceptives de type C, orientant vers une efficacité contre les mécanismes de neuropathie périphérique aux taxanes (342). Des études se sont donc penchées sur l'efficacité de l'ALC chez l'humain sous taxanes avec des résultats initialement favorables à ce traitement préventif (343,344). Une étude randomisée en double aveugle de plus grande envergure menée en 2013 a néanmoins changé la donne (345) avec une absence d'efficacité initiale par rapport au placebo et finalement même une aggravation des symptômes neurologiques au décours.

Le glutathion correspond à la condensation de 3 acides aminés (glutamate, glycine et cystéine) avec une activité antioxydante et une efficacité sur la réduction de l'accumulation de sels de platine dans les ganglions de la racine dorsale (346) de sorte qu'il a également été testé avec les taxanes mais sans résultat probant (347).

- Les antagonistes des canaux calciques :

La nimodipine est un anticalcique. Etant donné le rôle joué par les CCVD, l'indication d'un tel traitement semblait évidente. Une petite étude roumaine sur les rats avait démontré une efficacité de ce traitement sur la symptomatologie neurologique douloureuse secondaire aux taxanes (348) de sorte qu'elle a été testée chez l'humain sous cisplatine (349) mais les analyses ont été prématurément arrêtées du fait d'une aggravation de la toxicité neurologique et d'une très mauvaise tolérance digestive de sorte qu'aucune étude n'a été menée sous taxanes chez l'humain.

- Les neuroprotecteurs :

L'amifostine est un triphosphate organique qui est connu pour réduire la toxicité hématologique, néphrologique et neurologique des alkylants par fixation des radicaux libres dans les tissus sains uniquement (350,351). Il a donc également été testé pour les taxanes associés au carboplatine (352,353) avec une réduction parfois statistiquement significative de la sévérité de la neuropathie périphérique mais avec trop d'effets secondaires pour être recommandé.

Le RhuLIF est quant à lui un facteur inhibiteur de la leucémie qui jouerait sur la prolifération cellulaire et la différenciation des cellules souches (354). Des études animales ayant démontré un effet neuroprotecteur (355), il a été testé à visée neuroprotectrice des chimiothérapies (356). Finalement sans aucun bénéfice.

Le ganglioside monosialide 1 (GM1) enfin, est un glyco-sphingolipide, sphingolipide se retrouvant au niveau de certaines membranes plasmiques. Son utilisation a permis d'obtenir des résultats prometteurs dans la prise en charge de la maladie de Parkinson (357). Il a donc été testé contre placebo pour la prévention de la neuropathie aux taxanes chez le rats (358) puis chez l'humain (359), avec des résultats très encourageants mais nécessitant d'évaluer l'efficacité et la toxicité au long terme avant de pouvoir conclure.

Un syndrome particulier a été évoqué plus haut : le P-APS. Compte tenu de la symptomatologie aiguë se rapprochant des neuropathies inflammatoires, des traitements par corticothérapie ont été proposés. Les résultats des deux études les plus récentes (360,361) sont très prometteurs et suggèrent que la prise de dexaméthasone pendant et au décours (J2 et J3) du traitement par taxane permettrait de réduire la sévérité et la durée de la toxicité. Ces études sont néanmoins récentes et ne portaient que sur des analyses rétrospectives.

Pour conclure, aucun traitement préventif n'est actuellement recommandé dans la prise en charge de la neuropathie induite par les taxanes. La perfusion toutes les 3 semaines plutôt qu'en hebdomadaire pour le paclitaxel (305), la perfusion plus lente du paclitaxel, le choix du docetaxel plutôt que le paclitaxel, restent donc des pistes de prévention de la neurotoxicité. La pratique d'une activité physique serait aussi associée à une meilleure tolérance neurologique des taxanes (362,363). Le port de gants et chaussettes réfrigérées à chaque séance de chimiothérapie améliorerait également les symptômes subjectifs comme objectifs selon les résultats de certaines études (364,365).

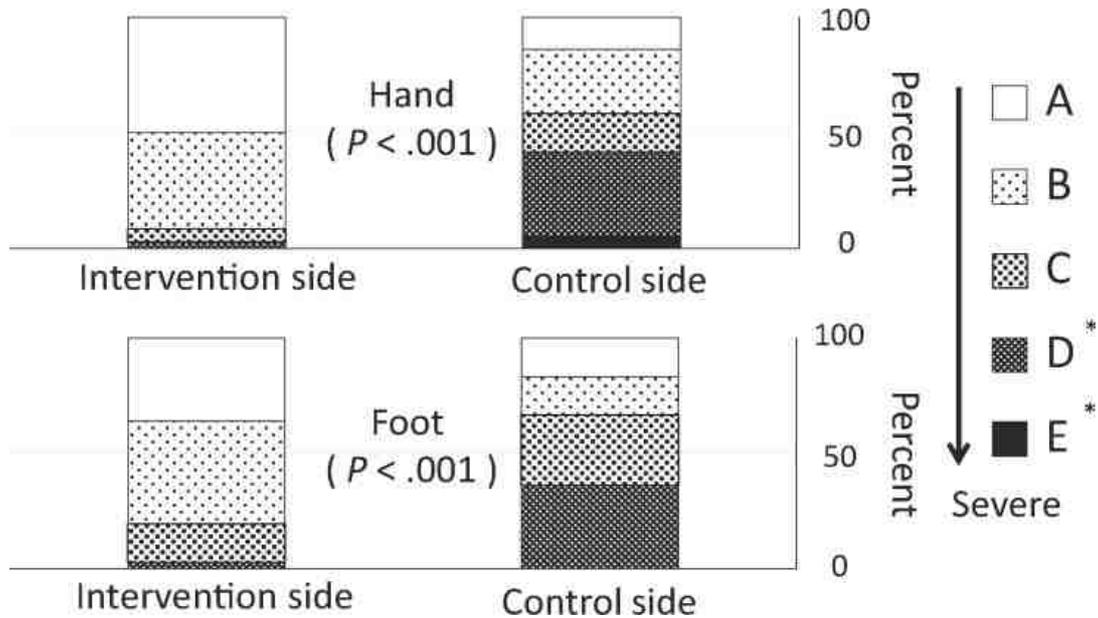


Figure 33. Effets du port de gants et chaussettes réfrigérées sur la sévérité des symptômes neurologiques subjectifs (A : pas de neuropathie à E : neuropathie sévère et avec un score de D ou E correspondant à un impact sur les activités de la vie quotidienne) (364)

3.2.4.1. Traitements à visée curative

En cas de symptomatologie prononcée, permanente, avec des répercussions sur les activités de la vie quotidienne, le praticien aura tendance soit à réduire la dose soit à reporter le traitement afin de réévaluer, à distance, l'évolution de la symptomatologie neurologique.

Il a en outre été testé différents traitements symptomatiques, visant principalement les douleurs neuropathiques. Différentes drogues ont été proposées :

- Les antidépresseurs :

La duloxetine a montré une amélioration des symptômes neurologiques secondaires aux taxanes, avec une réduction notamment des douleurs neuropathiques de 38% dans le groupe placebo contre 58% dans le groupe duloxetine (366). On retrouvait qui plus est une efficacité sur les symptômes non douloureux tels que les paresthésies et les engourdissements. Néanmoins, si cet effet semblait plus marqué en cas de prise

précoce (étude en cross over), il était surtout davantage observé chez les patients traités par oxaliplatine que par taxanes. Etant donné les effets secondaires potentiels de la duloxetine et son interaction avec le tamoxifène, son utilisation reste rare en pratique courante malgré les recommandations de l'ASCO.

L'amitriptyline a également été étudiée. Malgré l'absence de résultat probant (329), ceux-ci sont néanmoins suffisamment encourageants pour rester une option validée par l'ASCO en seconde intention.

- Les antiépileptiques :

La prise de prégabaline étant utilisée dans le traitement des neuropathies non induites par les chimiothérapies, celle-ci a été testée sur la neurotoxicité des taxanes. Si les premières études rétrospectives retrouvaient une amélioration des douleurs neuropathiques secondaires aux taxanes (367), les études prospectives randomisées contre placebo en aveugle n'ont par contre pas permis de démontrer une quelconque efficacité (330). La lamotrigine comme la gabapentine ne semblent pas non plus efficaces pour améliorer les symptômes neurologiques (368,369).

Il est à noter enfin que des traitements topiques ont également été testés : on retiendra l'association baclofène, amitriptyline et kétamine qui avait déjà été étudiée dans le traitement des neuropathies post-traumatiques, post-chirurgicales, post-virales (herpès notamment) et diabétiques. Dans une étude randomisée en double aveugle, les symptômes de neurotoxicité par chimiothérapie ont été évalués par questionnaire spécifique et les résultats montraient une amélioration des symptômes neurologiques douloureux comme non douloureux sous traitement topique par rapport au placebo (370). Même si les résultats sont assez encourageants pour que les recommandations de l'ASCO gardent ce traitement comme une option thérapeutique raisonnable, ceux-ci ne sont pas statistiquement significatifs et ce gel reste donc encore peu utilisé en pratique.

Enfin, des traitements alternatifs ont aussi été étudiés. L'acupuncture a ainsi fait l'objet de plusieurs petits essais dont une revue de la littérature a conclu à l'absence d'efficacité suffisante pour retenir son indication dans le cas de la NPIC (371,372). La stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS), fréquemment utilisée dans le cadre de douleurs neuropathiques secondaires au zona, a aussi été testée chez des patientes avec une neuropathie induite par la chimiothérapie mais sans bénéfice clinique retrouvé (373).

4. Etude de la fréquence et des facteurs pronostiques de neuropathie périphérique persistante induite par les taxanes chez les patientes de plus de 65 ans

4.1. Rationnel et objectifs

Les taxanes ont été introduits dans la prise en charge du cancer du sein pour réduire le risque de cardiotoxicité associé aux anthracyclines et aggravé par les thérapies ciblées anti-HER2. Toutefois, si les taxanes, seuls ou en association avec le cyclophosphamide, ont démontré leur efficacité sans cardiotoxicité associée, ils ne sont pas dénués pour autant d'effets secondaires. En effet, nous avons souligné précédemment la neurotoxicité qu'ils génèrent. Cette neurotoxicité est à l'origine de diminutions de posologies, de reports voire d'arrêts prématurés des traitements (374).

Il s'agit d'un effet secondaire dont l'apparition en cours de traitement est bien décrite dans la littérature (374,375). Son évolution au long terme l'est beaucoup moins avec des données contradictoires puisqu'elle est souvent dépeinte comme transitoire (376) alors que d'autres analyses sur de longs survivants concluent à une persistance de la symptomatologie dans plus de 15% des cas (310,377,378). La persistance d'une NPIT est à l'origine d'une altération de la qualité de vie avec des répercussions sur les activités de la vie quotidienne (290,375,379,380) en fonction du type de fibres nerveuses touchées, et ce d'autant plus qu'il n'y a pas de traitement efficace reconnu à ce jour (381). Ceci est tout particulièrement vrai pour les patients âgés qui semblent plus fréquemment touchés (299,318,382,383). Dans cette population, une neuropathie périphérique sévère peut facilement être à l'origine de troubles de l'équilibre et de la marche, et donc de chutes, de fractures nécessitant une hospitalisation, souvent associée à un alitement prolongé, responsable dans cette catégorie d'âge de complications associées et donc de coûts supplémentaires pour la société (384).

Le cancer du sein ayant un pronostic globalement favorable au stade précoce, l'étude de la persistance de la neurotoxicité associée aux traitements spécifiques a donc toute sa place et ce plus particulièrement dans la population âgée qui s'avère plus à risque.

L'objectif de cette étude était donc l'analyse de la persistance de la neuropathie de grade 2 et de grade 3, et la recherche des facteurs de risque associés à cette persistance chez les femmes de plus de 65 ans traitées pour un cancer du sein localisé.

Le critère de jugement principal était la présence d'une neuropathie dite cliniquement significative (grade supérieur ou égal à 2) à distance de la fin du traitement par taxane afin d'en confirmer la persistance et la durabilité.

4.2. Matériel et méthodes

4.2.1. Population et échantillon

Nous avons réalisé une étude rétrospective historique sur données collectées de façon prospective. Toutes les patientes de plus de 65 ans traitées pour un cancer du sein localisé au Centre Paul Strauss de Strasbourg entre janvier 2001 et décembre 2016 ont été retenues. Pour être éligibles, les patientes devaient avoir bénéficié d'au moins un cycle de taxane (une dose de docetaxel ou 3 semaines de traitement par paclitaxel hebdomadaire). Les critères d'éligibilité et d'exclusion sont repris dans la figure 34.

Ont été exclues les patientes qui présentaient une neuropathie périphérique avant le début du traitement par taxane, et ce quelle qu'en soit la cause (diabétique, traumatique ou iatrogénique).

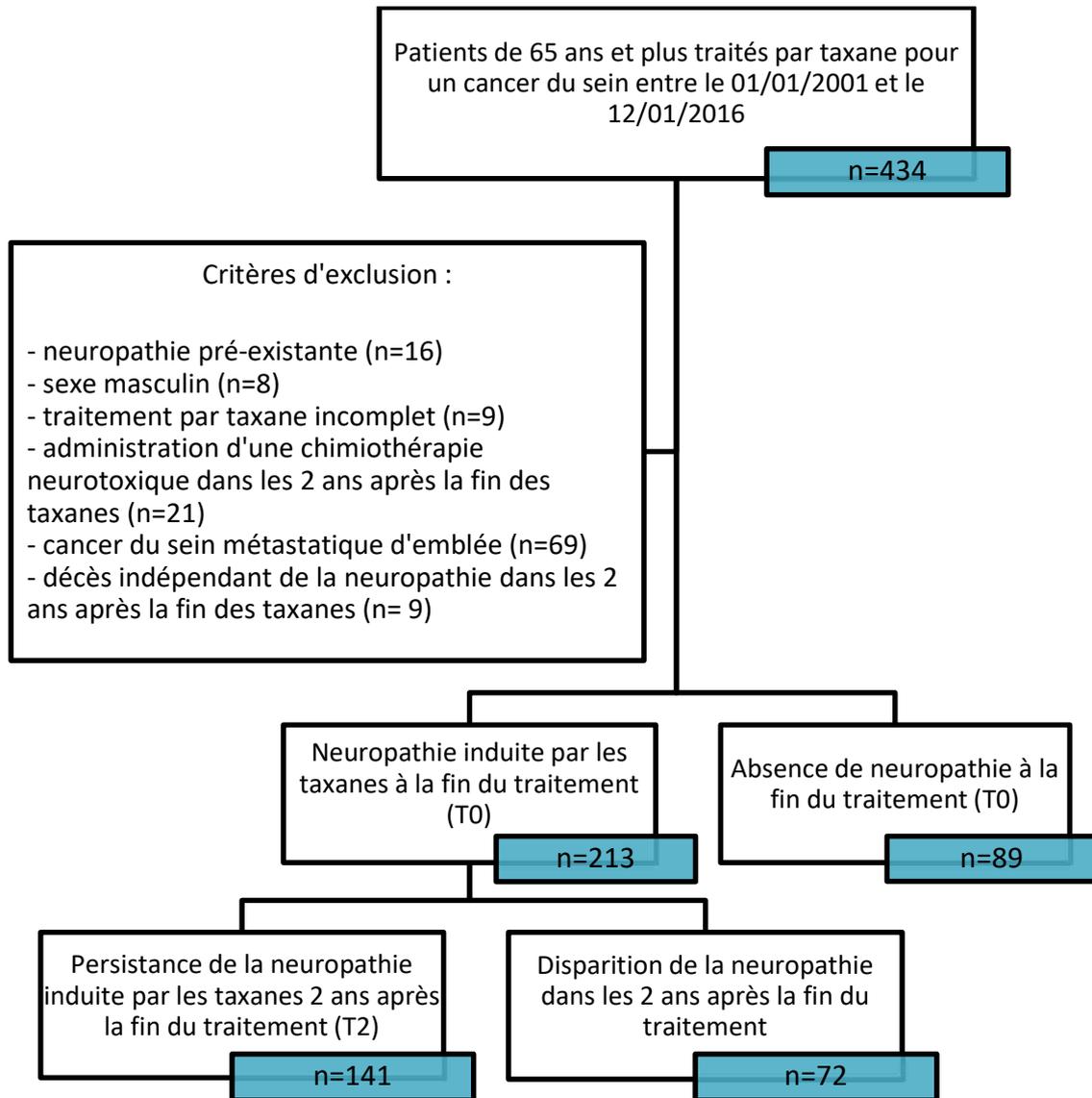


Figure 34. Sélection des patientes dans l'étude

Les patientes devaient avoir été suivies pendant au moins deux ans afin d'avoir le recul nécessaire pour conclure à la persistance de la neuropathie induite par les taxanes. Deux patientes sont décédées avant d'atteindre la date de point fixé à 2 ans mais ont néanmoins été gardées dans l'analyse compte tenu de la cause du décès directement en rapport avec la neuropathie. En effet, la première est décédée des suites d'un choc septique sur infection du site opératoire après pose de prothèse de hanche pour fracture coxo-fémorale sur chute liée à des troubles de la marche en lien avec une neuropathie périphérique sensitive de grade 3. La seconde est décédée d'un état de mal épileptique sur hémorragie cérébrale secondaire à un

traumatisme crânien sur chute en lien avec une hypotension orthostatique liée à une neuropathie végétative de grade 3. Les patientes qui présentaient une rechute carcinologique, locale ou à distance, ou un autre diagnostic de cancer primitif dans les deux années suivant la fin du traitement par taxane, étaient gardées dans l'étude à condition de ne pas recevoir à nouveau un taxane ou un autre traitement neurotoxique. Étaient considérées comme neurotoxiques les chimiothérapies suivantes : oxaliplatine, cisplatine, vincristine, thalidomide et bortezomib.

4.2.2. Evaluation de la neurotoxicité

La neuropathie périphérique étant un symptôme subjectif, le diagnostic de certitude repose sur l'EMG comme expliqué précédemment. Seules 5 patientes de notre cohorte ont bénéficié d'un tel examen, et ce dans le cadre d'un diagnostic différentiel avec un syndrome du canal carpien. Le diagnostic de neuropathie périphérique iatrogène a été retenu pour chacune d'entre elles. Les symptômes étant cotés en pratique courante selon le CTCAE v4.0, nous avons donc utilisé cette échelle pour affirmer la présence et coter la sévérité de l'atteinte neurologique.

Nous avons relevé le grade de neuropathie à la première consultation suivant la fin du traitement par taxane et à deux ans après la fin de la chimiothérapie. Le type de symptômes (sensitifs, moteurs, autonomes) et la présence ou non de douleurs neuropathiques associées à la présence ou l'absence d'une neuropathie périphérique ont également été notés. L'atteinte neurologique était considérée comme cliniquement significative à partir d'un grade 2. Aucune patiente de notre cohorte n'a présenté une symptomatologie de grade 4.

Les patientes ont été réparties en 3 groupes possibles, comme représentés dans la figure 35 :

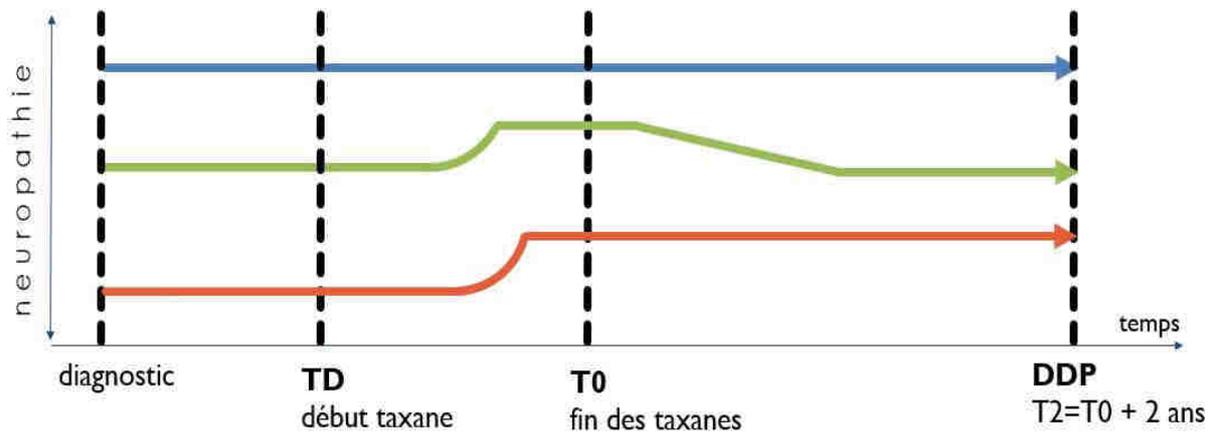


Figure 35. Représentation des modalités d'évolution possibles de la neuropathie (TD= temps de début ; DDP= date de point)

- Les patientes qui ne présentent pas de neuropathie en cours de traitement et n'en présenteront jamais dans les deux années suivantes. (courbe bleue) ;
- Les patientes qui développent une symptomatologie neurologique en cours de traitement mais pour lesquelles les symptômes régressent et disparaissent par la suite. (courbe verte) ;
- Enfin, les patientes qui développent une neuropathie périphérique pendant le traitement par taxane et pour lesquelles les symptômes persisteront voire s'aggraveront dans les deux années suivant la fin des taxanes. (courbe rouge).

4.2.3. Analyses statistiques

Nous avons réalisé des analyses statistiques descriptives dans un premier temps afin d'estimer la fréquence de la neuropathie persistant deux ans après la fin du traitement en différenciant les grades de sévérité. La variable à expliquer était donc analysée sous forme binaire (présence versus absence).

Nous avons ensuite effectué des analyses bivariées en utilisant des odds ratio et intervalles de confiance à 95% pour calculer le degré d'association entre les variables étudiées et la

présence d'une neuropathie persistante. Les variables quantitatives étaient analysées par le test t de Student ou par le test de Kruskal Wallis selon leur distribution. Les variables qualitatives étaient quant à elles analysées avec le test du χ^2 de Pearson ou avec le test exact de Fisher. Les analyses statistiques étaient bilatérales et les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs si la p-valeur était inférieure à 0,05.

Pour les analyses multivariées, nous avons utilisé un modèle de régression logistique. Les variables explicatives avec une p-valeur < 0,10 étaient sélectionnées pour l'inclusion dans le modèle en pas à pas ascendant.

Les variables suspectées comme des facteurs de risque de neuropathie périphérique et donc analysées dans notre étude étaient : l'âge, l'IMC, la surface corporelle, le Performance Status, l'hypertension artérielle, le diabète (quel que soit son type), la dyslipidémie, le type de taxane reçu (paclitaxel ou docetaxel), la dose cumulée totale et les caractéristiques tumorales (stade, expression des récepteurs hormonaux, statut HER2, grade SBR).

