

Année 2019/2020

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Marine BOVE**

Né(e) le 12/03/1991 à ANGERS (49000)

---

---

#### TITRE

Implication du canal ionique SK3 dans la neuropathie aux taxanes :

Etude NEUROTAX

---

---

Présentée et soutenue publiquement le 01/10/2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER, Oncologie médicale, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteur Chantal BARIN-LEGUELLEC, pharmacologie fondamentale pharmacologie clinique, MCU-PH – Faculté de Médecine - Tours

Professeur Thierry LECOMTE, Hépato-gastroentérologie et Cancérologie Digestive, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Olivier ARSENE, oncologie médicale, PH, CH – Blois

**Directeur de thèse : Docteur Marie-Agnès BY, oncologie médicale, PH, CHRU -Tours**



## Résumé

Introduction : La neuropathie aux taxanes est un effet secondaire fréquent et parfois responsable de séquelles fonctionnelles importantes, conduisant à des réductions de doses ou à un arrêt prématuré de la chimiothérapie. Son origine est multifactorielle, mais un mécanisme physiopathologique envisagé serait une dysrégulation de l'homéostasie du calcium dans le système nerveux périphérique. Les canaux ioniques SK3, codés par le gène KCNN3, sont situés à la surface des neurones et jouent un rôle fondamental dans la régulation du calcium intracellulaire. Le gène KCNN3 est constitué d'une répétition variable de triplets CAG dont le nombre de répétition est inversement proportionnel à l'activité des canaux ioniques SK3. L'hyperactivation de ces canaux est responsable d'une hyperexcitabilité neuronale. L'étude NEUROTAX est une étude prospective bicentrique évaluant l'association entre le polymorphisme de KCNN3 et la survenue de neuropathie chez des patientes traitées par taxanes dans le cadre du traitement d'un cancer du sein.

Matériel et méthodes : Les patients inclus devaient être traités par paclitaxel ou docetaxel pour un cancer du sein localisé ou métastatique au CHRU de Tours ou au CH de Chinon. Les patients présentant des facteurs de risque de neuropathie périphérique (antécédent de traitement par chimiothérapie pourvoyeuse de neuropathie, diabète, alcoolisme, syndrome de Raynaud, syndrome du canal carpien) étaient exclus de l'étude. L'analyse génomique a précédé la 1<sup>ère</sup> perfusion de chimiothérapie et consistait en une amplification par PCR du gène KCNN3 puis d'une migration par électrophorèse capillaire, permettant la détermination du nombre de triplet CAG. L'évaluation de la neuropathie et des autres effets secondaires de la chimiothérapie était réalisée au rythme de 4 à 5 évaluations sur une période de 4 mois, en aveugle du statut de KCNN3. Le critère de jugement principal était l'apparition d'une neuropathie  $\geq 1$  selon le score NCI-CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de la neuropathie avec le score TNSc (Total Neuropathy Score clinique) et l'association d'autres effets indésirables évalués par le score CTCAE. Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes.

Résultats : Du 06 février 2019 au 27 février 2020, 90 patientes ont été incluses dans l'étude. Le prélèvement génomique n'a pas pu être réalisé chez cinq patientes, qui ont été exclues de l'analyse. Le suivi médian était de 108 jours. Une neuropathie a été rapportée chez 54% des patientes dont 7% de grade 3 CTCAE. La dose de chimiothérapie a dû être diminuée chez neuf patientes du fait d'une neuropathie, et la chimiothérapie par taxane a dû être arrêtée précocement chez quatre d'entre elles (4,7%). Les patientes avec un nombre de triplets CAG  $\leq 38$  sur les deux allèles avait un risque relatif 3,9 fois plus important de présenter une neuropathie tous grades confondus (50,5% vs 3,5%, IC95% 1,3-10,9 ;  $p < 0,001$ ). Ce risque relatif était 4,9 fois plus important (37,6% vs 2,3% ; IC95% 1,3-18,3 ;  $p < 0,0001$ ) chez les patientes hétérozygotes dont l'allèle le plus court était  $\leq 18$  répétitions de CAG. Les patientes ayant développées une neuropathie de grade 3 CTCAE semblaient avoir un gène KCNN3 court mais les effectifs étaient trop faibles ( $n=6$ ) pour être interprétés. L'analyse de la survenue des autres effets secondaires ne mettait pas en évidence d'association statistiquement significative avec le nombre de triplet CAG du gène KCNN3.

Discussion. L'étude NEUROTAX a confirmé de façon prospective l'association significative entre un nombre de triplet CAG du gène KCNN3  $\leq 38$  et la survenue d'une neuropathie, chez des patientes traitées par taxane pour un cancer du sein localisé ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

Association between SK3-channel coding gene  
(KCNN3) and taxane-related neuropathy:  
NEUROTAX study

## Abstract

**Introduction:** Taxane neuropathy is a frequent side effect and is sometimes responsible for significant disability, leading to dose reductions or premature ending of chemotherapy. Its cause is multifactorial, but a possible physiopathological mechanism would be a dysregulation of calcium homeostasis in the peripheral nervous system. SK3 ion channels, encoded by the KCNN3 gene, are located on the surface of neurons and play a fundamental role in the regulation of intracellular calcium. The KCNN3 gene consists of a variable repetition of CAG triplets whose number of repeats is inversely proportional to the activity of the SK3 ion channels. Overactivation of these channels is responsible for neuronal hyperexcitability. The NEUROTAX study is a prospective bicentric study evaluating the association between KCNN3 polymorphism and the occurrence of neuropathy in patients treated with taxanes for breast cancer.

**Material and methods:** Patients included had to be treated with paclitaxel or docetaxel for localized or metastatic breast cancer at the CHRU of Tours or the hospital of Chinon. Patients with risk factors for peripheral neuropathy (history of chemotherapy treatment known to give neuropathy, diabetes, alcoholism, Raynaud's syndrome, carpal tunnel syndrome) could not be included in the study. A genomic analysis preceded the 1<sup>st</sup> chemotherapy infusion and consisted of a PCR amplification of the KCNN3 gene followed by migration by capillary electrophoresis, to determine the number of CAG triplets. Evaluation of neuropathy and other side effects of chemotherapy was performed at the rate of four to five evaluations over a four-months period, double blinded for the KCNN3 status. The primary endpoint was the development of a neuropathy grade  $\geq 1$  according to the NCI-CTCAE v4.0 score (Common Terminology Criteria for Adverse Events), according to KCNN3 status. Secondary endpoints were the association between KCNN3 status and detection of a neuropathy with the Total Neuropathy Score (TNSc) and its association with the apparition of other adverse events as assessed by the CTCAE score. This study was approved by the Committee for the Protection of Persons.

**Results:** From February 06, 2019 to February 27, 2020, 90 patients were included in the study. Genomic sampling could not be performed in five patients, who were excluded from the analysis. Median follow-up was 108 days. Neuropathy was reported in 54% of patients, of which 7% were CTCAE grade 3. The chemotherapy dose had to be reduced in nine patients due to neuropathy, and stopped early in four of them (4.7%). Patients with a number of CAG triplets  $\leq 38$  out of both alleles had a 3.9-fold relative risk of developing a neuropathy of any grade (50.5% vs. 3.5%, IC95% 1.3-10.9;  $p < 0.001$ ). This relative risk was 4.9 times greater (37.6% vs. 2.3%; 95% CI 1.3-18.3;  $p < 0.0001$ ) in heterozygous patients whose shortest allele was  $\leq 18$  CAG repeats. Patients who developed a CTCAE grade 3 neuropathy appeared to have a short KCNN3 gene but the numbers were too small ( $n=6$ ) to be interpreted. Analysis concerning the other side effects did not show any statistically significant association with the number of CAG triplets of the KCNN3 gene.

**Discussion :** The NEUROTAX study prospectively confirmed the significant association between a CAG triplets number of the KCNN3 gene  $\leq 38$  and the occurrence of neuropathy in patients treated with taxanes for localized or metastatic breast cancer on first line treatment.

## **Mots clés**

Cancer du sein, Neuropathie, Taxanes, Paclitaxel, Docétaxel, Gène KCNN3

## **Keywords**

Breast Neoplasms; Polyneuropathies; Taxoids; Paclitaxel; Docetaxel; KCNN3 protein, human;

**UNIVERSITE DE TOURS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

**Pr Henri MARRET**

**ASSESEURS**

**Pr Denis ANGOULVANT, P dagogie**

**Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales**

**Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université**

**Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale**

**Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue**

**Pr Patrick VOUREH, Recherche**

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

**Mme Fanny BOBLETER**

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

**Pr Emile ARON (†) – 1962-1966**

*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*

**Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972**

**Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994**

**Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004**

**Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014**

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU  
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.  
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN  
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIEN – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN  
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –  
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.  
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –  
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David .....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène .....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck .....	Urologie
BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
CALAIS Gilles .....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe .....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice .....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine .....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier .....	Urologie
HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe .....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert .....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd .....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel .....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## PROFESSEURS ASSOCIES

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
POTIER Alain ..... Médecine Générale  
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

## PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE

---

MC CARTHY Catherine ..... Anglais

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra ..... Médecine interne  
BARBIER Louise..... Chirurgie digestive  
BINET Aurélien ..... Chirurgie infantile  
BRUNAUT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie  
DENIS Frédéric ..... Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure ..... Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine .....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille .....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure .....	Génétique

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludvine .....	Médecine Générale
RUIZ Christophe .....	Médecine Générale
SAMKO Boris .....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie	
DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier
Pour l'Ecole d'Orthoptie	
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
Pour l'Ethique Médicale	
BIRMELE Béatrice .....	Praticien Hospitalier

## Remerciements

Je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse pour avoir accepté d'évaluer mon travail : Pr. Claude LINASSIER, Pr Chantal BARIN-LEGUELLEC, Pr Thierry LECOMTE, Dr Olivier ARSENE.

Je remercie Marie-Agnès BY d'avoir accepté d'être ma présidente de thèse et de m'avoir conseillé tout au long du projet.

Je remercie Catherine BARBE, Chantal BARIN-LEGUELLEC et Christophe VANDIER de m'avoir porté sur ce projet et de m'avoir aidé à le réaliser. Votre aide a été indispensable à la concrétisation de cette étude.

Je remercie la docteur Sylvie GERARD et la docteur Marion STACOFFE d'avoir recueilli les données des patients qui venaient au centre hospitalier de CHINON.

Je remercie tous mes co-internes (Marine AUBERT, Vittoria BALZANO, Sofia BAKKAR, Corentin BESSY, Florian CARNEIRO, Laurie CLEMENT, Théo DENJEAN, Coralie FLEURANT, Clémence HAMEON, Laurène LARRIVIERE, Cécilia LEGER, Diane MARCE, Sarah MELAB, Jeremy NAFFRICHOUX, Antoine PONARD, Fanny VAREILLE, Astrid THOMIN) d'avoir réalisé les évaluations des patients dans le service d'hôpital de jour du CHRU de TOURS, sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Je remercie Catherine ANTAR et Hugo ALARCAN d'avoir effectué les manipulations de biologie moléculaires nécessaires à ce projet, et de me les avoir fait découvrir le temps d'une journée.

Je remercie Mathilde CANCEL pour la relecture de ce projet.

Je remercie Carina RUA pour son étude rétrospective sur le sujet, qui a permis la construction d'une étude prospective.

Je remercie Elie GUICHARD de son aide précieuse pour les statistiques.

Je remercie Agnès CAILLE et Marie ANSOBORLO pour m'avoir guidé dans les choix méthodologiques de cette étude.

Et enfin je remercie Martin pour la relecture assidue de ma thèse !

