



**HAL**  
open science

# Chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein chez le sujet âgé : "Profil d'utilisation et impact sur la survie globale "

Axel Berthelot

## ► To cite this version:

Axel Berthelot. Chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein chez le sujet âgé : "Profil d'utilisation et impact sur la survie globale ". Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02921846

**HAL Id: dumas-02921846**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02921846>**

Submitted on 25 Aug 2020

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

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



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein chez le sujet âgé :**

**"Profil d'utilisation et impact sur la survie globale "**

**THÈSE ARTICLE**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 11 Février 2020**

**Par Monsieur Axel BERTHELOT**

**Né le 21 août 1990 à Marseille 02eme (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

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

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur GONCALVES Anthony</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur HOUVENAEGHEL Gilles</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur BERTUCCI François</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur ROUSSEAU Frédérique</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Docteur TASSY Louis</b>	<b>Assesseur</b>





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein chez le sujet âgé :**

**"Profil d'utilisation et impact sur la survie globale "**

**THÈSE ARTICLE**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 11 Février 2020**

**Par Monsieur Axel BERTHELOT**

**Né le 21 août 1990 à Marseille 02eme (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

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

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur GONCALVES Anthony</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur HOUVENAEGHEL Gilles</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur BERTUCCI François</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur ROUSSEAU Frédérique</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Docteur TASSY Louis</b>	<b>Assesseur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI

Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

### Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

### Asseseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

### Chargés de mission :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

### Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 01/01/2019

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J. WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C. GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)



**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

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

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)  
Sir G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

**PROFESSEURS EMERITE**

<b>2008</b>		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
<b>2009</b>		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
<b>2010</b>		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
<b>2011</b>		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
<b>2012</b>		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
<b>2013</b>		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
<b>2014</b>		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
<b>2015</b>		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

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

**2017**

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

**2018**

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

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

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

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

---

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

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

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

#### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

#### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

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

<b>ANATOMIE 4201</b>	<b>ANTHROPOLOGIE 20</b>
<p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)</p> <p>GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) <i>LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité</i></p> <p>THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)</p>	<p>ADALIAN Pascal (PR)</p> <p>DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) VERNA Emeline (MCF)</p>
<b>ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203</b>	<b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501</b>
<p>CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)</p> <p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU-PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)</p>	<p>CHARREL Rémi (PU-PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)</p> <p>AHERFI Sarah (MCU-PH) <i>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)</p> <p>CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section ) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p>
<b>ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801</b>	<b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401</b>
<p>ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)</p> <p>GUIDON Catherine (MCU-PH)</p>	<p>BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)</p> <p>BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMNOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p>
<b>ANGLAIS 11</b>	<b>BIOLOGIE CELLULAIRE 4403</b>
<p>BRANDENBURGER Chantal (PRCE)</p>	<p>ROLL Patrice (PU-PH)</p> <p>GASTALDI Marquerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONACCI Annie (MCU-PH)</p>
<b>BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405</b>	
<p>METZLER/GUILLEMMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH)</p>	
<b>BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301</b>	<b>CARDIOLOGIE 5102</b>
<p>GUEDJ Eric (PU-PH) GUYE Maxime (PU-PH) <i>MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre</i> TAIEB David (PU-PH)</p> <p>BELIN Pascal (PR) (69ème section) RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)</p> <p>CAMMILLERI Serge (MCU-PH) VION-DURY Jean (MCU-PH)</p> <p>BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69ème section)</p>	<p>AVIERINOS Jean-François (PU-PH) BONELLO Laurent (PU-PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)</p>
<b>BIostatistiques, Informatique Médicale ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604</b>	<b>CHIRURGIE DIGESTIVE 5202</b>
<p><i>CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre</i> GAUDART Jean (PU-PH) GIORGI Roch (PU-PH)</p> <p>CHAUDET Hervé (MCU-PH) DUFOR Jean-Charles (MCU-PH) GIUSIANO Bernard (MCU-PH) MANCINI Julien (MCU-PH)</p> <p>ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)</p>	<p>BERDAH Stéphane (PU-PH) HARDWIGSEN Jean (PU-PH) SIELEZNEFF Igor (PU-PH)</p> <p>BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)</p>
	<b>CHIRURGIE GENERALE 5302</b>
	<p>DELPERO Jean-Robert (PU-PH) MOUTARDIER Vincent (PU-PH) SEBAG Frédéric (PU-PH) TURRINI Olivier (PU-PH)</p> <p>BEGE Thierry (MCU-PH) BIRNBAUM David (MCU-PH)</p>

<b>CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002</b>	GUERIN Carole (MCU PH)
ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU-PH) <i>PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité</i> ROCHWERGER Richard (PU-PH) TROPIANO Patrick (PU-PH)  OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)	<b>CHIRURGIE INFANTILE 5402</b>  GUYS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERRROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) FAURE Alice (MCU PH) PESENTI Sébastien (MCU-PH)
<b>CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702</b>	<b>CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503</b>
BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH) DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony (PU-PH) HOUVENAGHEL Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH) SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH)  SABATIER Renaud (MCU-PH) TABOURET Emeline (MCU-PH)	CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH)  FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)
<b>CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103</b>	<b>CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004</b>
COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH)  FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)	CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH)  BERTRAND Baptiste (MCU-PH) HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)
<b>CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104</b>	<b>GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201</b>
ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) BOUFI Mourad (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)	BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD Jean-Paul (PU-PH) <i>BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre</i> DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH) GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH) GRANDVAL Philippe (PU-PH) GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH) SEITZ Jean-François (PU-PH) VITTON Véronique (PU-PH)  GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)
<b>HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202</b>	<b>GENETIQUE 4704</b>
LEPIDI Hubert (PU-PH)  <i>ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité</i> PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)	BEROUD Christophe (PU-PH) KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)  NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)
<b>DERMATOLOGIE - VENERELOGIE 5003</b>	
BERBIS Philippe (PU-PH) GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH) GROB Jean-Jacques (PU-PH) RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)	
<b>DUSI</b>	
COLSON Sébastien (MCF)	
<b>ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404</b>	
BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH) CUNY Thomas (MCU PH)	<b>GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403</b>
<b>EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601</b>	
AUQUIER Pascal (PU-PH) BOYER Laurent (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) <i>SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre</i> THIRION Xavier (PU-PH)  BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH) RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)  MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)	AGOSTINI Aubert (PU-PH) BOUBLI Léon (PU-PH) BRETTELLE Florence (PU-PH) CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH) COURBIERE Blandine (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH)



IMMUNOLOGIE 4703	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701
<p>KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH)</p> <p>FERON François (PR) (69ème section)</p> <p>BOUCAUT Joseph (MCU-PH) CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH) DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH) DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH) ROBERT Philippe (MCU-PH) VELY Frédéric (MCU-PH)</p> <p>BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)</p>	<p>BLAISE Didier (PU-PH) COSTELLO Régis (PU-PH) CHIARONI Jacques (PU-PH) GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH) MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH) VEY Norbert (PU-PH)</p> <p>DEVILLIER Raynier (MCU PH) GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH) SUCHON Pierre (MCU-PH)</p> <p>POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)</p>
MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603
<p>BROUQUI Philippe (PU-PH) LAGIER Jean-Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH)</p> <p>MILLION Matthieu (MCU-PH)</p>	<p>BARTOLI Christophe (PU-PH) LEONETTI Georges (PU-PH) PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)</p> <p>TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)</p> <p>BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)</p>
MEDECINE D'URGENCE 4805	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905
<p>KERBAUL François (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH)</p>	<p>BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)</p>
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602
<p>BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) <i>FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre</i> GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)</p> <p>EBBO Mikael (MCU-PH)</p> <p>GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)</p> <p>ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)</p> <p>BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)</p>	<p>LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)</p> <p>BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH) SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)</p>
NUTRITION 4404	NEPHROLOGIE 5203
<p>DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH)</p> <p><i>ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité</i> BELIARD Sophie (MCU-PH)</p> <p>MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)</p>	<p><i>BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre</i> BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY Stéphanne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-PH) JOURDE CHICHE Noémie (PU PH) MOAL Valérie (PU-PH)</p> <p>DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH)</p> <p>CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)</p>
ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
<p>CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)</p>	<p>ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)</p>

<b>OPHTALMOLOGIE 5502</b>	<b>PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904</b>
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i>	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
<b>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501</b>	<b>PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803</b>
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) <i>Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) <i>Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
<b>PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502</b>	<b>PHILOSOPHIE 17</b>
RANQUE Stéphane (PU-PH)  CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  MATHIEU Marion (MAST)
<b>PEDIATRIE 5401</b>	<b>PHYSIOLOGIE 4402</b>
ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)  COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)  BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) ( <i>disponibilité</i> ) DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH)  RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)
<b>PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903</b>	
BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)	
<b>PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16</b>	
AGHABABIAN Valérie (PR)	
<b>RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302</b>	<b>PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101</b>
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOTRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)	ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) CHARPIN Denis (PU-PH) <i>Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU-PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)  MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)
<b>REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802</b>	<b>THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804</b>
GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH)  HRAIECH Sami (MCU-PH)	AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH)  DAUMAS Aurélie (MCU-PH)
<b>RHUMATOLOGIE 5001</b>	<b>UROLOGIE 5204</b>
GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)	BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)

## Remerciements

A mon jury,

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse Madame Rousseau Frédérique, oncologue médicale et chef de l'unité d'onco-gériatrie de l'institut Paoli Calmettes.

Merci de m'avoir encadré tout au long de cette thèse et d'avoir partagé avec moi vos brillantes intuitions. Je vous remercie également pour votre gentillesse, votre disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements que vous m'avez prodigués.

Je remercie Monsieur Gonçalves Anthony, Professeur d'oncologie médicale à l'université de médecine de Marseille et directeur du département d'oncologie médicale à l'institut Paoli Calmette pour la confiance que vous m'avez accordé pour mener à bien ce projet et de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci également pour la qualité de votre enseignement, pour l'encadrement dont j'ai bénéficié tout au long de mon troisième cycle universitaire, cette thèse en est l'accomplissement.

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur Houvenaeghel Gilles, Professeur de chirurgie gynécologique à l'université d'Aix-Marseille et chef du département de chirurgie gynécologique de l'institut Paoli Calmettes.

Vous êtes à l'origine de ce projet de thèse, merci de nous avoir permis d'utiliser votre précieuse base de données pour répondre à la question posée.

J'exprime ma gratitude à Monsieur Bertucci François, Professeur d'oncologie médicale à l'université de médecine de Marseille et praticien du centre de lutte contre le cancer à l'institut Paoli Calmettes d'avoir accepté avec plaisir de participer à mon jury de thèse.

Merci de partager avec nous votre expertise clinique et scientifique dans le domaine du cancer du sein.

Tous mes remerciements à Monsieur Tassy Louis, oncologue médicale à l'institut Paoli Calmettes spécialisé en onco-gériatrie.

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury et de m'avoir transmis ton bon sens clinique lors de mon passage en oncologie médicale 3.

A mon co-interne, le Docteur Alexandre De Nonneville pour son investissement majeur dans la partie méthodologique et statistique de cette thèse et son expertise dans la rédaction scientifique.

Je tiens également à remercier ma famille :

A mon père, tu as toujours cru en moi et tu m'as donné les moyens d'arriver à mes ambitions, merci de m'avoir ouvert la voie.

A ma mère, ce parcours professionnel n'aurait pas été possible sans les valeurs d'abnégation et de persévérance que tu m'as inculquées.

A ma tante Chantal, tu as toujours été à mes côtés. Merci pour tout ton soutien indéfectible depuis mon enfance, je n'aurais jamais fait tout ce parcours sans toi. Je t'exprime toute ma reconnaissance.

A ma grand-mère Isabelle, tu nous as quittés en cette dernière année de mon internat. Tu as toujours cru en moi et j'espère que de la hauteur des cieux, tu es fière de moi. Partout où j'irai je t'emmènerai dans mon cœur.