Les protocoles de chimiothérapies étaient soit à base :

- de paclitaxel (anthracycline-cyclophosphamide toutes les 3 semaines suivi de paclitaxel hebdomadaire, paclitaxel hebdomadaire seul, paclitaxel-carboplatine hebdomadaire, le tout avec ou sans trastuzumab selon le statut HER2) ;
- ou de docetaxel (anthracycline-cyclophosphamide toutes les 3 semaines suivi de docetaxel toutes les trois semaines également, docetaxel-cyclophosphamide toutes les 3 semaines, le tout avec ou sans trastuzumab selon le statut HER2 et docetaxel-carboplatine-trastuzumab toutes les 3 semaines).

Compte tenu des données de la littérature et de l'expérience clinique, nous avons estimé une prévalence de NPIT de grade 2 et 3 à respectivement 20% et 10%. Dès lors, avec une cohorte

de 300 patientes, pour un risque de première espèce à 5%, nous pouvions espérer estimer ces proportions avec une précision de $\pm 4\%$.

Nous avons enfin essayé de réaliser un score pronostique de neuropathie persistante cliniquement significative à partir des variables sélectionnées dans le modèle de régression logistique associé. Des points étaient attribués à chaque variable prédictive du modèle en fonction du coefficient β (385) selon la méthode de Sullivan (386). L'addition des points donnait un score dont la valeur était proportionnelle au risque de développer une neuropathie de grade ≥ 2 qui persisterait à deux ans. Nous avons ensuite défini trois groupes pronostiques en fonction des résultats du modèle de régression logistique : faible risque, risque intermédiaire et haut risque.

4.3. Résultats

4.3.1. Analyse descriptive : caractéristiques de l'échantillon

Des 434 patients ayant reçu des taxanes pour un cancer du sein localisé, entre 2001 et 2016, 302 patientes seulement ont finalement été retenues pour l'analyse au vu des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.

4.3.1.1. Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques principales des patientes analysées dans cette étude sont présentées dans le tableau 7 ci-après. La durée moyenne de suivi était estimée à 4,42 ans avec un minimum de 2 ans (outre les deux patientes décédées avant la cut-off des 2 ans) et un maximum de 14,6 ans.

L'âge moyen des patientes au début du traitement par taxane était calculé à 71 ans pour une médiane à 70,32 ans. Le poids moyen était de 71,3 kg avec un IMC moyen calculé à 27,15

kg/m². La surface corporelle moyenne pouvait donc être calculée à 1,79 m² selon la formule de Mosteller. A noter que nous avons retenu cette formule plutôt que celle de Boyd car il s'agit de celle utilisée par le logiciel de prescription de chimiothérapies CHIMIO® pour déterminer la dose de taxane à perfuser.

Au niveau du terrain sous-jacent, nous avons retrouvé une pathologie cardiovasculaire chez près de 74% des patientes (n = 222) dont une hypertension artérielle avérée chez 201 d'entre elles. Les autres composantes du tableau cardiovasculaire pouvant correspondre à une pathologie valvulaire, une athérosclérose documentée, un antécédent myocardique, des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque ou encore une maladie thromboembolique veineuse ou artérielle.

Au vu des données de la littérature, seule la présence d'une hypertension artérielle a finalement été analysée comme facteur de risque éventuel dans cette étude.

Le terrain diabétique a été relevé étant donné le risque majoré chez ces sujets de développer une neuropathie, sans faire pour autant la différence entre les diabétiques de type 1 et 2 ni prendre en considération les traitements antidiabétiques en cours et l'équilibre glycémique au moment de la période d'analyse. Au total, 20,5% des patientes avaient un diabète avéré au diagnostic de cancer du sein.

Vingt-et-une des patientes de cette étude (7%) avaient déjà présenté un cancer du sein dans leurs antécédents, du même côté pour 81% d'entre elles, mais le traitement n'avait dans tous les cas alors pas inclus de chimiothérapie neurotoxique à l'époque comme le spécifiaient les critères d'exclusion.

Variables		Nombre (%)
Age (années)	65 – 70	144 (47,7)
	70 – 75	106 (35)
	75 – 80	33 (11)
	> 80	19 (6,3)
Surface corporelle (m ²) (moyenne)		1,79 [1,77-1,80]
IMC (kg/m ²)	< 18,5	4 (1,3)
	18,5 - 25	106 (35,1)
	25 – 30	109 (36,1)
	30 – 40	74 (24,5)
	> 40	9 (3)
PS	0	113 (37,4)
	1	152 (50,3)
	> 1	37 (12,3)
Comorbidités	HTA	201 (66,6)
	Diabète	62 (20,5)
	Dyslipidémie	145 (48)
Stade	IA, IB	61 (20,2)
	IIA, IIB	162 (53,6)
	IIIA, IIIB, IIIC	79 (26,2)
Durée de la chimiothérapie (mois) (moyenne) [min-max]		2,07 [1,96-2,18]
Type de traitement	Néo-adjuvant	65 (21,5)
	Adjuvant	237 (78,5)

Tableau 7. Caractéristiques cliniques des patientes de la cohorte à T0 (n=302)

4.3.1.2. Caractéristiques carcinologiques

D'un point de vue carcinologique, l'anatomopathologie était majoritairement en faveur de carcinomes canaux infiltrants (82,5%) avec seulement 50 cas de carcinomes lobulaires dans cette cohorte et 3 patientes avec des tumeurs mixtes.

Outre des stades tumoraux globalement peu avancés, avec moins de 25% de stade III, conformément au fait qu'il s'agissait de patientes traitées pour un cancer du sein localisé, les patientes de cette étude présentaient en grande partie des tumeurs hormonosensibles (n=228, 75,5%) et/ou HER2 négatives (n=247, 81,8%). Les stades SBR étaient majoritairement à II (57%) et à III (37,4%). Le Ki67 moyen était estimé à 29,9% avec une valeur médiane à 25% [2%-90%].

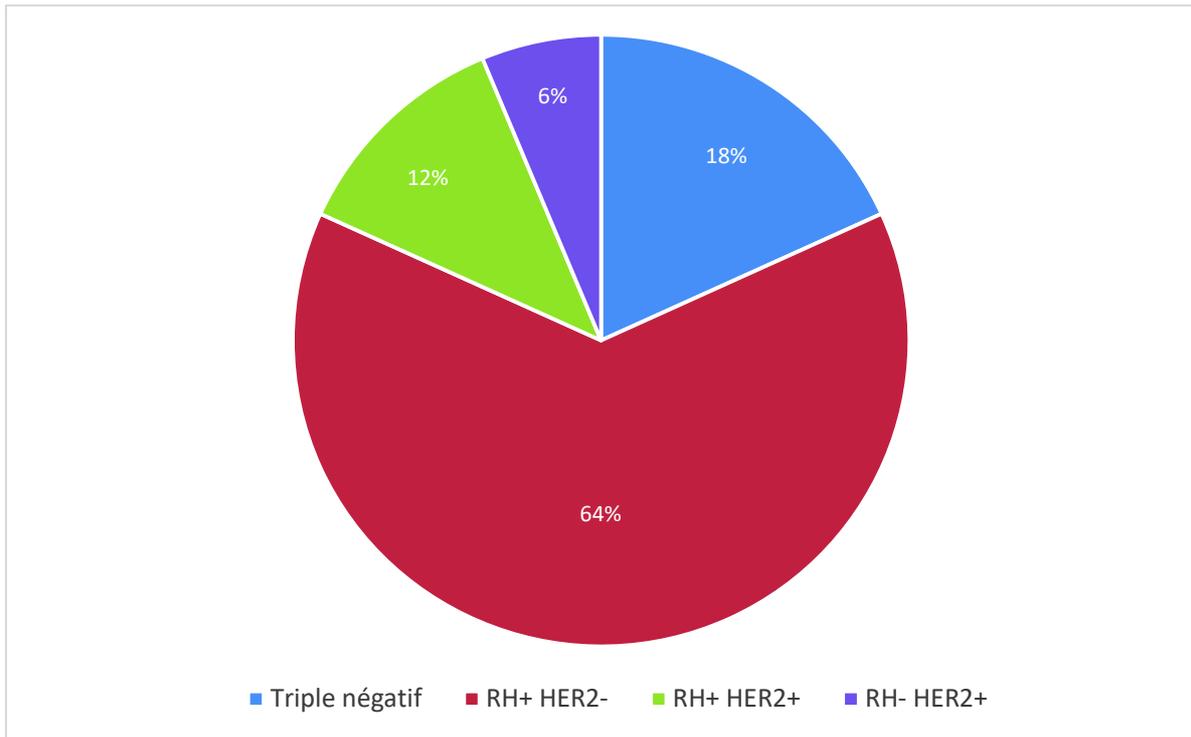


Figure 36. Répartition des caractéristiques tumorales dans la population d'étude

Comme présenté dans la figure 36, il faut noter que 55 patientes de cette cohorte présentaient des tumeurs triple négatif (18,20%). Cette absence d'expression des récepteurs hormonaux et cette absence de surexpression de HER2 est un facteur de mauvais pronostic et fait de ces patientes un groupe particulier. En effet, ces patientes sont celles qui bénéficient le plus de la chimiothérapie par taxanes mais avec une espérance de vie plus courte, rendant les effets secondaires au long terme probablement moins problématiques. Les tumeurs RH+ HER2- représentaient 63,60% des cancers du sein de notre population.

4.3.1.3. Caractéristiques thérapeutiques

Sur le plan chirurgical, la répartition entre zonectomie et mastectomie était à peu près équitable entre les sujets avec 43,4% de patientes traitées par mastectomie partielle. Indépendamment du type de résection, 83% ont bénéficié d'une exploration ganglionnaire axillaire. A noter que les patientes présentant lors de l'initiation de la chimiothérapie une

neuropathie périphérique unilatérale du côté opéré étaient exclues de l'analyse. La présence d'une hyposensibilité post opératoire isolée de la région axillaire quant à elle n'était pas considérée comme un critère d'exclusion. Par ailleurs, les patientes de cette étude étaient majoritairement traitées en adjuvant (78,5%).

Au niveau systémique, dans cette cohorte, 1% des patientes a reçu les deux types de taxanes (n=4), à chaque fois en raison d'une première cure de docetaxel mal tolérée. Pour la suite des analyses, comme ces 4 patientes ont toutes présenté une mauvaise tolérance hématologique à leur première perfusion de docetaxel, justifiant un relai par paclitaxel dès le deuxième cycle, nous avons décidé de les considérer comme faisant partie du groupe paclitaxel. D'autre part, 27,5% d'entre elles ont été traitées à base de paclitaxel (n=83) et 71% à base de docetaxel (n=215). La majeure partie des patientes a reçu en séquentiel l'association epirubicine–cyclophosphamide (57,6%) contre 31% du cyclophosphamide seul en concomitant au taxane et 6% aucune autre chimiothérapie associée en raison du terrain sous-jacent. Seize patientes au total ont reçu du carboplatine en association avec du paclitaxel pour 15 d'entre elles. En raison de la faible neurotoxicité du carboplatine aux doses recommandées dans la prise en charge du cancer du sein localisé, ces patientes ont été gardées pour l'analyse finale avec décision d'analyses statistiques supplémentaires afin de s'assurer de l'absence de biais de confusion.

La tolérance et les modifications thérapeutiques nécessaires sous taxane dans cette cohorte ont été décrites dans le tableau 8. A noter que 9 patientes (2%) ont été exclues de la population initiale en raison d'un arrêt prématuré des taxanes. Le seuil d'inclusion a été arbitrairement fixé à 1 cycle complet de docetaxel et à 3 cures au moins de paclitaxel. En deçà, il était admis que la dose de traitement reçue était insuffisante pour être considérée comme efficace et donc pour avoir un risque de toxicité au long terme. Ces patientes n'ayant donc pas eu le traitement

optimal visé pour l'extrapolation des résultats de cette étude aux patientes de la population générale, nous avons décidé de ne pas les prendre en compte dans l'analyse.

Effectifs (%)		Paclitaxel (N=87)	Docetaxel (N= 215)	p-value
Retards de traitement		53 (60,9)	70 (32,6)	0,0058
Causes	Neuropathie	14 (16,1)	6 (2,8)	0,0004
	Sepsis	22 (25,3)	41 (19,1)	
	Toxicité hématologique	8 (9,2)	4 (1,9)	
	Toxicité digestive	9 (10,3)	19 (8,9)	
Arrêt précoce du traitement		29 (33,3)	20 (9,3)	0,0878
Causes	Neuropathie persistante (grade >2)	19 (21,8)	4 (1,9)	<0,0001
	Toxicité hématologique persistante (grade>2)	5 (5,7)	4 (1,9)	
	Toxicité digestive persistante (grade>2)	6 (6,9)	11 (5,1)	
	Autres	1 (1,1)	2 (0,9)	

Tableau 8. Retards et arrêts des traitements par taxane en fonction du type de taxane reçu (n=302)

Indépendamment des molécules associées (cyclophosphamide, carboplatine ou epirubicine), le traitement par docetaxel se faisait sur le mode d'une perfusion toutes les 3 semaines. La dose recommandée était de 100 mg/m². La chimiothérapie par paclitaxel se faisait de façon hebdomadaire avec une posologie de 80 mg/m² sauf pour deux patientes qui ont bénéficié d'une dose supérieure de 175 mg/m² selon le même rythme.

Au final, l'âge moyen à la fin du traitement par taxane qui correspond donc à l'âge moyen à T0 était estimé à 71,2 ans avec un écart type de 4,6 ans.

4.3.1.4. Caractéristiques évolutives

Si la date de point de cette étude a été fixée à 2 ans afin de pouvoir considérer la neuropathie périphérique induite comme persistante, compte tenu du nombre de sujets nécessaires, l'étendue de la période d'inclusion était telle que nombre de patientes ont finalement été

suivies sur plus de 2 ans. La moyenne de durée de suivi a ainsi été calculée à 4,42 années avec un intervalle allant de 2 à 14,6 années.

Il faut souligner dès à présent que nous ne nous attarderons pas sur la constance de la neuropathie entre la date de point et la date de dernière nouvelle d'un point de vue statistique puisque ce n'était pas dans les objectifs de cette étude. Il est à noter en revanche qu'aucune patiente n'a développé de symptômes neurologiques *de novo* après la fin des taxanes.

Au cours de la période de suivi, 15,6% (n=47) des patientes ont présenté une rechute carcinologique attestée par l'imagerie (scanner et/ou IRM selon l'organe concerné). Comme prévu par les critères d'exclusion, aucune de ces patientes n'a bénéficié d'une reprise d'un taxane ou d'une autre chimiothérapie neurotoxique dans les 2 années de suivi de la neuropathie. Les 14 sujets chez qui ont été réintroduits des taxanes à la reprise évolutive de la maladie correspondaient donc à des patientes à rechute tardive au-delà de 2 ans. Le délai de rechute était défini comme le temps entre la fin du traitement par taxane et l'imagerie confirmant la progression métastatique. Celui-ci était en moyenne de 3,46 ans avec une médiane estimée à 3,26 ans et un écart-type de 1,87 ans.

Dix-sept patientes au total sont décédées dans la cohorte des 302 patientes analysées. Les caractéristiques de ces patientes sont reprises dans le tableau 9. La plupart d'entre elles (88,23%) avaient présenté une rechute précoce après la fin du traitement par taxane. Cinq des patientes décédées (29,4%) présentaient une tumeur triple négatif au diagnostic. Comme évoqué précédemment, deux patientes sont décédées dans les 2 années suivant la fin du traitement par taxane mais ont été gardées dans les analyses étant donné le rapport direct de leur décès avec la toxicité prolongée des taxanes de ces décès puisqu'il s'agit là de la toxicité ultime que cette analyse vise à éviter.

Caractéristiques		Effectif (%)
Age moyen au moment du décès (années)		76,90 [67,92-86,20]
Délai moyen par rapport à la fin du traitement (années)		4,39 [1,09-10,23]
Rechute carcinologique préalable	Oui	15 (88,23)
	Délai moyen du décès par rapport à la rechute (années)	0,99 [0,10-3,64]
Stade	IA, IB	1 (5,9)
	IIA, IIB	5 (29,4)
	IIIA, IIIB, IIIC	11 (64,7)
Taxane	Paclitaxel	4 (23,5)
	Docetaxel	12 (70,6)
	Docetaxel puis paclitaxel	1 (5,9)
Comorbidités	HTA	12 (70,6)
	Antécédent de cancer du sein	0
	Diabète	8 (47,1)
IMC moyen (kg/m²)		26,36 [15,22-41,91]
PS moyen		1
Réduction posologique des taxanes		9 (52,9)
Arrêt prématuré des taxanes		3 (17,6)

Tableau 9. Caractéristiques cliniques des patientes décédées dans l'étude.

4.3.2. Neuropathie induite par les taxanes

4.3.2.1. Neuropathie à T0 : prévalence, type et sévérité

Parmi les 302 patientes analysées dans cette étude, 213 patientes (70,5%) présentaient une neuropathie périphérique, quel que soit son grade et son type, à la date de fin de la chimiothérapie par taxane. De ces 213 patientes, 141 présentaient toujours une neuropathie au bout de 2 ans. Les 2 patientes décédées avant la date de point mais dont la cause du décès pouvait directement être reliée à la neuropathie de grade 3 présente au moment de l'hospitalisation en réanimation ont été attribuées au groupe de neuropathie persistante de grade 3 comme précisé précédemment.

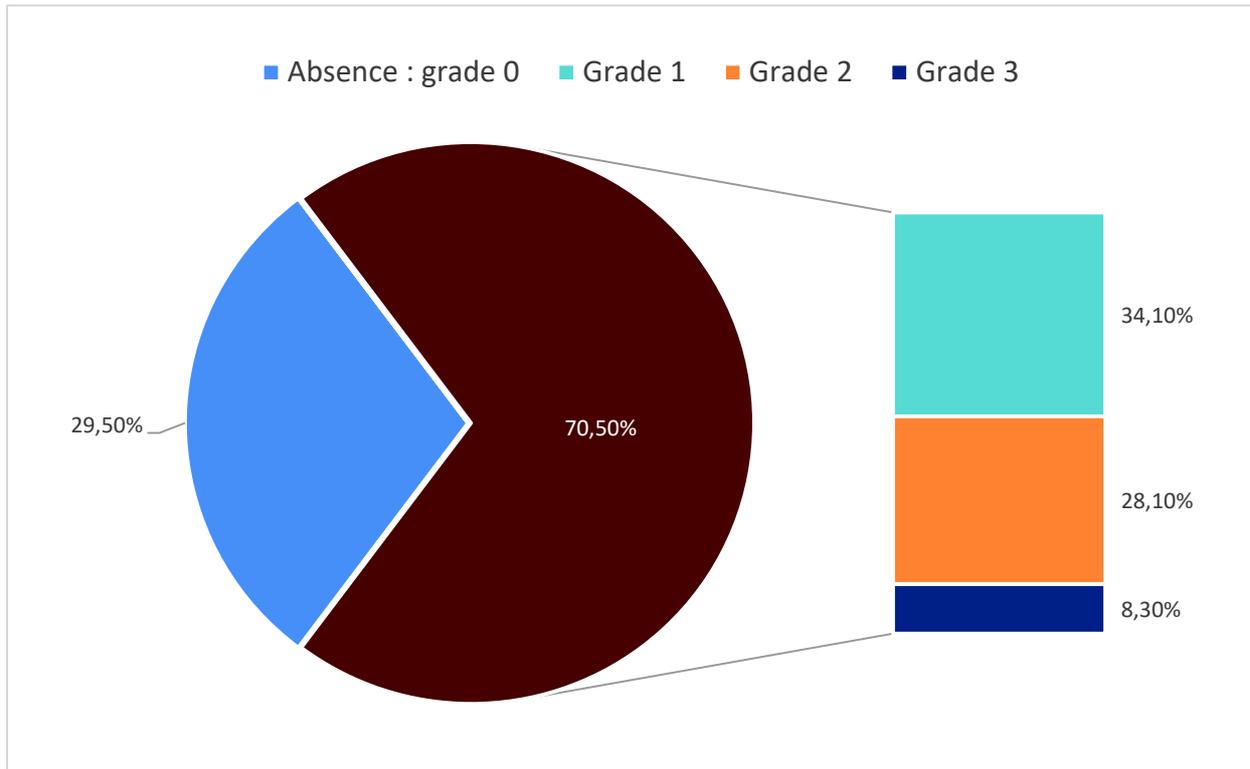


Figure 37. Répartition des différents grades de neuropathie à T0

Les caractéristiques cliniques, carcinologiques et thérapeutiques des patientes présentant une neuropathie à T0 sont reprises dans le tableau 10.

Une comparaison statistique avec les patientes ne présentant pas de neuropathie à T0 a été effectuée afin de confirmer la sélection des variables qui sont rapportées par la littérature comme en lien avec la neuropathie. Sur le plan de la validité externe, nos données sont conformes avec ce qui se retrouve dans la littérature. Ainsi, nous retrouvons bien une différence statistiquement significative entre les deux groupes sur les variables d'âge, d'IMC, des comorbidités, du PS et du type de taxane qui étaient les variables à risque que nous avions déjà sélectionnées avant le début de l'étude. Compte tenu des données divergentes dans la littérature au sujet des caractéristiques carcinologiques, nous avons décidé d'étudier le lien entre le stade tumoral et la présence d'une neuropathie à T0 mais celui-ci ne ressortait pas comme étant significatif.

		Effectifs à la fin du traitement par taxane (T0) (n = 302)		p-value
		Présence d'une neuropathie (n=213)	Absence de neuropathie (n=89)	
Age moyen (années)		71,98	69,4	p=0,04
IMC moyen (kg/m²)		28,47	24,3	p<0,0001
Stade	IA, IB	42 (68,9)	19 (31,3)	p=0,90
	IIA, IIB	114 (67,9)	48 (32,3)	
	IIIA, IIIB, IIIC	57 (72,2)	22 (27,8)	
Caractéristiques tumorales	RH+	158 (69,3)	70 (30,7)	p=0,41
	HER2+	37 (67,3)	18 (32,7)	p=0,56
	Ki67 moyen (%)	31,53	26,02	p=0,01
SBR	2 et moins	129 (69,4)	57 (30,6)	p=0,25
	3	84 (72,4)	32 (27,6)	
Comorbidités	HTA	163 (80,7)	39 (19,3)	p<0,0001
	Diabète	56 (86,4)	9 (13,6)	p=0,002
	Dyslipidémie	124 (84,4)	23 (15,6)	p<0,0001
Performance status	0	63 (57,8)	50 (42,2)	p<0,0001
	1	116 (76,8)	35 (23,2)	
	>1	34 (89,5)	4 (10,5)	
Taxane	Paclitaxel	76 (87,4)	11 (12,6)	p=0,0002
	Docétaxel	137 (63,7)	78 (36,3)	
Carboplatine		15 (93,8)	1 (6,2)	p=0,002

Tableau 10. Caractéristiques des patientes à T0 selon l'état neurologique

Les variables moléculaires (expression des récepteurs hormonaux et amplification de HER2) ne semblaient pas non plus associées à la survenue d'une neuropathie à T0 dans notre cohorte. A noter néanmoins que les patientes présentant une neuropathie à T0 étaient majoritairement HER2 négatif (82,5%) et exprimaient les récepteurs hormonaux (74,1%). Seul le Ki67 apparaissait comme lié à la survenue d'une neuropathie (p=0,01) sans que nous ne puissions l'expliquer sur le plan physiopathologique. Le score SBR quant à lui était pour 56,6% des patientes à 2. Les patientes triple négatif représentaient 20,8% (n=44) des patientes avec une neuropathie à T0. Quatre-vingts pour cent des patientes triple négatif présentaient donc une neuropathie périphérique à T0.