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

**E**n présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples

et selon la tradition d'Hippocrate,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons,

mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,

ma langue taira les secrets qui me seront confiés

et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le  
crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,

je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime

si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre

et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# Table des matières

<b>Résumé</b> .....	3
<b>Abstract</b> .....	5
<b>Mots clés</b> .....	6
<b>Abréviations</b> .....	14
<b>1. Introduction :</b> .....	15
1.1 Généralités sur la neuropathie aux taxanes :.....	15
1.2 Mécanismes de la neuropathie aux taxanes :.....	16
1.2.1 Physiopathologie des taxanes .....	16
1.2.2 Hypothèses des mécanismes de la neuropathie aux taxanes.....	16
1.3 Objectifs de l'étude :.....	17
<b>2. Matériels et méthodes :</b> .....	17
2.1 Critères d'inclusion et de non inclusion :.....	17
2.2 Modalités de suivi et de recueil des données cliniques :.....	17
2.3 Analyse génétique du polymorphisme de KCNN3 :.....	19
2.4 Analyses statistiques :.....	20
<b>3. Résultats :</b> .....	20
3.1 Caractéristiques des patients :.....	20
3.2 Description de la neuropathie :.....	22
3.3 Description du polymorphisme du gène KCNN3 :.....	23
3.4 Recherche d'une association entre l'expression du polymorphisme de KCNN3 et la survenue d'une neuropathie :.....	24
3.5 Recherche d'une association entre longueur de KCNN3 et sévérité de la neuropathie.....	25
3.5.1 Évaluée par le score CTCAE.....	25
3.5.2 Évaluée par le score TNSc :.....	26
3.6 Recherche d'une association entre l'expression du polymorphisme de KCNN3 et la survenue d'autres effets secondaires :.....	28
<b>Discussion :</b> .....	29
<b>Conclusion :</b> .....	31
<b>Références :</b> .....	32
<b>Annexes :</b> .....	37

## **Abréviations**

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

CAG : Cytosine, Adénine Guanine,

CH : Centre Hospitalier

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

DPD : Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase

FU : Fluoropyrimidine

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

IMC : Indice de Masse Corporelle

NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

PCR : Polymerase Chain Reaction

RE : Récepteurs à l'oestrogène

RH : Récepteurs hormonaux

RP : Récepteurs à la progestérone

SBR : Scarff-Bloom et Richardson

SK3 channel : Small conductance calcium-activated potassium channel 3

SOCE : Store-Operated Calcium Entry

TNSc : Total Neuropathy Score Clinique

## **1. Introduction :**

### 1.1 Généralités sur la neuropathie aux taxanes :

Les taxanes (paclitaxel et docetaxel) font partis des chimiothérapies couramment utilisées dans de nombreux types de cancers : sein, poumon, tractus digestif, ovaire... Leur efficacité a été démontrée dans de nombreuses études (1–3). Dans un contexte de cancer du sein opérable ou métastatique, la chimiothérapie par paclitaxel ou docetaxel fait partie du traitement de référence (4–6).

L'une des principales toxicités des taxanes est la neuropathie périphérique, survenant chez 60-70% des patients, dont 2 à 30% de grade  $\geq 3$  Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)(7). La neuropathie aux taxanes se manifeste par des paresthésies, une dysesthésie et/ou des douleurs des extrémités, et peut se compliquer d'un déficit moteur et/ou sensitif(8). Sur le plan électrophysiologique, la neuropathie aux taxanes correspond à une neuropathie distale longueur-dépendant(9), portant principalement sur les axones des neurones sensitifs(10). A un stade avancé, elle peut toucher les neurones moteurs(9) ou le système nerveux végétatif (causant iléus, hypotension artérielle, bradycardie ou tachycardie)(11). La gêne fonctionnelle engendrée peut impacter fortement le quotidien des patients, conduisant fréquemment à des réductions de doses voire à un arrêt prématuré du traitement(12). Cette diminution de dose reçue constitue potentiellement une perte de chance pour les patients, même si l'impact sur la survie globale en situation de cancer du sein opérable n'a pas été démontré(13). Dans la grande majorité des cas, la neuropathie aux taxanes est réversible à l'arrêt de la chimiothérapie, mais peut parfois persister de longues années, responsable de douleurs chroniques chez des patients en rémission de leur cancer(14). Il est estimé que 27 à 41% des patients atteints d'une neuropathie au paclitaxel développent une forme chronique(15,16).

Les facteurs de risque de neuropathie aux taxanes potentiels retrouvés dans la littérature sont les autres pathologies prédisposantes à une neuropathie (diabète(17), traitement neurotoxique), un âge  $>70$ ans (18), un IMC  $>30$ kg/m<sup>2</sup> (15), une faible activité physique(19) et des doses cumulées supérieures à 1000 mg/m<sup>2</sup> pour le paclitaxel et 400 mg/m<sup>2</sup> pour le docetaxel (20), même si ces facteurs de risque ne sont pas toujours mis en évidence(13).

Il n'existe pas de traitement spécifique à l'heure actuelle, que ce soit dans la prévention de l'apparition de la neuropathie ou dans les thérapeutiques antalgiques en cas de survenue d'une neuropathie. Les traitements antalgiques usuels sont peu efficaces dans cette indication(21), seule la duloxétine semble apporter un bénéfice (22). Le port des gants et chaussettes glacés pendant la perfusion de taxane est couramment utilisé afin de diminuer le risque de neuropathie et d'onycholyse, même si les données de la littérature sont contradictoires quant à leur efficacité (23–25).

Concernant l'évaluation de la neuropathie aux taxanes, l'échelle la plus utilisée est celle du CTCAE, permettant de juger la gravité de la neuropathie avec un score allant de 0 à 4 (26). Néanmoins, cette évaluation a ses limites puisqu'elle est peu sensible et très observateur-dépendant, avec des appréciations variant de 46 à 71% (27). Le Clinical Total neuropathy Score (TNSc) propose une évaluation plus complète, toujours non invasive, comprenant des manœuvres objectives pour explorer la sensibilité (27,28) et s'avère être plus sensible que le NCI-CTCAE (29). La réalisation d'électroneuromyogrammes dont les résultats sont corrélés à la gravité des symptômes peut compléter cette évaluation mais reste une technique invasive, et donc peu adapté à la pratique clinique quotidienne(28).

## 1.2 Mécanismes de la neuropathie aux taxanes :

### 1.2.1 action anti-tumorale des taxanes et rôle des microtubules

L'activité anti-tumorale des taxanes repose sur la stabilisation des microtubules par inhibition de leur dépolymérisation, entravant la division cellulaire et bloquant les cellules aux phases G0/G1 et G2/M(30), ce qui aboutit à l'apoptose des cellules cancéreuses (31). Dans les cellules neuronales, les microtubules sont essentiels au bon déroulement du transport axonal des vésicules synaptiques(32) qui permettent de stocker les neurotransmetteurs qui seront libérés dans l'espace intersynaptique suite à l'arrivée d'un potentiel d'action.

### 1.2.2 Mécanismes potentiels de la neuropathie aux taxanes

La physiopathologie de la neuropathie secondaire aux taxanes n'est pas clairement établie et probablement multifactorielle(33) : interruption du transport axonal(34), dysfonction axonale d'origine métabolique par dysfonction de la transcription de l'ADN mitochondrial(35), Altération de la localisation et du transport mitochondrial qui sont indispensables au bon fonctionnement cellulaire, entraînant un stress oxydatif (36) et une déplétion énergétique locale pouvant être la cause d'une dépolarisation membranaire et donc de décharges spontanées(37), inflammation locale(38) par attraction de cellules immunitaires et développement d'un environnement pro-inflammatoire responsable de dommages neuronaux(39). Un autre mécanisme lésionnel possible serait le déséquilibre de l'homéostasie du calcium intracellulaire.

Les canaux ioniques SK3 (small conductance calcium-activated potassium channel 3) sont des canaux potassiques transmembranaires non voltages-dépendant, uniquement activés par le taux de calcium intracellulaire. Ils sont très présents dans les neurones du système nerveux périphérique, y compris dans le système nerveux autonome. Ils sont un composant majeur de la phase de « Slow After Hyperpolarisation », qui correspond à une phase d'hyperpolarisation prolongée. A l'échelle cellulaire, cela induit une hyperexcitabilité neuronale(40). Les canaux SK3 sont aussi connus comme promoteurs du mécanisme d'absorption des ions calciques (Store-operated calcium entry, SOCE) lorsque le stock en calcium du reticulum endoplasmique est bas(41). Leur activation modifie la signalisation calcique en régulant l'activité de certains canaux calciques. Leur expression a également pour conséquence d'augmenter l'activité des calpaïnes, protéases calcium-dépendantes responsables d'une dégénérescence axonale (42,43).

Le gène KCNN3, localisé en 1q21.3, code pour les canaux SK3. Il est caractérisé par un polymorphisme de répétitions plus ou moins importantes d'un triplet CAG au sein de l'exon 1. Dans la littérature, le nombre de répétitions varie de 12 à 29 (44-47). Il a été démontré qu'une répétition plus importante du triplet CAG diminue l'activité du canal SK3 via une réduction du potentiel de membrane(48).

L'association entre le polymorphisme du gène KCNN3 et l'apparition d'une neuropathie aux taxanes a été étudiée par l'équipe Inserm UMR 1069 du CHRU de TOURS(48). *In vitro*, l'exposition au docetaxel augmentait le taux de calcium intracellulaire, effet d'autant plus marqué sur les cellules que le nombre de triplet CAG est faible. La recherche de l'expression de KCNN3 sur test sanguin a été réalisée sur une cohorte rétrospective de 176 patientes atteintes d'un cancer du sein. Les patientes dont le gène KCNN3 était considéré comme court (soit une répétition de CAG <37, ce seuil correspondant à la médiane de l'échantillon) avaient développées significativement plus de neuropathies de grade CTCAE  $\geq 2$  que les patientes dont le gène KCNN3 était considéré comme long (répétition de CAG  $\geq 37$ ) : respectivement 65.9% vs 47,3% (Risque relatif (RR) = 1,51 ; IC<sub>95%</sub> [1,02-2,3] ; p=0.036). Ces résultats sont d'autant

plus marqués dans la population homozygote (même nombre de répétition CAG sur les deux allèles) : 84,6% pour un petit nombre de répétitions de CAG vs 48,4% pour un grand nombre de répétitions de CAG (RR = 2,5, IC<sub>95%</sub> [1,2-8,1], p=0,01). Un lien entre le polymorphisme du gène KCNN3 et l'apparition d'une neuropathie à l'oxaliplatine(47) a été mis en évidence *in vitro*. Cette association n'a cependant pas été confirmée dans une cohorte rétrospective de patients. D'autres publications rapportent une association du polymorphisme de KCNN3 avec la présence d'une schizophrénie(48) ou encore de migraines(49).

### 1.3 Objectifs de l'étude :

L'étude NEUROTAX est une étude de cohorte prospective, analytique, observationnelle, bi-centrique (CHRU de Tours et CH de Chinon) dont l'objectif principal est de confirmer le rôle du polymorphisme de KCNN3 dans l'apparition d'une neuropathie aux taxanes.

L'étude avait pour objectif secondaire de rechercher une association entre le polymorphisme de KCNN3 et l'apparition d'autres toxicités de la chimiothérapie dont le mécanisme physiopathologique pourrait être en partie neurologique.

## **2. Matériels et méthodes :**

### 2.1 Critères d'inclusion et de non inclusion :

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient atteint d'un cancer du sein
- Âgé d'au moins 18 ans
- Traitement par taxanes (paclitaxel ou docetaxel) dans un contexte de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante en situation de cancer localisé ou en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement en situation de cancer métastatique
- Ayant donné leur consentement éclairé et signé pour l'étude.

Les critères de non inclusion étaient :

- Un traitement antérieur ou concomitant avec une autre chimiothérapie pourvoyeuse de neuropathie (sels de platine, vinca-alcaloïde, éribuline...),
- Un antécédent de syndrome de Raynaud
- Un antécédent de syndrome du canal carpien
- Tout autre antécédent pourvoyeur de neuropathie, notamment : diabète, alcoolisme, maladie neurodégénérative.

### 2.2 Modalités de suivi et de recueil des données cliniques :

Les patients ont bénéficié des différentes évaluations lors de leur venue dans le service d'hôpital de jour pour leur chimiothérapie, ou à l'occasion d'une autre venue programmée sur l'hôpital,

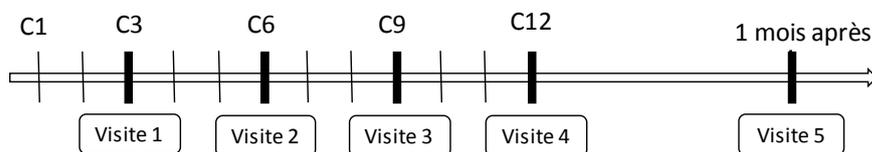
notamment lors de consultations de suivi en oncologie. Le mode d'administration de la chimiothérapie et le suivi habituel n'ont pas été modifiés pour le protocole. L'étude NEUROTAX a été acceptée après lecture par un Comité de Protection des Personnes (N° d'enregistrement 18084 – 1876 - 18.11.02.73548).

Les chimiothérapies ont été réalisées conformément aux référentiels nationaux des sociétés savantes. Dans un contexte de cancer du sein en situation adjuvante ou néoadjuvante, la chimiothérapie était administrée à raison de 12 perfusions de paclitaxel hebdomadaire à la dose 80 mg/m<sup>2</sup> ou 3 perfusions de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours. Dans un contexte de cancer du sein métastatique, le paclitaxel était administré à la dose de 80 mg/m<sup>2</sup> à un rythme hebdomadaire, ou à 90 mg/m<sup>2</sup> par semaine, à un rythme de 3 semaines sur 4. Le docetaxel était administré à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours. En situation métastatique, la chimiothérapie par taxanes était poursuivie pour un total de 3 à 6 mois, selon la tolérance et l'efficacité.