A mon grand-père, Henry, j'espère que toi aussi tu es fier de moi. Depuis quelques mois tu n'es plus seul au paradis, les vacances sont finies. Merci pour les valeurs que tu m'as transmises, tu seras à jamais vivant dans ma mémoire.

A ma sœur Sophie, mon beau-frère Sacha, et ma nièce Charlotte, vous êtes un modèle de bonheur familiale, je n'ai plus qu'à prendre exemple sur vous.

A ma chérie Camille, quelle chance que nos destins se soient croisés. Merci du bonheur que tu me transmets au quotidien, ton soutien a été majeur dans la rédaction de cette thèse. Je t'aime de tout mon cœur.

A la coloc' de Camille, je veux dire Léna, Émilie, Adélaïde, et Anaïs. Merci de m'avoir initié aux jeux de société et de m'avoir hébergé en tant qu'éclopé.

A mes amis du groupe « Los colleguos », nous sommes toujours aussi soudés depuis la deuxième année de médecine, cela fait déjà dix ans de rire et de bonne humeur.

Docteur Zabern, tu as beau être un éminent rythmologue tu seras toujours pour moi, le chérubin nu du bungalow de Puget sur Argens. Docteur Azilazian, un brillant médecin généraliste avec d'autres attributs : A choisir « danseur d'Ararat » ou « taureau arménien ». Bennedjai modèle de réussite en ophtalmologie et futur PDG au CAC 40. Carbonnel sûrement l'un des meilleurs chirurgiens de sa génération. Docteur Pelletier devenu brillant orthopédiste même si on se souvient qu'il n'y a pas longtemps, tu ne savais pas faire cuire des pâtes. Docteur Benichou modèle de travail et d'abnégation, pour une consultation prenez rendez-vous à l'avance, il est souvent à l'étranger. Docteur Panefieu, tu es un exemple pour « les colleguos », nous n'avons plus qu'à t'imiter pour élever nos enfants et gérer notre patrimoine. Thomas, un modèle de gentillesse, toujours bienveillant, on te suivrait partout les yeux fermés. Bergassoli, pas un moment passé sans un éclat de rire, je crois qu'on est réglés sur la même longueur d'onde.

Aux femmes chéries des colleguos ; Maëliiss, Hilla, Lola et le petit Antoine futur joueur de l'olympique de Marseille, Alexiane, Manon. C'est bien sûr toujours un plaisir de partager une soirée avec vous.

A mes amis de la « Dream team de Marseille » : Aude merci pour ta gentillesse et bienveillance, tu es la papesse du « mindfulness », Sophie G un modèle dans le travail et toujours la meilleure

pour s'amuser, Sophie D j'espère que tu te régales dans les îles, Julie et son chéri Luc, le couple parfait, Gabrielle la spécialiste de la phytothérapie, Sarah spécialiste de l'anesthésie et du champagne et Camille la spécialiste du coca cola. Toujours de grands moments passés avec vous.

A mes amis de Grimaud : Maxime, nous avons beau ne pas nous voir pendant plusieurs mois, c'est toujours comme si nous nous étions quittés la veille.

Priscillien, tu es un des plus gros travailleur et entrepreneur que je connaisse, je te souhaite tout le bonheur pour toi et ta grande famille.

A tous mes co-internes d'oncologie, qui représentent une grande et belle famille. C'est chose rare de voir des promotions d'internes aussi soudés.

Clin d'œil particulier à tous ceux qui ont dû essuyer mon humour incertain tout un semestre : Joséphine, Lorène, Elsa, Emilien, Etienne, Elsa, Camille, Yassine, etc...

Enfin, à tout le personnel médical et paramédical des différents services d'oncologie dans lesquels j'ai pu passer, ils exercent de la plus belle des manières avec courage, passion et humanité ce métier hautement difficile.

## Plan

<b>Introduction.....</b>	<b>2</b>
<b>Matériel et Méthodes .....</b>	<b>4</b>
Conception de l'étude et base de données.....	4
Analyses statistiques.....	5
<b>Résultats .....</b>	<b>6</b>
Caractéristiques de la population.....	6
Facteurs associés à la prescription d'une chimiothérapie adjuvante.....	8
En fonction du statut RH/Grade.....	8
En fonction des sous types tumoraux.....	8
Analyse de la survie .....	10
Analyse univariée de la survie globale .....	10
Analyse univariée de la survie sans récurrence .....	10
Analyse univariée de la survie sans métastases.....	10
.....	12
Analyse multivariée selon le modèle de Cox de la survie globale.....	14
Analyse multivariée selon le modèle de Cox de la Survie sans récurrence .....	14
Analyse multivariée selon le modèle de Cox de la survie sans métastases .....	14
Scores de propension.....	18
Analyse univariée de la survie globale après score de propension.....	20
<b>Discussion.....</b>	<b>22</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>24</b>
<b>Références.....</b>	<b>25</b>

## Introduction

Le cancer du sein est le cancer de la femme le plus fréquent en France en 2019. On estime à 58 459 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme en France en 2018, avec 12 146 décès estimés en 2018. Il constitue la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer pour les femmes. Son incidence augmente avec l'âge et un tiers des cas de cancer du sein concerne des patientes âgées de plus de 65 ans<sup>1</sup>.

Entre 1990 et 2018, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme a presque doublé passant de 30 000 à 58 400 cas annuels (+95 %). Cette hausse est attribuable pour moitié à l'augmentation et au vieillissement de la population (respectivement +26 % et +21 %)². Les tendances par âge montrent une augmentation moyenne du nombre de cancer du sein d'environ +1 % par an entre 1990 et 2018, pour l'ensemble des âges, excepté pour les femmes de 70 ans pour lesquelles cette augmentation est plus forte (+1,9 %)².

La diminution du taux de mortalité lié au cancer du sein est la conséquence de progrès thérapeutiques majeurs (hormonothérapie, taxanes, thérapie ciblée anti HER2) associés à une augmentation de la proportion de cancers diagnostiqués à un stade précoce, notamment grâce au dépistage organisé<sup>3,4,5</sup>. Cependant ce bénéfice en mortalité apparaît moins évident chez la patiente âgée et 60% des décès en lien avec le cancer du sein surviennent chez la femme âgée de 65 ans et plus<sup>2</sup>.

En 2070, la France devrait compter 22 millions de personnes de 65 ans et plus, contre 13 millions aujourd'hui<sup>6</sup>. Dans ce contexte de vieillissement de la population<sup>7</sup>, la prise en charge du cancer du sein de la femme âgée apparaît donc comme un enjeu de santé majeur.

Selon les recommandations internationales une patiente est considérée comme âgée après l'âge de 70 ans<sup>8,9</sup>. Une des particularités de la population âgée, en particulier atteinte de cancer du sein est son hétérogénéité<sup>10</sup>.

Dans cette population la proportion de cancer localement avancé et de cancer avec métastases synchrones est supérieure à ce qui est décrit dans la population générale<sup>11</sup>.

Ceci peut s'expliquer par le fait que le dépistage organisé systématique ne bénéficie pas en France aux patientes de plus de 74 ans<sup>12</sup>.

D'un point de vue histologique, les caractéristiques tumorales du cancer du sein de la patiente âgée diffèrent de celles de la patiente jeune.

Les patientes âgées ont en effet plus fréquemment des tumeurs de bas grade, un envahissement ganglionnaire moins fréquent, des récepteurs hormonaux (RH) plus fréquemment positifs que les patientes plus jeunes<sup>13</sup>.

Le taux de carcinome lobulaire infiltrant augmente avec l'âge même si le carcinome canalaire infiltrant reste l'histologie dominante<sup>14</sup>.

Dans les cancers localisés, on observe un taux de survie globale après chirurgie première inférieur chez la femme âgée par rapport aux patientes plus jeunes<sup>15,16</sup>.

Ceci peut s'expliquer par le fait que le taux de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein localisé chez ces patientes est plus faible que chez les femmes plus jeunes<sup>17,18</sup>.

Selon les recommandations internationales une chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les cancers du sein localisés, ou localement avancés à haut risque de rechute, avec des récepteurs hormonaux négatifs ou une surexpression des récepteurs HER2<sup>19,20</sup>.

Les dernières recommandations de la conférence de St Gallen 2017 ne retiennent pas d'âge limite pour la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante, celle –ci doit dépendre de l'état de

santé de la patiente, du risque de récurrence, des bénéfices attendus du traitement adjuvant ainsi que des préférences de la patiente <sup>20</sup>.

Parmi les causes pour lesquelles les patientes dites « âgées » ne bénéficient pas de chimiothérapie, les comorbidités associées pouvant réduire la tolérance et l'observance du traitement viennent au premier plan <sup>21,22,23</sup>. Ceci explique le fait que les praticiens ont hésité à traiter ces patientes de façon aussi agressive qu'ils le faisaient pour les patientes plus jeunes. Longtemps, la décision thérapeutique a reposé sur les désirs de la patiente et de son entourage, ainsi que sur la seule impression clinique de l'oncologue <sup>24</sup>.

En effet, il existe peu d'essais cliniques spécifiques aux patientes de plus de 65 ans <sup>25</sup> en situation adjuvante et de ce fait, les recommandations actuellement proposées, sont des extrapolations d'études réalisées dans la population générale incluant une faible proportion de patientes âgées <sup>26</sup>. Ces patientes, sont en général sélectionnées et peu représentatives de la population des patientes âgées, vues en pratique clinique.

L'étude de *Muss et al* en 2009 a cependant clairement démontré un avantage en survie chez les patientes de plus de 65 ans ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante au prix cependant d'une toxicité majorée <sup>27</sup>. Par ailleurs, plusieurs études rétrospectives nationales mettent en évidence un bénéfice en survie globale d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein localisé chez la femme de plus de 65 ans <sup>28,29,30,31,32,33</sup>.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandation précise sur le type de chimiothérapie adjuvante à utiliser dans la prise en charge du cancer du sein localisé de la patiente âgée. Le protocole classique et ancien CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5-Fluorouracile) est plus toxique chez les personnes âgées notamment en raison de l'élimination rénale du Méthotrexate <sup>34</sup>. Il existe un avantage en termes de survie globale pour les chimiothérapies à base d'anthracyclines chez les patientes post-ménopausées en cas d'envahissement ganglionnaire <sup>35</sup>.

La difficulté chez la personne âgée tient au fait qu'il faille juger a priori du bénéfice et des risques de la chimiothérapie adjuvante <sup>36</sup>.

Plusieurs études ont en effet mis en évidence un taux et une sévérité plus importants des effets secondaires chez la femme âgée <sup>37</sup>. L'utilisation du Docetaxel en situation adjuvante, est associée chez les plus de 70 ans à une majoration de l'ensemble des toxicités observées et à une détérioration de la qualité de vie par rapport à une poly-chimiothérapie de type CMF<sup>38</sup>. On observe chez les patientes de plus de 70 ans une majoration de l'hémo-toxicité et de ses complications (neutropénie chimio-induite et complications infectieuses secondaires) associée à une majoration accrue des morbidités qui en découlent. Les taux de syndromes myélodysplasiques et de syndromes myéloprolifératifs chimio-induit semblent aussi majorés chez la personne âgée <sup>39</sup>. Les risques d'insuffisance rénale aiguë <sup>40</sup>, de neuropathies périphériques <sup>41</sup> et de troubles musculo-squelettiques sont eux aussi plus fréquents dans cette tranche d'âge <sup>42</sup>.

La cardio-toxicité des anthracyclines est clairement plus fréquente après 70 ans avec une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque, de cardiomyopathie et de troubles du rythme chez ces patientes <sup>43</sup>.

L'utilisation du Trastuzumab en adjuvant chez les patientes âgées dont la tumeur surexprime HER2, semble aussi associée à une augmentation de la cardio-toxicité <sup>44,45,46</sup>.

Enfin on peut observer après chimiothérapie adjuvante une majoration des troubles cognitifs <sup>47,48,49,50</sup>.

L'ensemble de ces toxicités peut impacter significativement et de façon parfois irréversible à



la fois l'autonomie et la qualité de vie des patientes.