Parmi ces patientes présentant une neuropathie périphérique à l'issue immédiate de la chimiothérapie par taxanes, 48,6% (n=103) étaient de grade 1, 40,1% de grade 2 (n=85) et

11,3% (n=24) présentaient une neuropathie de grade 3. Le type de neuropathie initialement présente était majoritairement de type sensitif (n=187) avec en deuxième position 6,6% (n=14) de cas de neuropathies végétatives. Une seule patiente présentait une neuropathie mixte, sensitivomotrice, à T0.

A noter que s'il existait une différence statistiquement significative au niveau de la répartition des traitements par taxane dans les deux groupes, il existait une différence comparable, bien que moins significative (d'autant plus que l'échantillon concerné était réduit), au niveau du traitement concomitant au paclitaxel par carboplatine. Compte tenu de la neurotoxicité décrite, bien que rare et moindre, de ce type de sel de platine, et au vu de cette différence statistiquement significative, nous garderons cette variable pour la suite de l'étude afin de ne pas introduire de biais de confusion entre le rôle des taxanes et du carboplatine sur la neuropathie.

4.3.2.2. Neuropathie à T2 : prévalence, type et sévérité

Nous allons à présent nous focaliser sur les neuropathies persistant à deux ans de la fin de la chimiothérapie par taxane. 141 patientes soit 46,7% présentaient toujours une neuropathie périphérique, quel qu'en soit le grade et le type, à 2 ans.

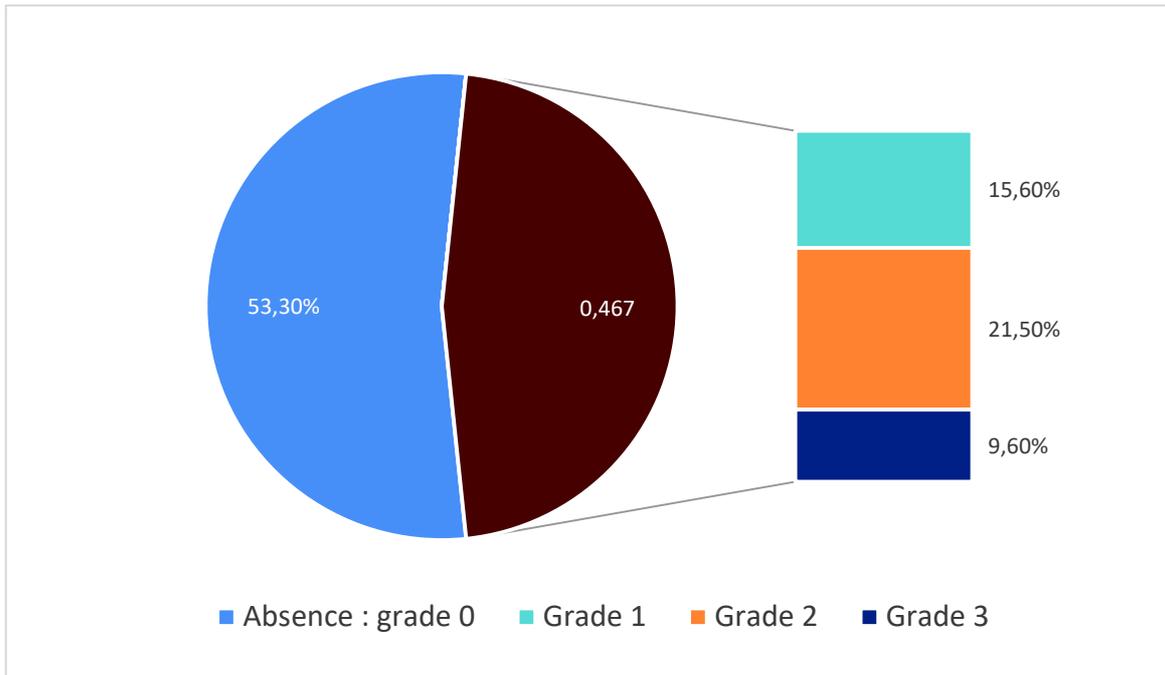


Figure 38. Répartition des grades de neuropathie à T2

		Effectifs à 2 ans parmi les patientes ayant présenté une neuropathie à T0 (n = 213)		p-value
		Présence d'une neuropathie (n=141)	Absence de neuropathie (n=72)	
Age moyen (années)		72,63	70,72	0,004
IMC moyen (kg/m²)		29,99	25,50	<0,0001
Surface corporelle moyenne (m²)		0,19	0,17	<0,0001
Stade	IA, IB	24 (57,1)	18 (42,9)	0,39
	IIA, IIB	78 (68,4)	36 (31,6)	
	IIIA, IIIB, IIIC	39 (68,4)	18 (31,6)	
Caractéristiques tumorales	RH +	105 (66,5)	53 (33,5)	0,90
	HER2 +	26 (70,3)	11 (29,7)	0,57
	Ki67 moyen (%)	33,61	27,43	0,25
SBR	2 et moins	75 (58,1)	54 (41,9)	0,0009
	3	66 (78,6)	18 (21,4)	
Comorbidités	HTA	125 (76,7)	38 (23,3)	<0,0001
	Diabète	47 (83,9)	9 (16,1)	0,001
	Dyslipidémie	95 (76,6)	29 (23,4)	0,0002
Performance status	0	34 (54)	29 (46)	0,06
	1	82 (70,7)	34 (29,3)	
	>1	25 (73,5)	9 (26,5)	
Taxane	Paclitaxel	59 (77,6)	17 (22,4)	0,003
	Docétaxel	82 (59,9)	55 (40,1)	
Carboplatine		11 (73,3)	4 (26,7)	0,55

Tableau 11. Caractéristiques des patientes à T2 selon l'état neurologique

Les caractéristiques des patientes présentant une neuropathie persistante sont représentées dans le tableau 12 avec une séparation entre les neuropathies intermittentes dont les patientes ne se plaignent habituellement pas (neuropathie de grade 1) et celles considérées comme cliniquement significatives (grade de sévérité ≥ 2 selon le score CTCAE).

	Neuropathie de grade 1 (n=47)	Neuropathie cliniquement significative (n=94)			p-value	
		Grade 2 (n=65)	Grade 3 (n=29)	p-value		
Age moyen au diagnostic (années)	70,70	72,98	74,97	0,8596	0,6761	
IMC moyen (kg/m ²)	26,63	31,53	31,98	0,1469	0,04	
HTA	39 (83)	58 (89,2)	28 (96,6)	0,2426	0,1345	
Diabète	7 (14,9)	26 (40)	14 (48,3)	0,4559	0,0011	
Dyslipidémie	29 (61,7)	43 (66,2)	23 (79,3)	0,2001	0,3113	
PS	0	17 (36,2)	15 (23,1)	2 (6,9)	0,0347	0,0321
	1	26 (55,3)	40 (61,5)	16 (55,2)		
	>1	4 (8,5)	10 (15,4)	11 (37,9)		
Type de taxane	Paclitaxel	12 (25,5)	28 (43,1)	19 (65,5)	0,0456	0,0057
	Docétaxel	35 (74,5)	37 (56,9)	10 (34,5)		
Type de symptomatologie neurologique	Sensitive	43 (91,5)	52 (80)	24 (82,8)	0,7361	0,1203
	Motrice	3 (6,4)	5 (7,7)	1 (3,4)		
	Végétative	1 (2,1)	8 (12,3)	4 (13,8)		
Douleurs neuropathiques	28 (59,6)	40 (61,5)	20 (69)	0,4911	0,3241	

Tableau 12. Caractéristiques cliniques des patientes en fonction de la présence d'une symptomatologie neurologique 2 ans après la fin du traitement par taxane et de sa sévérité

4.3.2.2.1. Neuropathie persistante de grade 2 induite par les taxanes

Nous étions partis sur une estimation de l'incidence de la neuropathie de grade 2 persistant à 2 ans après la fin de la chimiothérapie par taxane à 20%. Dans cette cohorte, nous avons observé 65 patientes soit 21,5% de patientes dans ce cas-là. Parmi ces patientes, 8 d'entre elles (12,3%) ne présentaient qu'une neuropathie de grade 1 à la fin du traitement par taxane et 6 (9,2%) présentaient initialement une neuropathie de grade 3 qui s'est améliorée au cours des deux années suivant la fin du traitement. La plupart avait une symptomatologie sensitive (n=52) contre seulement 8 avec une atteinte végétative se présentant sous forme

d'hypotensions orthostatiques avec chute. Soixante-et-un pour cent des patientes ont déclaré souffrir de douleurs neuropathiques persistantes et invalidantes.

Les caractéristiques initiales des patientes présentant une neuropathie de grade 2 à la date de point sont résumées dans le tableau 12. Les patientes concernées avaient un IMC moyen à 31,53 kg/m² à l'initiation du traitement par taxane avec un minimum de 20,94 et un maximum de 48,24 kg/m². La surface corporelle moyenne était de 0,19 m². D'un point de vue histologique, 15,4% d'entre elles avaient un carcinome lobulaire et le Ki67 moyen était de 30,98%.

La majeure partie (78,5%) présentait une tumeur hormono-sensible et 80% avaient une tumeur HER2-. Treize patientes avaient une tumeur triple négatif au diagnostic. Aucune de ces caractéristiques histologiques n'était associée au grade de la neuropathie périphérique (p=0,45 pour le Ki67, p=0,72 pour le grade SBR, p=0,49 pour l'expression de HER2, p=0,46 pour l'expression des récepteurs hormonaux et p=0,67 pour l'histologie triple négative). Quarante-cinq de ces patientes (69,2%) n'avaient pas de tabagisme actif ni ancien. Elles avaient majoritairement bénéficié de la chimiothérapie en adjuvant (n=47). Le traitement local avait consisté pour 60% en une mastectomie et 92,3% avaient bénéficié d'un curage axillaire. Soixante-et-un pour cent avaient une tumeur de stade II et 23,1% une tumeur de stade III.

Ces patientes avaient majoritairement été traitées à base de docetaxel (n=37) contre 28 par paclitaxel. Il y avait une différence statistiquement significative entre les patientes avec une neuropathie de grade 2 et 3 selon qu'elles avaient été traitées par paclitaxel ou docetaxel. Il y avait ainsi une apparente meilleure tolérance neurologique après traitement par docetaxel. Cinquante-cinq pour cent des patientes avaient été traitées par anthracycline et cyclophosphamide en concomitant contre quinze patientes qui avaient reçu uniquement du cyclophosphamide avec leur taxane. Trente-cinq patientes (53,8%) avaient nécessité un report

de chimiothérapie pendant leur traitement par taxane et ce principalement pour une toxicité hématologique (n=16). Neuf patientes (13,8%) durent arrêter définitivement le traitement précocement dont 6 en raison d'une neuropathie persistante invalidante.

Une rechute carcinologique survint pour 18,5% des patientes ayant présenté une neuropathie persistante de grade 2 avec un délai moyen de 0,59 années après la fin du traitement par taxane. Cinq d'entre elles décédèrent de leur maladie cancéreuse.

4.3.2.2.2. Neuropathie persistante de grade 3 induite par les taxanes

Les neuropathies les plus handicapantes pour les patientes sont celles de grade 3 et plus puisqu'elles ont directement un impact sur les activités de la vie quotidienne. Au vu des données de vraie vie, nous nous étions basés sur une estimation de leur incidence de 10% pour calculer le nombre de sujets nécessaires pour cette étude. Finalement, dans notre cohorte, nous avons recensé 29 patientes soit 9,6% de la population avec une neuropathie de grade 3 à 2 ans, dont 2 décès (6,9%) reliés. Onze d'entre elles présentaient à T0 une neuropathie de grade 2 qui s'est donc aggravée dans l'intervalle en plus d'avoir persisté. En outre, à 2 ans, ces neuropathies de grade 3 étaient pour 82,8% d'entre elles de type sensitif et s'accompagnaient dans 69% des cas de douleurs neuropathiques.

Les patientes présentant une neuropathie de grade 3 persistant à 2 ans de la fin du traitement présentaient un âge moyen au début du traitement de 74,97 ans, un IMC moyen à 31,98 kg/m², un PS à 1 pour 55,2% d'entre elles et à 2 pour 34,5%. Au niveau des comorbidités, 48,3% des patientes présentaient un diabète, 96,6% une HTA, 79,3% une dyslipidémie. Les autres caractéristiques sont rapportées dans le tableau 12. On notait un antécédent de cancer du sein chez seulement 4 d'entre elles. La moitié de ces patientes était tabagique (n=13). Il y avait autant de stade II que III (n=12 dans chaque sous-groupe). D'un point de vue histologique, le Ki67 était en moyenne à 33,76%. Vingt-trois patientes étaient HER2 négatif

et 20 patientes exprimaient les récepteurs hormonaux. A noter que 7 des patientes de ce groupe présentaient une tumeur triple négatif. Elles avaient bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante dans 86,2% des cas, après une mastectomie dans 58,6% des cas. 65,5% des patientes avec une neuropathie de grade 3 persistante avaient été traitées par du paclitaxel. Par ailleurs, 15 des patientes avaient nécessité un arrêt prématuré de la chimiothérapie et ce pour 93% en raison de la neurotoxicité. A noter que 13 des patientes avec arrêt précoce du traitement pour neurotoxicité étaient alors sous paclitaxel.

Deux de ces 29 patientes sont décédées et ces décès, survenant avant la date de point de cette étude, étaient en lien direct avec la neuropathie.

4.3.2.3. Caractéristiques évolutives de la neuropathie

Des 213 patientes ayant développé des symptômes neurologiques au cours de leur traitement par taxane, 100 (46,9%) ont présenté une amélioration des signes de neuropathie dans les 2 années suivant la fin du traitement par taxane dont 72 (72%) une disparition complète. Au contraire, 19 patientes (8,9%) se sont détériorées sur le plan neurologique après la fin du traitement. Il est à rappeler qu'aucune patiente n'a développé des signes neurologiques *de novo* après la fin des taxanes.

Nous avons cherché à évaluer quelles variables étaient associées à l'amélioration ou l'aggravation des symptômes neurologiques une fois les traitements menés à terme. Les résultats en analyses univariées sont reportés dans le tableau 13.

Les patientes avec un IMC à plus de 30 kg/m² étaient plus à risque de se dégrader sur le plan neurologique que celles avec un IMC inférieur à 25 kg/m² (OR=18,21, IC_{95%}[2,09-158,8], p=0,001), de même que les patientes de plus de 75 ans par rapport à celles de moins de 70 ans (OR=7,63, IC_{95%}[1,69-34,34], p=0,03). L'évolution de la toxicité neurologique, une fois

installée, ne dépendait en revanche ni du type de taxane utilisé ($p=0,09$) ni de la dose reçue ($p=0,45$ pour le paclitaxel et $p=0,11$ pour le docetaxel) même s'il semblait y avoir une tendance vers l'aggravation pour les doses plus importantes.

		Effectifs présentant une neuropathie à T0 (n=213)		
		Amélioration à T2 (n=100)	Aggravation à T2 (n=19)	p-valeur
Grade de neuropathie à T0	1	70	8 (42,1)	0,0069
	2	23	11 (57,9)	
	3	7	0	
Type de neuropathie à T0	Sensitive	93	13 (68,4)	0,0006
	Motrice	3	0	
	Autonome	4	6 (31,6)	
Type de taxane	Paclitaxel	28	9 (47,4)	0,09
	Docetaxel	72	10 (52,6)	
Carboplatine		5	2 (10,5)	0,35
Dose moyenne de taxane (mg)	Paclitaxel	1155,4	1431,9	0,45
	Docetaxel	509,3	693,8	0,11
Age moyen au début du traitement (ans)		70,5	74,3	0,0009
IMC moyen (kg/m²)		26,1	30,2	0,0002
Diabète		17	7 (36,8)	0,04
HTA		61	18 (94,7)	0,0003
Dyslipidémie		47	12 (63,2)	0,20
PS	0	40	3 (15,8)	0,07
	1	49	12 (63,2)	
	>1	11	4 (21,1)	
RH+		73	15 (78,9)	0,59
HER2+		15	1 (5,3)	0,13
Stade tumoral	I	24	3 (15,8)	0,95
	II	51	13 (68,4)	
	III	25	3 (15,8)	
SBR	≤2	72	13 (68,4)	0,65
	>2	28	6 (31,6)	

Tableau 13. Caractéristiques des patientes ayant présenté une évolution favorable ou péjorative de leur symptomatologie neurologique dans les deux années suivant la fin du traitement par taxane

4.3.2.4. Complications de la neuropathie

Parmi les 302 patientes de cette étude, 132 (43,7%) présentaient des douleurs neuropathiques à 2 ans de la fin du traitement par taxane. Onze de ces patientes (8%) ont nécessité une prise

en charge en hospitalisation. La sévérité, c'est-à-dire le grade de la douleur neuropathique, n'ayant pas été recueillie lors du suivi des patientes, nous avons codé cette variable de façon binaire (présence versus absence). Ce symptôme étant particulièrement gênant et responsable d'une altération de la qualité de vie, nous avons cherché quelles en étaient les variables associées.

Si la catégorie d'âge au début du traitement par taxane et le PS n'étaient pas des facteurs associés ($p=0,55$ et $0,40$ respectivement) de même que pour le type de taxane utilisé ($p=0,42$) et la dose cumulée ($p=0,55$ sous paclitaxel et $0,10$ sous docetaxel), il n'en était pas de même pour l'HTA ($p<0,0001$), le diabète ($p=0,008$) et la dyslipidémie ($p=0,001$). On retrouvait également une association statistiquement significative avec le grade de sévérité de neuropathie à la fin du traitement et à 2 ans ($p=0,002$ et $0,03$ respectivement). Il n'y avait par contre pas d'association statistiquement significative avec le type de symptômes neurologiques ($p=0,40$) mais il y avait trop peu de patientes présentant des symptômes moteurs ($n=9$) et végétatifs ($n=13$) dans cette sous-population pour avoir la puissance statistique nécessaire pour véritablement conclure.

Vingt-huit patientes (9,3%) ont été hospitalisées dans les deux années suivant la fin des taxanes pour des symptômes neurologiques, dont seize (57,1%), en secteur oncologique ou aux urgences, pour une chute en lien avec une neuropathie périphérique (motrice ($n=2$), sensitive ($n=9$) ou végétative ($n=6$)). Trois de ces patientes (18,8%) ont finalement présenté une régression et disparition de leurs symptômes neurologiques dans les deux années suivant la fin de la chimiothérapie par taxane malgré une neuropathie sensitive de grade 2 à T0. Parmi les 12 autres patientes ayant nécessité une hospitalisation, 11 l'ont été pour prise en charge de douleurs neuropathiques et 1 pour fécalome sur probable neuropathie végétative.

4.3.3. Identification des facteurs pronostiques

L'objectif secondaire de cette étude était d'identifier les variables associées à la persistance de la neuropathie. A partir des variables décrites comme associées à la survenue d'une neuropathie sous taxane dans la littérature, nous avons donc réalisé une analyse univariée puis multivariée afin de ne conserver que les facteurs de risque statistiquement associés à la persistance d'une NPIT et d'en déduire un score pronostique applicable en pratique courante pour définir le risque de chaque patiente de développer une neuropathie persistante cliniquement significative.

4.3.3.1. Analyse bivariée des facteurs pronostiques d'apparition et persistance d'une neuropathie chimio-induite

En reprenant les résultats précédemment décrits, nous en avons donc déduit les facteurs de risque associés à la survenue d'une neuropathie induite par les taxanes. Comme décrit dans la littérature, la catégorie d'âge au début du traitement par taxane était une variable statistiquement associée à la survenue d'une neuropathie en cours de traitement dans notre population également. Cette association se trouvait conservée, que l'âge soit étudié en tant que variable continue ou semi-quantitative par classes d'âge ($p < 0,0001$ dans les deux cas). En tant que variable semi-quantitative, nous avons établi les bornes à 70 et 75 ans, non pas pour des raisons de répartitions équitables dans les catégories d'âge définies, mais pour des raisons cliniques plus faciles à retenir pour les praticiens.

Il en était de même avec l'IMC qui était statistiquement associé à la présence d'une neuropathie en cours de traitement, que celui-ci soit analysé de façon continue comme catégorielle ($p < 0,0001$ dans les deux cas). Concernant les catégories d'IMC, nous avons séparé les IMC normaux et maigres ($< 25 \text{ kg/m}^2$) des patients en surcharges (IMC entre 25 et 30 kg/m^2) et des patients obèses ($> 30 \text{ kg/m}^2$) afin de garder des effectifs suffisants mais aussi une répartition équitable entre les catégories.

Nous avons recherché de principe s'il existait une interaction entre l'âge, le diabète, l'HTA, la dyslipidémie et l'IMC afin d'éviter des biais de confusion dans les analyses ultérieures. Nous avons ainsi retrouvé une corrélation de grade intermédiaire faible uniquement pour les couples dyslipidémie-HTA et IMC-diabète.

Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment et plus particulièrement dans le tableau 10, les facteurs statistiquement associés à la survenue d'une neuropathie périphérique en fin de traitement, quel qu'en soit le type et la sévérité, sont : l'âge au début du traitement, l'IMC, l'HTA, le diabète, la dyslipidémie, le PS, le type de taxane utilisé et l'ajout de carboplatine. Parmi les caractéristiques tumorales relevées, seul le Ki67 s'avérait statistiquement associé à la présence d'une neurotoxicité en fin de traitement par taxane.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux facteurs associés à la présence d'une neuropathie, 2 ans après la fin des traitements, indépendamment de la présence ou non d'une neuropathie en fin de traitement par taxane. L'âge était ainsi associé à la présence d'une neuropathie à 2 ans, quel qu'en soit son grade et son type ($p < 0,0001$), de même pour l'IMC ($p < 0,0001$), la surface corporelle ($p < 0,0001$), les comorbidités ($p < 0,0001$ pour chacune d'entre elles), le type de taxane utilisé ($p < 0,0001$) et les doses totales reçues sous paclitaxel ($p = 0,0002$) comme sous docetaxel ($p < 0,0001$) (tableau 14).