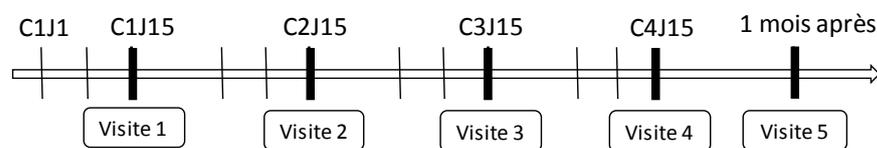
Les patients ont bénéficié d'une évaluation clinique de la neuropathie selon les scores CTCAE v4.0 et TNSc. Les autres effets secondaires ont été évalués selon le score CTCAE. Les évaluations ont eu lieu à la 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> perfusion de paclitaxel ou à la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> perfusion de docetaxel. La durée maximale du suivi était de quatre mois. Une dernière évaluation a été réalisée un mois après la dernière perfusion de chimiothérapie, lors d'une consultation avec l'oncologue médical référent. La figure 1 représente les différents schémas de chimiothérapie et leurs modalités d'évaluation respectives

Lorsque la date d'apparition d'une neuropathie n'a pas pu être clairement établie, la date retenue était celle du passage en hôpital de jour où la neuropathie était constatée pour la première fois. Les autres effets secondaires pris en compte étaient : dysgueusie, myalgie, nausée, diarrhée, mucite, larmoiement, onycholyse. L'évaluation des effets indésirables a été faite en double aveugle du nombre de répétitions du triplet CAG du gène KCNN3.

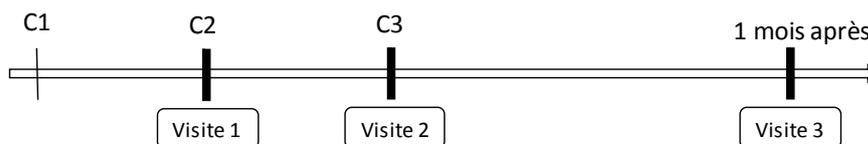
#### Schéma paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire



#### Schéma paclitaxel 90mg/m<sup>2</sup> 3semaines/4



#### Schéma docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>



**Figure 1. Schémas possibles d'administration des chimiothérapies et de réalisation des évaluations cliniques** Trait vertical fin : chimiothérapie / trait vertical gras : chimiothérapie et évaluation clinique / visite : évaluation clinique / C1 = 1<sup>ère</sup> perfusion de chimiothérapie, ... / C1J1 = 1<sup>er</sup> jour de la 1<sup>ère</sup> perfusion de chimiothérapie, C1J15 = 15<sup>ème</sup> jour de la 1<sup>ère</sup> perfusion, ...

Le score CTCAE est un score de gravité allant de 0 à 4. Pour les neuropathies, il se grade la façon suivante : grade 0 = absence de neuropathie, grade 1 = paresthésies ou douleur intermittentes sans impact fonctionnel, pas de signes moteurs / grade 2 = paresthésies ou douleurs permanentes et/ou modérées ou/et gêne motrice légère et subjective, grade 3 = paresthésies ou douleurs invalidantes ou/et déficit moteur objectif, grade 4 = mise en jeu du pronostic vital. Le score TNSc est un score allant de 0 à 32, constitué de 7 items, chacun étant noté de 0 à 4 selon la gravité de l'atteinte. Il comporte une évaluation subjective de l'intensité des symptômes sensitifs et moteurs, une appréciation objective de l'existence d'un déficit moteur, une exploration objective de la sensibilité comme l'évaluation avec un diapason et un monofilament, et la présence de signes en faveur d'une atteinte du système nerveux végétatif (hypotension artérielle, hypersudation, bradycardie ou tachycardie, ...) (Voir annexe 1). Le détail des scores CTCAE pour les autres effets indésirables évalués est disponible en annexe 2.

Les données recueillies concernant les caractéristiques des patients étaient les suivantes : âge, poids, taille, caractéristiques du cancer (stade localisé ou métastatique, analyse anatomopathologique, statut des récepteurs hormonaux et statut HER2, grade SBR, classification TNM, localisation des métastases), chimiothérapie et autre traitement anti-tumoral reçu, date des cures de chimiothérapie, dose de chimiothérapie, motif de diminution ou d'arrêt de la chimiothérapie, prise d'un traitement antalgique, port de gants réfrigérés.

### 2.3 Analyse génétique du polymorphisme de KCNN3 :

La détermination du statut de KCNN3 a été réalisée à partir d'un prélèvement sanguin supplémentaire de 7 ml, recueilli lors du passage en hôpital de jour pour la réalisation de la 1<sup>ère</sup> perfusion de chimiothérapie. Ce prélèvement était intégré à un autre geste (perfusion sur la chambre implantable).

L'analyse des prélèvements a été réalisée dans le laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire (secteur pharmacogénétique) du CHRU de Tours sous la responsabilité du Pr BARIN-LE GUELLEC. L'analyse s'organisait en une première phase d'amplification du gène KCNN3 et une deuxième phase d'interprétation des résultats.

L'ADN était d'abord extrait des leucocytes du prélèvement sanguin avec un « FlexiGene DNA Kit » selon les instructions du fabricant (QIAGEN). La première phase d'amplification dite de « taille de fragments » consistait à réaliser des réactions de PCR dans un thermocycleur. L'ADN double brin était d'abord dénaturé par réaction thermique à 95°C pendant 4 minutes. La zone d'intérêt du gène KCNN3 était amplifiée via des amorces fluorescentes « sens » 5' - CAGCAGCCCCTGGGACCCTCGC et amorces « anti sens » 5' 6 - FAM - GGAGTTGGGCGAGCTGAGACAG. Cette séquence était d'abord amplifiée par la TAQ polymérase qui synthétisait le brin complémentaire. 22 cycles de PCR étaient ensuite réalisés, avec des phases de 60 secondes à 55°C, 30 secondes à 72°C puis un phase d'extension finale de 10 minutes à 72°C.

La deuxième phase consistait en une migration sur gel d'électrophorèse capillaire, puis détection des fragments par fluorescence. Le résultat était comparé avec des fragments dont la taille était préalablement connue, permettant de déterminer le nombre de triplets CAG.

Les échantillons non consommés pour les analyses ont été conservés afin de constituer une collection dans le laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire du CHRU de Tours.

## 2.4 Analyses statistiques :

Les deux groupes (neuropathie / pas de neuropathie) ont été comparés à l'aide du test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et par le test du  $\chi^2$ , ou le test de Fisher si nécessaire, pour les variables qualitatives. Les corrélations ont été faites avec la méthode de Pearson s'il s'agissait de variables continues.

Aucune donnée dans la littérature scientifique n'a permis de déterminer la notion de gène KCNN3 "court" ou "long". C'est pourquoi nous avons utilisé trois méthodes exploratoires pour étudier l'association du nombre de triplets CAG à la survenue d'une neuropathie. La première méthode a consisté à considérer le gène KCNN3 comme une variable quantitative (plus le gène est court, plus la probabilité est élevée). Les deux autres méthodes ont consisté à découper le nombre de répétitions du triplet CAG soit en deux groupes selon la médiane, soit en trois groupes selon les terciles, et à les comparer selon la survenue d'une neuropathie.

Pour les analyses, nous avons considéré le grade de neuropathie le plus grave rapporté aux cours des différentes évaluations. La survenue des autres effets secondaires d'intérêt étaient pris en compte dans les analyses lorsqu'ils étaient notés au moins deux fois au cours du suivi.

Tous les tests statistiques ont été réalisés au seuil de significativité de 5%.

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel R 3.3.1.

## **3. Résultats :**

### 3.1 Caractéristiques des patients :

Du 06/02/2019 au 27/02/2020, 90 patientes ont été incluses dans l'étude, dont 75 du CHRU de Tours et 15 du CH de Chinon. Le suivi médian était de 108 jours (écart-type +/- 42 jours). La chimiothérapie n'a pas été réalisée dans son intégralité chez huit patientes (8,8%) dont quatre patientes (4,7%) en raison d'une progression tumorale et quatre patientes (4,7%) en raison d'une toxicité de la chimiothérapie. Les caractéristiques des patientes sont résumées dans le Tableau 1.

D'autres traitements antitumoraux ont été administrés avant ou pendant la durée du recueil : une chimiothérapie à base d'anthracycline a précédé la chimiothérapie par taxanes chez les 77 patientes traitées pour un cancer du sein localisé, et une thérapie ciblée antiHER2 a été administrée pendant la chimiothérapie par taxanes chez 23 patientes.

Les gants réfrigérés étaient portés plus de la moitié du temps chez 71,1% des patientes, moins de la moitié du temps par 13,3% des patientes, et refusés par 4,4% d'entre elles.

Seulement trois patientes ont été traitées par docetaxel, qui a été modifié en paclitaxel chez l'une d'entre elle en raison d'une mauvaise tolérance. Le schéma d'administration du paclitaxel principalement utilisé était le schéma hebdomadaire à la dose de 80mg/m<sup>2</sup> (91,1%). La dose cumulée de paclitaxel médiane était de 1611mg (minimum 482mg ; maximum 2448mg).

L'analyse génétique de KCNN3 n'a pas pu être réalisée chez cinq patientes par absence de prélèvement. Les analyses portent donc sur 85 patientes.

Âge (années) Médiane (min ; max)	57,7 (26 ; 79)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Médiane (min ; max)	25,1 (17,8 ; 46,2)
Situation localisée ou métastatique n (%)	
cancer du sein localisé	77 (85,6)
cancer du sein métastatique	13 (14,4)
Classification TNM n (%) (n=81)	
T1	24 (27)
T2	41 (46)
T3	7 (7,8)
T4	9 (10)
N0	39 (43,3)
N1	27 (30)
N2	12 (13,3)
N3	3 (3,3)
Chimiothérapie en situation de cancer localisé n (%)	
néoadjuvante	25 (27,8)
adjuvante	52 (57,8)
Localisations des métastases n (%)	
hépatiques	2 (2,2)
pulmonaires	3 (3,3)
osseuses	4 (4,4)
ganglionnaires	6 (6,6)
cérébrales	2 (2,2)
autres	2 (2,2)
Analyse anatomo-pathologique n (%)	
carcinome non spécifique	82 (91,1)
carcinome lobulaire	5 (5,6)
autre	3 (3,3)
Grade SBR n (%) (n=83)	
grade I	5 (6,0)
grade II	43 (51,8)
grade III	35 (42,2)
Statut HER2 n (%)	
HER2 surexprimé	23 (25,6)
HER2 négatif	67 (74,4)
Statut des récepteurs hormonaux n (%)	
RE- RP-	39 (43,3)
RE + RP +	34 (37,8)
RE + RP -	16 (17,8)
RE - RP +	1 (1,1)
Type de cancer n (%)	
HER2 surexprimé et RH +	12 (13,3)
HER2 surexprimé et RH -	11 (12,2)
HER2 - et RH +	39 (43,3)
HER2 - et RH -	28 (31,1)

**Tableau 1. Caractéristiques des patientes (n=90)**

Grade SBR : grade de prolifération de Scarff-Bloom et Richardson, HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, RH : récepteurs hormonaux, RE : récepteurs à l'œstrogène, RP : récepteurs à la progestérone

### 3.2 Description de la neuropathie :

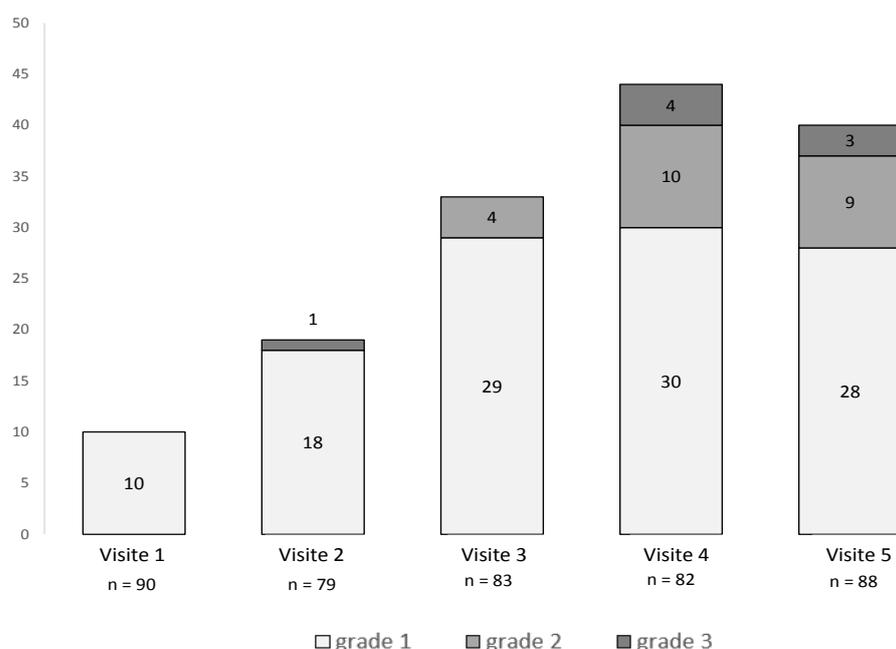
Une neuropathie de grade CTCAE  $\geq 1$  a été rapportée chez 46 patientes (54%). Le délai médian d'apparition de la neuropathie après la 1<sup>ère</sup> cure de taxane était de 39 jours (min-max : 6-89 jours). La prescription d'un traitement antalgique a été nécessaire pour neuf patientes, en raison d'une neuropathie douloureuse, dont cinq par un antalgique de palier 1 (paracétamol), deux par un antalgique de palier 2 (codéine ou tramadol) ou 3 (morphine), et deux par un antalgique spécifiquement indiqué dans les douleurs neurogènes (prégabaline, amitriptyline, duloxétine). Sur ces neuf patientes, trois (33%) ont été correctement soulagées par la prise d'antalgiques (paracétamol n=1, codéine n=1 et prégabaline n=1).