L'étude de *Quinten et al* observe néanmoins une disparition des effets secondaires et une récupération de la qualité de vie, rapidement et de manière complète après la fin de la chimiothérapie adjuvante chez le sujet âgé <sup>51</sup>.

Pour éclairer le bénéfice en survie globale de la chimiothérapie adjuvante chez les patientes âgées de plus de 65 ans et déterminer les facteurs associés à sa prescription, nous avons repris les données de 6550 patientes de plus de 65 ans, opérées pour un carcinome mammaire localisé dont 1492 ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Les données de ces patientes ont été extraites d'une base de données prospective concernant 23134 patientes opérées d'un carcinome mammaire localisé entre 1990 et 2014 dans 18 centres académiques français.

A partir de ces données collectées de manière prospective entre 1990 et 2019, nous avons réalisé une analyse observationnelle. Cette analyse a été menée en deux parties.

Dans un premier temps, il a été réalisé une étude des critères cliniques et anatomopathologiques associés à la prescription d'une chimiothérapie adjuvante chez les patientes âgées de plus de 65 ans.

Dans un second temps, il a été réalisé une analyse de survie comparant pendant la même période les patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante par rapport aux patientes n'ayant pas bénéficié d'une telle chimiothérapie.

## Matériel et Méthodes

### Conception de l'étude et base de données

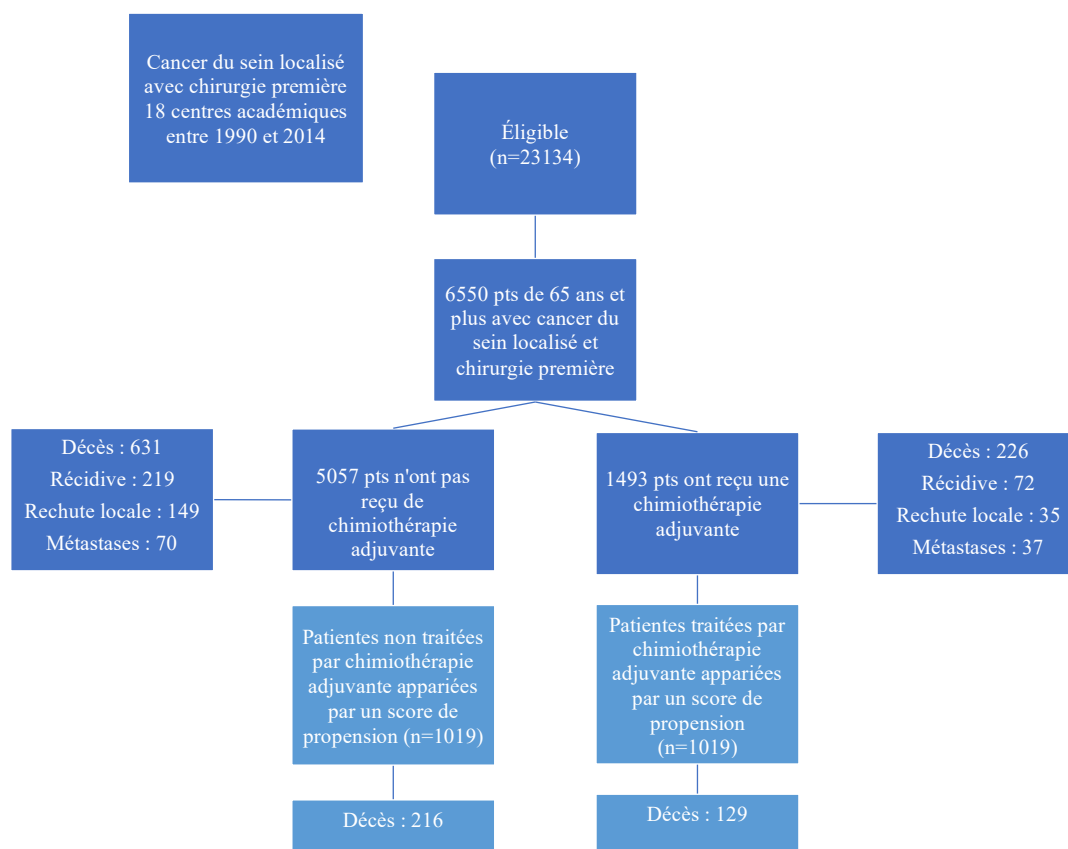
Nous avons effectué un recueil rétrospectif de tous les dossiers médicaux des patientes diagnostiquées pour un cancer du sein, admissibles à une biopsie du ganglion sentinelle entre décembre 1994 et janvier 2014 au sein de 18 centres de référence français. La dernière mise à jour concernant les données de la cohorte remonte au 20 mars 2019. Les patientes étaient retenues si elles avaient un cancer du sein invasif T0, T1 ou T2  $\leq 3$  cm, avec ganglions lymphatiques axillaires non palpables cliniquement, n'avaient pas reçu de traitement néo adjuvant et avaient eu une évaluation du statut ganglionnaire par biopsie du ganglion sentinelle ou curage axillaire. À partir de cette cohorte représentant 23134 patientes, nous avons sélectionné les patientes âgées de 65 ans ou plus (**Figure 1**), et avons analysé les paramètres suivants : l'âge, la date du diagnostic, la date de décès ou de dernière nouvelle, la date de la réalisation du ganglion sentinelle, la date de récurrence et le type de récurrence, les caractéristiques tumorales avec le type histologique, l'envahissement lymphovasculaire sur la base de l'examen de lames colorées à l'hématoxyline – éosine, la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade selon Scarff Bloom Richardson (SBR), l'expression des récepteurs hormonaux : RE et ou RP avec un seuil de positivité de 10%, le statut HER2 (déterminé selon les directives françaises <sup>52, 53</sup> par immunohistochimie  $\pm$  hybridation fluorescente in situ), l'information sur le type de traitement adjuvant dont ont bénéficié les patientes (chimiothérapie +/- Trastuzumab, hormonothérapie, radiothérapie).

Les traitements adjuvants n'étaient pas standardisés selon les centres mais conformes aux normes européennes et recommandations de l'époque.

Des mises à jour régulières de cette base de données ont été effectuées par les différents centres académiques pour actualiser l'état de santé des patientes.

Les données concernant la rechute et le statut vital des patientes ont été collectées et mises à jour de manière annuelle.

**Figure 1.** Diagramme des patientes incluses dans l'analyse



## Analyses statistiques

Les variables catégorielles ont été présentées en fréquence et pourcentage, les variables continues en médiane et valeur extrême (minimum-maximum). Les variables qualitatives ont été comparées avec des tests de  $\chi^2$ . Le niveau de signification statistique a été fixé à  $\alpha = 0,05$ . Une analyse par régression logistique binaire a été réalisée en vue d'identifier les facteurs associés à la prescription d'une chimiothérapie adjuvante chez ces patientes.

Le critère principal de jugement était la survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de chirurgie et le décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères de jugement secondaire étaient la survie sans récurrence, définie comme le délai entre la date de chirurgie et la rechute (locale ou métastatique) ou le décès quelle qu'en soit la cause, et la survie sans métastase, définie comme le délai entre la date de chirurgie et la rechute métastatique ou le décès quelle qu'en soit la cause.

La survie globale, la survie sans récurrence et la survie sans métastases ont été évaluées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test du log Rank.

La survie globale, la survie sans récurrence et la survie sans métastases ont été estimées par analyses multivariées réalisées à l'aide d'un modèle de Cox incluant les critères classiquement utilisés pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante, soit l'âge ; le type

histologique ; le grade tumoral ; la taille tumorale ; l'invasion lympho-vasculaire ; le statut ganglionnaire ; la présence ou non de récepteurs hormonaux et la prescription concomitante ou non d'une hormonothérapie adjuvante.

Un score de propension à recevoir une chimiothérapie a été estimé à partir d'une régression logistique incluant les 6550 patientes de plus de 65ans. L'appariement de chaque sujet traité à un sujet non traité, ayant un score de propension identique ou proche, aboutit à la constitution de deux groupes de sujets ayant des caractéristiques comparables et entre lesquels le critère de jugement peut être comparé. L'objectif étant d'essayer de lisser les différences entre les groupes traité et témoin à défaut d'une randomisation des patientes dans chaque groupe.

Ainsi, les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ont alors été appariées selon ce score, aux patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie en utilisant un appariement par voisin le plus proche sans option de remplacement<sup>54 55</sup>. L'impact de la chimiothérapie sur la survie globale de cette population appariée a été estimée par le test du Log-Rank, stratifié par paires, et aussi sur l'échantillon original à l'aide d'une régression de Cox, incluant le score de propension comme une co-variable continue de l'utilisation de chimiothérapie<sup>56</sup>.

Les p value étaient bilatérales et la valeur seuil de significativité retenue était <0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels SPSS version 24 et R version 3.2.4. Nous avons suivi les recommandations de la déclaration du STROBE (renforcement du rapport des études observationnelles en épidémiologie)<sup>57</sup>.

Une autorisation d'utilisation de la base de données a été demandée et acceptée auprès du comité d'orientation stratégique de l'institut Paoli-Calmettes en 2016.

## Résultats

### Caractéristiques de la population

A partir des 23 134 patientes de la base de données a été extraite une cohorte de 6 550 patientes âgées de 65 ans et plus (**Figure 1**).

Les caractéristiques de ces patientes sont décrites dans le **tableau 1**.

La majorité des patientes a été incluse dans la cohorte sur une période allant de 2000 à 2009. Dans cette cohorte, 1 493 patientes (23%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante après chirurgie première et 5 057 patientes (77%) n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante.

Les patientes du groupe traité par chimiothérapie avaient significativement plus de critères de mauvais pronostic que les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante : un grade histo-pronostic élevé (38% vs 10% SBR grade 3  $p<0.0001$ ), une grande taille tumorale (59% vs 24%  $\geq 20\text{mm}$   $p<0.0001$ ), une invasion lympho-vasculaire (35% vs 16% LVI+  $p<0.0001$ ), l'absence de récepteurs hormonaux (23% vs 9% RH-  $p<0.0001$ ), une surexpression de HER2 (13% vs 3% HER2+  $p<0.0001$ ), une atteinte ganglionnaire plus élevée (50% vs 11% pN1  $p<0.0001$ ) et une chirurgie première de type mastectomie (32% vs 15%  $p<0.0001$ ) (**Tableau 1**).

Les patientes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante étaient significativement plus représentées dans les sous types tumoraux suivant : Triple négatif (17% vs 5%  $p<0.0001$ ), Luminal B - RH+ HER2- G3 - (19% vs 7%  $p<0.0001$ ), Luminal B - RH+ HER2 + tout grade confondu - (9% vs 2%  $p<0.0001$ ) et HER2+ RH- (7%vs 1%  $p<0.0001$ ).