En contrepartie, l'ajout de carboplatine n'était pas associé à la présence d'une neuropathie à 2 ans de la fin des traitements ($p = 0,08$) de même que le statut hormono-sensible ($p = 0,70$) et la surexpression de HER2 ($p = 0,92$). Le Ki67 restait statistiquement associé à la présence d'une neuropathie à 2 ans ($p = 0,002$) tout comme le grade SBR apparaissait associé ($p = 0,003$) sans que nous n'ayons de justification physiopathologique. Nous avons essayé de chercher une corrélation avec les autres variables en présence afin d'expliquer ce résultat inattendu mais en vain.

Grade de neuropathie périphérique à 2 ans	Nombre de patientes (n=302)	Dose cumulée moyenne (mg)	
		Paclitaxel	Docetaxel
0	161	1115,14	484,06
1	47	1319,57	586,85
2	65	1438,45	602,11
3	29	1564,05	806,00

Tableau 14. Association entre la dose cumulée totale de taxane reçue et la persistance d'une neuropathie selon son grade de sévérité

Les facteurs associés à la persistance de la neuropathie parmi les patientes qui présentaient déjà une symptomatologie neurologique à la fin du traitement, comme présentés dans le tableau 12, étaient : l'âge (qu'il soit analysé de façon continue ou catégorielle), l'IMC, la surface corporelle, l'HTA, le diabète, la dyslipidémie et le type de taxane utilisé. Le Ki67 n'était alors plus statistiquement associé à la persistance de la neuropathie.

4.3.3.2. Analyse multivariée des facteurs pronostiques sur la persistance d'une neuropathie quels que soient le type et la sévérité

Comme l'objectif de cette étude était de reconnaître les patientes les plus à risque de présenter une neuropathie induite par les taxanes persistante afin d'éventuellement adapter le choix du traitement aux facteurs de risque en présence, nous avons donc, en toute logique, décidé de ne pas rechercher les facteurs pronostiques de persistance d'une neuropathie parmi les patientes présentant déjà des symptômes neurologiques en fin de traitement mais parmi toutes les patientes incluses dans cette étude. Nous avons donc gardé les variables considérées comme associées de façon statistiquement significative à la survenue d'une neuropathie en cours de traitement et/ou à la présence d'une neuropathie 2 ans après la fin des taxanes.

Nous avons recherché les facteurs pronostiques d'une neuropathie persistante à 2 ans de la fin du traitement par taxane, indépendamment du type et de la sévérité. Les variables incluses dans le modèle de régression logistique en pas à pas ascendant étaient donc : la catégorie d'âge et

d'IMC en début de traitement, l'HTA, le diabète, la dyslipidémie, le PS et le type de taxane. Le Ki67 et le grade SBR ont également été inclus au vu des résultats précédents en analyse univariée. La dose totale de chimiothérapie reçue n'a pas été incluse dans le modèle compte tenu de son interprétation qui ne peut se faire qu'en fonction du type de taxane employé.

Les résultats de l'analyse en pas à pas ascendant sont repris dans le tableau suivant :

	OR	IC95%	p
Catégorie d'âge au début du traitement (référence = âge < 70 ans)	2,75	1,19-6,35	0,02
Catégorie d'IMC (référence = IMC<25 kg/m²)	14,49	5,95-35,29	<0,0001
PS (référence = 0)	-		0,80
HTA	2,96	1,43-6,12	0,003
Diabète	-		0,60
Dyslipidémie	2,09	1,10-3,95	0,02
Type de taxane (référence = docetaxel)	3,98	2,02-7,83	<0,0001
Ki67	-		0,79
Grade SBR	-		0,21

Tableau 15. Facteurs de risque associés à la présence d'une neuropathie à deux ans

Cette première analyse nous a permis de confirmer l'absence de rôle pronostique des caractéristiques tumorales telles que le Ki67 et le grade SBR sur la persistance de symptômes neurologiques. L'absence d'impact de la présence d'un diabète sur la persistance d'une neuropathie quand on sait que le diabète est pourvoyeur de neuropathie diabétique était plus étonnante en revanche.

4.3.3.3. Analyse multivariée des facteurs pronostiques sur la persistance d'une neuropathie cliniquement significative

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux facteurs pronostiques d'une neuropathie persistante cliniquement significative (grade ≥ 2) puisque ce sont finalement ces symptômes qui sont les plus invalidants pour les patientes et donc ce sont ces symptômes que nous cherchons à éviter.

Comme dans l'analyse précédente, les variables des caractéristiques tumorales n'entraient pas dans le modèle ($p=0,99$ pour le SBR et $0,14$ pour le Ki67). Le tableau 16 reprend les autres résultats de cette analyse.

	OR	IC95%	p
Catégorie d'âge (référence : âge<70 ans)	5,35	2,01-14,22	0,0003
Catégorie d'IMC	37,92	12,96-110-95	<0,0001
PS	-		0,81
HTA	-		0,11
Diabète	2,90	1,28-6,56	0,01
Dyslipidémie	-		0,39
Type de taxane (référence : docetaxel)	5,43	2,53-11,66	<0,0001

Tableau 16. Facteurs pronostiques de neuropathie persistante cliniquement significative

Le diabète était donc cette fois-ci lié à la persistance d'une neuropathie cliniquement significative. Nous avons réalisé la même analyse multivariée en ne visant cette fois que les patientes avec une neuropathie persistante de grade 1 et n'avons pas retrouvé d'association avec le diabète ($p=0,53$), ce qui explique les résultats de l'analyse de la partie précédente puisque ces patientes représentent quand même 33,3% des patientes avec une neuropathie persistante. Nous sommes tombés sur des résultats opposés avec l'hypertension qui s'avérait associée à la persistance d'une neuropathie de grade 1 (OR 4,2, IC_{95%}[1,61-10,96], $p<0,003$) mais pas à celle de grade supérieur ($p=0,11$) et avec la dyslipidémie qui était également associée à la persistance d'une neuropathie légère (OR 3,07, IC_{95%}[1,34-7,06], $p=0,008$) mais non à celle d'une neuropathie plus sévère ($p=0,68$).

Par ailleurs, l'inclusion dans le modèle du type de taxane peut sembler discutable puisqu'il s'agit d'un facteur qui n'est pas préexistant contrairement aux autres. Le fait que celui-ci soit en plus dans notre cohorte le 2^{ème} facteur de risque le plus important de neuropathie à deux ans (OR 3,98 ; IC_{95%}[2,02-7,83] ; $p<0,0001$) nous a poussé à évaluer la valeur pronostique des facteurs de risque précédemment retrouvés en fonction du type de taxane utilisé afin d'éventuellement voir chez quelles patientes il faudrait associer quel taxane afin alors de

limiter le risque de neuropathie périphérique persistante. Les résultats des analyses par type de taxane sont retranscrits dans les tableaux 17 et 18 selon que soit pris en compte la neuropathie tous grades confondus ou seulement les neuropathies cliniquement significatives.

Variables à risque de neuropathie à 2 ans	Après protocole à base de paclitaxel			Après protocole à base de docetaxel		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Catégorie d'âge	-	-	0,34	1,73	0,52-5,78	0,04
Catégorie d'IMC	27,89	2,91-267,55	0,001	2,63	0,92-7,52	<0,0001
Hypertension artérielle	9,37	2,23-39,33	<0,0001	-	-	0,12
Diabète	-	-	0,44	-	-	0,20
Dyslipidémie	-	-	0,17	3,63	1,52-8,68	0,002
Dose cumulée	1,03	1,01-1,05	0,0008	1,02	1,01-1,03	<0,0001

Tableau 17. Association entre les variables suspectes et la présence d'une neuropathie quelle qu'en soit la sévérité à 2 ans de la fin du traitement par taxane

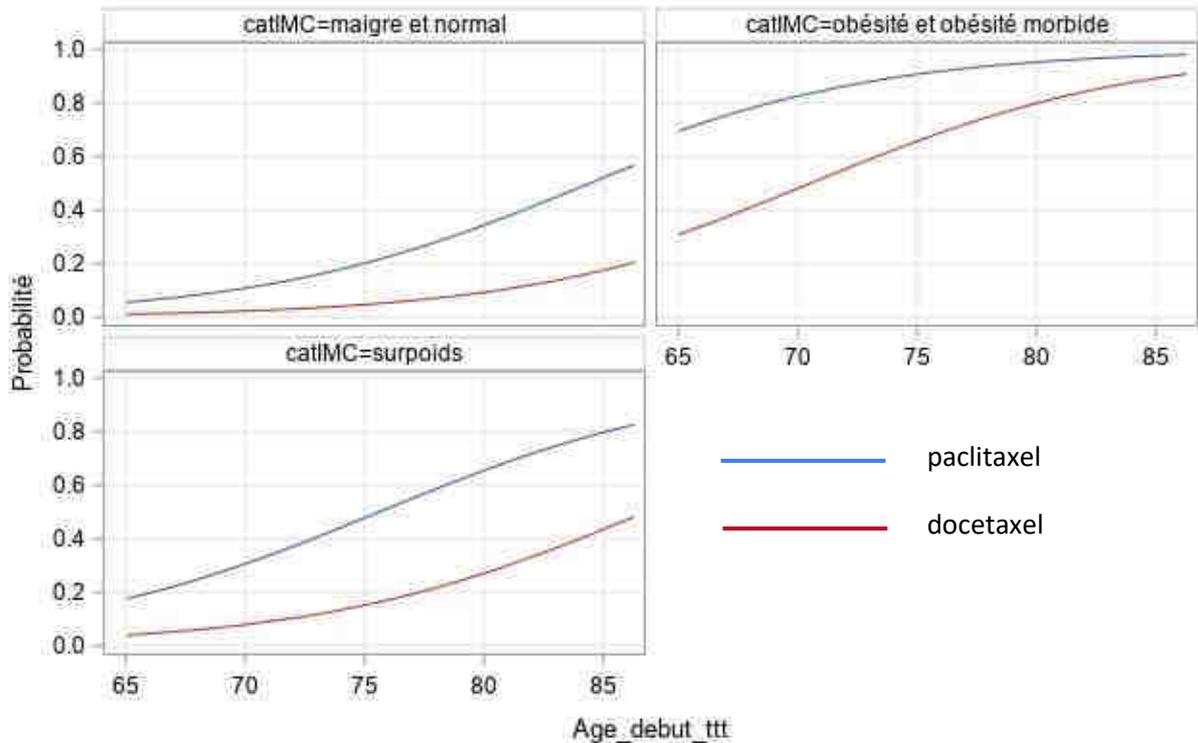
Variables à risque de neuropathie à 2 ans	Après protocole à base de paclitaxel			Après protocole à base de docetaxel		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Catégorie d'âge	12,27	2,03–74,32	0,005	1,74	0,37-8,14	0,03
Catégorie d'IMC	86,49	10,86–688 90	<0,0001	22,03	2,22-218-24	<0,0001
Hypertension artérielle	-	-	0,12	-	-	0,54
Diabète	-	-	0,17	4,58	1,58-13,23	0,001
Dyslipidémie	-	-	0,69	-	-	0,82
Dose cumulée	1,02	1,01-1,04	0,004	1,01	1,01-1,02	<0,0001

Tableau 18. Association entre les variables suspectes et la présence d'une neuropathie cliniquement significative à 2 ans de la fin du traitement par taxane

Comme nous avons démontré précédemment que nous pouvions utiliser l'âge comme variable continue comme semi-quantitative sans modifier les résultats des analyses statistiques, nous avons ensuite cherché à représenter graphiquement l'évolution du risque de développer une neuropathie persistante cliniquement significative en fonction des facteurs de risque.

Ces figures confirment le rôle pronostique de l'âge, de la catégorie d'IMC au début du traitement, du diabète et du type de taxane utilisé. Les patientes traitées par paclitaxel semblent ainsi plus à risque de présenter une symptomatologie neurologique invalidante et ce

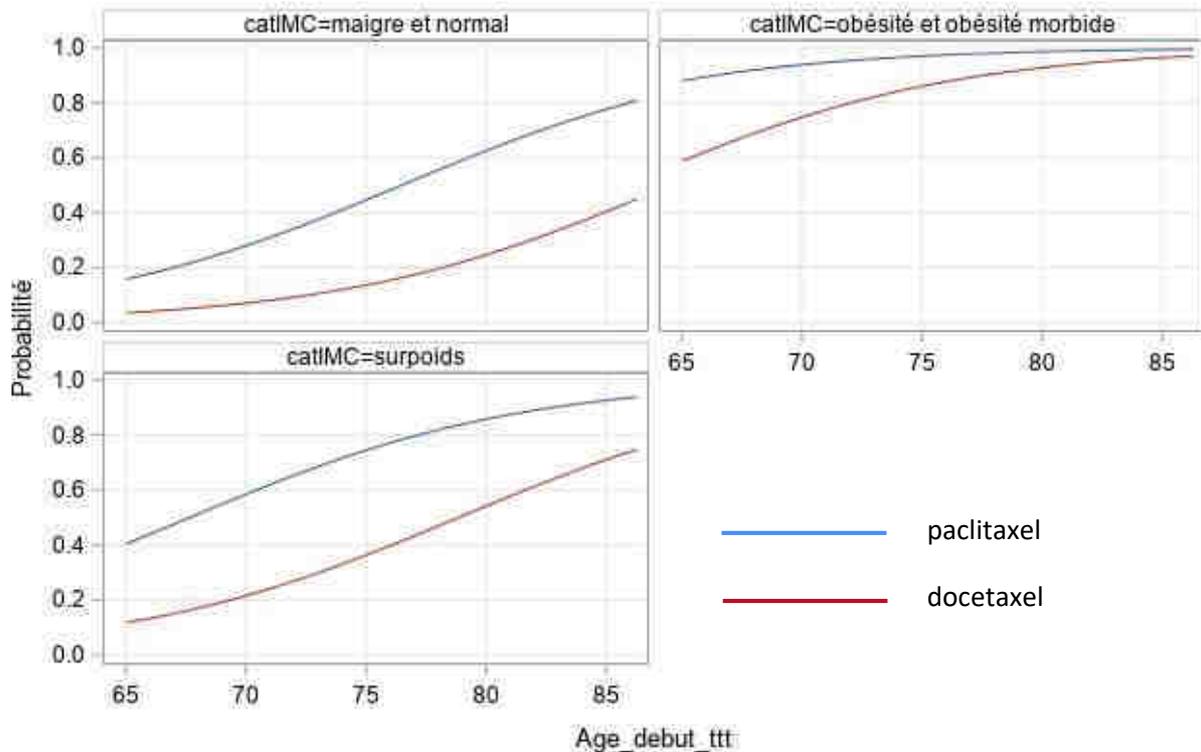
surtout si elles ont plus de 75 ans (OR=10.54, IC95%=[2.08-53.38], p=0.005) et sont obèses (OR=55.06, IC95%=[8.76-346.26], p<0.0001).



Figures 39. Probabilité de présenter une neuropathie cliniquement significative à deux ans de la fin du traitement par taxane en fonction de l'âge au début du traitement chez les patientes non diabétiques selon le type de taxane utilisé et selon la catégorie d'IMC au début du traitement

De façon plus générale, pour une patiente sans aucun facteur de risque, c'est-à-dire qui débute le traitement avant 70 ans, non diabétique, d'IMC < 25kg/m² et traitée par docetaxel, le risque de développer une neuropathie persistante cliniquement significative peut être évalué à 1,2% avec un IC95%[1,08-2,22].

En revanche une patiente présentant tous les facteurs de risque avec un âge de plus de 75 ans au début du traitement, une obésité, un diabète et traitée par paclitaxel, a quant à elle un risque estimé à 97,2% (IC95%=[90.75-99.20]) de présenter une neuropathie persistante cliniquement significative.



Figures 40. Probabilité de présenter une neuropathie cliniquement significative à deux ans de la fin du traitement par taxane en fonction de l'âge au début du traitement chez les patientes diabétiques selon le type de taxane utilisé et selon la catégorie d'IMC au début du traitement

4.3.3.4. Score pronostique d'aide à la décision thérapeutique

A partir des coefficients retrouvés dans le modèle multivarié de l'analyse du risque de neuropathie persistante cliniquement significative, nous avons défini des points de score en fonction du coefficient β de chaque variable (tableau 19). La somme des points attribués pour chaque variable permettait d'obtenir un score pronostique entre 0 et 17.

A partir de là, nous avons calculé la probabilité, avec son intervalle de confiance à 95%, de développer une neuropathie périphérique persistante de grade ≥ 2 pour chaque somme de points. Nous en avons construit une représentation graphique ci-après (Figure 41).

Caractéristiques	Coefficient β	Odds Ratio	IC 95%	Points
Age au début du traitement				
<70 ans	Référence			0
70-75 ans	0,43	4,41	1,97-9,91	2
>75 ans	0,62	5,35	2,01-14,22	3
IMC au début du traitement				
<25 kg/m ²	Référence			0
25-30 kg/m ²	0,24	4,30	1,55-11,97	1
>30 kg/m ²	1,94	37,92	12,96-110,95	8
Diabète				
Présence	0,53	2,90	1,28-6,56	2
Absence	Référence			0
Chimiothérapie				
Paclitaxel	0,85	5,43	2,53-11,66	4
Docetaxel	Référence			0

Tableau 19. Variables pronostiques et points de score prédictif associés pour le développement d'une neuropathie persistante cliniquement significative

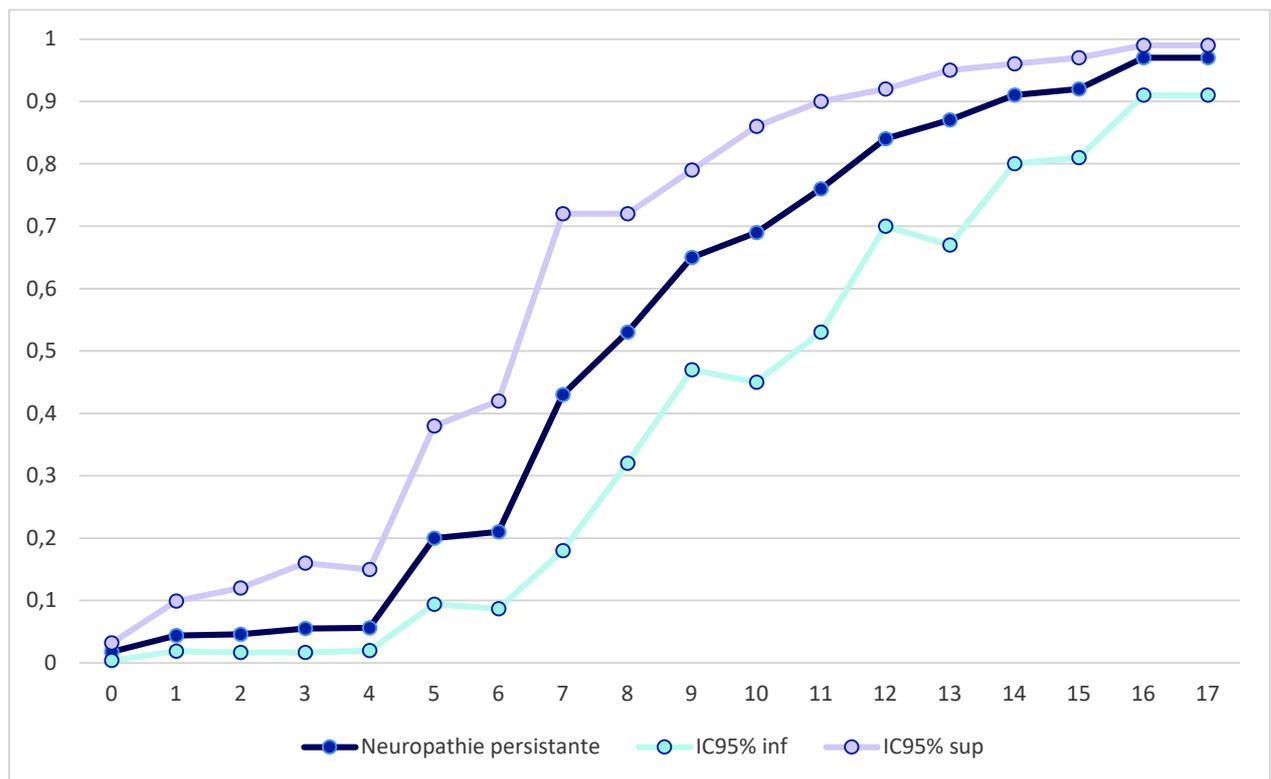


Figure 41. Evolution de la probabilité de neuropathie persistante cliniquement significative et son intervalle de confiance en fonction du score pronostique

Comme certaines sommes n'avaient pas exactement la même probabilité associée en fonction des variables concernées, la variable d'IMC > 30 kg/m² étant celle avec le plus fort poids, nous avons réalisé la moyenne des probabilités associées à une même somme de points.

Dès lors, compte tenu de la courbe de probabilité de neuropathie en fonction du score pronostique associé, nous avons défini trois groupes pronostiques : faible risque (score de 0 à 4), risque intermédiaire (score de 5 à 11) et haut risque (score > 11). Selon le groupe de risque pronostique, la probabilité de développer une neuropathie persistante à deux ans de grade ≥ 2 était respectivement évaluée, en pourcentages, entre 1,1 et 5,6% pour le premier groupe, entre 20,3 et 76,6% pour le second et entre 84,1 et 97,2% pour le dernier.

5. Discussion et conclusion

A notre connaissance, il s'agit là de la première étude sur les facteurs de risque de neuropathie cliniquement significative persistant après la fin des traitements par taxanes en traitement d'un cancer du sein localisé chez la patiente âgée. L'âge médian au diagnostic de cancer du sein étant estimé à 63 ans, le cancer du sein reste un cancer de la femme âgée. Avec plus de 90% de survie à 5 ans chez les patientes entre 65 et 75 ans quel que soit le stade, les effets secondaires au long terme des traitements proposés devraient être pris en considération dans la décision thérapeutique, et ce d'autant plus chez les patientes âgées qui s'avèrent plus fragiles et donc plus à risque que la population générale.

Comme évoqué précédemment, la neuropathie périphérique est un symptôme invalidant et à risque de complications avec des chutes, fractures, hospitalisations (387,388), etc. Dans notre cohorte, deux patientes sont mortes de complications directes de la neuropathie périphérique. Ces symptômes s'accompagnent habituellement en plus de douleurs neuropathiques (389) qui, comme nous l'avons vu dans la partie sur la prise en charge préventive comme curative, n'ont actuellement pas de traitement efficace connu et sont donc à l'origine de consultations itératives aux services de la douleur (390) et donc de dépenses de soins supplémentaires (384). Une surveillance de patientes traitées par paclitaxel pour un cancer du sein localisé a ainsi montré que 27% des patientes qui avaient présenté en cours de traitement des symptômes de neuropathie ont fini par développer des douleurs neuropathiques, suggérant que la NPIC serait un marqueur prédictif de futures douleurs neuropathiques (389). Dans notre cohorte, 43,7% des patientes présentaient des douleurs neuropathiques à 2 ans de la fin du traitement par taxane. Nous n'avons par contre pas relevé la présence de douleurs neuropathiques à la fin du traitement par taxanes et n'avons donc pas de donnée sur l'évolutivité de ce symptôme. Cette proportion plus importante de douleurs neuropathiques

dans notre cohorte peut s'expliquer, d'une part par le fait que les patientes dans l'étude de Reyes-Gibby *et al.* avaient été contactées parfois jusqu'à plus de 10 ans après la fin de leur traitement par paclitaxel alors que nous n'avons pas de donnée sur la persistance de ce symptôme au long terme, et d'autre part parce que, en prenant en compte les facteurs de risque associés aux douleurs neuropathiques dans cette étude (diabète et neuropathie périphérique induite par le paclitaxel), nous avons une plus grande proportion de patientes à risque dans notre cohorte.