La dose de chimiothérapie a dû être diminuée chez 15 patientes (17,6%), dont neuf du fait de la survenue d'une neuropathie, soit plus de la moitié des causes d'adaptation de dose. Quatre patientes (4,7%) ont arrêté précocement la chimiothérapie en raison de la gravité de la neuropathie. Les autres causes de diminution de la dose de chimiothérapie étaient : asthénie, toxicité hépatique, toxicité hématologique. Aucune patiente n'a eu d'arrêt de la chimiothérapie en raison d'une autre toxicité.

La figure 2 résume le profil de gravité et l'évolution de la neuropathie selon le score CTCAE. Aucune patiente n'a développé de neuropathie de grade 4. Sur les 46 patientes ayant développé une neuropathie, six (7%) ont présenté une neuropathie de grade 3 et 10 (21,7 %) ont observé une régression complète de leurs symptômes lors de la dernière visite de suivi après la fin de la chimiothérapie.

Parmi les facteurs de risque cliniques potentiels de neuropathie, aucun n'influait significativement le risque de survenue d'une neuropathie, quel qu'en soit le grade : âge > 50 ans (p=0,74) ou > 70 ans (p=0,37), IMC élevé > 30 kg/m<sup>2</sup> (p=0,76), port de gants/chaussettes réfrigérés (p=0,61) ou la dose cumulée de chimiothérapie (p=0,16). Le tableau 2 présente les caractéristiques des patientes ayant développé ou non une neuropathie.

Nombre de patientes



**Figure 2. Histogramme résumant le nombre et le grade d'une neuropathie à chaque évaluation clinique selon le score CTCAE**

	Absence de neuropathie (n = 39)	Survenue d'une neuropathie (n = 46)
Âge (années) <i>Médiane (T1 ; T3)</i>	56,8 (45,8 ; 68,1)	58,4 (51,0 ; 72,3)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <i>Médiane (T1 ; T3)</i>	24,0 (22,1 ; 28,2)	26,1 (24,0 ; 30,6)
Statut HER2 <i>n (%)</i>		
HER2 surexprimé	12 (30,8)	10 (21,7)
HER2 négatif	27 (69,2)	36 (78,3)
Statut des récepteurs hormonaux <i>n (%)</i>		
RH -	16 (41,0)	22 (47,8)
RE + RP +	17 (43,6)	15 (32,6)
RE + RP -	6 (15,4)	9 (19,6)
Situation localisée ou métastatique <i>n (%)</i>		
cancer du sein localisé	33 (84,6)	39 (84,8)
cancer du sein métastatique	6 (15,4)	7 (15,2)
Port de gants frigorifiques pendant la chimiothérapie <i>n (%)</i>		
oui, plus de la moitié du temps	23 (71,9)	36 (83,7)
oui, moins de la moitié du temps	6 (18,0)	6 (14,0)
refus	3 (9,4)	1 (2,3)
Dose cumulée de paclitaxel (mg) <i>Médiane (T1 ; T3)</i>	1589 (1485 ; 1765)	1644 (1514 ; 1800)

**Tableau 2. Caractéristiques de la population sans et avec neuropathie**

*T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T3 : 3<sup>ème</sup> tercile*

### 3.3 Description du polymorphisme du gène KCNN3 :

Le gène KCNN3 était exprimé de façon hétérozygote chez 68 patientes (80%) et homozygote chez 17 patientes (20%). Chez les patientes hétérozygotes, nous avons désigné « allèle A » l'allèle le plus court et « allèle B » l'allèle le plus long.

Le nombre de répétitions du triplet CAG dans les populations homozygote, hétérozygote et dans la population totale, est décrit dans le tableau 3. La population totale correspond à la somme des populations homozygote et hétérozygote. La figure 3 représente la répartition des patientes selon le nombre de répétitions de CAG dans les différentes populations. Les valeurs de répétitions de CAG sur l'allèle A ont une dispersion plus importante que sur l'allèle B.

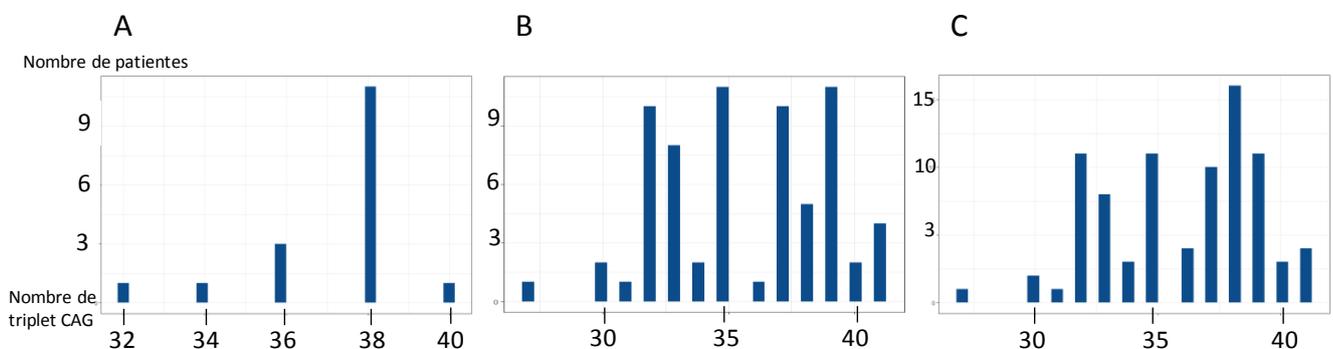
Chez les patientes hétérozygotes, la médiane du nombre de répétitions de CAG sur l'allèle A est de 17 contre 19 sur l'allèle B. Sur l'allèle A, 16 patientes (19%) avaient un nombre de répétitions de CAG inférieur à 15. Les représentations graphiques des distributions des allèles A et B sont présentées en annexe 4.

Les patientes homozygotes avaient une faible variabilité du nombre de répétitions de CAG : 82 % d'entre elles avaient un nombre de répétition de CAG compris entre 36 et 38. En termes de nombre de répétitions de CAG, les patientes homozygotes semblaient avoir des allèles plus proches de l'allèle B que de l'allèle A des hétérozygotes.

	Homozygote (n = 17)	Hétérozygote (n = 68)	Population totale (n = 85)
Nombre de répétitions de CAG sur l'allèle A <i>médiane [T1 ; T3]</i>	19 [18 ; 19]	17 [14 ; 18]	18 [15 ; 19]
Nombre de répétitions de CAG sur l'allèle B <i>médiane [T1 ; T3]</i>	19 [18 ; 19]	19 [18 ; 20]	19 [18 ; 20]
Nombre de répétitions total de CAG (Allèle A + allèle B) <i>médiane [T1 ; T3]</i>	38 [36 ; 38]	35 [33 ; 38]	37 [33 ; 38]

T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T3 : 3<sup>ème</sup> tercile / La population totale (n=85) regroupe la population homozygote et hétérozygote

**Tableau 3. Distribution du nombre de répétitions de CAG**



**Figure 3. Histogramme du nombre de répétitions de CAG selon le statut homozygote (A)(n=17), hétérozygote (B)(n=68), ou dans la population totale (C)(n=85)**

### 3.4 Recherche d'une association entre l'expression du polymorphisme de KCNN3 et la survenue d'une neuropathie :

Les patientes dont le nombre de répétition de CAG est inférieur au 3<sup>ème</sup> tercile (n=67), soit une valeur  $\leq 38$  répétitions de CAG, avaient un risque relatif 3,9 fois plus important de développer une neuropathie tous grades confondus (50,5% vs 3,5%, IC<sub>95%</sub> [1,3-10,9] ;  $p < 0,001$ ). Cette différence était plus marquée en prenant en compte seulement l'allèle court (allèle A) des patientes hétérozygotes avec un risque relatif 4,9 fois plus important (37,6% vs 2,3% ; IC<sub>95%</sub> 1,3-18,3 ;  $p < 0,0001$ ) lorsque le nombre de répétition du triplet CAG était  $\leq 18$ . Ce risque est non significatif lorsqu'on prend en compte seulement l'allèle long (allèle B).

Le tableau 4 résume les différents résultats obtenus avec la méthode des terciles, en fonction de la population analysée : allèles A+B, seulement allèle A, seulement allèle B ; d'abord dans la population totale puis dans la population hétérozygote. Les patientes appartenant au premier et deuxième terciles avaient la même proportion de neuropathie et il ne semblait pas exister d'effet seuil entre ces deux premiers terciles. La différence apparaissait dans le troisième tercile de la population. Les résultats sont donc présentés en regroupant les deux premiers terciles.

La population homozygote était trop faible en effectif pour être analysée (n=17). Les résultats sont indiqués à titre exploratoire dans l'annexe 5.

		Apparition d'une neuropathie		P-value
		Non	Oui	
<b>Population totale</b>				
<b>Allèles A + B</b>				
<i>n (%)</i>				
T1+T2	]27 ; 38]	24 (28,2)	43 (50,5)	<0,001
T3	]38 ; 41]	15 (17,6)	3 (3,5)	
<b>Population totale</b>				
<b>Allèle A</b>				
<i>n (%)</i>				
T1+T2	]12 ; 18]	21 (24,7)	36 (42,3)	0,02
T3	]18 ; 20]	18 (21,1)	10 (11,7)	
<b>Population totale</b>				
<b>Allèle B</b>				
<i>n (%)</i>				
T1+T2	]14 ; 20]	33 (38,8)	44 (51,7)	0,13
T3	]20 ; 23]	6 (7,1)	2 (2,3)	
<b>Population hétérozygote</b>				
<b>Allèles A + B</b>				
<i>n (%)</i>				
T1+T2	]27 ; 38]	19 (22,4)	27 (31,7)	0,04
T3	]38 ; 41]	15 (44,1)	7 (8,2)	
<b>Population hétérozygote</b>				
<b>Allèle A</b>				
<i>n (%)</i>				
T1+T2	]12 ; 18]	20 (23,5)	32 (37,6)	<0,0001
T3	]18 ; 20]	14 (16,5)	2 (2,3)	
<b>Population hétérozygote</b>				
<b>Allèle B</b>				
<i>n (%)</i>				
T1+T2	]14 ; 20]	28 (32,9)	32 (37,6)	0,26
T3	]20 ; 23]	6 (7,1)	2 (2,3)	

**Tableau 4. Apparition d'une neuropathie dans les différentes populations**

La population totale représente la somme des populations hétérozygote et homozygote / T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T2 : 2<sup>ème</sup> tercile, T3 : 3<sup>ème</sup> tercile

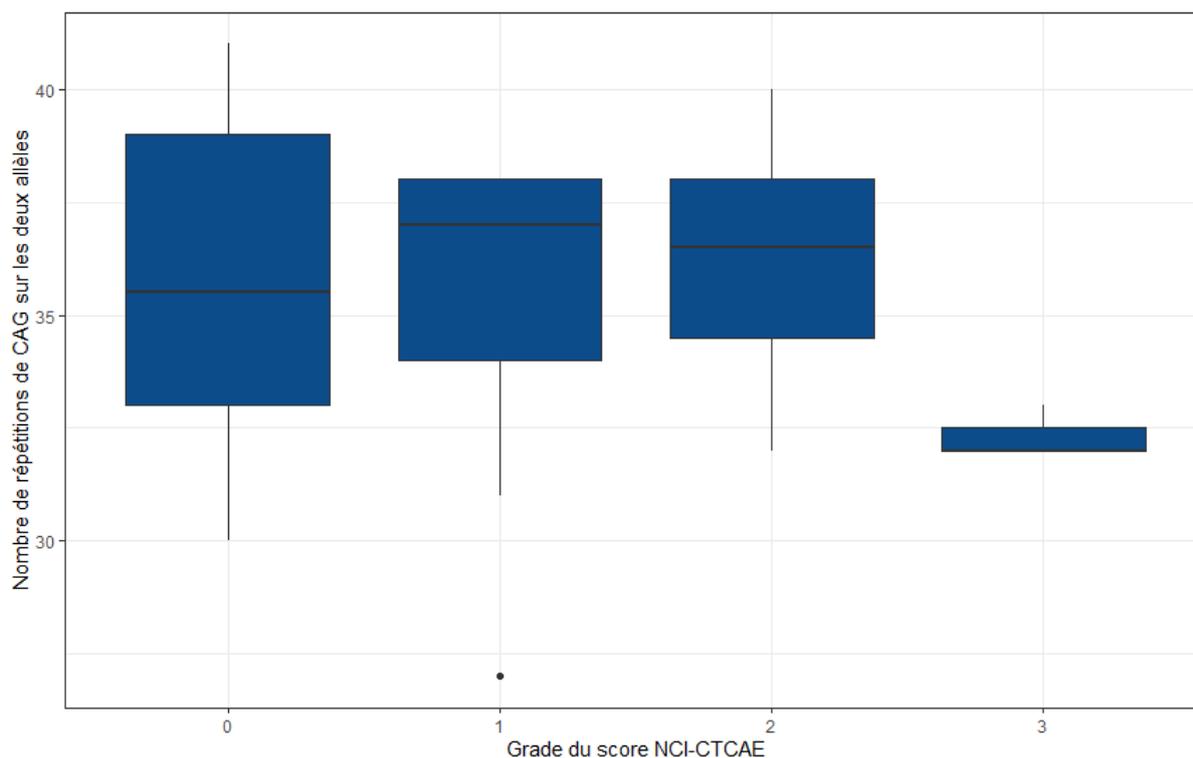
L'approche quantitative et la méthode de la médiane n'identifient pas de risque de survenue de neuropathie statistiquement aussi clairement significatif qu'avec la méthode des terciles. Leurs résultats, ainsi que les résultats détaillés de la méthode des terciles, sont exposés dans les annexes 6 à 10.