Tableau 1. Caractéristiques des patientes

Caractéristiques	Total (n =6550)		Sans chimiothérapie adjuvante (n = 5057)		Avec chimiothérapie adjuvante (n = 1493)		p-value (Khi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	n	%	
<b>Age (ans)</b>							
< 80	5850	89%	4408	87%	1442	97%	P<0.001
≥ 80	700	11%	649	13%	51	3%	
<b>Histologie</b>							0,001768
Canalaire	4995	76%	3820	76%	1175	79%	
Lobulaire	1003	15%	778	15%	225	15%	
Autre	552	8%	459	9%	93	6%	
<b>Grade SBR</b>							P<0.001
1	2240	34%	1990	39%	250	17%	
2	3136	48%	2475	49%	661	44%	
3	1061	16%	488	10%	573	38%	
Inconnu	113	2%	104	2%	9	1%	
<b>Taille tumorale</b>							P<0.001
< 20mm	4386	68%	3779	76%	607	41%	
≥ 20mm	2086	32%	1209	24%	877	59%	
<b>LVI</b>							P<0.001
Positive	1162	20%	679	16%	483	35%	
Négative	4511	80%	3626	84%	885	65%	
<b>Récepteurs hormonaux</b>							P<0.001
Positif	5761	88%	4615	91%	1146	77%	
Négatif	789	12%	442	9%	347	23%	
<b>Surexpression HER2</b>							p<0.001
Positif	281	5%	109	3%	172	13%	
Négatif	4150	73%	3207	74%	943	71%	
Inconnu	1236	22%	1031	24%	205	16%	
<b>Statut ganglionnaire</b>							P<0.001
pN0	4603	71%	4036	81%	567	38%	
pN0 (i+)	155	2%	122	2%	33	2%	
pN1 (mi)	398	6%	260	5%	138	9%	
PN1	1287	20%	549	11%	738	50%	
<b>Type de chirurgie</b>							p<0.001
Tumorectomie	5168	79%	4161	82%	1007	67%	
Mastectomie	1225	19%	751	15%	474	32%	
Inconnu	157	2%	145	3%	12	1%	
<b>RH/Grade</b>							p<0.001
RH+ Grade 1	2142	33%	1902	38%	240	16%	
RH+ Grade 2	2844	44%	2271	46%	573	39%	
RH+ Grade 3	694	11%	368	7%	326	22%	
RH-	789	12%	442	9%	347	23%	
<b>Sous types Tumoraux</b>							p<0.001
Lum A G1	1147	32%	1000	38%	147	16%	
Lum A G2	1519	43%	1230	47%	289	32%	
<b>Lum B RH+, HER2- G3</b>	363	10%	190	7%	173	19%	

<b>Lum B RH+ HER2+ tout grade confondu</b>	140	4%	59	2%	81	9%	
<b>Triple négatifs</b>	286	8%	129	5%	157	17%	
<b>Her2+ RH-</b>	84	2%	24	1%	60	7%	
<b>Radiothérapie</b>							p<0.001
<b>Non</b>	581	9%	487	10%	94	6%	
<b>Oui</b>	5633	86%	4253	84%	1380	93%	
<b>Non précisé</b>	336	5%	317	6%	19	1%	

## Facteurs associés à la prescription d'une chimiothérapie adjuvante

Une étude des facteurs associés à la prescription d'une chimiothérapie adjuvante a été réalisée (**Tableau 2**).

### En fonction du statut RH/Grade

Après régression logistique binaire ajustée en fonction des statuts RH/Grade, les critères de mauvais pronostic tels qu'une taille tumorale  $\geq 20$ mm (OR=3,21 IC95% [2,73 ;3,78]  $p<0.0001$ ), une atteinte ganglionnaire élevée pN1 (mi) (OR=4,12 IC95% [3,16 ;5,35]  $p<0.0001$ ) et pN1 (OR=7,67 IC95% [6,38 ;9,22]  $p<0.0001$ ), un grade tumorale élevé RH+/Grade 2 (OR=1,48 IC95% [1,21 ;1,81]  $p<0.0001$ ), RH+/Grade 3 (OR=4,76 IC95% [3,68 ;6,15]  $p<0.0001$ ) et l'absence de récepteurs hormonaux (OR=19,42 IC95% [12,64 ;29,85]  $p<0.0001$ ) étaient significativement associés à la prescription d'une chimiothérapie adjuvante.

La prescription d'une hormonothérapie adjuvante était également significativement associée à la prescription d'une chimiothérapie (OR=2,99 IC95% [2,05 ;4,35]  $p<0.0001$ ).

Un âge supérieur à 80 ans était significativement non associé à la prescription d'une chimiothérapie adjuvante (OR=0,09 IC95% [0,07 ;0,12]  $p<0.0001$ ).

### En fonction des sous types tumoraux

Après régression logistique binaire ajusté en fonction des sous types tumoraux les critères de mauvais pronostic tels que la taille tumorale  $>20$ mm (OR=4,18 IC95% [3,35 ;5,21]  $p<0.0001$ ), une atteinte ganglionnaire élevée pN1 (mi) (OR=3,98 IC95% [2,71 ;5,85]  $p<0.0001$ ) et pN1 (OR=8,74 IC95% [6,79 ; 11,24]  $p<0.0001$ ), le sous type tumoral triple négatif (OR=33,92 IC95% [18,27 ; 63]  $p<0.0001$ ), le sous type luminal B RH+, HER2- G3 (OR=3,65 IC95% [2,57 ; 5,18]  $p<0.0001$ ), le sous type luminal B RH+,HER2+, tout grade confondu (OR=10,42 IC95% [6,43 ; 16,89]  $p<0.0001$ ), et le sous type tumoral HER 2+ RH- (OR=46,34 IC95% [20,39 ; 105,35]  $p<0.0001$ ) étaient significativement associés à la prescription d'une chimiothérapie adjuvante.

La prescription d'une hormonothérapie adjuvante était également significativement associée avec la prescription d'une chimiothérapie (OR=3,56 IC95% [2,11 ;6,01]  $p<0.0001$ ).

Un âge supérieur à 80 ans était significativement non associé avec la prescription d'une chimiothérapie adjuvante (OR=0,07 IC95% [0,04 ;0,10]  $p<0.0001$ ).

**Tableau 2.** Facteurs associées à la prescription de chimiothérapie après analyse en régression logistique

Caractéristiques		Ajusté pour RH/Grade				Ajusté pour le sous type tumoral			
		OR	IC 95%		p-value	OR	IC 95%		p-value
			Inf.	Sup			Inf.	Sup	
<b>Age</b>	≥ 80 vs. < 80 ans	0,09	0,07	0,13	p<0.0001	0,07	0,04	0,10	p<0.0001
<b>Histologie</b>	Canalaire	1				1			
	Lobulaire	0,89	0,71	1,10	0,27822	1,09	0,82	1,45	0,5547
	Autres	0,71	0,52	0,96	0,02634	0,54	0,35	0,84	0,0065
<b>LVI</b>	Oui vs Non	1,14	0,95	1,37	0,16701	1,51	1,16	1,96	0,0020
<b>Taille tumorale ≥ 20mm</b>	Oui vs Non	3,21	2,73	3,78	p<0.0001	4,18	3,35	5,21	p<0.0001
<b>Statut ganglionnaire</b>	pN0	1							
	pN0(i+)	1,37	0,88	2,14	0,16446	1,72	0,95	3,12	0,0711
	pN1mi	4,12	3,16	5,35	p<0.0001	3,98	2,71	5,85	p<0.0001
	pN1 Macro	7,67	6,38	9,22	p<0.0001	8,74	6,79	11,24	p<0.0001
<b>Hormonothérapie</b>	Oui vs Non	2,99	2,05	4,35	p<0.0001	3,56	2,11	6,01	p<0.0001
<b>RH/ Grade SBR</b>	RH+ Grade 1	1							
	RH+ Grade 2	1,48	1,21	1,81	0,00013				
	RH+ Grade 3	4,76	3,68	6,15	p<0.0001				
	RH-	19,42	12,64	29,85	p<0.0001				
<b>Sous type tumoral</b>	Lum A G1					1			
	Lum A G2					1,06	0,81	1,39	0,6728
	Triple négatifs					33,92	18,27	63,00	p<0.0001
	Lum B RH+, HER2-G3					3,65	2,57	5,18	p<0.0001
	Lum RH+, HER2+, tout grade					10,42	6,43	16,89	p<0.0001
	HER2+ RH-					46,34	20,39	105,35	p<0.0001

## Analyse de la survie

### Analyse univariée de la survie globale

En analyse univariée, à la date de mars 2019, la médiane de survie globale dans l'ensemble de la cohorte était de 178,9 mois IC95% [167,07 ; 190,82].

La médiane de survie globale était de 183 mois IC95% [160,7 ; 205,2] dans le groupe des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante et de 176 mois IC95% [162,74 ; 189,255] dans le groupe des patientes non traitées par chimiothérapie adjuvante (**Tableau 3**).

L'estimation du taux de survie globale à 5 ans était de 87% dans le groupe chimiothérapie adjuvante vs 91 % dans le groupe sans chimiothérapie ( $p=0.024$ ) **Figure 2**.

### Analyse univariée de la survie sans récurrence

En analyse univariée, à la date de mars 2019, la médiane de survie sans récurrence dans l'ensemble de la cohorte était de 151 mois IC95% [142,89 ; 160,45].

La médiane de survie sans récurrence était de 183 mois IC95% [153,9 ; 212,09] dans le groupe des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante et de 147 mois IC95% [139,55 ; 155,201] dans le groupe des patientes non traitées par chimiothérapie adjuvante (**Tableau 4**).

L'estimation du taux de survie sans récurrence à 5 ans était de 81 % dans le groupe chimiothérapie adjuvante vs 86% dans le groupe sans chimiothérapie ( $p=0.004$ ) (**Figure 3**).

### Analyse univariée de la survie sans métastases

En analyse univariée, à la date de mars 2019, la médiane de survie sans métastases dans l'ensemble de la cohorte était de 175 mois IC95% [161,8 ; 189,6].

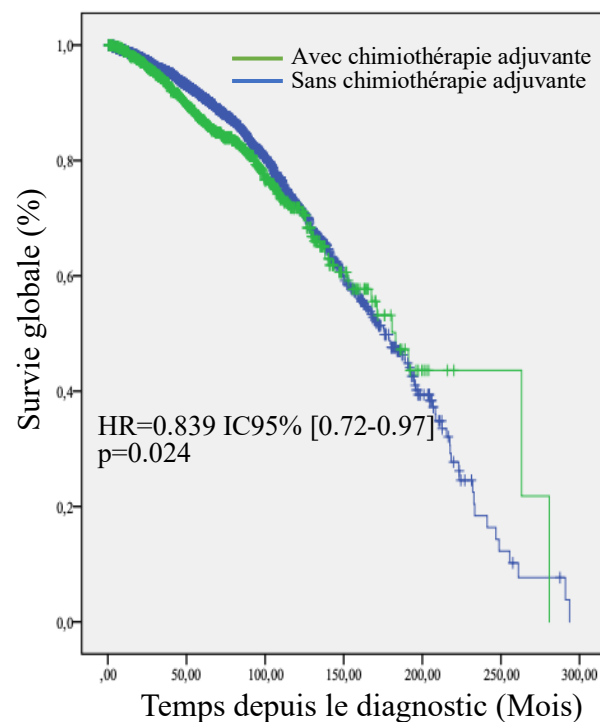
La médiane de survie sans métastases était de 183 mois IC95% [162,3 ; 203,65] dans le groupe des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante et de 171 mois IC95% [154,57 ; 189,69] dans le groupe des patientes non traitées par chimiothérapie adjuvante (**Tableau 5**).

L'estimation du taux de survie sans métastases à 5 ans était de 83 % dans le groupe chimiothérapie adjuvante vs 88% dans le groupe sans chimiothérapie ( $p<0.001$ ) (**Figure 4**).