Herschman *et al.* ont montré dans leur étude sur la persistance de la neuropathie 6 mois à 2 ans après la fin des perfusions de taxane que 81% des patients avaient toujours des symptômes neurologiques dont 27% de grade ≥ 2 (391). Des 213 patientes qui ont développé une neuropathie objectivée en fin de traitement dans notre cohorte, seulement 66,2% (n=141) présentaient toujours des symptômes neurologiques à 2 ans de la fin des traitements dont 44,1% (n=94) de grade ≥ 2 . Cette différence quant à la fréquence des formes sévères peut s'expliquer par la population cible plus âgée dans notre étude et donc plus à risque.

5.1. Caractéristiques de la population de l'étude

Il est à noter que la répartition des facteurs de risque décrits dans la littérature comme étant associés à la survenue d'une neuropathie périphérique sous traitement par taxane dans notre population d'étude était finalement assez proche de celle décrite dans la population générale. En effet, l'étude Esteban (de Santé Publique France) rapporte, pour la population française de sexe féminin entre 65 et 75 ans en 2015, une prévalence de l'HTA à 62,1%. En ce qui concerne le diabète, sa prévalence chez la femme de plus de 65 ans était estimée en 2015 entre 12 et 15% tandis qu'elle était de 52% pour la dyslipidémie. Les patientes de notre étude avaient pour 66,6% d'entre elles une HTA, pour 20,5% un diabète et pour 48% une

dyslipidémie. Il est plus difficile de retrouver la répartition de l'IMC médian dans la population féminine selon la catégorie d'âge.

En ce qui concerne les caractéristiques tumorales, il est grossièrement admis que 80% des tumeurs sont RH+ et 20% sont RH-, ce qui correspond à la répartition des types histologiques dans notre population d'étude avec 76% de RH+ et 18% de tumeurs RH-. Les tumeurs triple-négatif représentent habituellement 15 à 20% des cas de cancers du sein (392) tandis que 20 à 30% des tumeurs surexpriment habituellement HER2+ (393). Nous avons 18% de patientes porteuses d'une tumeur triple-négatif dans notre cohorte et 18% de patientes porteuses de tumeurs surexprimant HER2+ ce qui est à nouveau compatible avec les chiffres de la population générale. Il a été décrit une différence de la répartition des sous-types histologiques en fonction de l'ethnie avec par exemple davantage de tumeurs de type triple négatif chez les patientes d'origine africaine et plus de tumeurs RH+/HER2- parmi les occidentales (394). Notre travail étant rétrospectif, nous n'avions pas l'information ethnique relative à chaque patiente de sorte que nous n'avons pas pu faire cette différence et chercher alors si l'ethnie peut également jouer sur le risque de neuropathie périphérique. Il semblerait néanmoins que les patientes d'origine africaine soient plus à risque de neuropathie induite par les taxanes (395). Il a aussi été montré dans certaines études des répartitions différentes des sous-types histologiques en fonction de l'âge (394). Les taux de triple négatif et de RH+/HER2+ resteraient similaires quel que soit l'âge tandis que l'incidence des RH+/HER2- augmenterait davantage au-delà de 40 ans comparée aux autres sous-types. Dans notre cohorte, il n'y avait pas de lien entre la catégorie d'âge et la surexpression de HER2 ($p=0,93$) ou l'expression de récepteurs à la progestérone ($p=0,15$), tandis que l'expression de récepteurs aux œstrogènes était quant à elle liée à l'âge ($p=0,004$) et concernait principalement les patientes de plus de 80 ans. Ces résultats sont compatibles avec les données de la littérature (396). Il y avait un lien statistique dans notre cohorte entre le statut tumoral triple négatif et la

catégorie d'âge ($p=0,001$) mais comme cela ne concernait que 55 patientes (18,2%) il est difficile de conclure avec certitude étant donné le manque de puissance.

Notre population d'étude s'avérait donc bien représentative de la population française du même âge sur le plan des caractéristiques carcinologiques comme générales ce qui suggère que nos résultats sont extrapolables à la population générale.

Nous avons décidé de nous cantonner aux patientes de plus de 65 ans pour plusieurs raisons. Déjà parce que ce sont les patientes les moins étudiées dans les études portant sur la NPIT. Les études concluent majoritairement à un lien entre la survenue d'une neuropathie chimio-induite et l'âge au diagnostic du cancer avec un risque augmentant avec les années (307,378) même si certaines soulignent que l'âge n'est pas un facteur de risque indépendant (311). Toutefois, les patientes dans les études sont souvent dites « âgées » à partir de 50 ou 55 ans (307,310,375,381) avec peu de patientes au-delà de 65 ans. De même, dans les essais cliniques de référence qui ont pu mettre en évidence la toxicité neurologique des taxanes, les patientes incluses avaient rarement plus de 65 ans alors que la médiane d'âge au diagnostic du cancer du sein est de 63 ans avec plus de 44% des patientes ayant plus de 65 ans au diagnostic. Nous nous sommes donc fondés sur le critère de l'OMS pour définir le sujet âgé. Une autre étude portant sur la neuropathie induite par les chimiothérapies chez les patients âgés prenait ce cut-off de 65 ans (314) mais répartissait ensuite les patients selon qu'ils avaient plus ou moins de 75 ans. Nous avons pour notre part réparti les patientes selon 3 catégories d'âges (moins de 70 ans, entre 70 et 75 ans et 75 ans et plus). Même si les patientes n'étaient pas réparties équitablement entre ces différentes catégories d'âge, celles-ci nous semblaient logique car faciles à retenir d'un point de vue clinique pour les praticiens et nous permettaient qui plus est une utilisation de l'âge comme variable continue ou semi-quantitative sans impacter les analyses statistiques. Les âges extrêmes étant peu représentés dans notre cohorte, nous n'avons cependant pas pu découper davantage la population afin

d'étudier si l'âge est un facteur de risque croissant proportionnel ou s'il existe un âge limite au-delà duquel le risque cesse de croître et se stabilise.

5.2. Choix des méthodes d'évaluation de la neurotoxicité

Etant donné qu'il n'y a finalement que peu d'études sur la persistance de la neuropathie au décours de la chimiothérapie, il n'existe pas de cut-off officiel pour parler de neuropathie persistante par opposition aux symptômes aigus habituellement rapportés dans les effets secondaires des traitements dans le cadre des essais thérapeutiques. Nous avons finalement décidé de garder un délai de 2 ans après la dernière perfusion de taxane pour définir sa persistance. La limite de 1 an semblait finalement trop courte. Déjà parce que Tanabe *et al.* avaient décrit des évolutions favorables de la symptomatologie neurologique entre 1 et 3 ans après la fin des traitements neurotoxiques, ensuite parce que les mécanismes d'amélioration des symptômes neurologiques sont liés à une réparation des fibres nerveuses. Or il a été décrit que chez les personnes âgées, cette régénérescence nerveuse est plus lente (397), de sorte que le délai de un an nécessaire pour des patientes plus jeunes ne peut être envisagé comme une constante chez les patientes de plus de 65 ans. En revanche, prendre un délai plus long pour confirmer la persistance des symptômes neurologiques présentait aussi des risques. Outre le risque de reprise évolutive carcinologique nécessitant la réintroduction éventuelle de taxanes, et donc l'exclusion de l'étude pour les patientes concernées, ou le décès d'autre cause, l'espérance de vie des patientes de plus de 65 ans étant plus courte, le risque de pertes de vue augmente également avec un recul plus long. Nous avons donc opté pour un cut-off à 2 ans comme l'ont déjà fait d'autres auteurs (310,398).

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, le diagnostic de neuropathie périphérique est avant tout clinique et subjectif, reposant principalement sur l'interrogatoire de la patiente. En effet, même si le diagnostic de certitude peut être porté par ENMG, celui-ci

est très rarement réalisé en pratique clinique. Cinq patientes de cette étude ont bénéficié d'un examen neurologique avec test électrodiagnostique, et ce parce qu'il existait un doute sur un éventuel diagnostic de syndrome du canal carpien qui aurait alors pu, le cas échéant, être traité chirurgicalement. Finalement, le diagnostic de neuropathie périphérique secondaire à la chimiothérapie a été retenu chez chacune des 5 patientes.

Quelques études ont eu recours à l'ENMG pour confirmer le diagnostic de NPIC. Certaines ont fait appel à des biopsies cutanées afin d'évaluer la densité en fibres nerveuses mais ces prélèvements avaient généralement lieu dans le cadre d'étude physiopathologique de la neuropathie secondaire aux chimiothérapies. La plupart au final, utilisait des questionnaires pour confirmer le diagnostic et en évaluer la sévérité. Comme listés précédemment, il existe de nombreux questionnaires qui ont été validés pour affirmer la présence d'une neuropathie. Certains se basent surtout sur des symptômes objectifs (motricité, test au filament), d'autres davantage sur les répercussions de ces symptômes sur les activités de la vie quotidienne. Néanmoins, ce sont majoritairement des questionnaires qui prennent du temps et ne peuvent donc pas être réalisés en pratique courante à chaque consultation. Ils ne sont finalement majoritairement utilisés que dans le cadre d'études prospectives. Les patientes étant évaluées dans notre structure sur le plan des toxicités liées aux traitements selon la classification du CTCAE, réaliser à distance une évaluation avec une autre échelle n'aurait pas eu de sens pour déterminer l'évolution de la symptomatologie. De plus, ces questionnaires n'ont pas été traduits ni validés en français pour la plupart de sorte que nous ne pouvions pas y avoir recours.

Le codage des toxicités des chimiothérapies selon le CTCAE étant internationalement connu et utilisé en pratique oncologique courante, nous l'avons donc pris comme mesure de diagnostic et de sévérité.

5.3. Facteurs de risque de neuropathie persistante aux taxanes

Certains auteurs ont évoqué les facteurs histologiques et moléculaires du cancer du sein comme des facteurs de risque de neuropathie aux taxanes (307). Que ce soit sur la survenue d'une neuropathie à court comme à long terme, nous n'avons pas trouvé de relation entre la neurotoxicité aiguë et persistante des taxanes et le sous-type histologique (respectivement $p=0,98$ et $0,62$), le statut hormonal ($p=0,4107$ et $0,6978$), la surexpression de HER2 ($p=0,56$ et $0,92$), le Ki67 ($p=0,87$ et $0,23$) et le stade tumoral TNM ($p=0,91$ et $0,43$). Ces résultats ne nous ont néanmoins pas surpris étant donné l'absence de justification physiopathologique à une telle association et les autres résultats de la littérature sur le sujet. Ghoreishi *et al.* avaient mis en évidence une symptomatologie neurologique plus marquée chez les patientes avec des tumeurs exprimant les récepteurs à la progestérone, rattachant ce résultat à des études expérimentales portant sur l'efficacité de la progestérone et de la dihydroprogestérone sur la neuropathie diabétique (399) et induite par le docetaxel (400). Néanmoins, dans leur étude, les tumeurs exprimant les récepteurs à la progestérone touchaient davantage les femmes âgées et d'IMC élevés de sorte qu'un biais de confusion ne pouvait être exclu. Nous avons initialement hésité à inclure les patientes avec une tumeur triple négatif dans l'étude puisque ce sont des tumeurs à haut risque de récurrence, ce qui implique une stratégie thérapeutique agressive. Étant donné le mauvais pronostic de ces cancers, il semble donc moins nécessaire de prévenir les effets secondaires à long terme des traitements au vu du rapport bénéfices-risques. Toutefois, la littérature ne rapportant pas de différence de toxicité des traitements en fonction des marqueurs tumoraux histologiques et moléculaires, nous avons gardé ces patientes dans l'étude.

Afin d'éviter des biais de confusion liés à la prise en charge thérapeutique locale (neuropathie radique et neuropathie secondaire au curage axillaire) ou à un état neurologique préexistant (neuropathie diabétique, médicamenteuse, toxique, traumatique, etc.), nous avons exclu les

patientes qui présentaient déjà une neuropathie avant le début de la chimiothérapie et celles qui ont développé des symptômes neurologiques unilatéraux. Il n'était donc pas surprenant de ne pas retrouver de lien entre la persistance de symptômes neurologiques à 2 ans de la fin des taxanes et le type de chirurgie (zonectomie ou mastectomie) ($p=0,17$) ou la séquence thérapeutique (taxanes en néoadjuvant ou adjuvant) ($p=0,97$).

En revanche, il est décrit dans la littérature que les patients diabétiques sont plus à risque de développer une neuropathie sous chimiothérapie (314). Etant donné la neurotoxicité chronique associée au diabète, cela semble logique. Pourtant, nous n'avons pas retrouvé de lien entre diabète et neuropathie périphérique aiguë induite par les taxanes dans notre étude en multivarié ($p=0,37$). Cette association n'était retrouvée que pour l'analyse à 2 ans de la fin de la chimiothérapie. Ces résultats concordent avec d'autres études et pourraient être expliqués par le fait que les patients diabétiques seraient moins sensibles aux symptômes de neuropathie en phase initiale.

Il existe probablement d'autres facteurs de risque de neuropathie induite par les taxanes mais que nous n'avons pas pu analyser dans cette étude. Les dysthyroïdies, certaines infections virales (hépatite B, hépatite C, VIH), les gammopathies monoclonales et certaines carences vitaminiques (notamment B1, B6, B12) ont été décrites comme associées à la survenue de neuropathies sous chimiothérapies neurotoxiques (308) mais compte tenu de la rareté de leur survenue (et de la nécessité donc d'une plus grande population pour avoir la puissance nécessaire pour mettre en évidence une éventuelle relation) et du trop grand risque de données manquantes sur ces variables, nous avons décidé de ne pas les inclure dans l'étude. En contrepartie, étant donné la neurotoxicité de la consommation alcoolique et tabagique décrite dans la littérature (401–403), nous voulions initialement évaluer leur impact sur la survenue d'une neuropathie sous taxane et sa persistance. Toutefois, la consommation alcoolique des patientes n'est que rarement recherchée dans ce type de pathologies et la déclaration des

patientes sur le sujet ne peut pas toujours être crue. En ce qui concerne le tabagisme, il n'était habituellement noté dans le dossier que sa présence ou son absence sans faire la différence entre un tabagisme sevré, passif ou inexistant ni noter la consommation en paquet-année pour les tabagismes actifs. Par conséquent, même si nous n'avons pas retrouvé de lien entre la survenue d'une neuropathie sous taxane ou sa persistance à deux ans et l'exposition active au tabac ($p=0,09$ et $0,66$ respectivement), nous n'avons volontairement pas intégré ces résultats dans l'étude.

Si le fait que cette étude est rétrospective est un point faible évident, il est néanmoins à rappeler que les données ont été recueillies de façon prospective et que nous n'avions aucune donnée manquante. En effet, le dossier médical des patientes suivies au Centre Paul Strauss pour un cancer du sein est partagé par les différents praticiens intervenant dans la prise en charge (oncologues médicaux, radiothérapeutes, chirurgiens sénologues) avec un codage des différents effets secondaires des traitements selon le score CTCAE par chaque intervenant à chaque consultation, permettant un suivi de la neuropathie à chaque consultation de suivi. Les mesures anthropométriques (taille, poids, et donc par extension IMC et surface corporelle) étaient toutes disponibles également puisque nécessaires au logiciel de chimiothérapie pour calculer les doses à administrer. Nous avons rapidement délaissé la variable de la surface corporelle puisque celle-ci était directement reliée à la dose de taxane. Ainsi, le paclitaxel était administré à la dose de 80 mg/m^2 de façon hebdomadaire. Seules cinq patientes (soit 5,5% des patientes traitées par Paclitaxel) ont bénéficié d'un traitement à 175 mg/m^2 administré tous les 21 jours. Ces cinq patientes ont toutes développé une neuropathie périphérique persistante, celle-ci était de grade 2 pour 2 d'entre elles et de grade 1 pour les 3 autres. Etant donné le faible effectif, nous n'avions pas assez de puissance statistique pour évaluer le lien entre le rythme d'administration et la survenue ainsi que la persistance d'une neuropathie. Les données de la littérature sur le traitement adjuvant par paclitaxel sont

néanmoins en faveur d'une neurotoxicité aiguë plus marquée en cas d'administration hebdomadaire (301).

Seize patientes de notre cohorte (5,3%) ont reçu du carboplatine. Si la neurotoxicité du carboplatine est négligeable en comparaison des autres sels de platine, et plus particulièrement de l'oxaliplatine (404,405), celle-ci n'est néanmoins pas nulle. Nous ne pouvions donc pas ignorer cette variable comme éventuel biais de confusion. L'ajout de carboplatine était associé à la survenue d'une neuropathie en cours de traitement ($p=0,002$) mais pas à sa présence à 2 ans ($p=0,07$). Ces résultats sont néanmoins difficilement interprétables, non seulement du fait du faible effectif concerné et donc de la faible puissance de ces calculs statistiques, mais aussi parce que les patientes sous carboplatine étaient majoritairement (87,5%) sous paclitaxel, variable qui est ressortie, comme les études précédentes le suggéraient, comme plus à risque que le docetaxel pour induire une neuropathie périphérique. La répartition de la sévérité de la neuropathie des patientes sous carboplatine ne laisse néanmoins pas supposer d'effet cumulatif.

Concernant les doses cumulées de taxanes à présent, celles-ci apparaissent statistiquement liées au risque de développer une neuropathie cliniquement significative, quelle qu'en soit la sévérité et le type de taxane. Cette conclusion est compatible avec d'autres études portant sur la neuropathie induite par les taxanes (217,317) et avec la physiopathologie de ce type de neuropathie (406).

5.4. Score pronostique

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'outil pronostique pour identifier les patientes à risque de neuropathie périphérique persistante cliniquement significative. Nous nous sommes focalisés sur les neuropathies de grade ≥ 2 car ce sont celles qui sont invalidantes avec des

répercussions sur les activités de la vie quotidienne et généralement associées à des douleurs neuropathiques, et ce sont donc celles que nous cherchons à éviter.

A partir des facteurs de risque retrouvés dans le modèle de régression logistique et de leur coefficient de régression β , nous avons donc construit un score pronostique. Nous avons ainsi identifié 3 groupes pronostiques à partir de la courbe de la probabilité de développer une neuropathie persistante en fonction du score pronostique. Nous n'avons cependant pas pu tester ce score sur un groupe de patientes contrôle de sorte que sa validité reste à prouver dans une seconde étude. En effet, nous n'avons initialement pas prévu de développer un score pronostique, ce qui explique que nous n'avons pas d'emblée divisé notre cohorte en un groupe test et un groupe contrôle.

En attendant, ce score permet néanmoins déjà d'identifier les patientes les plus à risque de développer des symptômes neurologiques au long cours et d'adapter la prise en charge thérapeutique de celles-ci. Pour les patientes du groupe à faible risque et pour lesquelles il existe une indication de chimiothérapie, il n'y a pas de contre-indication à leur administrer des taxanes. Pour les patientes avec un risque intermédiaire, nous recommanderions de discuter de la stratégie thérapeutique la plus adaptée en fonction des autres facteurs de risque (alcool, tabac, dysthyroïdie, carences vitaminiques, prises de médicaments à risque, etc.) potentiellement en présence avec une analyse du rapport bénéfices-risques en fonction des caractéristiques tumorales. Pour celles à haut risque en revanche, il semble légitime d'éviter les protocoles de chimiothérapie à base de taxane. S'orienter vers les protocoles à base d'anthracycline paraît néanmoins contre-intuitif. En effet, les facteurs de risque de neurotoxicité aux taxanes sont finalement les mêmes que ceux de cardiotoxicité aux anthracyclines avec l'âge avancé, le diabète, le surpoids et l'obésité. Les taxanes elles-mêmes ont été développées pour s'affranchir du risque de cardiotoxicité lié aux anthracyclines et même si ce risque reste faible, il ne semblerait pas logique de devoir choisir entre deux types

de toxicités. Si le chiffre de 2,2% est habituellement retrouvé pour décrire le risque de symptômes cardiaques sous anthracyclines (407), Van Hoff *et al.* avaient montré que chez les patientes de plus de 60 ans traitées par 4 cycles de doxorubicine à 100 mg/m² toutes les 3 semaines avaient un risque de 4,6% d'insuffisance cardiaque congestive (141). De notre côté, nous avons mis en évidence un risque de neuropathie périphérique persistante cliniquement significative entre 1,1 et 5,6% pour les patientes de plus faible risque.

La méta-analyse de l'EBCTCG a montré que les anthracyclines apportaient une réduction significative mais finalement modeste du taux de décès (28,8% versus 30,5%) et du risque de récurrence (40,5% versus 43,2%) par rapport au traitement par CMF. Par ailleurs, les avancées moléculaires actuelles et les nouvelles signatures multigéniques permettent de plus en plus de s'affranchir des chimiothérapies au stade localisé du cancer du sein, même si les hormonothérapies ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Par conséquent, en cas de nécessité de prise en charge systémique par chimiothérapie, chez les femmes âgées de plus de 65 ans avec un haut risque de présenter une neuropathie périphérique cliniquement significative et persistante au long terme, d'autres protocoles sans anthracycline ni taxane tel que le CMF pourraient être proposés. L'étude de phase II de Brain *et al.* du groupe français GERICO a également montré la faisabilité d'une chimiothérapie adjuvante par doxorubicine liposomale en association avec le cyclophosphamide chez les femmes de plus de 70 ans en bon état général et nécessiterait à présent une étude de phase III comparative pour éventuellement obtenir une AMM (408).

De façon générale, étant donné le peu de données sur les risques au long terme des protocoles habituellement utilisés pour les cancers du sein localisés chez les patientes âgées, il semble nécessaire de faire davantage d'études ciblées sur cette tranche de la population. En attendant, une meilleure connaissance de l'état physique et des comorbidités des patientes avant décision

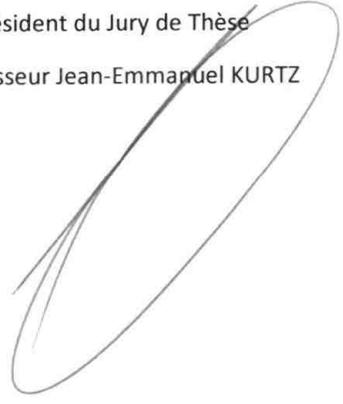
thérapeutique semble essentielle pour reconnaître les patientes les plus à risque. Il convient donc d'adresser systématiquement ces patientes en consultation onco-gériatrique.