Le délai d'apparition d'une neuropathie ne semblait pas être en lien avec la longueur du gène KCNN3 (p=0,82).

### 3.5 Recherche d'une association entre longueur de KCNN3 et sévérité de la neuropathie

#### 3.5.1 Évaluée par le score CTCAE

La figure 4 représente le polymorphisme de KCNN3 en prenant en compte les deux allèles dans la population totale, selon le grade de sévérité CTCAE. Les neuropathies de grade 3 semblent principalement survenir chez des patientes dont le nombre de répétitions de CAG est faible, mais l'effectif de cette population reste faible (n=6).



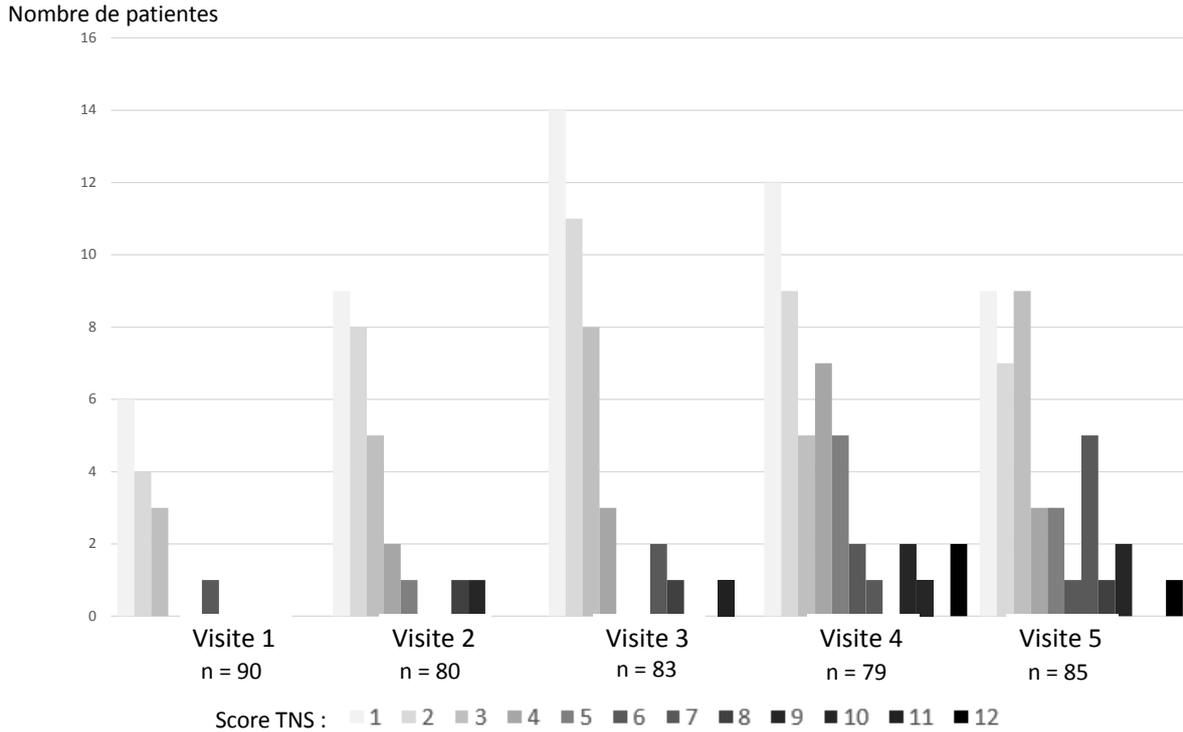
**Figure 4. Boxplot résumant la distribution des triplets CAG sur les deux allèles en fonction du grade CTCAE**

*Les boxplots représentent l'écart interquartile, l'extrémité des « moustaches » est égale à 1.5 fois l'écart interquartile, la barre horizontale représente la médiane. Le point (\*) correspond à une donnée aberrante.*

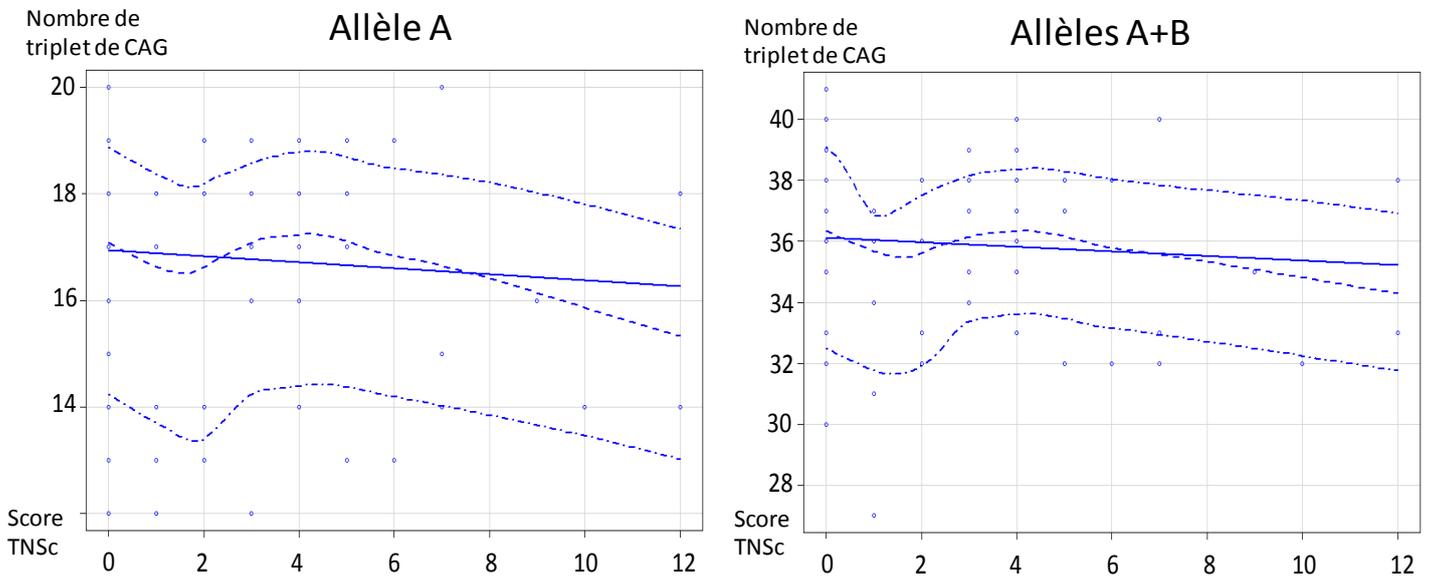
### 3.5.2 Évaluée par le score TNSc :

La figure 5 résume les scores TNSc notés à chaque visite. Les patientes ont présenté un déficit moteur subjectif et/ou objectif à au moins une visite dans 70,1% des cas. Chez 74 patientes (85,7%), l'examen clinique retrouvait des anomalies objectives sensitives et/ou motrices. Chez sept patientes (8,2%), le score TNSc était  $\geq 1$  avec un score CTCAE de 0. Pour toutes ces patientes sauf une, une neuropathie de grade  $\geq 1$  CTCAE s'est développée par la suite.

Il ne semblait pas exister de lien évident entre la gravité du score TNSc et le nombre de répétition de CAG (Figure 6) : corrélation de Pearson de - 0,07 ( $p=0,26$ ) pour l'allèle A, et de - 0,07 ( $p=0,25$ ) pour la population totale.



**Figure 5. Histogramme résumant la survenue de neuropathie selon le score TNSc**



**Figure 6. Représentation graphique du nombre de répétition de CAG sur l'allèle A et sur les allèles A+B en fonction du score TNSc (n=65)**

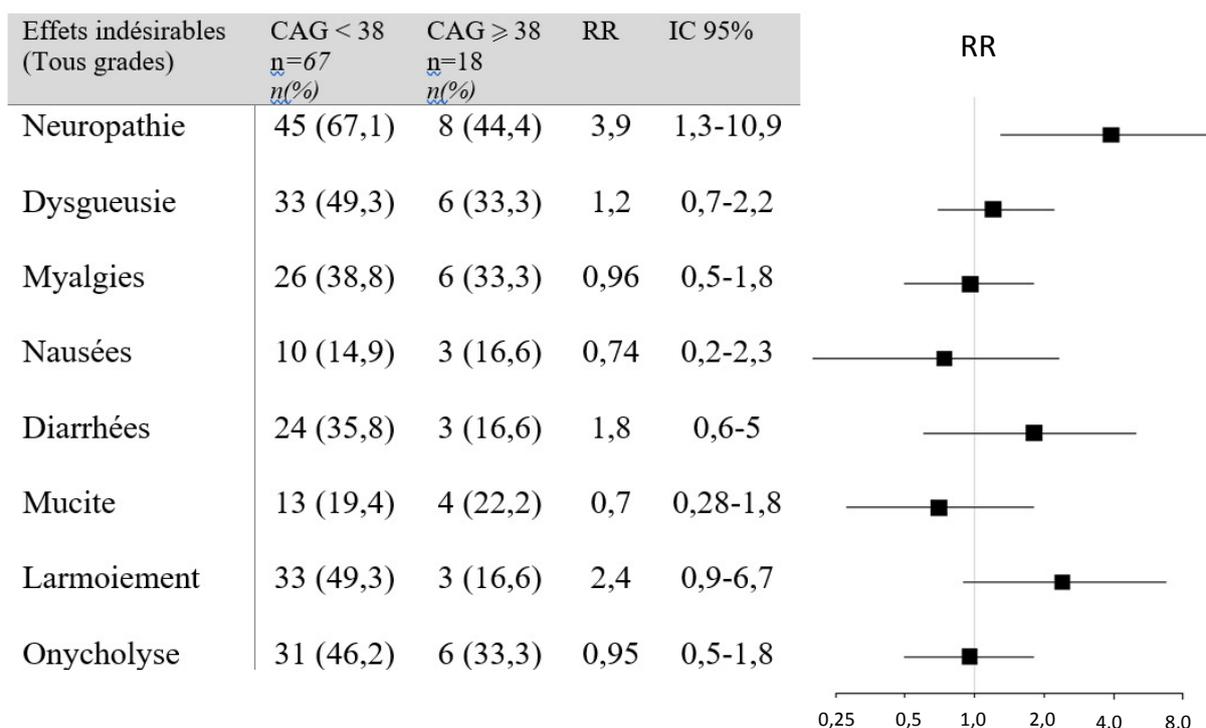
*La droite (trait plein) représente la régression linéaire de la corrélation liant les 2 variables. La courbe centrale (les traits en pointillés - -) représente la régression non-paramétrique « lowess ». Les courbes extérieures (traits en tirets - -) représentent l'intervalle de confiance à 95%.*

### 3.6 Recherche d'une association entre l'expression du polymorphisme de KCNN3 et la survenue d'autres effets secondaires :

La grande majorité des patientes (n= 74, soit 83,5%) a eu au moins un autre effet secondaire pendant le suivi, dont 1,2% de grade  $\geq 3$  selon CTCAE. Les effets secondaires étaient le plus fréquemment rapportés lors de la 4<sup>ème</sup> visite, qui correspondait le plus souvent à la 12<sup>ème</sup> perfusion de paclitaxel, à l'exception des nausées et de la mucite qui étaient plus marqués lors de la 1<sup>ère</sup> visite (lors de la 3<sup>ème</sup> perfusion de paclitaxel). La proportion de patientes signalant des diarrhées et/ou une mucite était globalement la même à chaque évaluation.