**Tableau 3.** Nombre de décès depuis le diagnostic chez les patientes traitées et non traitées

	n	Décès	Censuré	
			n	%
Avec chimiothérapie adjuvante	1491	226	1265	84,8%
Sans chimiothérapie adjuvante	4986	627	4359	87,4%
<b>Total</b>	<b>6477</b>	<b>853</b>	<b>5624</b>	<b>86,8%</b>
<b>Patientes avec données manquante pour l'analyse</b>	<b>73</b>			
	Estimation de la médiane de survie globale (mois)	% d'erreur	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne Inférieur	Borne supérieur
Avec chimiothérapie adjuvante	183,000	11,336	160,782	205,218
Sans chimiothérapie adjuvante	176,000	6,763	162,745	189,255
<b>Total</b>	<b>178,951</b>	<b>6,057</b>	<b>167,078</b>	<b>190,824</b>

**Figure 2.** Estimation de la survie globale après analyse univariée

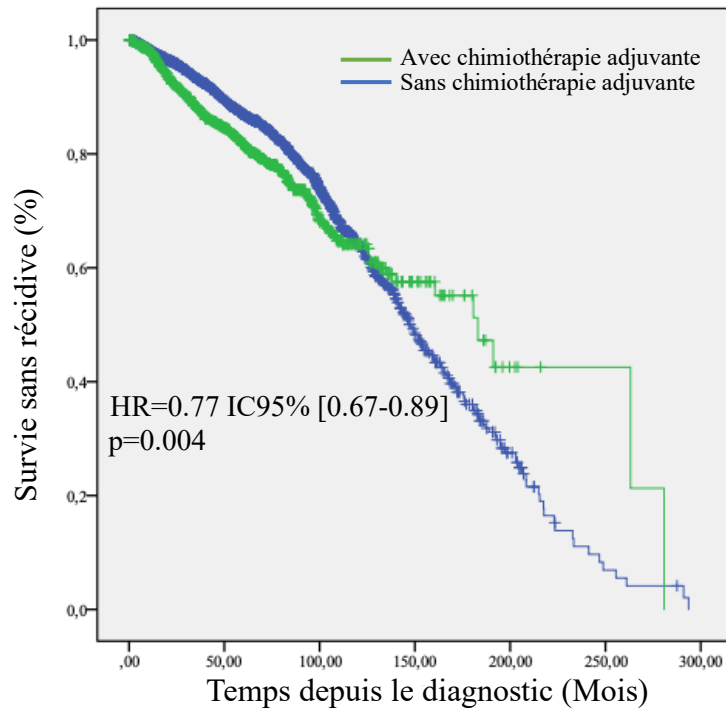




**Tableau 4.** Nombre de décès ou récurrences depuis le diagnostic chez les patientes traitées et non traitées

	n	Décès ou récurrence	Censuré	
			n	%
Avec chimiothérapie adjuvante	1490	297	1193	80,1%
Sans chimiothérapie adjuvante	4974	832	4142	83,3%
<b>Total</b>	<b>6464</b>	<b>1129</b>	<b>5335</b>	<b>82,5%</b>
<b>Patientes avec données manquantes pour l'analyse</b>	<b>86</b>			
	Estimation de la médiane de survie sans récurrence (mois)	% d'erreur	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne Inférieur	Borne supérieur
Avec chimiothérapie adjuvante	183,000	14,845	153,904	212,096
Sans chimiothérapie adjuvante	147,377	3,992	139,553	155,201
<b>Total</b>	<b>151,672</b>	<b>4,479</b>	<b>142,893</b>	<b>160,451</b>

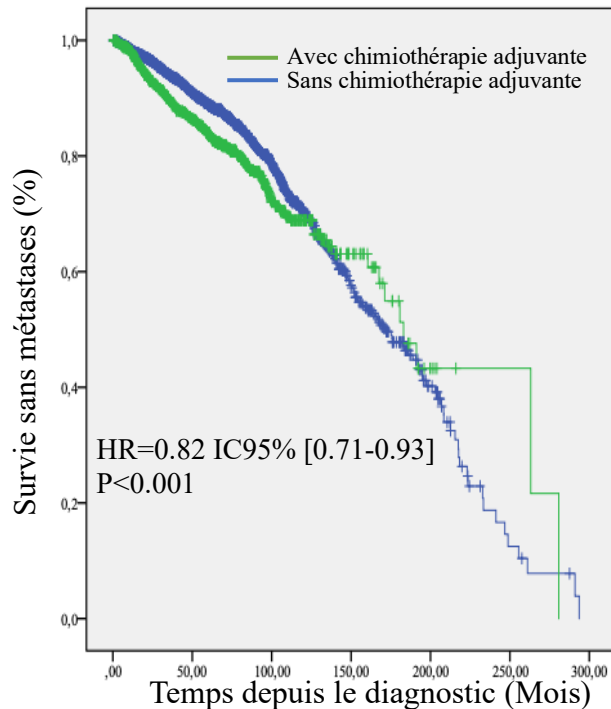
**Figure 3.** Estimation de la survie sans récurrence après analyse univariée



**Tableau 5.** Nombre de décès ou métastases depuis le diagnostic chez les patientes traitées et non traitées

	n	Décès ou métastases	Censuré	
			n	%
Avec chimiothérapie adjuvante	1486	261	1225	82,4%
Sans chimiothérapie adjuvante	4949	687	4262	86,1%
<b>Total</b>	6435	948	5487	85,3%
Patientes avec données manquante pour l'analyse	115			
	Estimation de la médiane de survie sans métastases (mois)	% d'erreur	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne Inférieur	Borne supérieur
Avec chimiothérapie adjuvante	183,000	10,540	162,342	203,658
Sans chimiothérapie adjuvante	171,869	8,822	154,578	189,160
<b>Total</b>	175,770	7,102	161,850	189,691

**Figure 4.** Estimation de la survie sans métastases après analyse univariée



### Analyse multivariée selon le modèle de Cox de la survie globale

Si en analyse univariée, on n'observe pas dans notre étude de bénéfice statistiquement significatif en survie globale de la chimiothérapie adjuvante, voire même un taux de survie sans récurrence à 5 ans significativement inférieure dans le bras avec chimiothérapie adjuvante, ce bénéfice ressort en analyse multivariée qui prend en compte l'ensemble des critères de mauvais pronostic connus.

Après analyse multivariée selon le modèle de Cox (**Tableau 6**) incluant l'âge, l'histologie, l'invasion lympho-vasculaire, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'hormonothérapie adjuvante, l'expression des récepteurs hormonaux et le grade tumoral, la chimiothérapie adjuvante améliorerait significativement la survie globale dans l'analyse ajustée pour RH/Grade (HR 0.71, IC95% [0.58-0.86],  $p < 0.001$ ) (**Figure 5**) et dans l'analyse ajustée pour le sous type tumoral (HR 0.70, IC95% [0.52-0.93],  $p < 0.001$ ).

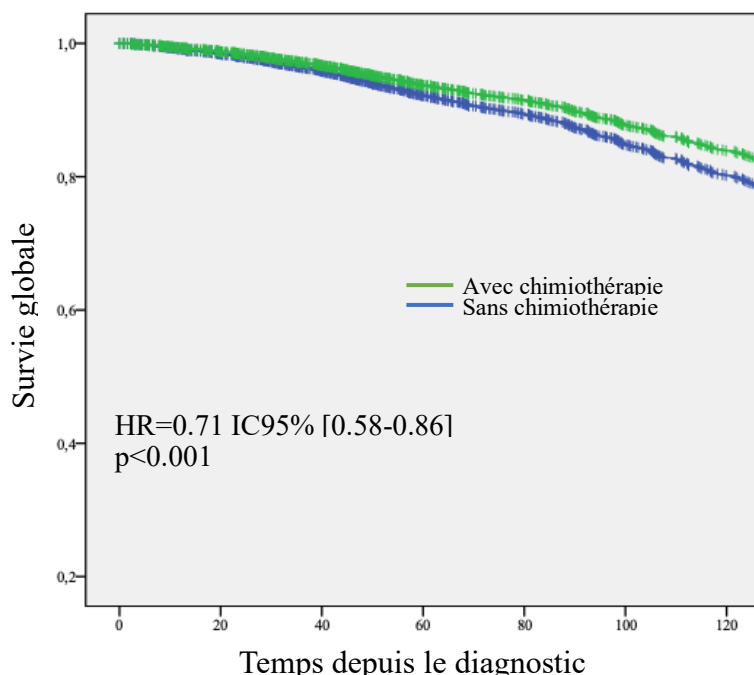
### Analyse multivariée selon le modèle de Cox de la Survie sans récurrence

Après analyse multivariée selon le modèle de Cox (**Tableau 7**) incluant l'âge, l'histologie, l'invasion lympho-vasculaire, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'hormonothérapie adjuvante, l'expression des récepteurs hormonaux et le grade tumoral, la chimiothérapie adjuvante améliorerait significativement la survie sans récurrence dans l'analyse ajustée pour RH/Grade (HR 0.750, IC95% [0.632-0.890],  $p = 0.001$ ) (**Figure 6**).

### Analyse multivariée selon le modèle de Cox de la survie sans métastases

Après analyse multivariée selon le modèle de Cox (**Tableau 8**) incluant l'âge, l'histologie, l'invasion lympho-vasculaire, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'hormonothérapie adjuvante, l'expression des récepteurs hormonaux et le grade tumoral, la chimiothérapie adjuvante améliorerait la survie sans métastases dans l'analyse ajustée pour RH/Grade (HR 0.671, IC95% 0.509-0.886,  $p < 0.005$ ) (**Figure 7**).

**Figure 5.** Estimation de la survie globale après analyse multivariée selon le modèle de Cox dans l'analyse ajusté pour RH/Grade.



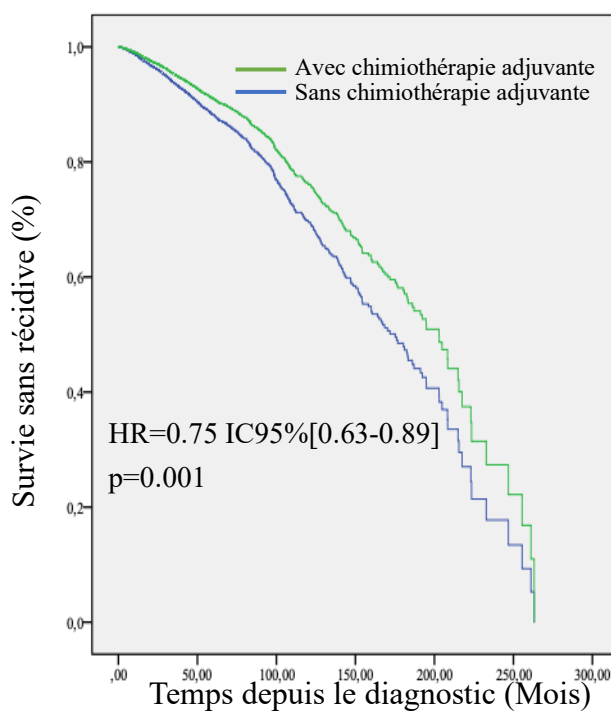
**Tableau 6.** Analyse multivariée selon le modèle de Cox : Impact de la chimiothérapie adjuvante sur la survie globale

Caractéristiques		Ajusté pour RH/Grade				Ajusté pour le sous type tumoral			
		HR	IC 95%		P-value	HR	IC 95%		P-value
			Inf.	Sup			Inf.	Sup	
<b>Age</b>	≥ 80 vs. < 80 ans	2,61	2,10	3,25	p<0.0001	2,79	2,09	3,74	p<0.0001
<b>Histologie</b>	Canalaire	1				1			
	Lobulaire	1,08	0,86	1,36	0,48777	1,20	0,88	1,64	0,24097
	Autres	1,23	0,94	1,62	0,13604	1,25	0,85	1,83	0,25696
<b>LVI</b>	Oui vs Non	1,36	1,14	1,63	p<0.001	1,44	1,10	1,87	0,00721
<b>Taille tumorale ≥ 20mm</b>	Oui vs Non	2,09	1,75	2,49	p<0.0001	2,52	1,95	3,25	p<0.0001
<b>Statut ganglionnaire</b>	pN0	1				1			
	pN0(i+)	0,88	0,46	1,65	0,68460	1,48	0,72	3,04	0,28473
	pN1mi	0,61	0,36	1,03	0,06316	0,84	0,45	1,57	0,58313
	pN1macro	2,21	1,83	2,67	p<0.0001	2,39	1,82	3,15	p<0.0001
<b>Hormonothérapie</b>	Oui vs. Non	0,49	0,40	0,61	p<0.0001	0,38	0,28	0,51	p<0.0001
<b>Chimiothérapie</b>	Oui vs. Non	0,71	0,58	0,86	0,00051	0,70	0,52	0,93	0,01381
<b>RH/Grade</b>	RH+ Grade 1	1							
	RH+ Grade 2	1,13	0,91	1,39	0,27259				
	RH+ Grade 3	1,80	1,38	2,34	p<0.0001				
	RH-	1,29	0,97	1,70	0,07540				
<b>Sous type tumoral</b>	Lum A G1					1			
	Lum A G2					1,07	0,79	1,44	0,67997
	Triple négatif					1,16	0,75	1,81	0,51008
	Lum B RH-					1,70	1,16	2,50	0,00634
	Lum B RH+					2,02	1,19	3,42	0,00916
	Her2+					1,17	0,63	2,17	0,62370