VU

Strasbourg, le *24.12.2019*

Le président du Jury de Thèse

Professeur Jean-Emmanuel KURTZ



VU et approuvé

Strasbourg, le *09 JAN 2020*

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



6. Annexes

Annexe 1. Total Neuropathy Score Clinical (TNSc) version

	0	1	2	3	4
Symptômes sensitifs	Absence	Limités aux doigts et orteils	Jusqu'aux poignets ou chevilles	Jusqu'aux épaules ou genoux	Au-delà des épaules ou genoux et invalidants
Symptômes moteurs	Absence	Légers	Modérés	Nécessite de l'aide	Paralysie
Nombre de symptômes autonomes	Aucun	1	2	3	4 ou 5
Sensibilité fine	Normale	Diminuée dans les doigts et orteils	Diminuée jusqu'aux poignets ou cheville	Diminuée jusqu'aux épaules ou genoux	Diminuée au-delà des épaules ou genoux
Sensibilité vibratoire	Normale	Diminuée dans les doigts et orteils	Diminuée jusqu'aux poignets ou cheville	Diminuée jusqu'aux épaules ou genoux	Diminuée au-delà des épaules ou genoux
Force	Normale	Légère faiblesse	Faiblesse modérée	Faiblesse sévère	Paralysie
Réflexes tendineux	Normaux	Diminution des réflexes achilléens	Absence des réflexes achilléens	Absence des réflexes achilléens et diminution des autres	Absence de tous les réflexes tendineux
Sensibilité vibratoire (vibration QST)	<126% d'ULN	126 à 150%	151 à 200%	201 à 300%	>300%
Amplitude surale	Normale ou réduite à <5% de LLN	76-95%	51-75%	26-50%	0-25%
Amplitude du péroné	Normale ou réduite à <5% de LLN	76-95%	51-75%	26-50%	0-25%

Annexe 2. Questionnaire EORTC QLQ-CIPN20 traduit en français

	Question	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
Au cours de la dernière semaine					
1	Avez-vous eu des fourmillements dans les doigts ou les mains ?	1	2	3	4

2	Avez-vous eu des fourmillements dans les orteils ou les pieds ?	1	2	3	4
3	Avez-vous eu un engourdissement dans les doigts ou les mains ?	1	2	3	4
4	Avez-vous eu un engourdissement dans les orteils ou les pieds ?	1	2	3	4
5	Avez-vous ressenti des décharges électriques ou des brûlures dans les doigts ou les mains ?	1	2	3	4
6	Avez-vous ressenti des décharges électriques ou des brûlures dans les orteils ou les pieds ?	1	2	3	4
7	Avez-vous eu des crampes dans les mains ?	1	2	3	4
8	Avez-vous eu des crampes dans les pieds ?	1	2	3	4
9	Avez-vous eu des difficultés à tenir debout ou marcher à cause de difficultés à sentir le sol sous vos pieds ?	1	2	3	4
10	Avez-vous eu des difficultés à différencier l'eau chaude et froide ?	1	2	3	4
11	Avez-vous eu des difficultés à tenir un stylo et donc à écrire ?	1	2	3	4
12	Avez-vous eu des difficultés à manipuler à la main de petits objets (comme boutonner de petits boutons) ?	1	2	3	4
13	Avez-vous eu des difficultés à ouvrir une bouteille à cause d'une faiblesse dans vos mains ?	1	2	3	4
14	Avez-vous eu des difficultés à marcher à cause d'une difficulté à lever vos pieds ?	1	2	3	4
15	Avez-vous eu des difficultés à monter les escaliers ou à vous lever d'une chaise à cause d'une faiblesse dans vos jambes ?	1	2	3	4
16	Vous êtes-vous sentis étourdi en vous levant d'une position assise ou allongée ?	1	2	3	4
17	Avez-vous eu un flou visuel ?	1	2	3	4
18	Avez-vous eu des difficultés auditives ?	1	2	3	4
Si vous conduisez une voiture :					
19	Avez-vous eu des difficultés à utiliser les pédales ?	1	2	3	4
Si vous êtes un homme :					
20	Avez-vous eu des troubles de l'érection ?	1	2	3	4

Annexe 3. Score FACT GOG-NTX12 version 4

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the **past 7 days**.

<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

<u>EMOTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4

FUNCTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

ADDITIONAL CONCERNS

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
NTX 1	I have numbness or tingling in my hands	0	1	2	3	4
NTX 2	I have numbness or tingling in my feet	0	1	2	3	4
NTX 3	I feel discomfort in my hands	0	1	2	3	4
NTX 4	I feel discomfort in my feet	0	1	2	3	4
NTX 5	I have joint pain or muscle cramps	0	1	2	3	4
HH12	I feel weak all over	0	1	2	3	4
NTX 6	I have trouble hearing	0	1	2	3	4
NTX 7	I get a ringing or buzzing in my ears	0	1	2	3	4
NTX 8	I have trouble buttoning buttons	0	1	2	3	4
NTX 9	I have trouble feeling the shape of small objects when they are in my hand	0	1	2	3	4
An6	I have trouble walking	0	1	2	3	4
NTX 10	I have pain in my hands or feet when I am exposed to cold temperatures	0	1	2	3	4

Annexe 4. Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNO)

Item 1.

- A. I have no numbness, pain or tingling in hands or feet.
- B. I have mild tingling, pain or numbness in my sense of touch in hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.
- C. I have tingling, pain or numbness in my sense of touch in hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.
- D. I have moderate to severe tingling, pain or numbness in my sense of touch in hands or feet. This interfere with my activities of daily living.
- E. I have tingling, pain or numbness in my sense of touch in hands or feet. This completely prevents me from doing most activities of daily living.

Item 2.

- A. I have no weakness in my arms and legs.
- B. I have mild weakness in my arms and legs. This does not interfere with my activities of daily living.
- C. I have weakness in my arms and legs. This does not interfere with my activities of daily living.
- D. I have moderate to severe weakness in my arms and legs. This interfere with my activities of daily living.
- E. I have severe weakness in my arms and legs. This completely prevents me from doing most activities of daily living.

Ability to :

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Button clothes | <input type="checkbox"/> Open doors | <input type="checkbox"/> Fasten buckles |
| <input type="checkbox"/> Use a knife | <input type="checkbox"/> Put in or remove contact lenses | <input type="checkbox"/> Sleep |
| <input type="checkbox"/> Use a fork | <input type="checkbox"/> Dial or use telephone | <input type="checkbox"/> Climb stairs |
| <input type="checkbox"/> Use a spoon | <input type="checkbox"/> Operate a remote control | <input type="checkbox"/> Type on a keyboard |
| <input type="checkbox"/> Other eating utensils | <input type="checkbox"/> Perform activities of importance to me, specify : | |
| <input type="checkbox"/> Write | <input type="checkbox"/> Sew | |
| <input type="checkbox"/> Walk | <input type="checkbox"/> Work | |
| <input type="checkbox"/> Put on jewelry | <input type="checkbox"/> Tie shoes | |
| <input type="checkbox"/> Knit | <input type="checkbox"/> Drive | |

7. Bibliographie

1. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 | UICC [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 / 2019 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018>
3. Zbuk K, Anand SS. Declining incidence of breast cancer after decreased use of hormone-replacement therapy: magnitude and time lags in different countries. *J Epidemiol Community Health*. janv 2012;66(1):1-7.
4. Smith-Bindman R. Environmental causes of breast cancer and radiation from medical imaging: findings from the Institute of Medicine report. *Arch Intern Med*. 9 juill 2012;172(13):1023-7.
5. Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2015 [cité 9 mai 2020];17(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415291/>
6. Tabár L, Gad A, Holmberg LH, Ljungquist U, Fagerberg CJG, Baldetorp L, et al. REDUCTION IN MORTALITY FROM BREAST CANCER AFTER MASS SCREENING WITH MAMMOGRAPHY: Randomised Trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *The Lancet*. 13 avr 1985;325(8433):829-32.
7. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*. 15 mai 1995;75(10):2507-17.
8. Jørgensen KJ, Zahl P-H, Gøtzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ*. 23 mars 2010;340:c1241.
9. Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. sept 2012;21(9):1479-88.
10. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer*. sept 1994;70(3):542-8.
11. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA*. 11 janv 1995;273(2):149-54.
12. Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat*. sept 1997;45(3):263-70.
13. Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018—what should we be doing today? *Curr Oncol*. juin 2018;25(Suppl 1):S115-24.

14. Rossi L, Stevens D, Pierga J-Y, Lerebours F, Reyat F, Robain M, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Survival: A Real-World Population. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132853.
15. Chew HK. Adjuvant therapy for breast cancer. *West J Med*. avr 2001;174(4):284-7.
16. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrada S, et al. Breast carcinoma in elderly women. *Cancer*. 2004;101(6):1302-10.
17. Elledge RM, McGuire WL, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Oncol*. juin 1992;19(3):244-53.
18. Yaghan R, Stanton PD, Robertson KW, Going JJ, Murray GD, McArdle CS. Oestrogen receptor status predicts local recurrence following breast conservation surgery for early breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 1 oct 1998;24(5):424-6.
19. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 5 avr 2000;92(7):550-6.
20. Gal O, Ishai Y, Sulkes A, Shochat T, Yerushalmi R. Early Breast Cancer in the Elderly: Characteristics, Therapy, and Long-Term Outcome. *Oncology*. 2018;94(1):31-8.
21. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in the Elderly. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2003;53(4):227-44.
22. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 9 janv 1987;235(4785):177-82.
23. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 1 nov 2013;31(31):3997-4013.
24. Mrozkowiak A, Olszewski WP, Piaścik A, Olszewski WT. HER2 status in breast cancer determined by IHC and FISH: comparison of the results. *Pol J Pathol*. 2004;55(4):165-71.
25. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells*. 1998;16(6):413-28.
26. Rilke F, Colnaghi MI, Cascinelli N, Andreola S, Baldini MT, Bufalino R, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *Int J Cancer*. 19 août 1991;49(1):44-9.
27. Guo H, Wei B, Zhang H, Liu G, Bu H, Lang Z, et al. [HER2 expression and its prognostic implication in lymph node negative breast carcinoma: a Meta-analysis]. *Zhonghua bing li xue za zhi Chinese journal of pathology*. 1 avr 2005;34:140-6.
28. Ménard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology*. 2001;61 Suppl 2:67-72.
29. Laird-Fick HS, Gardiner JC, Tokala H, Patel P, Wei S, Dimitrov NV. HER2 status in elderly women with breast cancer. *J Geriatr Oncol*. oct 2013;4(4):362-7.

30. Cappellani A, Vita MD, Zanghì A, Cavallaro A, Piccolo G, Majorana M, et al. Prognostic factors in elderly patients with breast cancer. *BMC Surg.* 8 oct 2013;13(2):S2.
31. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, et al. Age-Specific Changes in Intrinsic Breast Cancer Subtypes: A Focus on Older Women. *The Oncologist.* 2014;19(10):1076-83.
32. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 28 avr 2014;106(5).
33. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Triple-negative breast cancer in the elderly: Prognosis and treatment. *Breast J.* nov 2017;23(6):630-7.
34. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of Oncology.* 1 août 2012;23:vi7-12.
35. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate an... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2551477>
36. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Sève-Söderbergh J, Davis BW, Reed R, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* mai 1992;10(5):696-705.
37. Wenger CR, Clark GM. S-phase fraction and breast cancer--a decade of experience. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;51(3):255-65.
38. U W, K H. Care of breast cancer in the elderly woman--what does comprehensive geriatric assessment (CGA) help? *Support Care Cancer.* 2 oct 2003;11(12):769-74.
39. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1 nov 1983;52(9):1551-7.
40. Grumpelt A-M, Ignatov A, Tchaikovski SN, Burger E, Costa S-D, Eggemann H. Tumor characteristics and therapy of elderly patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1 mai 2016;142(5):1109-16.
41. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1 janv 1989;63(1):181-7.
42. Molino A, Giovannini M, Auriemma A, Fiorio E, Mercanti A, Mandarà M, et al. Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management, of elderly women with breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 1 sept 2006;59(3):226-33.
43. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 11 sept 2001;98(19):10869-74.
44. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JGM, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res.* 1 mai 2008;68(9):3108-14.

45. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 20 mai 2009;101(10):736-50.
46. Kruijf EM de, Bastiaannet E, Rubertá F, Craen AJM de, Kuppen PJK, Smit VTHBM, et al. Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular subtypes between young and elderly breast cancer patients. *Molecular Oncology.* 2014;8(5):1014-25.
47. Yang Z-J, Yu Y, Hou X-W, Chi J-R, Ge J, Wang X, et al. The prognostic value of node status in different breast cancer subtypes. *Oncotarget.* 15 déc 2016;8(3):4563-71.
48. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol.* 1989;5(2):102-10.
49. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half. Results of 1978 National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer.* 15 avr 1983;51(8):1333-8.
50. Gal O, Ishai Y, Sulkes A, Shochat T, Yerushalmi R. Early Breast Cancer in the Elderly: Characteristics, Therapy, and Long-Term Outcome. *Oncology.* 2018;94(1):31-8.
51. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 30 déc 2004;351(27):2817-26.
52. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* août 2013;141(1):13-22.
53. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720457>
54. Bastien RRL, Rodríguez-Lescure Á, Ebbert MTW, Prat A, Munárriz B, Rowe L, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics.* 4 oct 2012;5:44.
55. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* août 2011;22(8):1736-47.
56. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200416>
57. Vieira AF, Schmitt F. An Update on Breast Cancer Multigene Prognostic Tests—Emergent Clinical Biomarkers. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 4 sept 2018 [cité 9 mai 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131478/>
58. Kizy S, Altman AM, Marmor S, Denbo JW, Jensen EH, Tuttle TM, et al. 21-gene recurrence score testing in the older population with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(2):322-9.

59. Rm L, Jm S, Tb H, Ca A, Ma B, Pd S. Is Routine Recurrence Score Testing in Patients Older than 70 Years of Age Warranted? An Evaluation of the National Cancer Database After TAILORx. *Ann Surg Oncol*. 24 juill 2019;26(10):3152-8.
60. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 4 févr 2012;379(9814):432-44.
61. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:14-25.
62. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard A-V, Trétarre B, et al. Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(6):461-8.
63. Bouchon JP. 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ? *Rev Prat*. 1984;(34):888-92.
64. Deun PL, Gentric A. Vieillesse réussie. *Médecine thérapeutique*. 1 janv 2007;13(1):3-16.
65. Singh S, Bajorek B. Defining « elderly » in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)*. oct 2014;12(4):489.
66. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115060.
67. Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin Pharm Ther*. avr 2007;32(2):169-75.
68. Pierard L, Barthélémy P, Université de Strasbourg (2009-....), Faculté de médecine. Efficacité et tolérance des anti-angiogéniques oraux en première ligne métastatique du cancer du rein chez les patients de plus de 70 ans : 2016.
69. Cancer registration statistics, England Statistical bulletins - Office for National Statistics [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/previousReleases>
70. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics [Internet]. SEER. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/
71. Cancer survival statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival>
72. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1 oct 1997;80(7):1273-83.
73. Berger NA, Savvides P, Koroukian SM, Kahana EF, Deimling GT, Rose JH, et al. Cancer in the elderly. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2006;117:147-55; discussion 155-156.

74. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol.* 10 juin 2009;27(17):2758-65.
75. Thakkar JP, McCarthy BJ, Villano JL. Age-specific cancer incidence rates that continue to rise through the oldest age groups. *Am J Med Sci.* juill 2014;348(1):65-70.
76. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med.* 30 déc 1999;341(27):2061-7.
77. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol.* 1 oct 2003;21(19):3580-7.
78. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos A-T, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol.* 10 mai 2007;25(14):1858-69.
79. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2005;55(3):241-52.
80. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.* 2000;5(3):224-37.
81. Kim J, Hurria A. Determining Chemotherapy Tolerance in Older Patients With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 1 déc 2013;11(12):1494-502.
82. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer.* 1 nov 2005;104(9):1998-2005.
83. Owusu C, Berger NA. Comprehensive geriatric assessment in the older cancer patient: coming of age in clinical cancer care. *Clin Pract (Lond).* 2014;11(6):749-62.
84. Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. *Lancet Oncol.* oct 2005;6(10):790-7.
85. Shahrokni A, Wu A, Carter J, Lichtman SM. Long Term Toxicity of Cancer Treatment in Older Patients. *Clin Geriatr Med.* févr 2016;32(1):63-80.
86. Visualisation de l'impression de l'article : L'évaluation gériatrique standardisée en dix points - EM | consulte [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/module/displayarticle/article/146497/impression/vue5>
87. Syed BM, Green AR, Paish EC, Soria D, Garibaldi J, Morgan L, et al. Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation with long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Br J Cancer.* 19 mars 2013;108(5):1042-51.
88. Williams SL, Birdsong GG, Cohen C, Siddiqui MT. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptor and HER2 expression in breast carcinomas: comparison of cell block and tissue block preparations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009;2(5):476-80.

89. Skidmore J, Walpole AL, Woodburn J. Effect of some triphenylethylenes on oestradiol binding in vitro to macromolecules from uterus and anterior pituitary. *J Endocrinol.* févr 1972;52(2):289-98.
90. Hurtado A, Holmes KA, Geistlinger TR, Hutcheson IR, Nicholson RI, Brown M, et al. Regulation of ERBB2 by oestrogen receptor-PAX2 determines response to tamoxifen. *Nature.* 4 déc 2008;456(7222):663-6.
91. Brodie AM, Njar VC. Aromatase inhibitors and their application in breast cancer treatment*. *Steroids.* avr 2000;65(4):171-9.
92. Traitement du cancer du sein par les anti-aromatases — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/cancersein/CancGenet/traitement_anti_aromatase
93. Macaskill EJ, Renshaw L, Dixon JM. Neoadjuvant use of hormonal therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Oncologist.* déc 2006;11(10):1081-8.
94. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative « Arimidex » Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 15 mai 2006;106(10):2095-103.
95. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer J-U, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 1 août 2005;23(22):5108-16.
96. Biganzoli L, Licitra S, Claudino W, Pestrin M, Leo AD. Clinical decision making in breast cancer: TAM and aromatase inhibitors for older patients -- a jungle? *Eur J Cancer.* oct 2007;43(15):2270-8.
97. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* nov 2001;12(11):1527-32.
98. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 15 juill 2007;110(2):244-54.
99. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* déc 2012;23(12):3069-74.
100. Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: Cochrane review. *Br J Cancer.* 10 avr 2007;96(7):1025-9.

101. Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thürlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*. 1 nov 2001;92(9):2247-58.
102. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 15 mai 2001;19(10):2596-606.
103. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JGM, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 22 juin 2002;359(9324):2131-9.
104. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 29 déc 2005;353(26):2747-57.
105. Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol*. 20 avr 2008;26(12):1956-64.
106. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 3 oct 2015;386(10001):1341-52.
107. Phillips K-A, Ribí K, Sun Z, Stephens A, Thompson A, Harvey V, et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen for breast cancer in the BIG 1-98 randomized trial. *Breast*. oct 2010;19(5):388-95.
108. Christiansen P, Bjerre K, Ejlersen B, Jensen M-B, Rasmussen BB, Lænkholm A-V, et al. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst*. 21 sept 2011;103(18):1363-72.
109. Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly BM, Fox JA. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol*. août 1999;26(4 Suppl 12):60-70.
110. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10742152>
111. Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature*. 21 mars 2002;416(6878):279-80.
112. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, Marrone BF, Criscitiello C, Bagnardi V, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. févr 2013;39(1):44-50.

113. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 6 oct 2011;365(14):1273-83.
114. Jones SE, Collea R, Paul D, Sedlacek S, Favret AM, Gore I, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. oct 2013;14(11):1121-8.
115. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes AA, Donadio M, Garrone O, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol*. 01 2018;29(12):2328-33.
116. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga J-Y, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2013;14(8):741-8.
117. Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 29 2019;393(10191):2599-612.
118. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 22 janv 2019;321(3):288-300.
119. Tesarova P. Breast cancer in the elderly—Should it be treated differently? *Rep Pract Oncol Radiother*. 15 juill 2012;18(1):26-33.
120. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrada S, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*. 15 sept 2004;101(6):1302-10.
121. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS. Adjuvant Chemotherapy and Survival in Older Women With Hormone Receptor–Negative Breast Cancer: Assessing Outcome in a Population-Based, Observational Cohort. *JCO*. 20 juin 2006;24(18):2757-64.
122. Giordano SH, Duan Z, Kuo Y-F, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 20 juin 2006;24(18):2750-6.
123. Dees EC, O'reilly S, Goodman SN, Sartorius S, Levine MA, Jones RJ, et al. A Prospective Pharmacologic Evaluation of Age-Related Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *Cancer Investigation*. 1 janv 2000;18(6):521-9.
124. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 5 janv 2008;371(9606):29-40.
125. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 14 mai 2005;365(9472):1687-717.
126. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg*. sept 1968;168(3):337-56.

127. Fisher B, Carbone P, Economou SG, Frelick R, Glass A, Lerner H, et al. 1-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. *N Engl J Med*. 16 janv 1975;292(3):117-22.
128. Rivkin SE, Green SJ, Lew D, Costanzi JJ, Athens JW, Osborne CK, et al. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil, vincristine, and prednisone compared with single-agent L-phenylalanine mustard for patients with operable breast carcinoma and positive axillary lymph nodes. *Cancer*. 2003;97(1):21-9.
129. Fisher B, Dignam J, Emir B, Bryant J, DeCillis A, Wolmark N, et al. Tamoxifen and Chemotherapy for Lymph Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 19 nov 1997;89(22):1673-82.
130. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D, et al. Adjuvant Chemotherapy in Older and Younger Women With Lymph Node-Positive Breast Cancer. *JAMA*. 2 mars 2005;293(9):1073-81.
131. Bonadonna G. The chemotherapy of cancer. *Tumori Journal*. 1 nov 1969;55(6):427-427.
132. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol*. juin 2003;14(6):833-42.
133. Christman K, Muss HB, Case LD, Stanley V. Chemotherapy of Metastatic Breast Cancer in the Elderly: The Piedmont Oncology Association Experience. *JAMA*. 1 juill 1992;268(1):57-62.
134. Ibrahim NK, Frye DK, Buzdar AU, Walters RS, Hortobagyi GN. Doxorubicin-Based Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Breast Cancer: Tolerance and Outcome. *Arch Intern Med*. 22 avr 1996;156(8):882-8.
135. De Maio E, Gravina A, Pacilio C, Amabile G, Labonia V, Landi G, et al. Compliance and toxicity of adjuvant CMF in elderly breast cancer patients: a single-center experience. *BMC Cancer*. 24 mars 2005;5:30.
136. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, Dimitrov NV, Brown AM, Wickerham DL, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *JCO*. 1 juin 1990;8(6):1005-18.
137. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy and Tamoxifen Timing in Postmenopausal, Endocrine-Responsive, Node-Positive Breast Cancer. *Lancet*. 19 déc 2009;374(9707):2055-63.
138. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. sept 2001;12(9):1247-54.

139. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. févr 1999;17(2):485-93.
140. Muss HB, Polley M-YC, Berry DA, Liu H, Cirrincione CT, Theodoulou M, et al. Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens Versus Capecitabine in Older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial. *J Clin Oncol*. 10 sept 2019;37(26):2338-48.
141. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. nov 1979;91(5):710-7.
142. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc*. 1 mai 1971;93(9):2325-7.
143. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med*. 13 avr 1995;332(15):1004-14.
144. Lavelle F, Gueritte-Voegelein F, Guenard D. [Taxotere: from yew's needles to clinical practice]. *Bull Cancer*. avr 1993;80(4):326-38.
145. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon J-L, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*. 20 déc 2006;24(36):5664-71.
146. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 oct 2007;(4):CD004421.
147. Ginés J, Sabater E, Martorell C, Grau M, Monroy M, Casado MA. Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Clin Transl Oncol*. juill 2011;13(7):485-98.
148. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. Weekly Paclitaxel in Women Age 65 and Above with Metastatic Breast Cancer*. *Breast Cancer Res Treat*. 1 mai 2002;73(1):85-8.
149. Shulman LN, Berry DA, Cirrincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of Doxorubicin and Cyclophosphamide Versus Single-Agent Paclitaxel As Adjuvant Therapy for Breast Cancer in Women With 0 to 3 Positive Axillary Nodes: CALGB 40101 (Alliance). *JCO*. 16 juin 2014;32(22):2311-7.
150. Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, Gravina A, Iodice G, Labonia V, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann Oncol*. avr 2015;26(4):675-82.
151. Verrill M. Chemotherapy for early-stage breast cancer: a brief history. *Br J Cancer*. sept 2009;101 Suppl 1:S2-5.
152. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 10 mars 2009;27(8):1177-83.

153. Song L, Zhang Y, He J, Wang X, Ma H, Xi W, et al. The side effects of docetaxel with cyclophosphamide as postoperative adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer patients. *Chin -Ger J Clin Oncol.* 1 juill 2011;10(7):391-3.
154. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, Zhang Y, Buchholz TA, Elting LS, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1 juill 2014;32(19):2010-7.
155. Mougalian SS, Long JB, Hall J, Adelson KB, Abu-Khalaf MM, Puztai L, et al. Outcomes of adjuvant ACT vs. TC chemotherapy in older women with breast cancer. *JCO.* 20 mai 2015;33(15_suppl):1009-1009.
156. Loibl S, Jackisch C, Lederer B, Untch M, Paepke S, Kümmel S, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2015;152(2):377-87.
157. von Waldenfels G, Loibl S, Furlanetto J, Machleidt A, Lederer B, Denkert C, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients – a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Oncotarget.* 26 févr 2018;9(20):15168-79.
158. Servent V, Tresch E, Vuagnat P, Bonnetterre J. Abstract P5-14-08: Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for elderly patients (≥ 70 years) with early high-risk breast cancer: A retrospective analysis of 116 patients. *Cancer Res.* 15 févr 2017;77(4 Supplement):P5-14-08-P5-14-08.
159. Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular Basis of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity and Its Prevention. *Molecular Genetics and Metabolism.* 1 sept 2000;71(1):436-44.
160. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 1 janv 1998;27(1):53-68.
161. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* avr 1997;15(4):1544-52.
162. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol.* août 1998;25(4 Suppl 10):72-85.
163. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med.* nov 1978;65(5):823-32.
164. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer.* 15 sept 1987;60(6):1213-8.
165. Postma A, Bink-Boelkens MT, Beaufort-Krol GC, Kengen RA, Elzenga NJ, Schasfoort-van Leeuwen MJ, et al. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. *Med Pediatr Oncol.* avr 1996;26(4):230-7.
166. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer.* août 1973;32(2):302-14.

167. Praga C, Beretta G, Vigo PL, Lenaz GR, Pollini C, Bonadonna G, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep.* mai 1979;63(5):827-34.
168. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, Witkind BG, Virmani R, Gottdiener JS, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol.* avr 1983;51(7):1167-74.
169. Goorin AM, Chauvenet AR, Perez-Atayde AR, Cruz J, McKone R, Lipshultz SE. Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *J Pediatr.* janv 1990;116(1):144-7.
170. Doroshow JH. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res.* févr 1983;43(2):460-72.
171. Geisberg C, Sawyer DB. Mechanisms of Anthracycline Cardiotoxicity and Strategies to Decrease Cardiac Damage. *Curr Hypertens Rep.* déc 2010;12(6):404-10.
172. Singal PK, Pierce GN. Adriamycin stimulates low-affinity Ca²⁺ binding and lipid peroxidation but depresses myocardial function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 1 mars 1986;250(3):H419-25.
173. Jackson JA, Reeves JP, Muntz KH, Kruk D, Prough RA, Willerson JT, et al. Evaluation of free radical effects and catecholamine alterations in adriamycin cardiotoxicity. *Am J Pathol.* oct 1984;117(1):140-53.
174. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother.* juin 2007;8(8):1039-58.
175. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, Schlattner U. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: the critical role of cellular energetics. *J Mol Cell Cardiol.* sept 2006;41(3):389-405.
176. Carvalho FS, Burgeiro A, Garcia R, Moreno AJ, Carvalho RA, Oliveira PJ. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Med Res Rev.* janv 2014;34(1):106-35.
177. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *Journal of the American College of Cardiology.* 19 janv 2010;55(3):213-20.
178. Roul G, Cohen C, Lieber A. Cardiopathie aux anthracyclines. *La Presse Médicale.* 1 juin 2009;38(6):987-94.
179. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J.* févr 1999;13(2):199-212.
180. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *Journal of the American College of Cardiology.* 1 juill 1992;20(1):62-9.

181. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol.* mai 2002;13(5):710-5.
182. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* août 2000;36(2):517-22.
183. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 8 juin 2004;109(22):2749-54.
184. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart.* 1 avr 2008;94(4):525-33.
185. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial Assessment of Doxorubicin Cardiotoxicity with Quantitative Radionuclide Angiocardiology. *New England Journal of Medicine.* 8 févr 1979;300(6):278-83.
186. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 1 juin 2003;97(11):2869-79.
187. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2012;(4):CD006243.
188. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 25 mars 2017;389(10075):1195-205.
189. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Jensen BV, Dombernowsky P. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: Effective and cardiotoxic. *Ann Oncol.* 1 sept 1996;7(7):687-93.
190. Minotti G, Saponiero A, Licata S, Menna P, Calafiore AM, Teodori G, et al. Paclitaxel and docetaxel enhance the metabolism of doxorubicin to toxic species in human myocardium. *Clin Cancer Res.* juin 2001;7(6):1511-5.
191. Salvatorelli E, Menna P, Cascegnà S, Liberi G, Calafiore AM, Gianni L, et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther.* juill 2006;318(1):424-33.
192. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol.* 1 sept 2013;167(5):2306-10.
193. Dulin B, Abraham WT. Pharmacology of carvedilol. *Am J Cardiol.* 6 mai 2004;93(9A):3B-6B.
194. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 5 déc 2006;48(11):2258-62.

195. Jensen BV, Nielsen SL, Skovsgaard T. Treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitor for epirubicin-induced dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 3 févr 1996;347(8997):297-9.
196. Sacco G, Bigioni M, Evangelista S, Goso C, Manzini S, Maggi CA. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur J Pharmacol*. 23 févr 2001;414(1):71-8.
197. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 5 déc 2006;114(23):2474-81.
198. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*. 1 déc 2005;104(11):2492-8.
199. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 11 déc 2012;60(23):2384-90.
200. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 23 août 2011;58(9):988-9.
201. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clin Cancer Res*. sept 2000;6(9):3680-6.
202. Herman E, Ardalan B, Bier C, Waravdekar V, Krop S. Reduction of daunorubicin lethality and myocardial cellular alterations by pretreatment with ICRF-187 in Syrian golden hamsters. *Cancer Treat Rep*. janv 1979;63(1):89-92.
203. Liesse K, Harris J, Chan M, Schmidt ML, Chiu B. Dexrazoxane Significantly Reduces Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Pediatric Solid Tumor Patients - A Systematic Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. août 2018;40(6):417-25.
204. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. avr 1997;15(4):1318-32.
205. Cvetković RS, Scott LJ. Dexrazoxane. *CNS Drugs*. 1 mai 2005;65(7):1005-24.
206. Seif AE, Walker DM, Li Y, Huang Y-SV, Kavcic M, Torp K, et al. Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. avr 2015;62(4):704-9.
207. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 10 févr 2007;25(5):493-500.
208. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 1 janv 2009;27(1):127-45.
209. Ewer MS, Yeh E. *Cancer and the Heart*. PMPH-USA; 2006. 414 p.

210. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either doxorubicin or epirubicin. French Epirubicin Study Group. *J Clin Oncol.* avr 1988;6(4):679-88.
211. Lopez M, Papaldo P, Di Lauro L, Vici P, Carpano S, Conti EM. 5-Fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide (FAC) vs. 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) in metastatic breast cancer. *Oncology.* 1989;46(1):1-5.
212. Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, Cocconi G, Jassem J, Paridaens R, et al. Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer.* juin 1998;77(12):2257-63.
213. Jain KK, Casper ES, Geller NL, Hakes TB, Kaufman RJ, Currie V, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* juin 1985;3(6):818-26.
214. Launchbury AP, Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev.* juill 1993;19(3):197-228.
215. Kaklamani VG, Gradishar WJ. Epirubicin Versus Doxorubicin: Which Is the Anthracycline of Choice for the Treatment of Breast Cancer? *Clinical Breast Cancer.* 1 avr 2003;4:S26-33.
216. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-oncology.* 2012;14(suppl_4):iv45–iv54.
217. Rivera E, Cianfrocca M. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2015;75(4):659–670.
218. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: *Seminars in oncology.* Elsevier; 2006. p. 15–49.
219. Pereira S, Fontes F, Sonin T, Dias T, Fragoso M, Castro-Lopes JM, et al. Neurological complications of breast cancer: A prospective cohort study. *Breast.* oct 2015;24(5):582-7.
220. Hilkens PH, Verweij J, Stoter G, Vecht CJ, van Putten WL, van den Bent MJ. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology.* janv 1996;46(1):104-8.
221. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, Spielmann M, Catimel G, Conte P, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* juin 1996;14(6):1858-67.
222. Valero V, Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Esparza L, Fraschini G, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* déc 1995;13(12):2886-94.
223. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol.* 1 avr 2006;24(10):1633-42.
224. Fukuda Y, Li Y, Segal RA. A Mechanistic Understanding of Axon Degeneration in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Neurosci.* 2017;11:481.

225. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:174.
226. Rugiero F. Les canalopathies de la douleur chez l'homme. *Med Sci (Paris).* 1 déc 2010;26(12):1015-7.
227. Weiss N, Waard MD. Les canaux calciques dépendants du voltage au cœur de la douleur. *Med Sci (Paris).* 1 avr 2006;22(4):396-404.
228. Damann N, Voets T, Nilius B. TRPs in our senses. *Curr Biol.* 23 sept 2008;18(18):R880-889.
229. LaPointe NE, Morfini G, Brady ST, Feinstein SC, Wilson L, Jordan MA. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology.* juill 2013;37:231-9.
230. Himes RH, Kersey RN, Heller-Bettinger I, Samson FE. Action of the vinca alkaloids vincristine, vinblastine, and desacetyl vinblastine amide on microtubules in vitro. *Cancer Res.* oct 1976;36(10):3798-802.
231. Bradley WG, Lassman LP, Pearce GW, Walton JN. The neuromyopathy of vincristine in man. Clinical, electrophysiological and pathological studies. *J Neurol Sci.* févr 1970;10(2):107-31.
232. Canta A, Pozzi E, Carozzi VA. Mitochondrial Dysfunction in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). *Toxics.* 5 juin 2015;3(2):198-223.
233. Shemesh OA, Spira ME. Paclitaxel induces axonal microtubules polar reconfiguration and impaired organelle transport: implications for the pathogenesis of paclitaxel-induced polyneuropathy. *Acta Neuropathol.* févr 2010;119(2):235-48.
234. Shprung T, Gozes I. A novel method for analyzing mitochondrial movement: inhibition by paclitaxel in a pheochromocytoma cell model. *J Mol Neurosci.* mars 2009;37(3):254-62.
235. Flatters SJL, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain.* juin 2006;122(3):245-57.
236. Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol.* déc 2011;232(2):154-61.
237. Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Mitotoxicity and bortezomib-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol.* déc 2012;238(2):225-34.
238. Melli G, Taiana M, Camozzi F, Triolo D, Podini P, Quattrini A, et al. Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy. *Exp Neurol.* déc 2008;214(2):276-84.
239. Evtodienko YV, Teplova VV, Sidash SS, Ichas F, Mazat J-P. Microtubule-active drugs suppress the closure of the permeability transition pore in tumour mitochondria. *FEBS Letters.* 1996;393(1):86-8.

240. Doyle T, Chen Z, Muscoli C, Bryant L, Esposito E, Cuzzocrea S, et al. Targeting the overproduction of peroxynitrite for the prevention and reversal of paclitaxel-induced neuropathic pain. *J Neurosci*. 2 mai 2012;32(18):6149-60.
241. Duggett NA, Griffiths LA, McKenna OE, de Santis V, Yongsanguanchai N, Mokori EB, et al. Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy. *Neuroscience*. 1 oct 2016;333:13-26.
242. Areti A, Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol*. 2014;2:289-95.
243. Stadtman ER, Moskovitz J, Levine RL. Oxidation of methionine residues of proteins: biological consequences. *Antioxid Redox Signal*. oct 2003;5(5):577-82.
244. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J*. 15 août 1984;222(1):1-15.
245. Anderson TD, Davidovich A, Arceo R, Brosnan C, Arezzo J, Schaumburg H. Peripheral neuropathy induced by 2',3'-dideoxycytidine. A rabbit model of 2',3'-dideoxycytidine neurotoxicity. *Lab Invest*. janv 1992;66(1):63-74.
246. Cashman CR, Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. *Neurosci Lett*. 2 juin 2015;596:33-50.
247. Wang X-M, Lehty TJ. Discovering Cytokines as Targets for Chemotherapy-Induced Painful Peripheral Neuropathy. *Cytokine*. juill 2012;59(1):3-9.
248. Boyette-Davis JA, Walters ET, Dougherty PM. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag*. 2015;5(4):285-96.
249. Knott AB, Bossy-Wetzel E. Impairing the mitochondrial fission and fusion balance: a new mechanism of neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci*. déc 2008;1147:283-92.
250. Fehrenbacher JC. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:471-508.
251. Siau C, Bennett GJ. Dysregulation of cellular calcium homeostasis in chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. *Anesth Analg*. mai 2006;102(5):1485-90.
252. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett*. 2 juin 2015;596:90-107.
253. Wang JT, Medress ZA, Barres BA. Axon degeneration: molecular mechanisms of a self-destruction pathway. *J Cell Biol*. 9 janv 2012;196(1):7-18.
254. Cheng S-Y, Wang S-C, Lei M, Wang Z, Xiong K. Regulatory role of calpain in neuronal death. *Neural Regen Res*. mars 2018;13(3):556-62.
255. Kidd JF, Pilkington MF, Schell MJ, Fogarty KE, Skepper JN, Taylor CW, et al. Paclitaxel affects cytosolic calcium signals by opening the mitochondrial permeability transition pore. *J Biol Chem*. 22 févr 2002;277(8):6504-10.
256. Mironov SL, Ivannikov MV, Johansson M. [Ca²⁺]_i signaling between mitochondria and endoplasmic reticulum in neurons is regulated by microtubules. *From mitochondrial*

- permeability transition pore to Ca²⁺-induced Ca²⁺ release. *J Biol Chem.* 7 janv 2005;280(1):715-21.
257. Boehmerle W, Splittgerber U, Lazarus MB, McKenzie KM, Johnston DG, Austin DJ, et al. Paclitaxel induces calcium oscillations via an inositol 1,4,5-trisphosphate receptor and neuronal calcium sensor 1-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 28 nov 2006;103(48):18356-61.
 258. Benbow JH, Mann T, Keeler C, Fan C, Hodsdon ME, Lolis E, et al. Inhibition of paclitaxel-induced decreases in calcium signaling. *J Biol Chem.* 2 nov 2012;287(45):37907-16.
 259. Blachford C, Celić A, Petri ET, Ehrlich BE. Discrete proteolysis of neuronal calcium sensor-1 (NCS-1) by mu-calpain disrupts calcium binding. *Cell Calcium.* oct 2009;46(4):257-62.
 260. Li Y, Adamek P, Zhang H, Tatsui CE, Rhines LD, Mrozkova P, et al. The Cancer Chemotherapeutic Paclitaxel Increases Human and Rodent Sensory Neuron Responses to TRPV1 by Activation of TLR4. *J Neurosci.* 30 sept 2015;35(39):13487-500.
 261. Hara T, Chiba T, Abe K, Makabe A, Ikeno S, Kawakami K, et al. Effect of paclitaxel on transient receptor potential vanilloid 1 in rat dorsal root ganglion. *Pain.* juin 2013;154(6):882-9.
 262. Zhang H, Dougherty PM. Enhanced excitability of primary sensory neurons and altered gene expression of neuronal ion channels in dorsal root ganglion in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Anesthesiology.* juin 2014;120(6):1463-75.
 263. Aromolaran KA, Goldstein PA. Ion channels and neuronal hyperexcitability in chemotherapy-induced peripheral neuropathy; cause and effect? *Mol Pain.* déc 2017;13:1744806917714693.
 264. Li Y, North RY, Rhines LD, Tatsui CE, Rao G, Edwards DD, et al. DRG Voltage-gated Sodium Channel 1.7 is Up-regulated in Paclitaxel-Induced Neuropathy in Rats and in Humans with Neuropathic Pain. *J Neurosci [Internet].* 18 déc 2017 [cité 5 janv 2020]; Disponible sur: <https://www.jneurosci.org/content/early/2017/12/18/JNEUROSCI.0899-17.2017>
 265. Lees JG, Makker PGS, Tonkin RS, Abdulla M, Park SB, Goldstein D, et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *European Journal of Cancer.* 1 mars 2017;73:22-9.
 266. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, André F, Tesniere A, Kroemer G. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest.* juin 2008;118(6):1991-2001.
 267. Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Jonas BM, Sevcik MA, Koewler NJ, Ghilardi JR, et al. Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells. *Exp Neurol.* janv 2007;203(1):42-54.
 268. Liu X-J, Zhang Y, Liu T, Xu Z-Z, Park C-K, Berta T, et al. Nociceptive neurons regulate innate and adaptive immunity and neuropathic pain through MyD88 adapter. *Cell Res.* nov 2014;24(11):1374-7.
 269. Leung L, Cahill CM. TNF-alpha and neuropathic pain--a review. *J Neuroinflammation.* 16 avr 2010;7:27.
 270. Dubový P, Klusáková I, Hradilová Svíženská I. Inflammatory profiling of Schwann cells in contact with growing axons distal to nerve injury. *Biomed Res Int.* 2014;2014:691041.

271. New PZ, Jackson CE, Rinaldi D, Burris H, Barohn RJ. Peripheral neuropathy secondary to docetaxel (Taxotere). *Neurology*. janv 1996;46(1):108-11.
272. Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Forman AD, Newton LK, Raber MN, et al. Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 18 déc 1991;83(24):1797-805.
273. Lorenz E, Hagen B, Himmelmann A, Kjørstad K, Onsrud M, Tingulstad S, et al. A phase II study of biweekly administration of paclitaxel in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 1999;9(5):373-6.
274. Freilich RJ, Balmaceda C, Seidman AD, Rubin M, DeAngelis LM. Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. *Neurology*. juill 1996;47(1):115-8.
275. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Current Review. *Ann Neurol*. juin 2017;81(6):772-81.
276. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol*. 10 avr 2011;29(11):1472-8.
277. Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, Kamal A, et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer*. 15 oct 2012;118(20):5171-8.
278. Ravdin PM, Burris HA, Cook G, Eisenberg P, Kane M, Bierman WA, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *JCO*. 1 déc 1995;13(12):2879-85.
279. Muscle Strength Grading - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436008/>
280. Chen X, Stubblefield MD, Custodio CM, Hudis CA, Seidman AD, DeAngelis LM. Electrophysiological Features of Taxane-Induced Polyneuropathy in Patients With Breast Cancer. *Journal of Clinical Neurophysiology*. avr 2013;30(2):199.
281. Krøigård T, Schrøder HD, Qvortrup C, Eckhoff L, Pfeiffer P, Gaist D, et al. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *Eur J Neurol*. avr 2014;21(4):623-9.
282. Katims JJ, Naviasky EH, Rendell MS, Ng LK, Bleecker ML. Constant current sine wave transcutaneous nerve stimulation for the evaluation of peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil*. avr 1987;68(4):210-3.
283. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
284. Almadrones L, McGuire DB, Walczak JR, Florio CM, Tian C. Psychometric evaluation of two scales assessing functional status and peripheral neuropathy associated with chemotherapy for ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Oncol Nurs Forum*. mai 2004;31(3):615-23.

285. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Piatti M, Rota S, Briani C, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: Comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2007;12(3):210–215.
286. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, et al. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology*. 10 nov 1999;53(8):1660-4.
287. Grammatico S, Cesini L, Petrucci MT. Managing treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Blood Lymphat Cancer*. 2016;6:37-47.
288. Le-Rademacher J, Kanwar R, Seisler D, Pachman DR, Qin R, Abyzov A, et al. Patient-reported (EORTC QLQ-CIPN20) versus physician-reported (CTCAE) quantification of oxaliplatin- and paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy in NCCTG/Alliance clinical trials. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3537-44.
289. Calhoun EA, Welshman EE, Chang C-H, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. déc 2003;13(6):741-8.
290. Driessen CML, de Kleine-Bolt KME, Vingerhoets AJJM, Mols F, Vreugdenhil G. Assessing the impact of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity on the quality of life of cancer patients: the introduction of a new measure. *Support Care Cancer*. avr 2012;20(4):877-81.
291. Cella D, Peterman A, Hudgens S, Webster K, Socinski MA. Measuring the side effects of taxane therapy in oncology: the functional assesment of cancer therapy-taxane (FACT-taxane). *Cancer*. 15 août 2003;98(4):822-31.
292. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer*. déc 2009;17(12):1483-91.
293. Tofthagen C, McMillan S, Kip K. Development and Psychometric Evaluation of the Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool. *Cancer Nursing [Internet]*. août 2011 [cité 19 janv 2020];34(4). Disponible sur: insights.ovid.com
294. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. mars 2005;114(1-2):29-36.
295. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. févr 1997;48(2):332-8.
296. Curcio KR. Instruments for Assessing Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Review of the Literature. *Clin J Oncol Nurs*. avr 2016;20(2):144-51.
297. Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, et al. NCCN Task Force Report: Management of Neuropathy in Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 1 sept 2009;7(Suppl_5):S-1-S-26.