La fréquence rapportée pour chaque effet secondaire est la suivante : 58,8% d'asthénie, 38,8% de dysgueusie, 27% de myalgies, 13,3% de nausées, 24,4% de diarrhées, 7,7% de mucite, 25,3% de larmoiement, 38,6% d'onycholyse.

L'analyse de la survenue de ces effets secondaires en fonction du polymorphisme de KCNN3 selon la méthode des terciles ne met pas en évidence de risque statistiquement significatif. La figure 7 résume l'association du polymorphisme de KCNN3 avec la survenue des différents effets secondaires.



**Figure 7. Impact du nombre de répétition de CAG pour les différents effets secondaires sur la population totale**

RR : risque relatif / IC 95% : intervalle de confiance à 95%

#### **4. Discussion :**

A notre connaissance, l'étude NEUROTAX est la première étude prospective à étudier le lien entre le polymorphisme de KCNN3 et la neuropathie aux taxanes.

La population étudiée dans cette étude correspond principalement aux patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein localisé, soit la population la plus fréquemment exposée aux taxanes. Nous avons sélectionné des patientes sans autre facteur de risque de neuropathie afin de ne pas créer de biais lors des évaluations cliniques.

Dans la population de l'étude, on remarque qu'il y a moins de neuropathies que rapporté dans la littérature, 54,1% contre 60 à 70% selon les publications(50). Néanmoins cette fréquence est la même que dans l'étude rétrospective(46) menée par l'équipe de l'INSERM N2C UMR1069. Les autres caractéristiques cliniques et tumorales semblent représentatives d'une population de patients atteint d'un cancer du sein traité par taxane. La durée de suivi était de quatre mois, ce qui correspond aux trois mois de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé, la sous-population la plus représentée dans cette étude. Les caractéristiques des populations ayant développé une neuropathie et n'en ayant pas développé semblent similaires et aucun facteur clinique ne semble constituer un facteur de risque. La durée de suivi de quatre mois ne nous a pas permis d'évaluer le taux de neuropathie aux taxanes persistantes à distance de la fin de la chimiothérapie.

Les résultats du polymorphisme de KCNN3 sont concordants avec les études antérieures (48,49), avec environ un quart de patientes homozygotes et trois quarts de patientes hétérozygotes. La médiane de répétition de CAG est de 37, soit le même chiffre que dans l'étude rétrospective (48).

Nous avons voulu étudier le lien possible entre le polymorphisme du gène KCNN3 et la neuropathie aux taxanes avec plusieurs méthodes statistiques différentes. En effet, il n'existe pas de consensus scientifique sur la façon d'interpréter les données du gène KCNN3. Dans les études précédentes, c'est la médiane de l'échantillon qui a été prise en compte pour caractériser un gène court ou long. Néanmoins, cela ne semble pas refléter l'hétérogénéité de la distribution du polymorphisme des répétitions de CAG. Comme on peut le voir dans la figure 3 et l'annexe 3, le nombre de répétitions de CAG ne suit pas une loi normale. Les patientes hétérozygotes pour le gène KCNN3 peuvent être porteuses d'allèles avec un nombre de triplets CAG différent (écart maximal de 9 triplets CAG) ou presque similaires (écart-type sur la population totale de 2,2 répétitions de CAG). L'interprétation des résultats pour la population hétérozygote doit donc être effectuée avec prudence, puisque l'on ne sait pas s'il faut prendre en compte l'allèle le plus court ou le plus long, ou la somme des deux. Après réflexion sur la méthodologie, nous avons donc décidé d'interpréter les résultats avec plusieurs méthodes différentes. La première est une approche quantitative, la deuxième prend en compte la médiane de l'échantillon et la troisième découpe la population en trois groupes selon les terciles. Nous avons ensuite appliqué ces trois méthodes sur le nombre de répétitions total des deux allèles additionnés puis de chaque allèle étudié séparément, et finalement selon le statut homozygote ou hétérozygote.

La méthode des terciles met en évidence un sur-risque de développer une neuropathie pour les patientes porteuses d'un gène plutôt court, c'est-à-dire compris dans les 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> terciles de la population, qui correspond dans cette cohorte à  $\leq 38$  répétitions de CAG. Les résultats sont plus marqués si l'on prend en compte uniquement l'allèle le plus court dans la population hétérozygote. Le lien statistique n'est pas démontré pour l'allèle le plus long, dont la dispersion du nombre de répétition de CAG est également moins étendue. D'après ces résultats, il semble que chez les hétérozygotes, ce soit le nombre de répétitions de CAG sur l'allèle le plus court

qui soit à prendre en compte pour évaluer le risque de neuropathie. La méthode quantitative ou la méthode de la médiane semblent moins prédictives du risque de survenue de neuropathie dans cette étude, leurs résultats étant parfois significatifs, mais la majorité d'entre eux non significatifs. Dans l'étude rétrospective qui incluait 176 patientes, un lien avait été démontré avec la méthode de la médiane (46) avec un risque augmenté de 18,6% pour les neuropathies de grade CTCAE  $\geq 2$  (RR=1.51, IC [1,02-2,3], p=0.036).

Dans cette étude nous avons choisi de prendre en compte toutes les neuropathies cliniquement significatives, en incluant les neuropathies de grade 1 et pas seulement celles de grade CTCAE  $\geq 2$ , afin de réaliser une description plus exhaustive. Il semble que les patientes qui développaient une neuropathie de grade 3 CTCAE avaient un gène KCNN3 court : la médiane de répétition du triplet CAG sur l'allèle le plus court était de 15, contre 18 chez les patientes ayant développées une neuropathie de grade 1 ou 2 CTCAE. Cependant, l'effectif de cette sous-population est trop faible pour pouvoir conclure avec certitude. Il ne semble pas exister de différence de longueur du gène KCNN3 permettant de différencier la survenue de neuropathies de grades CTCAE 1 et 2.

Les données des patientes homozygotes pour le gène KCNN3 n'ont pas pu être analysées du fait de leur faible effectif et du faible étalement des valeurs. Pourtant, le risque de neuropathie était plus marqué dans cette population dans l'étude rétrospective, et on peut suspecter au vu des résultats de l'étude NEUROTAX qu'une patiente homozygote avec un gène court soit à fort risque de développer une neuropathie sévère.

Nous avons essayé de limiter au maximum le biais lié à la subjectivité de l'évaluation de la gravité de la neuropathie selon le grade CTCAE en effectuant un second score plus objectif, le TNSc. Les résultats du score TNSc ne confirment pas cette tendance pour les formes graves de neuropathie, mais il y avait plus de données manquantes : 29 évaluations manquantes pour le TNSc, 23 évaluations manquantes pour le CTCAE sur les 446 évaluations théoriques du recueil. Le score TNSc semblait détecter des neuropathies infra cliniques : six patientes ont présenté des anomalies objectives de l'examen clinique comme une diminution de la pallesthésie ou du test au monofilament sans que ces anomalies soient symptomatiques. Chez ces patientes, une neuropathie symptomatique s'est par la suite développée. Même si le TNSc semble être une évaluation plus complète de la neuropathie, son évaluation reste plus longue à réaliser que le CTCAE, ce qui rend le test peu applicable en conditions cliniques réelles. Dans notre étude, il ne s'est pas révélé plus performant que le CTCAE pour évaluer les formes graves de neuropathie.

Concernant la survenue des autres effets secondaires, on note que la mucite, les nausées et les diarrhées étaient déjà fréquentes lors de la première évaluation de l'étude. Ceci peut correspondre probablement à une toxicité résiduelle de la chimiothérapie par anthracycline préalable au paclitaxel. La chimiothérapie par paclitaxel est généralement très bien tolérée avec très peu de survenue de toxicités de grade 3. Dans cette étude, nous ne retrouvons pas de lien entre le nombre de répétition de CAG  $< 38$  dans l'apparition de : dysgueusie, myalgies, nausées, diarrhées, mucite et onycholyse. Il semble exister une tendance non significative pour l'apparition de larmoiement.

La principale limite de cette étude est l'effectif insuffisant de patient. Même si l'effectif de 85 patients a permis de répondre au critère de jugement principal, à savoir l'apparition d'une neuropathie tous grades confondus, ce n'est pas le cas pour les neuropathies graves qui sont en nombre insuffisant pour conclure à un sur-risque (n=6). De plus, un suivi plus prolongé aurait peut-être permis de détecter d'autres formes graves de neuropathie, cette toxicité étant connue

pour être dose-dépendant. La première évaluation clinique était réalisée après le début de la chimiothérapie par taxane en raison du délai d'apparition de la neuropathie, mais l'absence d'évaluation à l'inclusion du patient pouvait induire un biais dans l'appréciation des autres effets secondaires ; en effet ceux-ci pouvaient encore être dus au précédent protocole de chimiothérapie par anthracyclines dans le cas des patients traités pour un cancer du sein localisé.

La recherche de susceptibilité génétique à des toxicités de chimiothérapiques est déjà réalisée en pratique courante dans certaines indications. Par exemple, un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) entraîne une réduction importante de l'activité enzymatique de la DPD qui intervient dans le métabolisme du 5FU, chimiothérapie principalement utilisée dans les cancers digestifs, ce qui augmente alors significativement le risque de toxicité digestive grave. On estime que 3 à 15% de la population générale est porteuse d'un déficit partiel et 0,1 à 0,5% d'un déficit complet(53,54). L'administration de 5FU ou de capécitabine chez ces patients entraînent un risque de surdosage, pouvant être responsable d'une défaillance multi-viscérale parfois létale (55). La recherche de cette anomalie génétique est donc obligatoire en France avant de débiter une chimiothérapie par 5FU. En cas de déficit complet de DPD, le 5FU est contre-indiqué(56). Concernant la neuropathie aux taxanes, il est estimé que 3 à 12% des patients développent un tableau de neuropathie grave (grade 3 ou 4 CTCAE) (7). Dans notre cohorte, la survenue d'une neuropathie aux taxanes était associé à 20% de réduction de dose et 8,7% d'arrêt prématuré de la chimiothérapie. Sur le plan symptomatique, les traitements antalgiques utilisés ont été peu efficaces. Le port de gants réfrigérés n'a pas diminué le risque d'apparition de la neuropathie.

Compte tenu des conséquences fonctionnelles et thérapeutiques importantes liées à la survenue d'une neuropathie aux taxanes, et malgré le faible nombre de neuropathie de grade 3 CTCAE dans notre cohorte, il conviendrait de faire une nouvelle étude dédiée au polymorphisme de KCNN3 chez les patientes atteintes d'une neuropathie de grade 3 ou 4 CTCAE, afin d'étayer son intérêt comme dépistage de la neuropathie aux taxanes. Des études futures pourraient également étudier l'intérêt d'un dépistage de ce polymorphisme chez les patients à risque de neuropathie (diabétique, ...), non-étudiés dans le cadre de notre étude.

Par ailleurs, de nouvelles perspectives pourraient être envisagées en considérant les canaux ioniques SK3 comme une cible thérapeutique. L'Ohmlin (1-O-hexadecyl-2-O-methyl-rac-glycero-3-beta-lactose) est un inhibiteur spécifique du canal SK3 (57) qui pourrait avoir une action antalgique ou pour limiter la gravité des symptômes. A l'heure actuelle il n'existe pas de traitement antalgique efficace contre les symptômes de la neuropathie aux taxanes et même si elles ne sont pas doses limitantes, les neuropathies modérées de grade 2 peuvent être gênantes pour les patients.

## **Conclusion :**

L'étude NEUROTAX a confirmé de façon prospective l'association entre un nombre de triplet CAG du gène KCNN3 inférieur à 38 et la survenue d'une neuropathie tous grades confondus, chez des patientes traitées par taxanes pour un cancer du sein localisé ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne.

## **Références :**

1. Martin M, Mackey J, Vogel C. Benefit from adjuvant taxanes and endocrine responsiveness in breast cancer. *The Breast*. 1 janv 2007;16:127-31.
2. Joshi M, Liu X, Belani CP. Taxanes, past, present, and future impact on non-small cell lung cancer. *Anti-Cancer Drugs*. juin 2014;25(5):571–583.
3. Shi J, Gao P, Song Y, Chen X, Li Y, Zhang C, et al. Efficacy and safety of taxane-based systemic chemotherapy of advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 13 juill 2017;7(1):5319.
4. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Cancer*. 2006;106(11):2337-44.
5. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 14(6):461-71.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 4 févr 2012;379(9814):432-44.
7. Rivera E, Cianfrocca M. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. avr 2015;75(4):659-70.
8. Kudlowitz D, Muggia F. Clinical features of taxane neuropathy. *Anti-Cancer Drugs*. juin 2014;25(5):495–501.
9. Han Y, Smith MT. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Front Pharmacol*. 18 déc 2013 ; 4.
10. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of neurology*. 2002;249(1):9–17.
11. Journal of the National Cancer Institute: Monographs. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1990. 228 p.
12. Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res*. 27 mai 2014;6:253-9.
13. Schneider BP, Zhao F, Wang M, Stearns V, Martino S, Jones V, et al. Neuropathy Is Not Associated With Clinical Outcomes in Patients Receiving Adjuvant Taxane-Containing Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1 sept 2012;30(25):3051-7.
14. Brown MR, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain*. nov 2014;8(4):139-53.
15. Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast Cancer Res Treat*. 1 sept 2016;159(2):327-33.

16. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. févr 2013;18(1):132-8.
17. Johnson C, Pankratz VS, Velazquez AI, Aakre JA, Loprinzi CL, Staff NP, et al. Candidate pathway-based genetic association study of platinum and platinum-taxane related toxicity in a cohort of primary lung cancer patients. *J Neurol Sci*. 15 févr 2015;349(1-2):124-8.
18. Kudlowitz D, Muggia F. Defining Risks of Taxane Neuropathy: Insights from Randomized Clinical Trials. *Clin Cancer Res*. 1 sept 2013;19(17):4570-7.
19. Greenlee H, Hershman DL, Shi Z, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, et al. BMI, Lifestyle Factors and Taxane-Induced Neuropathy in Breast Cancer Patients: The Pathways Study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1 févr 2017 [cité 23 août 2020];109(2).
20. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*. 1 avr 2006;24(10):1633-42.
21. Majithia N, Temkin SM, Ruddy KJ, Beutler AS, Hershman DL, Loprinzi CL. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. *Support Care Cancer*. mars 2016;24(3):1439-47.
22. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 3 avr 2013;309(13):1359-67.
23. Griffiths C, Kwon N, Beaumont JL, Paice JA. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 1 oct 2018;26(10):3461-9.
24. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, et al. Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1 févr 2018;110(2):141-8.
25. Can G, Aydinler A, Cavdar I. Taxane-induced nail changes: Predictors and efficacy of the use of frozen gloves and socks in the prevention of nail toxicity. *European Journal of Oncology Nursing*. 1 juill 2012;16(3):270-5.
26. Trotti A, Colevas AD, Setzer A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in Radiation Oncology*. 1 juill 2003;13(3):176-81.
27. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol*. 1 févr 2013;24(2):454-62.
28. Cavaletti Guido, Jann Stefano, Pace Andrea, Plasmati Rosaria, Siciliano Gabriele, Briani Chiara, et al. Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 15 juin 2006; 11(2):135-41.
29. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS-Y, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1 nov 2013;63(6):419-37.

30. Hornick JE, Bader JR, Tribble EK, Trimble K, Breunig JS, Halpin ES, et al. Live-Cell Analysis of Mitotic Spindle Formation in Taxol-Treated Cells. *Cell Motil Cytoskeleton*. août 2008;65(8):595-613.
31. Amos LA, Löwe J. How Taxol stabilises microtubule structure. *Chem Biol*. mars 1999;6(3):R65-69.
32. Goldstein LSB, Yang Z. Microtubule-Based Transport Systems in Neurons: The Roles of Kinesins and Dyneins. *Annual Review of Neuroscience*. 2000;23(1):39-71.
33. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*.
34. LaPointe NE, Morfini G, Brady ST, Feinstein SC, Wilson L, Jordan MA. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: Implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology*. juill 2013;37:231-9.
35. Xiao WH, Zheng H, Bennett GJ. Characterization of oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy in the rat and comparison with the neuropathy induced by paclitaxel. *Neuroscience*. 17 févr 2012;203:194-206.
36. Stamer K, Vogel R, Thies E, Mandelkow E, Mandelkow E-M. Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *J Cell Biol*. 18 mars 2002;156(6):1051-63.
37. Shemesh OA, Spira ME. Paclitaxel induces axonal microtubules polar reconfiguration and impaired organelle transport: implications for the pathogenesis of paclitaxel-induced polyneuropathy. *Acta Neuropathol*. 1 févr 2010;119(2):235-48.
38. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 22 mars 2019;20(6).
39. Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Jonas BM, Sevcik MA, Koewler NJ, Ghilardi JR, et al. Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells. *Exp Neurol*. janv 2007;203(1):42-54.
40. Hosseini R, Benton DC, Dunn PM, Jenkinson DH, Moss GW. SK3 is an important component of K(+) channels mediating the afterhyperpolarization in cultured rat SCG neurones. *J Physiol (Lond)*. 1 sept 2001;535(Pt 2):323-34.
41. Guéguinou M, Harnois T, Crottes D, Uguen A, Deliot N, Gambade A, et al. SK3/TRPC1/Orai1 complex regulates SOCE-dependent colon cancer cell migration: a novel opportunity to modulate anti-EGFR mAb action by the alkyl-lipid Ohmlin. *Oncotarget*. 14 juin 2016;7(24):36168-84.
42. Chantôme A, Potier-Cartereau M, Clarysse L, Fromont G, Marionneau-Lambot S, Guéguinou M, et al. Pivotal role of the lipid Raft SK3-Orai1 complex in human cancer cell migration and bone metastases. *Cancer Res*. 1 août 2013;73(15):4852-61.
43. Wang MS, Davis AA, Culver DG, Wang Q, Powers JC, Glass JD. Calpain inhibition protects against Taxol-induced sensory neuropathy. *Brain*. mars 2004;127(Pt 3):671-9.

44. Wittekindt O, Jauch A, Burgert E, Schärer L, Holtgreve-Grez H, Yvert G, et al. The human small conductance calcium-regulated potassium channel gene ( hSKCa3 ) contains two CAG repeats in exon 1, is on chromosome 1q21.3, and shows a possible association with schizophrenia. *neurogenetics*. 17 août 1998;1(4):259-65.
45. Grube S, Gerchen MF, Adamcio B, Pardo LA, Martin S, Malzahn D, et al. A CAG repeat polymorphism of KCNN3 predicts SK3 channel function and cognitive performance in schizophrenia. *EMBO Mol Med*. juin 2011;3(6):309-19.
46. Basso M, Modoni A, Spada D, Cassano A, Schinzari G, Lo Monaco M, et al. Polymorphism of CAG motif of SK3 gene is associated with acute oxaliplatin neurotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. mai 2011;67(5):1179-87.
47. Chandy KG, Fantino E, Wittekindt O, Kalman K, Tong LL, Ho TH, et al. Isolation of a novel potassium channel gene hSKCa3 containing a polymorphic CAG repeat: a candidate for schizophrenia and bipolar disorder? *Mol Psychiatry*. janv 1998;3(1):32-7.
48. Rua C, Guéguinou M, Soubai I, Viel E, Potier-Cartereau M, Chantome A, et al. SK3 Gene Polymorphism Is Associated with Taxane Neurotoxicity and Cell Calcium Homeostasis. *Clin Cancer Res*. 01 2018;24(21):5313-20.
49. Anon B, Largeau B, Girault A, Chantome A, Caulet M, Perray C, et al. Possible association of CAG repeat polymorphism in KCNN3 encoding the potassium channel SK3 with oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. juill 2018;82(1):149-57.
50. Ritsner M, Modai I, Ziv H, Amir S, Halperin T, Weizman A, et al. An association of CAG repeats at the KCNN3 locus with symptom dimensions of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 15 mai 2002;51(10):788-94.
51. Mössner R, Weichselbaum A, Marziniak M, Freitag CM, Lesch K-P, Sommer C, et al. A highly polymorphic poly-glutamine stretch in the potassium channel KCNN3 in migraine. *Headache*. févr 2005;45(2):132-6.
52. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. déc 2014;155(12):2461-70.
53. Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, Modak A, Saif MW, Diasio RB. Increased Prevalence of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in African-Americans Compared with Caucasians. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2006;12(18):5491-5.
54. Garg MB, Lincz LF, Adler K, Scorgie FE, Ackland SP, Sakoff JA. Predicting 5-fluorouracil toxicity in colorectal cancer patients from peripheral blood cell telomere length: a multivariate analysis. *Br J Cancer*. 23 oct 2012;107(9):1525-33.
55. van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J, Meinsma R, Zoetekouw L, Waterham HR, et al. Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-fluorouracil: frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency. *Clin Cancer Res*. mai 2001;7(5):1149-53.
56. Lorient M-A, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base

de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Uncancer et du RNPGx. Bulletin du Cancer. 1 avr 2018;105(4):397-407.

57. Jaffrès PA, Gajate C, Bouchet AM, Couthon-Gourvès H, Chantôme A, Potier-Cartereau M, et al. Alkyl ether lipids, ion channels and lipid raft reorganization in cancer therapy. Pharmacol Ther. sept 2016;165:114-31.

## Annexes :

### Annexe 1 : score TNSc

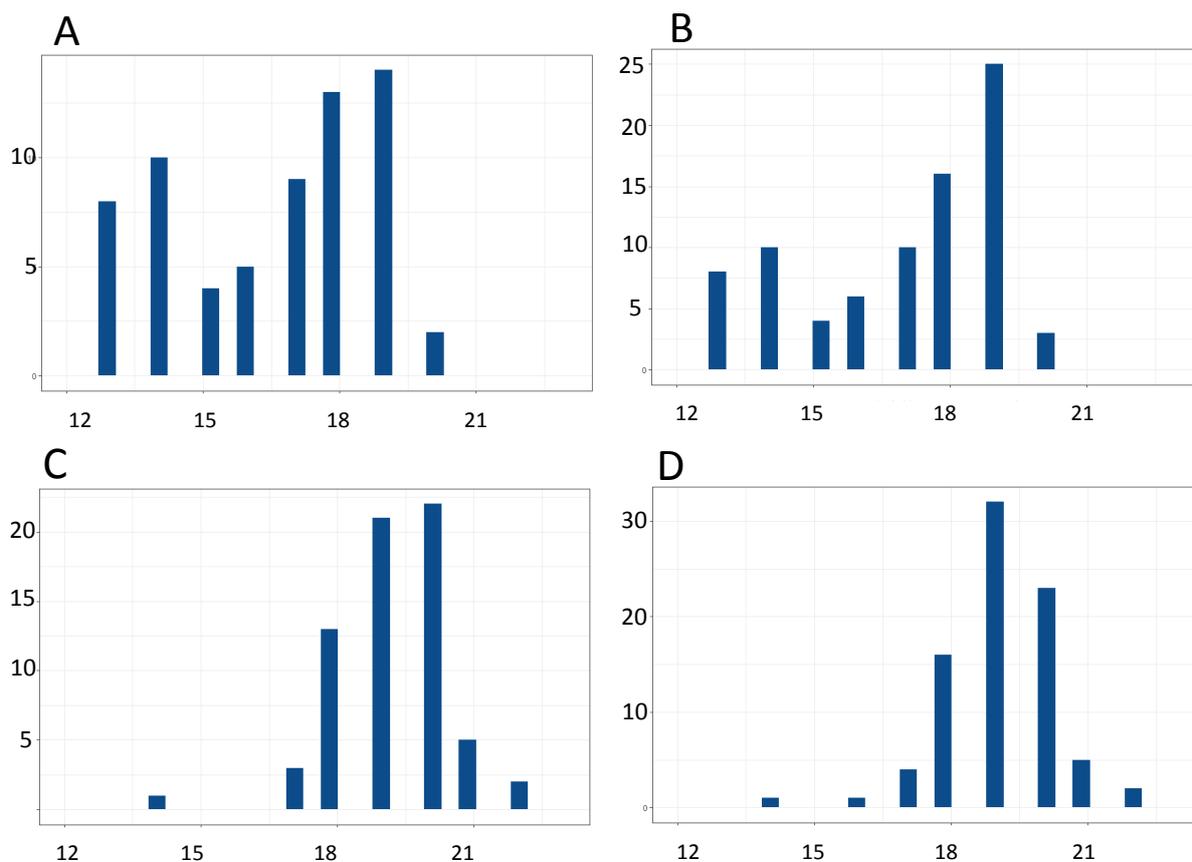
	0	1	2	3	4
Symptômes sensitifs	Aucun	Limité aux doigts ou orteils	Extension jusqu'aux poignets ou chevilles	Extension jusqu'aux coudes ou genoux	Extension au dessus des genoux/coudes ou difficultés fonctionnelles
Symptômes moteurs	Aucun	Difficulté minime	Difficulté modérée	Difficulté importante, Nécessité d'aides	paralysie
Symptômes de dysautonomie *	Aucun	1 symptôme	2 symptômes	3 symptômes	4 symptômes
Sensibilité au monofilament	Normale	Diminuée au niveau des doigts ou orteils	Diminuée jusqu'au niveau des poignets ou chevilles	Diminuée jusqu'au niveau des coudes ou genoux	Diminuée au dessus des genoux ou coudes
Pallesthésie	Normale	Diminuée au niveau des doigts ou orteils	Diminuée jusqu'au niveau des poignets ou chevilles	Diminuée jusqu'au niveau des coudes ou genoux	Diminuée au dessus des genoux ou coudes
Force motrice	Normale (5/5)	Déficit moteur minime (4/5)	Déficit moteur modéré (3/5)	Déficit moteur important (2/5)	Paralysie (0-1/5)
Réflexes ostéo-tendineux	normaux	Réflexe achilléen diminué	Réflexe achilléen absent	Réflexe achilléen absent et au moins un autre réflexe diminué	Absence de réflexes