**Tableau 7.** Analyse multivariée selon le modèle de Cox : Impact de la chimiothérapie adjuvante sur la survie sans récurrence

Caractéristiques		Ajusté pour RH/Grade			
		HR	IC 95%		P-value
			Inf.	Sup	
<b>Age</b>	≥ 80 vs. < 80 ans	2,427	2,008	2,933	p<0.0001
<b>Histologie</b>	Canalaire	1			
	Lobulaire	1,130	0,930	1,372	0,218
	Autres	1,273	1,009	1,606	0,041
<b>LVI</b>	Oui vs Non	1,442	1,239	1,678	p<0.0001
<b>Taille tumorale ≥ 20mm</b>	Oui vs Non	1,864	1,607	2,163	p<0.0001
<b>Statut ganglionnaire</b>	pN0	1			
	pN0(i+)	0,882	0,534	1,458	0,625
	pN1mi	0,709	0,481	1,046	0,083
	pN1macro	1,986	1,684	2,342	p<0.0001
	Oui vs. Non	0,530	0,440	0,639	p<0.0001
<b>Chimiothérapie</b>	Oui vs. Non	0,750	0,632	0,890	0,001
<b>RH/Grade</b>	RH+ Grade 1	1			
	RH+ Grade 2	1,085	0,911	1,291	0,362
	RH+ Grade 3	1,631	1,303	2,042	0,000
	RH-	1,168	0,916	1,490	0,210

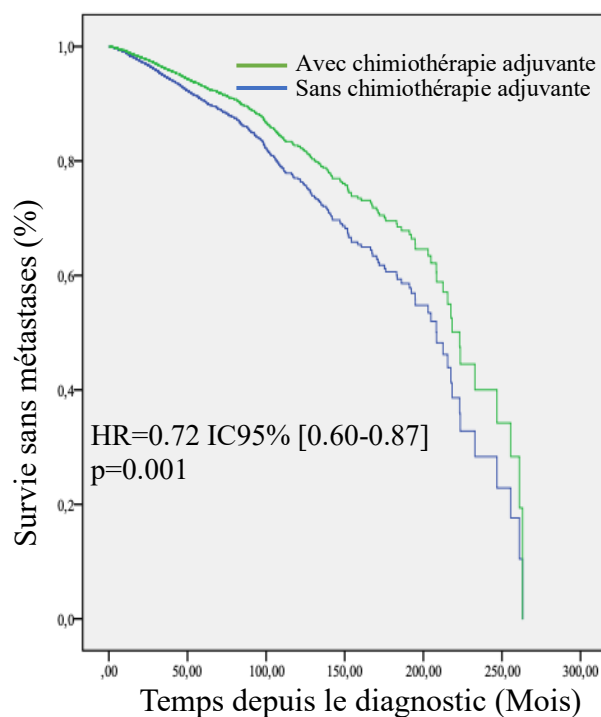
**Figure 6.** Estimation de la survie sans récurrence après analyse multivariée selon le modèle de Cox dans l'analyse ajusté pour RH/Grade.



**Tableau 8.** Analyse multivariée selon le modèle de Cox : Impact de la chimiothérapie adjuvante sur la survie sans métastases

Caractéristiques		Ajusté pour RH/Grade			P-value
		HR	IC 95%		
			Inf.	Sup	
<b>Age</b>	≥ 80 vs. < 80 ans	2,308	1,881	2,832	p<0.0001
<b>Histologie</b>	Canalaire	1			
	Lobulaire	1,088	0,878	1,348	0,442
	Autres	1,213	0,936	1,573	0,144
<b>LVI</b>	Oui vs Non	1,418	1,202	1,674	p<0.0001
<b>Taille tumorale ≥ 20mm</b>	Oui vs Non	2,196	1,861	2,590	p<0.0001
<b>Statut ganglionnaire</b>	pN0	1			
	pN0(i+)	0,909	0,520	1,589	0,739
	pN1mi	0,685	0,438	1,072	0,098
	pN1macro	2,256	1,887	2,698	p<0.0001
<b>Hormonothérapie</b>	Oui vs. Non	0,520	0,423	0,639	p<0.0001
<b>Chimiothérapie</b>	Oui vs. Non	0,726	0,605	0,872	0,001
<b>RH/Grade</b>	RH+ Grade 1	1			
	RH+ Grade 2	1,157	0,950	1,410	0,148
	RH+ Grade 3	1,794	1,404	2,291	p<0.0001
	RH-	1,254	0,956	1,645	0,102

**Figure 7.** Estimation de la survie sans métastases après analyse multivariée selon le modèle de Cox dans l'analyse ajusté pour RH/Grade.



## Scores de propension

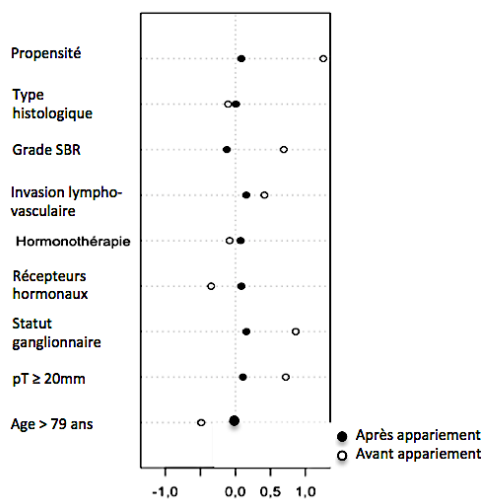
Les 6 550 patientes de la cohorte ont pu être incluses dans un modèle de régression logistique afin de déterminer leurs scores de propension à recevoir une chimiothérapie adjuvante.

Au total 8 variables ont été utilisées dans le modèle de régression logistique (**Figure 8**). Il s'agissait notamment de variables dépendantes binaires (codée en oui/non) tels qu'un âge >79ans, une atteinte ganglionnaire, la présence d'une invasion lymphovasculaire, la présence de récepteurs hormonaux, une taille tumorale  $\geq 20$ mm, l'utilisation d'une hormonothérapie, et de variables explicatives telles que le type histologique et le grade SBR (**Figure 8**). Nous avons ensuite apparié les individus des groupes traités et contrôle possédants des valeurs de score de propension proches ou similaires, et écarté les individus non appariés.

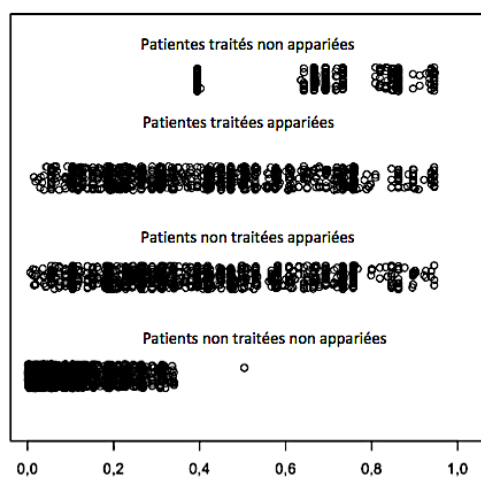
2 038 patientes (1019 traitées et 1019 non traitées), dont les scores de propension à recevoir une chimiothérapie se chevauchaient, ont pu être appariées à partir des résultats de l'analyse de régression logistique (**Figure 9 ; Figure 10**).

Afin d'évaluer la qualité du score, des tests de comparaison de deux distributions du score de propension ont été utilisés afin d'évaluer la significativité des différences entre les deux groupes (**Figure 11 ; Figure 12**).

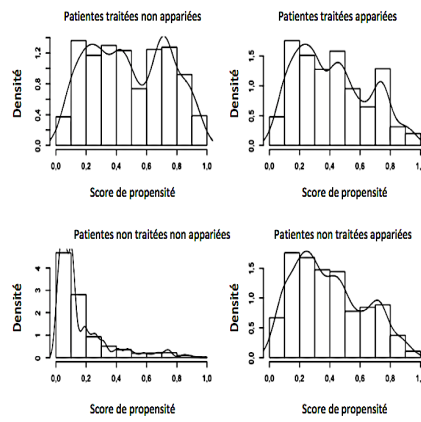
**Figure 8.** Distribution du score de propension avant et après appariement



**Figure 9.** Distribution du score de propension dans les groupes traités et non traités avant et après appariement

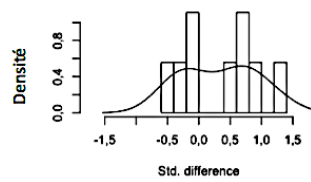


**Figure 10.** Distribution du score de propension dans les groupes traités et non traités avant et après appariement

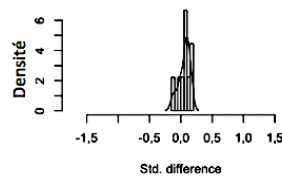


**Figure 11.** Différences standardisées du score de propension entre les groupes avant et après appariement

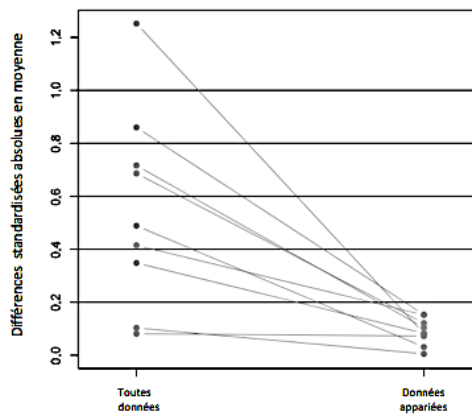
Différences standardisées avant appariement



Différences standardisées après appariement



**Figure 12.** Différences standardisées du score de propension entre les groupes avant et après appariement





## Analyse univariée de la survie globale après score de propension

En analyse univariée, à la date de mars 2019, la médiane de survie globale dans l'ensemble de la cohorte était de 162 mois IC95% [147,8 ;176,8].

La médiane de survie globale des patientes appariées par score de propensité était de 191,5 mois IC95% [163,5 ; 218,80] dans le groupe des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante et de 142,75 mois IC95% [132,15 ; 153,36] dans le groupe des patientes non traitées par chimiothérapie adjuvante. Sur les 2 038 patientes appariées par score de propensité, 129 décès ont été observés chez les patientes traitées et 216 chez les patients non traitées (**Tableau 9**).

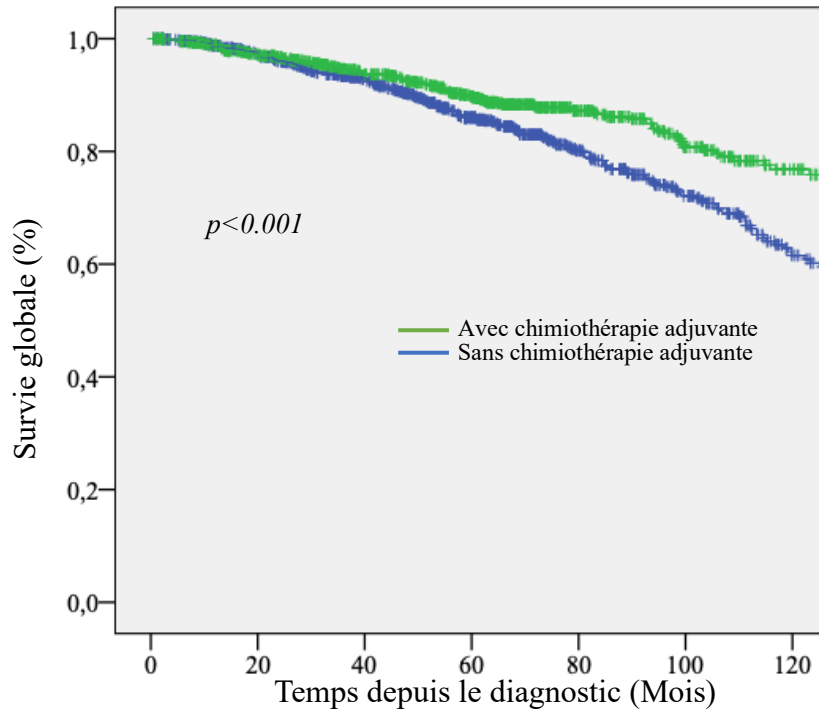
L'estimation de la survie globale à 10 ans chez les patientes appariées par score de propensité était de 76.8% (IC 95% [76.6 à 77.1]) dans le groupe chimiothérapie adjuvante vs. 61.5% (IC95% [61.3 à 61.7]) dans le groupe sans chimiothérapie ( $p < 0.0001$ ) (**Figure 13**).