298. Chan Y-N, Jheng Y-W, Wang P-J, Chen C-Y, Lin M-W, Wang Y-J. Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Objective and Subjective Comparison Between Paclitaxel and Docetaxel in Patients With Breast Cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 01 2019;23(5):494-501.
299. Kudlowitz D, Muggia F. Defining risks of taxane neuropathy: insights from randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(17):4570–4577.
300. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(7):872–882.
301. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 17 avr 2008;358(16):1663-71.
302. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized Phase III Trial of Weekly Compared With Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *JCO*. 1 avr 2008;26(10):1642-9.
303. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. févr 2010;36(1):69-74.
304. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, Anderson SJ, Lembersky BC, Atkins JH, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol*. nov 1999;17(11):3403-11.
305. Schneider BP, Zhao F, Wang M, Stearns V, Martino S, Jones V, et al. Neuropathy Is Not Associated With Clinical Outcomes in Patients Receiving Adjuvant Taxane-Containing Therapy for Operable Breast Cancer. *JCO*. 30 juill 2012;30(25):3051-7.
306. Kawakami K, Tunoda T, Takiguchi T, Shibata K, Ohtani T, Kizu J, et al. Factors exacerbating peripheral neuropathy induced by paclitaxel plus carboplatin in non-small cell lung cancer. *Oncol Res*. 2012;20(4):179-85.
307. Ghoreishi Z, Keshavarz S, Asghari Jafarabadi M, Fathifar Z, Goodman KA, Esfahani A. Risk factors for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 5 oct 2018 [cité 30 juin 2019];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6173931/>
308. Molassiotis A, Cheng HL, Leung KT, Li YC, Wong KH, Au JSK, et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav*. 2019;9(6):e01312.
309. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. févr 2013;18(1):132-8.
310. Bandos H, Melnikow J, Rivera DR, Swain SM, Sturtz K, Fehrenbacher L, et al. Long-term Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30. *J Natl Cancer Inst*. 1 févr 2018;110(2).

311. Barginear M, Dueck AC, Allred JB, Bunnell C, Cohen HJ, Freedman RA, et al. Age and the Risk of Paclitaxel-Induced Neuropathy in Women with Early-Stage Breast Cancer (Alliance A151411): Results from 1,881 Patients from Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 40101. *Oncologist*. mai 2019;24(5):617-23.
312. The prevalence, severity and risk factors for chemotherapy induced peripheral neuropathy at 0 and 2 years after the completion of paclitaxel therapy (P2.4-012) | *Neurology* [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P2.4-012
313. Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast Cancer Res Treat*. 1 sept 2016;159(2):327-33.
314. Hershman DL, Till C, Wright JD, Awad D, Ramsey SD, Barlow WE, et al. Comorbidities and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Participants 65 Years or Older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 1 sept 2016;34(25):3014-22.
315. Bhatnagar B, Gilmore S, Goloubeva O, Pelser C, Medeiros M, Chumsri S, et al. Chemotherapy dose reduction due to chemotherapy induced peripheral neuropathy in breast cancer patients receiving chemotherapy in the neoadjuvant or adjuvant settings: a single-center experience. *Springerplus*. 2014;3:366.
316. de la Morena Barrio P, Conesa MÁV, González-Billalabeitia E, Urrego E, García-Garre E, García-Martínez E, et al. Delayed recovery and increased severity of Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with diabetes. *J Natl Compr Canc Netw*. avr 2015;13(4):417-23.
317. Velasco R, Bruna J. Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Toxics*. 28 avr 2015;3(2):152-69.
318. Candelario N, Wongrakpanich S, Morginstin MS. Predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer patients treated with taxanes. *JCO*. 1 oct 2015;33(28_suppl):90-90.
319. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. déc 2014;155(12):2461-70.
320. Schneider BP, Li L, Miller K, Flockhart D, Radovich M, Hancock BA, et al. Genetic associations with taxane-induced neuropathy by a genome-wide association study (GWAS) in E5103. *JCO*. 20 mai 2011;29(15_suppl):1000-1000.
321. Frederiks CN, Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. Genetic polymorphisms and paclitaxel- or docetaxel-induced toxicities: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. déc 2015;41(10):935-50.
322. Hertz DL, Roy S, Motsinger-Reif AA, Drobish A, Clark LS, McLeod HL, et al. CYP2C8*3 increases risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel. *Ann Oncol*. juin 2013;24(6):1472-8.
323. Leskelä S, Jara C, Leandro-García LJ, Martínez A, García-Donas J, Hernando S, et al. Polymorphisms in cytochromes P450 2C8 and 3A5 are associated with paclitaxel neurotoxicity. *Pharmacogenomics J*. avr 2011;11(2):121-9.
324. Graan A-JM de, Elens L, Sprowl JA, Sparreboom A, Friberg LE, Holt B van der, et al. CYP3A4*22 genotype and systemic exposure affect paclitaxel-induced neurotoxicity. *Clinical cancer*

- research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2013;19(12):3316-24.
325. Leandro-García LJ, Leskelä S, Jara C, Gréen H, Åvall-Lundqvist E, Wheeler HE, et al. Regulatory Polymorphisms in β -Tubulin IIa Are Associated with Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *Clin Cancer Res.* 15 août 2012;18(16):4441-8.
 326. Eckhoff L, Feddersen S, Knoop AS, Ewertz M, Bergmann TK. Docetaxel-induced neuropathy: a pharmacogenetic case-control study of 150 women with early-stage breast cancer. *Acta Oncol.* avr 2015;54(4):530-7.
 327. Kroetz DL, Baldwin RM, Owzar K, Jiang C, Zembutsu H, Kubo M, et al. Inherited genetic variation in EPHA5, FGD4, and NRDG1 and paclitaxel (P)-induced peripheral neuropathy (PN): Results from a genome-wide association study (GWAS) in CALGB 40101. *JCO.* 20 mai 2010;28(15_suppl):3021-3021.
 328. DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance - Stratégie thérapeutique des neuropathies périphériques chimio-induites [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02136528>
 329. Kautio A-L, Haanpää M, Leminen A, Kalso E, Kautiainen H, Saarto T. Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Res.* juill 2009;29(7):2601-6.
 330. Shinde SS, Seisler D, Soori G, Atherton PJ, Pachman DR, Lafky J, et al. Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy?--An ACCRU pilot trial. *Support Care Cancer.* févr 2016;24(2):547-53.
 331. Aghili M, Zare M, Mousavi N, Ghalehtaki R, Sotoudeh S, Kalaghchi B, et al. Efficacy of gabapentin for the prevention of paclitaxel induced peripheral neuropathy: A randomized placebo controlled clinical trial. *Breast J.* 2019;25(2):226-31.
 332. Hershman DL, Lacchetti C, Loprinzi CL. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract.* nov 2014;10(6):e421-4.
 333. Shapiro H. Could n-3 polyunsaturated fatty acids reduce pathological pain by direct actions on the nervous system? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* mars 2003;68(3):219-24.
 334. Staff NP, Windebank AJ. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications. *Continuum (Minneap Minn).* oct 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1293-306.
 335. Bove L, Picardo M, Maresca V, Jandolo B, Pace A. A pilot study on the relation between cisplatin neuropathy and vitamin E. *J Exp Clin Cancer Res.* juin 2001;20(2):277-80.
 336. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *J Pain Symptom Manage.* sept 2006;32(3):237-44.
 337. Kottschade LA, Sloan JA, Mazurczak MA, Johnson DB, Murphy BP, Rowland KM, et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Support Care Cancer.* nov 2011;19(11):1769-77.

338. Huang H, He M, Liu L, Huang L. Vitamin E does not decrease the incidence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(3):237-41.
339. Sucheston LE, Zhao H, Yao S, Zirpoli G, Liu S, Barlow WE, et al. Genetic predictors of taxane-induced neurotoxicity in a SWOG phase III intergroup adjuvant breast cancer treatment trial (S0221). *Breast cancer research and treatment*. 2011;130(3):993–1002.
340. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, Djalali M, Golestan B, Ayromlou H, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer*. 15 août 2012;12:355.
341. Bieber LL. Carnitine. *Annu Rev Biochem*. 1988;57:261-83.
342. Jin HW, Flatters SJL, Xiao WH, Mulhern HL, Bennett GJ. Prevention of paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy by acetyl-L-carnitine: effects on axonal mitochondria, sensory nerve fiber terminal arbors, and cutaneous Langerhans cells. *Exp Neurol*. mars 2008;210(1):229-37.
343. Maestri A, De Pasquale Ceratti A, Cundari S, Zanna C, Cortesi E, Crinò L. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Tumori*. avr 2005;91(2):135-8.
344. Bianchi G, Vitali G, Caraceni A, Ravaglia S, Capri G, Cundari S, et al. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *Eur J Cancer*. août 2005;41(12):1746-50.
345. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol*. 10 juill 2013;31(20):2627-33.
346. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ, Mikael NZ, Redmond D, Gadia M, et al. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J Clin Oncol*. mai 1992;10(5):795-803.
347. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens RJ, Tiber CH, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer*. 15 juin 2014;120(12):1890-7.
348. Ciotu CI, Lupuliasa D, Zbârcea CE, NEGRE S. THE EFFECT OF NIMODIPINE ON A RAT MODEL OF PACLITAXEL – INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY IONU. In 2016.
349. Cassidy J, Paul J, Soukop M, Habeshaw T, Reed NS, Parkin D, et al. Clinical trials of nimodipine as a potential neuroprotector in ovarian cancer patients treated with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998;41(2):161-6.
350. Hilpert F, Stähle A, Tomé O, Burges A, Rossner D, Späthe K, et al. Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy--a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Support Care Cancer*. oct 2005;13(10):797-805.

351. Planting AS, Catimel G, de Mulder PH, de Graeff A, Höppener F, Verweij J, et al. Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. EORTC Head and Neck Cooperative Group. *Ann Oncol.* juin 1999;10(6):693-700.
352. Kanat O, Evrensel T, Baran I, Coskun H, Zarifoglu M, Turan OF, et al. Protective effect of amifostine against toxicity of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer: a single center randomized study. *Med Oncol.* 2003;20(3):237-45.
353. De Vos FYFL, Bos AME, Schaapveld M, de Swart C a. M, de Graaf H, van der Zee AGJ, et al. A randomized phase II study of paclitaxel with carboplatin +/- amifostine as first line treatment in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* avr 2005;97(1):60-7.
354. Gearing DP, Gough NM, King JA, Hilton DJ, Nicola NA, Simpson RJ, et al. Molecular cloning and expression of cDNA encoding a murine myeloid leukaemia inhibitory factor (LIF). *EMBO J.* 20 déc 1987;6(13):3995-4002.
355. Hilton DJ. LIF: lots of interesting functions. *Trends in Biochemical Sciences.* 1 févr 1992;17(2):72-6.
356. Davis ID, Kiers L, MacGregor L, Quinn M, Arezzo J, Green M, et al. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Phase II Trial of Recombinant Human Leukemia Inhibitory Factor (rhuLIF, Emfilermin, AM424) to Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Clin Cancer Res.* 1 mars 2005;11(5):1890-8.
357. Schneider JS, Pope A, Simpson K, Taggart J, Smith MG, DiStefano L. Recovery from experimental parkinsonism in primates with GM1 ganglioside treatment. *Science.* 8 mai 1992;256(5058):843-6.
358. Chentanez V, Thanomsridejchai N, Duangmardphon N, Agthong S, Kaewsema A, Huanmanop T, et al. Ganglioside GM1 (porcine) ameliorates paclitaxel-induced neuropathy in rats. *J Med Assoc Thai.* janv 2009;92(1):50-7.
359. Su Y, Huang J, Wang S, Unger JM, Arias-Fuenzalida J, Shi Y, et al. The Effects of Ganglioside-Monosialic Acid in Taxane-induced Peripheral Neurotoxicity in Patients with Breast Cancer: A Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 15 mai 2019;
360. Saito Y, Kobayashi M, Yamada T, Sakakibara-Konishi J, Shinagawa N, Kinoshita I, et al. Efficacy of additional dexamethasone administration for the attenuation of paclitaxel-associated acute pain syndrome. *Support Care Cancer.* janv 2020;28(1):221-7.
361. Kanbayashi Y, Sakaguchi K, Nakatsukasa K, Ouchi Y, Tabuchi Y, Yoshioka T, et al. Predictive factors for taxane acute pain syndrome determined by ordered logistic regression analysis. *Support Care Cancer.* juill 2019;27(7):2673-7.
362. Greenlee H, Hershman DL, Shi Z, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, et al. BMI, Lifestyle Factors and Taxane-Induced Neuropathy in Breast Cancer Patients: The Pathways Study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 28 oct 2016 [cité 26 août 2019];109(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6093415/>
363. Stevinson C, Steed H, Faught W, Tonkin K, Vallance JK, Ladha AB, et al. Physical activity in ovarian cancer survivors: associations with fatigue, sleep, and psychosocial functioning. *Int J Gynecol Cancer.* janv 2009;19(1):73-8.

364. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, et al. Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst.* 01 2018;110(2):141-8.
365. Sundar R, Bandla A, Tan SSH, Liao L-D, Kumarakulasinghe NB, Jeyasekharan AD, et al. Limb Hypothermia for Preventing Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients: A Pilot Study. *Front Oncol.* 2016;6:274.
366. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 3 avr 2013;309(13):1359-67.
367. Nihei S, Sato J, Kashiwaba M, Itabashi T, Kudo K, Takahashi K. [Efficacy and safety of pregabalin for oxaliplatin- and paclitaxel-induced peripheral neuropathy]. *Gan To Kagaku Ryoho.* sept 2013;40(9):1189-93.
368. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer.* 15 juin 2008;112(12):2802-8.
369. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer.* 1 nov 2007;110(9):2110-8.
370. Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, Ryan JL, Kirshner JJ, Flynn PJ, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer.* juill 2014;22(7):1807-14.
371. Li K, Giustini D, Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol.* 2019;26(2):e147-54.
372. Molassiotis A, Suen LKP, Cheng HL, Mok TSK, Lee SCY, Wang CH, et al. A Randomized Assessor-Blinded Wait-List-Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Acupuncture in the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Integr Cancer Ther.* déc 2019;18:1534735419836501.
373. Tonezzer T, Caffaro LAM, Menon KRS, Brandini da Silva FC, Moran de Brito CM, Sarri AJ, et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms (CIPN): a preliminary case-control study. *J Phys Ther Sci.* avr 2017;29(4):685-92.
374. Speck RM, Sammel MD, Farrar JT, Hennessy S, Mao JJ, Stineman MG, et al. Impact of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy on Treatment Delivery in Nonmetastatic Breast Cancer. *JOP.* 1 sept 2013;9(5):e234-40.
375. Eckhoff L, Knoop A, Jensen MB, Ewertz M. Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. *Eur J Cancer.* févr 2015;51(3):292-300.
376. Osmani K, Vignes S, Aissi M, Wade F, Milani P, Lévy BI, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis: a 1-to 13-year evaluation. *Journal of neurology.* 2012;259(9):1936–1943.

377. Kandula T, Farrar MA, Cohn RJ, Mizrahi D, Carey K, Johnston K, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Long-term Survivors of Childhood Cancer: Clinical, Neurophysiological, Functional, and Patient-Reported Outcomes. *JAMA Neurol.* 1 août 2018;75(8):980-8.
378. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletex C, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol.* 2017;8:86.
379. Kuroi K, Shimozuma K. Neurotoxicity of taxanes: symptoms and quality of life assessment. *Breast Cancer.* 2004;11(1):92-9.
380. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* déc 2012;20(12):3355-64.
381. Rivera DR, Ganz PA, Weyrich MS, Bandos H, Melnikow J. Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst.* 1 févr 2018;110(2).
382. Yardley DA. Taxanes in the elderly patient with metastatic breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 3 sept 2015;7:293-301.
383. Greenlee H, Hershman DL, Shi Z, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, et al. Body mass index, lifestyle factors, and taxane-induced neuropathy in women with breast cancer: The Pathways study. *JCO.* 20 mai 2016;34(15_suppl):10002-10002.
384. Pike CT, Birnbaum HG, Muehlenbein CE, Pohl GM, Natale RB. Healthcare Costs and Workloss Burden of Patients with Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Breast, Ovarian, Head and Neck, and Non-small Cell Lung Cancer. *Chemother Res Pract [Internet].* 2012 [cité 29 juin 2019];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312207/>
385. Mehta HB, Mehta V, Girman CJ, Adhikari D, Johnson ML. Regression coefficient-based scoring system should be used to assign weights to the risk index. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1 nov 2016;79:22-8.
386. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med.* 30 mai 2004;23(10):1631-60.
387. Winters-Stone KM, Horak F, Jacobs PG, Trubowitz P, Dieckmann NF, Stoyles S, et al. Falls, Functioning, and Disability Among Women With Persistent Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *J Clin Oncol.* 10 août 2017;35(23):2604-12.
388. Kolb NA, Smith AG, Singleton JR, Beck SL, Stoddard GJ, Brown S, et al. The Association of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Symptoms and the Risk of Falling. *JAMA Neurol.* 01 2016;73(7):860-6.
389. Reyes-Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A, Shete S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J Pain.* nov 2009;10(11):1146-50.
390. Gupta R, Bhaskar A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *BJA Educ.* 1 avr 2016;16(4):115-9.

391. Hershman DL, Weimer LH, Wang A, Kranwinkel G, Brafman L, Fuentes D, et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2011;125(3):767-74.
392. Elias AD. Triple-negative breast cancer: a short review. *Am J Clin Oncol.* déc 2010;33(6):637-45.
393. Engel RH, Kaklamani VG. HER2-positive breast cancer: current and future treatment strategies. *Drugs.* 2007;67(9):1329-41.
394. Clarke CA, Keegan THM, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, et al. Age-Specific Incidence of Breast Cancer Subtypes: Understanding the Black–White Crossover. *J Natl Cancer Inst.* 18 juill 2012;104(14):1094-101.
395. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Current Status and Progress. *Gynecol Oncol.* janv 2016;140(1):176-83.
396. Pourzand A, Fakhree MBA, Hashemzadeh S, Halimi M, Daryani A. Hormone Receptor Status in Breast Cancer and its Relation to Age and Other Prognostic Factors. *Breast Cancer (Auckl).* 18 mai 2011;5:87-92.
397. Verdú E, Ceballos D, Vilches JJ, Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst.* déc 2000;5(4):191-208.
398. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Till C, Greenlee H, Minasian LM, et al. Two-Year Trends of Taxane-Induced Neuropathy in Women Enrolled in a Randomized Trial of Acetyl-L-Carnitine (SWOG S0715). *J Natl Cancer Inst.* 01 2018;110(6):669-76.
399. Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G, Caruso D, Crippa D, Garcia-Segura LM, et al. Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: A multimodal analysis. *Neuroscience.* 23 févr 2007;144(4):1293-304.
400. Roglio I, Bianchi R, Camozzi F, Carozzi V, Cervellini I, Crippa D, et al. Docetaxel-induced peripheral neuropathy: protective effects of dihydroprogesterone and progesterone in an experimental model. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2009;14(1):36-44.
401. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2012;73(3):348-62.
402. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA. The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* août 2015;30(8):1193-203.
403. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol.* janv 2002;249(1):9-17.
404. Amptoulach S, Tsavaris N. Neurotoxicity Caused by the Treatment with Platinum Analogues [Internet]. *Chemotherapy Research and Practice.* 2011 [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/cherp/2011/843019/>
405. Kanat O, Ertas H, Caner B. Platinum-induced neurotoxicity: A review of possible mechanisms. *World J Clin Oncol.* 10 août 2017;8(4):329-35.

406. Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, Donehower RC. Neurotoxicity of Taxol. *J Natl Cancer Inst Monographs*. 1993;(15):107-15.
407. Volkova M, Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev*. nov 2011;7(4):214-20.
408. Brain EGC, Mertens C, Girre V, Rousseau F, Blot E, Abadie S, et al. Impact of liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy on autonomy in women over 70 with hormone-receptor-negative breast carcinoma: A French Geriatric Oncology Group (GERICO) phase II multicentre trial. *Crit Rev Oncol Hematol*. oct 2011;80(1):160-70.

8. Attestation sur l'honneur

Université
de Strasbourg



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 : FRIST Prénom : Lucie

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

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

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

J'atteste sur l'honneur

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

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

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

Signature originale :

A STRASBOURG, le 15/08/2020

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

Persistent taxane-induced neuropathy in elderly patients treated for early-stage breast cancer

Purpose: Breast cancer is the most common cancer among women. Early breast cancer treatments involve taxanes which are often responsible for acute peripheral neuropathy. The persistence of taxane-induced peripheral neuropathy (TIPN) is scarcely described among elderly women.

Methods: A monocenter historical cohort study including all women over 65 years of age treated between 2001 and 2016 with a taxane-based chemotherapy for an early breast cancer was carried out at the Paul Strauss Regional Comprehensive Cancer Center. All cases included were followed-up for at least two years, deaths from causes unrelated to TIPN were excluded. We report on the frequency and risk factors and establish a prognostic score of persistent Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade 2 and 3 TIPN.

Results: Among the 302 included patients, 21% and 9%, developed persistent TIPN of grade 2 and 3 respectively. Two patients died from complications of grade 3 TIPN. Risk factors of persistent grade 2 and higher neuropathy included age ($p<0.0001$), body mass index ($p<0.0001$), and diabetes ($p=0.0093$). Persistent TIPN was more frequent with paclitaxel than docetaxel (OR=5.43; $p<0.0001$). Patients presenting all four major risk factors had a 97.2% probability of developing long-term symptoms against 1.2% for patients showing no risk factor. We therefore identified 3 prognostic groups.

Conclusion: TIPN is a frequent and sometimes severe persistent side-effect of breast cancer treatment among elderly women with a major impact on health-related quality of life. Chemotherapy regimens without taxane could therefore be a valid option in elderly patients with neurotoxicity risk factors.

Rubrique de classement : Oncologie Médicale

Mots-clés : cancer du sein, neuropathie périphérique, neurotoxicité, score pronostique, taxanes

Président : Professeur Jean-Emmanuel KURTZ

Assesseurs : Professeur Georges KALTENBACH, Professeur Thierry PETIT, Docteur Ionut Daniel TIMBOLSCHI, Professeur Michel VELTEN

Adresse de l'auteur : 9 rue Perle – 67300 SCHILTIGHEIM