\* hypotension artérielle orthostatique, variations tensionnelles, rétention aigue d'urines, tachycardie ou bradycardie, hyper- ou hypothermie, iléus intestinal, sueurs, crises de vasodilatation du visage, hyponatrémie par hypersécrétion d'hormone antidiurétique

Annexe 2 : score CTCAE pour les autres toxicités

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Asthénie	Asthénie modérée	Asthénie importante avec alitement <50% du temps	Asthénie importante avec alitement >50% du temps	Alitement permanent
Dysgueusie	Présente, sans diminution des apports alimentaires	Agueusie complète, responsable d'une diminution des apports alimentaires		
Myalgies	Légères	Modérées, diminution de la mobilité	Sévères et invalidantes	
Nausées	Légères, sans impact sur l'alimentation	Modérées, léger impact sur l'alimentation	Sévères avec baisse importante des apports alimentaires	Mise en jeu du pronostic vital
Diarrhées	Augmentation de la fréquence des selles < 4 selles/jour	Augmentation de la fréquence des selles entre 4 et 6 selles/jour Impact sur la vie quotidienne modérée	Symptomatologie sévère avec indication d'hospitalisation en urgence Impact sur la vie quotidienne importante	Mise en jeu du pronostic vital
Mucite	Erythème ou/et aphtes légers	Erythème ou/et aphtes douloureux, léger impact sur alimentation	Impact important sur l'alimentation avec anorexie	Mise en jeu du pronostic vital
Larmolement	présent			
Onycholyse	Dyschromie, striation, ou piqueté unguéal	Perte partielle ou totale de l'ongle, douleur du lit de l'ongle	interférence avec la vie quotidienne	

Annexe 3. Nombre de patientes en fonction du nombre de répétitions de CAG selon l'allèle A et B



A : Nombre de répétition de CAG sur l'allèle A dans la population hétérozygote (n=68)

B : Nombre de répétition de CAG sur l'allèle A dans la population totale (n=85)

C : Nombre de répétition de CAG sur l'allèle B dans la population hétérozygote (n=68)

D : Nombre de répétition de CAG sur l'allèle B dans la population totale (n=85)

Annexe 4. Description de l'apparition de neuropathie selon le nombre de répétitions de CAG dans la population homozygote, allèles A+B (n = 17) (présenté à titre exploratoire)

	Apparition d'une neuropathie	
	Non (n=5)	Oui (n=12)
<b>Approche quantitative</b>		
Moyenne (Ecart-type), médiane [T1 ; T3]	36,8 (2,7) 38 [38 ; 38]	37,3 (1,6) 36 [38 ; 38]
<b>Seuil selon la médiane n(%)</b>		
Court [32 ; 38]	5 (100,0)	11 (91,7)
Long ]38 ; 40]	0 (0,0)	1 (8,3)
<b>Découpage via les tertiles n(%)</b>		
T1 : [32 ; 38[	1 (20,0)	4 (33,3)
T2 : 38	4 (80,0)	7 (58,3)
T3 : ]38 ; 40]	0 (0,0)	1 (8,3)

T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T2 : 2<sup>ème</sup> tercile, T3 : 3<sup>ème</sup> tercile

Annexe 5. Analyse de l'apparition de neuropathie selon le nombre de répétitions de CAG dans la population totale, allèles A + B (n = 85)

	Apparition d'une neuropathie		P-value
	Non (n=39)	Oui (n=46)	
Approche quantitative <i>Moyenne (Ecart-type), médiane [T1 ; T3]</i>	36,5 (3,2) 37 [34 ; 39]	35,5 (2,8) 36 [33 ; 38]	0,0776
Seuil selon la médiane <i>n(%)</i>			0,198
Court [27 ; 37]	21 (51,3)	31 (67,4)	
Long ]37 ; 41]	19 (48,7)	15 (32,6)	
Découpage via les tertiles <i>n(%)</i>			0,0006
T1 [27 ; 35]	16 (41,0)	21 (45,7)	
T2 ]35 ; 38]	8 (20,5)	22 (47,8)	
T3 ]38 ; 41]	15 (38,5)	3 (6,5)	

T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T2 : 2<sup>ème</sup> tercile, T3 : 3<sup>ème</sup> tercile

Annexe 6. Analyse de l'apparition de neuropathie selon le nombre de répétitions de CAG dans la population totale, pour l'allèle A seulement (n = 85)

	Apparition d'une neuropathie		P-value
	Non (n=39)	Oui (n=46)	
Approche quantitative <i>Moyenne (Ecart-type), médiane [T1 ; T3]</i>	17,2 (2,3) 18 [15 ; 19]	16,5 (2,3) 17 [14 ; 18]	0,123
Seuil selon la médiane			0,0312
Court [12 ; 18]	21 (53,8)	36 (78,3)	
Long ]18 ; 20]	18 (46,2)	10 (21,7)	
Découpage via les tertiles			0,0407
T1 [12 ; 16]	13 (33,3)	18 (39,1)	
T2 ]16 ; 18]	8 (20,5)	18 (39,1)	
T3 ]18 ; 20]	18 (46,2)	10 (21,7)	

T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T2 : 2<sup>ème</sup> tercile, T3 : 3<sup>ème</sup> tercile

Annexe 7. Analyse de l'apparition de neuropathie selon le nombre de répétitions de CAG dans la population totale, pour l'allèle B seulement (n = 85)

	Apparition d'une neuropathie		P-value
	Non (n=39)	Oui (n=46)	
Approche quantitative <i>Moyenne (Ecart-type), médiane [T1 ; T3]</i>	19,3 (1,3) 19 [18 ; 20]	19,0 (1,3) 19 [18 ; 20]	0,1293
Seuil selon la médiane			0,0531
Court [14 ; 19]	20 (51,3)	34 (73,9)	
Long ]19 ; 23]	19 (48,7)	12 (26,1)	
Découpage via les tertiles			0,0645
T1 [14 ; 19]	20 (51,3)	34 (73,9)	
T2 ]19 ; 20]	13 (33,3)	10 (21,7)	
T3 ]20 ; 23]	6 (15,4)	2 (4,3)	

T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T2 : 2<sup>ème</sup> tercile, T3 : 3<sup>ème</sup> tercile

Annexe 8. Analyse de l'apparition de neuropathie selon le nombre de répétitions de CAG dans la population hétérozygote, allèles A + B (n = 68)

	Apparition d'une neuropathie		P-value
	Non (n=34)	Oui (n=34)	
Approche quantitative <i>Moyenne (Ecart-type), médiane [T1 ; T3]</i>	36,4 (3,3) 37 [33 ; 39]	34,8 (2,9) 35 [32 ; 37]	0,0314
Seuil selon la médiane Court [27 ; 35] Long ]35 ; 41]	15 (44,1) 19 (55,9)	20 (58,8) 14 (41,2)	0,3318
Découpage via les tertiles T1 [27 ; 35] T2 ]35 ; 38] T3 ]38 ; 41]	9 (26,5) 10 (29,4) 15 (44,1)	15 (44,1) 12 (35,3) 7 (20,6)	0,1007

T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T2 : 2<sup>ème</sup> tercile, T3 : 3<sup>ème</sup> tercile

Annexe 9. Analyse de l'apparition de neuropathie selon le nombre de répétitions de CAG dans la population hétérozygote, pour l'allèle A seulement (n = 68)

	Apparition d'une neuropathie		P-value
	Non (n=34)	Oui (n=34)	
Approche quantitative <i>Moyenne (Ecart-type), médiane [T1 ; T3]</i>	17,0 (2,4) 17 [15 ; 19]	15,8 (2,2) 16 [14 ; 18]	0,0190
Seuil selon la médiane Court [12 ; 17] Long ]17 ; 20]	17 (50,0) 17 (50,0)	22 (64,7) 12 (35,3)	0,3267
Découpage via les tertiles T1 [12 ; 15] T2 ]15 ; 18] T3 ]18 ; 20]	10 (29,4) 10 (29,4) 14 (41,2)	15 (44,1) 17 (50,0) 2 (5,9)	0,0027

T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T2 : 2<sup>ème</sup> tercile, T3 : 3<sup>ème</sup> tercile

Annexe 10. Analyse de l'apparition de neuropathie selon le nombre de répétitions de CAG dans la population hétérozygote, pour l'allèle B seulement (n = 68)

	Apparition d'une neuropathie		P-value
	Non (n=34)	Oui (n=34)	
Approche quantitative <i>Moyenne (Ecart-type), médiane [T1 ; T3]</i>	19,5 (1,3) 20 [18 ; 20]	19,1 (1,4) 19 [19 ; 20]	0,1775
Seuil selon la médiane Court [14 ; 19] Long ]19 ; 23]	15 (44,1) 19 (55,9)	23 (67,6) 11 (32,4)	0,0873
Découpage via les tertiles T1 [14 ; 19] T2 ]19 ; 20] T3 ]20 ; 23]	15 (44,1) 13 (38,2) 6 (17,6)	23 (67,6) 9 (26,5) 2 (5,9)	0,1102

T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T2 : 2<sup>ème</sup> tercile, T3 : 3<sup>ème</sup> tercile

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen  
De la Faculté de médecine de Tours  
Tours, le

**BOVE Marine**

44 pages, 6 figures, 4 tableaux, 10 annexes

**Introduction :** La neuropathie aux taxanes est un effet secondaire fréquent et parfois responsable de séquelles fonctionnelles importantes, conduisant à des réductions de doses ou à un arrêt prématuré de la chimiothérapie. Son origine est multifactorielle, mais un mécanisme physiopathologique envisagé serait une dysrégulation de l'homéostasie du calcium dans le système nerveux périphérique. Les canaux ioniques SK3, codés par le gène KCNN3, sont situés à la surface des neurones et jouent un rôle fondamental dans la régulation du calcium intra-cellulaire. Le gène KCNN3 est constitué d'une répétition variable de triplets CAG dont le nombre de répétition est inversement proportionnel à l'activité des canaux ioniques SK3. L'hyperactivation de ces canaux est responsable d'une hyperexcitabilité neuronale. L'étude NEUROTAX est une étude prospective bicentrique évaluant l'association entre le polymorphisme de KCNN3 et la survenue de neuropathie chez des patientes traitées par taxanes dans le cadre du traitement d'un cancer du sein.

**Matériel et méthodes :** Les patients inclus devaient être traités par paclitaxel ou docetaxel pour un cancer du sein localisé ou métastatique au CHRU de Tours ou au CH de Chinon. L'analyse génomique consistait en une amplification par PCR du gène KCNN3 puis d'une migration par électrophorèse capillaire, permettant la détermination du nombre de triplet CAG. L'évaluation de la neuropathie et des autres effets secondaires de la chimiothérapie était réalisée au rythme de 4 à 5 évaluations sur une période de 4 mois, en aveugle du statut de KCNN3. Le critère de jugement principal était l'apparition d'une neuropathie  $\geq 1$  selon le score NCI-CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de la neuropathie avec le score TNSc (Total Neuropathy Score clinique) et l'association d'autres effets indésirables évalués par le score CTCAE. Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes. N° d'enregistrement 18084 – 1876 - 18.11.02.73548.

**Résultats :** Du 06 février 2019 au 27 février 2020, 85 patientes ont été incluses dans l'étude. Le suivi médian était de 108 jours. Une neuropathie a été rapportée chez 54% des patientes dont 7% de grade 3 CTCAE. La dose de chimiothérapie a dû être diminuée chez neuf patientes du fait d'une neuropathie, et la chimiothérapie par taxane a dû être arrêtée précocement chez quatre d'entre elles (4,7%). Les patientes avec un nombre de triplets CAG  $\leq 38$  sur les deux allèles avait un risque relatif 3,9 fois plus important de présenter une neuropathie tous grades confondus (50,5% vs 3,5%, IC95% 1,3-10,9 ;  $p < 0,001$ ). Les patientes ayant développées une neuropathie de grade 3 CTCAE semblaient avoir un gène KCNN3 court mais les effectifs étaient trop faibles ( $n=6$ ) pour être interprétés. L'analyse de la survenue des autres effets secondaires ne mettait pas en évidence d'association statistiquement significative avec le nombre de triplet CAG du gène KCNN3.

**Discussion.** L'étude NEUROTAX a confirmé de façon prospective l'association significative entre un nombre de triplet CAG du gène KCNN3  $\leq 38$  et la survenue d'une neuropathie.

**Mots clés :** Cancer du sein, Neuropathie, Taxanes, Paclitaxel, Docétaxel, Canal SK3, Gène KCNN3

**Jury :** Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER

Directeur de thèse : Docteur Marie-Agnès BY

Membres du Jury : Professeur Thierry LECOMTE, Professeur Chantal BARIN-LEGUELLEC, Dr Olivier ARSENE

Date de soutenance : 01/10/2020