De même, il est intéressant de souligner que le bénéfice en survie globale semble maintenu dans le sous-groupe des patientes appariées après score de propension de plus de 80ans ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante (HR=0.475, IC95%[0.231-0.976],  $p=0.043$ ) (**Figure 14**).

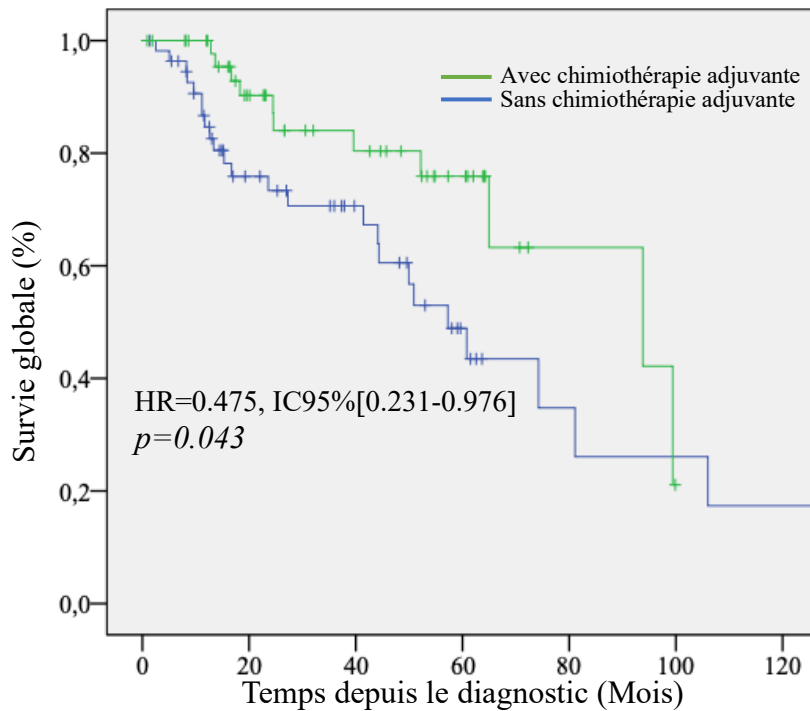
**Tableau 9.** Nombre de décès depuis le diagnostic chez les patientes traitées et non traitées appariées par score de propension

	n	Décès	Censuré	
			n	%
<b>Avec chimiothérapie adjuvante</b>	1019	129	890	87.3%
<b>Sans chimiothérapie adjuvante</b>	1019	216	803	78.8%
<b>Total</b>	2038	345	1693	83.1%
	Estimation de la médiane de la survie globale (mois)	% d'erreur	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne Inférieur	Borne supérieur
<b>Avec chimiothérapie adjuvante</b>	191.15	14.11	163.50	218.80
<b>Sans chimiothérapie adjuvante</b>	142.75	5.41	132.15	153.36
<b>Total</b>	162.36	7.40	147.86	176.87

**Figure 13.** Courbe de Kaplan Meier d'estimation de la survie globale en fonction de l'administration d'un traitement par chimiothérapie adjuvante ou non chez des patientes appariées par un score de propensité.



**Figure 14.** Courbe de Kaplan Meier d'estimation de la survie globale selon traitement par chimiothérapie adjuvante ou non chez des patientes appariées par un score de propensité selon l'âge (> 80 ans).



## Discussion

Nous présentons ici les résultats de la plus importante étude française observationnelle sur des patientes de plus de 65 ans traitées pour un carcinome mammaire localisé avec notamment 700 patientes de plus de 80 ans.

Nos résultats sont cohérents avec les principales études réalisées montrant les facteurs associés à la prescription de la chimiothérapie adjuvante ainsi que le bénéfice de celle-ci chez les patientes de plus de 65 ans.

En effet, plusieurs études rétrospectives ont été réalisées ces dix dernières années afin d'étudier l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein localisé, en se reposant notamment sur des grandes cohortes nationales <sup>58</sup>.

Les études observationnelles les plus importantes concernent la base de données américaine SEER (Surveillance, Epidemiology, End Results Program).

En 2006 *Giordano et al*<sup>59</sup> dans une cohorte de 41 390 patientes de plus de 65 ans, présentant un cancer du sein localisé de stade I à III, a montré un bénéfice en termes de survie globale.

Sur 4 500 (10.9%) des 41 390 patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, celle-ci a été associée à une réduction significative de la mortalité spécifique (HR=0,72 ; IC95%[0,54 à 0,96]) chez les patientes présentant une atteinte axillaire et des récepteurs hormonaux négatifs. Ce bénéfice était maintenu chez les patientes de plus de 70 ans.

Comme chez Giordano, dans notre étude, le bénéfice de la chimiothérapie semble maintenu chez les patientes les plus âgées de la cohorte (+ de 80 ans) même si le seuil de significativité statistique n'est pas atteint, ce qui peut s'expliquer par la plus faible proportion d'octogénaires traitées dans notre groupe.

Sur cette même base de données, *Elkin et al*<sup>60</sup> a comparé le bénéfice de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante dans une cohorte de 5 081 femmes âgées de plus de 66 ans avec un cancer du sein localisé et des récepteurs hormonaux négatifs inclus entre 1992 et 1999.

Au total, 1 711 (34%) des 5 081 femmes atteintes d'un cancer du sein RH-négatif ont reçu une chimiothérapie dans les 6 mois suivant le diagnostic de cancer.

La chimiothérapie adjuvante a été associée à une réduction de la mortalité d'environ 15% à 5 ans, qu'elle soit analysée à l'aide de scores de propension ou de méthodes multivariées standard.

En France, deux études observationnelles rétrospectives ont été menées par l'institut Curie sur le cancer du sein localisé de la femme âgée.

En 2004 <sup>61</sup> sur une cohorte de 1 755 patientes âgées de plus de 70 ans ayant un cancer du sein localisé opérable suivies de 1981 à 1995, l'étude a montré que la survie sans progression était statistiquement corrélée au statut ganglionnaire, à la taille tumorale et à l'expression des récepteurs hormonaux. Comme dans cette cohorte, dans notre étude les facteurs associés à la prescription d'une chimiothérapie adjuvante étaient la taille tumorale, l'importance de l'envahissement ganglionnaire, un grade histo-pronostique élevé, la négativité des récepteurs hormonaux et la surexpression d'HER2.

En 2015, une étude observationnelle <sup>62</sup> a été réalisée de 1981 à 2008 sur une cohorte de 35 502 patientes ayant un cancer du sein invasif localisé.

L'analyse de survie après appariement des patientes selon un score de propension a pu être réalisée sur 9 180 patientes. Dans cette analyse, 1 642 patientes avaient plus de 65 ans et 777 d'entre elles ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

En analyse multivariée, la chimiothérapie adjuvante a été associée à une meilleure survie globale (HR = 0,75, IC à 95% [0,69–0,83], p <0,0001) et une meilleure survie sans progression (HR = 0,82, IC à 95% [0,75-0,90], p <0,0001). Il n'y avait pas de données concernant la survie

du groupe des patientes de plus de 65 ans.

Notre étude s'est focalisée uniquement sur la population des plus de 65 ans et a permis de montrer un gain modeste mais statistiquement significatif en termes de survie globale de la chimiothérapie adjuvante.

L'utilisation d'un score de propension confirme les résultats positifs de l'analyse multivariée et met en évidence dans le groupe traité une réduction de 29% du risque relatif de décès par rapport au groupe non traité. Cette réduction du risque relatif de décès s'exprime par un bénéfice absolu en survie de 15.3% à 10 ans pour le groupe ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante par rapport au groupe non traité.

Il est de plus important de souligner, en analyse multivariée, le bénéfice statistiquement significatif de la chimiothérapie adjuvante sur la survie sans récurrence (HR 0.750, IC95% [0.632-0.890],  $p=0.001$ ).

En effet, chez ces patientes âgées, en l'absence de données sur la mortalité spécifique liée au cancer du sein, il semble que le taux de survie sans récurrence soit un critère de jugement plus robuste que le taux de survie globale pour interpréter le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante.

Comme la plupart des études observationnelles citées précédemment, une des limites de notre étude vient du fait qu'aucune donnée gériatrique n'a été recueillie dans cette base de données, notamment les comorbidités. Or, nous savons que ce sont souvent ces comorbidités qui sont à l'origine du choix de ne pas prescrire une chimiothérapie adjuvante chez les patientes âgées<sup>21, 22</sup>.

D'autres variables manquent dans notre analyse, notamment le détail des protocoles de chimiothérapie et l'utilisation de thérapie ciblée anti HER2 en cas de surexpression d'HER2.

On rappelle cependant que ce n'est qu'à partir de 2006 que le Trastuzumab a été mis sur le marché en situation adjuvante et que le recueil de données a débuté en 1990.

## Conclusion

Notre étude, qui porte sur 6 650 patientes de plus de 65 ans traitées en pratique clinique quotidienne, dont 700 patientes de plus de 80 ans, confirme malgré ses limites le bénéfice en survie globale de la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein chez les patientes âgées.

Si l'on n'observe pas de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante lorsqu'on analyse l'ensemble de la population (87% vs 91% de survie globale à 5 ans), il devient majeur lorsque la chimiothérapie adjuvante est proposée aux patientes à haut risque, telles que définies par notre score de propension, où il atteint 50 mois de survie globale supplémentaire. Dans cette catégorie à haut risque, ce bénéfice majeur est conservé chez les patientes de plus de 80 ans.

De même, l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans cette population de sujets âgés s'exprime de manière plus spécifique par un bénéfice net en termes de survie sans récurrence.

Cette étude confirme donc à son tour que l'âge en lui-même ne doit plus être un facteur discriminant dans le choix d'une stratégie thérapeutique. Celle-ci doit reposer sur une analyse exhaustive de l'ensemble des éléments liés à la tumeur elle-même ainsi que des éléments cliniques, biologiques, sociaux, et culturels, qui concourent à la grande hétérogénéité de la population âgée.

L'émergence de l'onco-gériatrie liée à une volonté politique de l'Institut National du Cancer (qui est une initiative unique en Europe) permet grâce en particulier au Score G8<sup>63</sup> d'identifier au mieux les patients âgés pouvant tolérer une thérapeutique agressive et donc à même d'en tirer bénéfice.

Dans le contexte actuel de médecine personnalisée, plusieurs études ont de plus montré l'intérêt des signatures génomiques comme facteurs pronostics et prédictifs chez la patiente âgée <sup>64</sup>.

A l'avenir, l'accroissement du nombre de sujets âgés dans les essais thérapeutiques globaux et dans des essais spécifiquement dédiés permettra d'avoir des données plus solides pour aider les praticiens dans leur proposition thérapeutique.

## Références

---

- <sup>1</sup> Rojas, K., & Stuckey, A. (2016). Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clinical obstetrics and gynecology*, 59(4), 651-672.
- <sup>2</sup> Defossez, G., Le Guyader-Peyrou, S., Uhry, Z., Grosclaude, P., Colonna, M., Dantony, E., ... & Remontet, L. (2019). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Synthèse. Saint-Maurice: Santé Publique France*.
- <sup>3</sup> Webb PM, Cummings MC, Bain CJ, Furnival CM. Changes in survival after breast cancer: improvements in diagnosis or treatment? *The Breast*. 2004;13(1):7-14.
- <sup>4</sup> Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1784-1792.
- <sup>5</sup> Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, et al. Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(6):461–468.
- <sup>6</sup> Renaud T, Rioux L. France, portrait social 2018. :272.
- <sup>7</sup> Béland, D., & Viriot Durandal, J. P. (2013). Aging in france: population trends, policy issues, and research institutions. *The Gerontologist*, 53(2), 191–197. doi:10.1093/geront/gns149
- <sup>8</sup> Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. 2012;13(4):e148–e160.
- <sup>9</sup> Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer*. 2010;46(9):1502–1513.
- <sup>10</sup> Pondé N, Dal Lago L, Azim HA Jr. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with breast cancer: key challenges. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(6):661–671.
- <sup>11</sup> Bouvier, A. M., Trétarre, B., Delafosse, P., Grosclaude, P., & Jéhannin-Ligier, K. (2018). Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum—Étude réalisée à partir des re-gistres des cancers du réseau FRANCIM.
- <sup>12</sup> Les cancers en France en 2018. L'essentiel des faits et des chiffres. INCa 2019.
- <sup>13</sup> Pierga JY, Girre V, Laurence V, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast*. 2004;13(5):369–375.
- <sup>14</sup> Ogunbiyi SO, Lee S, Mathew J, Cheung KL. Primary breast cancer in the elderly: a systematic literature review on histological type and clinical outcome. *Future Oncol*.
- <sup>15</sup> Du Xianglin, Freeman JL, Nattinger AB, Goodwin JS. Survival of women after breast conserving surgery for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(1):23–31.
- <sup>16</sup> Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3580–3587.
- <sup>17</sup> Freedman RA, He Y, Winer EP, Keating NL. Trends in Racial and Age Disparities in Definitive Local Therapy of Early-Stage Breast Cancer. *JCO*. 2009;27(5):713-719.

- 
- <sup>18</sup> Martinez-Ramos D, Simon-Monterde L, Queralt-Martin R, Suelves-Piqueres C, Menor-Duran P, Escrig-Sos J. Breast cancer in octogenarian. Are we doing our best? A population-registry based study. *Breast*. 2018;38:81–85.
- <sup>19</sup> Sixièmes recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice - St Paul de Vence.
- <sup>20</sup> Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [published correction appears in *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(10):2153] [published correction appears in *Ann Oncol*. 2019 Jan 9;]. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700–1712.
- <sup>21</sup> Meresse M, Bouhnik AD, Bendiane MK, et al. Chemotherapy in Old Women with Breast Cancer: Is Age Still a Predictor for Under Treatment?. *Breast J*. 2017;23(3):256–266.
- <sup>22</sup> LeMasters T, Madhavan SS, Sambamoorthi U, Hazard-Jenkins HW, Kelly KM, Long D. Receipt of Guideline-Concordant Care Among Older Women With Stage I-III Breast Cancer: A Population-Based Study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(6):703–710.
- <sup>23</sup> Hamelinck VC, Stiggelbout AM, van de Velde CJH, Liefers GJ, Bastiaannet E. Treatment recommendations for older women with breast cancer: A survey among surgical, radiation and medical oncologists. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(7):1288–1296.
- <sup>24</sup> Mandelblatt J, Kreling B, Figueiredo M, Feng S. What Is the Impact of Shared Decision Making on Treatment and Outcomes for Older Women With Breast Cancer? *JCO*. 2006;24(30):4908-4913.
- <sup>25</sup> Javid, S. H., Unger, J. M., Gralow, J. R., Moinpour, C. M., Wozniak, A. J., Goodwin, J. W., ... & Albain, K. S. (2012). A prospective analysis of the influence of older age on physician and patient decision-making when considering enrollment in breast cancer clinical trials (SWOG S0316). *The oncologist*, 17(9), 1180-1190.
- <sup>26</sup> Sun J, Chia S. Adjuvant chemotherapy and HER-2-directed therapy for early-stage breast cancer in the elderly. *Br J Cancer*. 2017;116(1):4–9.
- <sup>27</sup> Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant Chemotherapy in Older and Younger Women With Lymph Node Positive Breast Cancer. 2005:9.
- <sup>28</sup> Jeon YW, You SH, Lee JE, et al. Optimal treatment of breast cancer in women older than 75 years: a Korea Breast Cancer Registry analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(3):693–701.
- <sup>29</sup> Ward SE, Holmes GR, Ring A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in Older Women: An Analysis of Retrospective English Cancer Registration Data. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(7):444–452.
- <sup>30</sup> Blackmore T, Lawrenson R, Lao C, et al. The characteristics, management and outcomes of older women with breast cancer in New Zealand. *Maturitas*. 2018;112:64–70.
- <sup>31</sup> Wallwiener CW, Hartkopf AD, Grabe E, et al. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with primary breast cancer: are women  $\geq 65$  undertreated?. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(8):1847–1853.

- 
- <sup>32</sup> Lee HCh, Chen WY, Huang WN, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy in Elderly Breast Patients in Taiwan, A Hospital-Based Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(10):4591–4597. Published 2016 Oct 1.
- <sup>33</sup> Schneider M, Zuckerman IH, Onukwugha E, et al. Chemotherapy treatment and survival in older women with estrogen receptor-negative metastatic breast cancer: a population-based analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(4):637–646.
- <sup>34</sup> Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, et al. Burdens and Benefits of Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Tamoxifen for Elderly Patients With Breast Cancer: The International Breast Cancer Study Group Trial VII. *JCO*. 2000;18(7):1412-1422.
- <sup>35</sup> Ibrahim NK, Buzdar AU, Asmar L, Theriault RL, Hortobagyi GN. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: The M.D. Anderson experience, with long-term follow-up. *Annals of Oncology*. 2000;11(12):1597-1601.
- <sup>36</sup> Javid, S. H., Unger, J. M., Gralow, J. R., Moinpour, C. M., Wozniak, A. J., Goodwin, J. W., ... & Albain, K. S. (2012). A prospective analysis of the influence of older age on physician and patient decision-making when considering enrollment in breast cancer clinical trials (SWOG S0316). *The oncologist*, 17(9), 1180-1190.
- <sup>37</sup> Freedman, R. A., Vaz-Luis, I., Barry, W. T., Lii, H., Lin, N. U., Winer, E. P., & Keating, N. L. (2014). Patterns of chemotherapy, toxicity, and short-term outcomes for older women receiving adjuvant trastuzumab-based therapy. *Breast cancer research and treatment*, 145(2), 491-501.
- <sup>38</sup> Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, 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. *Annals of Oncology*. 2015;26(4):675-682.
- <sup>39</sup> Freedman, R. A., Seisler, D. K., Foster, J. C., Sloan, J. A., Lafky, J. M., Kimmick, G. G., ... & Partridge, A. H. (2017). Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among older women receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy for breast cancer on Modern Cooperative Group Trials (Alliance A151511). *Breast cancer research and treatment*, 161(2), 363-373.
- <sup>40</sup> Li, S., Liu, J., Virnig, B. A., & Collins, A. J. (2017). Association between adjuvant chemotherapy and risk of acute kidney injury in elderly women diagnosed with early-stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 161(3), 515-524.
- <sup>41</sup> Barginear, M., Dueck, A. C., Allred, J. B., Bunnell, C., Cohen, H. J., Freedman, R. A., ... & Muss, H. B. (2019). 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. *The oncologist*, 24(5), 617-623.
- <sup>42</sup> Hopkins, J. O., Allred, J., Hurria, A., Jatoi, A., Lafky, J. M., Cohen, H., ... & Carey, L. (2017). Lymphedema, musculoskeletal events and arm function in older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer (Alliance A171302). *Breast cancer research and treatment*, 166(3), 793-808.
- <sup>43</sup> Du XL, Xia R, Liu C-C, et al. Cardiac toxicity associated with anthracycline-containing chemotherapy in older women with breast cancer. *Cancer*. 2009;115(22):5296-5308.



- 
- <sup>44</sup>Cadoo, K. A., Morris, P. G., Cowell, E. P., Patil, S., Hudis, C. A., & McArthur, H. L. (2016). Adjuvant chemotherapy and trastuzumab is safe and effective in older women with small, node-negative, HER2-positive early-stage breast cancer. *Clinical breast cancer*, *16*(6), 487-493.
- <sup>45</sup>Chen, J., Long, J. B., Hurria, A., Owusu, C., Steingart, R. M., & Gross, C. P. (2012). Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(24), 2504-2512.
- <sup>46</sup>Bowles, E. J. A., Wellman, R., Feigelson, H. S., Onitilo, A. A., Freedman, A. N., Delate, T., ... & Habel, L. A. (2012). Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, *104*(17), 1293-1305.
- <sup>47</sup>Chen, B. T., Jin, T., Patel, S. K., Ye, N., Ma, H., Wong, C. W., ... & Holodny, A. I. (2019). Intrinsic brain activity changes associated with adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer: a pilot longitudinal study. *Breast cancer research and treatment*, *176*(1), 181-189.
- <sup>48</sup> Lange, M., Heutte, N., Noal, S., Rigal, O., Kurtz, J. E., Lévy, C., ... & Leconte, A. (2019). Cognitive Changes After Adjuvant Treatment in Older Adults with Early-Stage Breast Cancer. *The oncologist*, *24*(1), 62-68.
- <sup>49</sup> Hurria, A., Soto-Perez-de-Celis, E., Allred, J. B., Cohen, H. J., Arsenyan, A., Ballman, K., ... & Lafky, J. M. (2019). Functional decline and resilience in older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of the American Geriatrics Society*, *67*(5), 920-927.
- <sup>50</sup> Chen, B. T., Jin, T., Patel, S. K., Ye, N., Sun, C. L., Ma, H., ... & Holodny, A. I. (2018). Gray matter density reduction associated with adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, *172*(2), 363-370.
- <sup>51</sup>Quinten, C., Kenis, C., Hamaker, M., Coolbrandt, A., Brouwers, B., Dal Lago, L., ... & Smeets, A. (2018). The effect of adjuvant chemotherapy on symptom burden and quality of life over time; a preliminary prospective observational study using individual data of patients aged  $\geq 70$  with early stage invasive breast cancer. *Journal of geriatric oncology*, *9*(2), 152-162.
- <sup>52</sup> Vincent-Salomon, A., MacGrogan, G., Couturier, J., Arnould, L., & Mathoulin-Pélissier, S. (2003). Re: HER2 testing in the real world. *Journal of the National Cancer Institute*, *95*(8), 628-628.
- <sup>53</sup> Penault-Llorca et al., « [Immunohistochemistry evaluation of HER2 status in infiltration breast cancer] ».
- <sup>54</sup> de Nonneville, A., Jauffret, C., Gonçalves, A. et al. *Breast Cancer Res Treat* (2019) *175*: 379.
- <sup>55</sup> Rosenbaum PR (1987) Model-based direct adjustment. *J Am Stat Assoc* *82*:387–394
- <sup>56</sup> de Nonneville, A. *et al.* Adjuvant chemotherapy in pT1ab node-negative triple-negative breast carcinomas: Results of a national multi-institutional retrospective study. *Eur. J. Cancer* **84**, 34–43 (2017).
- <sup>57</sup> Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of internal medicine*, *147*(8), 573-577.
- <sup>58</sup> Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*. 2004;*101*(6):1302-1310.

- 
- <sup>59</sup>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*. 2006;24(18):2750-2756.
- <sup>60</sup>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*. 2006;24(18):2757-2764.
- <sup>61</sup> Pierga J-Y, Girre V, Laurence V, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *The Breast*. 2004;13(5):369-375.
- <sup>62</sup> Rossi L, Stevens D, Pierga J-Y, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Survival: A Real-World Population. Bathen TF, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132853.
- <sup>63</sup> Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of Oncology*. 2012;23(8):2166-2172.
- <sup>64</sup> Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(1):55-

---

## Abréviations

CMF: Cyclophosphamide; Methotrexate; 5-Fluorouracile

G: Grade

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

HR : Hazard ratio

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

LVI : Invasion lymphovasculaire

OR : Odds ratio

Pts : Patients

RH : Récepteurs hormonaux

RE : Récepteurs aux œstrogènes

RP : Récepteurs à la progestérone

SBR : Scarff Bloom Richardson

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

---

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

