

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 025/15

**AMENORRHEE CHIMIO-INDUITE CHEZ LES FEMMES JEUNES (<45 ans)
TRAITEES POUR CANCER DU SEIN LOCALISE**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/02/2015

PAR

Mr. EL-HOUMAI DI AMINE

Né le 14 Mai 1988 à AIN BENI MATHAR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Femme Jeune - Cancer Du Sein Localisé - Chimiothérapie - Aménorrhée
Facteurs Prédictifs

JURY

M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. AFQIR SAID	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
Mme. CHAARA HEKMAT.....	JUGES
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. MELLAS NAWFEL.....	
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	

PLAN

INTRODUCTION.....	7
RAPPEL THEORIQUE	9
I. Epidémiologie	10
II. GENERALITEES	12
1. Bilan d'extension et facteurs pronostiques	12
2. Traitement du cancer du sein localisé.	14
MATERIELS ET METHODES.....	18
ANALYSE STATISTIQUE	21
RESULTATS	23
I. Etude épidémiologique	24
1. FREQUENCE	24
2. AGE	24
3. REGION D'ORIGINE	25
4. COUVERTURE MEDICALE	25
5. PROPFESSION	25
6. ANTECEDENTS	26
6-1 – AGE DES MENARCHES	26
6-2 – STATUT MARITAL	26
6-3 PARITE	27
6-4 CONTRACEPTION	27
6-5 ALLAITEMENT	27
6-6 –Antécédents de mastopathie	27
II. ETUDE CLINIQUE	28
1. SYMPTOMATOLOGIE REVELATRICE	28
2. EXAMEN PHYSIQUE	29
1.1–Topographie	29
1.2– Adénopathies	29
1.3 –Rétraction du mamelon	29
1.4 –Signes inflammatoires	29
1.5–écoulement mammelonnaire	29
III. ETUDE PARACLINIQUE	30
1. MAMMOGRAPHIE	30
2. ECHOGRAPHIE MAMMAIRE :.....	31
3. CYTOLOGIE :.....	31
IV. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :	32
1. Type histologique de la tumeur	32
2. Taille tumorale	32
3. Grading histo-pronostique de Scarf-Bloom et Richardson (SBR)	33
4. Emboles vasculaires	33

5. Envahissement ganglionnaire	33
6. Les récepteurs hormonaux	34
7. Récepteurs aux Her2	35
V. BILAN D'EXTENSION	36
1. Radiographie thoracique	36
2. Echographie abdomino-pelvienne	36
3. Scanner thoraco-abdomino-pelvien	36
4. Scintigraphie osseuse	36
5. CA15-3 :	36
VI - Stadification de la maladie	37
VII. Prise en charge thérapeutique :	38
1. TRAITEMENT LOCO-REGIONAL	38
a. CHIRURGIE :	38
b. RADIOTHERAPIE :	39
2. TRAITEMENT SYSTEMIQUE	39
a. Chimiothérapie (CTH) :	39
b. Hormonothérapie	41
c. L'Hérceptine	41
VIII. Effets secondaires de la chimiothérapie	42
IX -AMENORRHEE CHIMIO-INDUITE	43
1 -Données générales	43
1. Incidence de l'aménorrhée	43
2. Timing de l'aménorrhée	43
3. Durée de l'aménorrhée	44
4. Symptômes de l'aménorrhée	45
5. Le retour des cycles	45
2- Aménorrhée et Facteurs prédictifs	46
1. AGE	46
2. Protocoles de chimiothérapie	47
3. Hérceptine.....	49
4. Doses cumulées de chimiothérapie.	49
5. Hormonothérapie	50
6. Autres facteurs	50
X- EVOLUTION	52
1. SURVIE	52
2. FERTILITE.....	53
DISCUSSION	54
I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :	55

1. FREQUENCE :	55
2. AGE :	55
3. FACTEURS DE RISQUE :	56
3.1 –ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CANCER DU SEIN :	56
3.2 –ANTECEDENTS DE TUMEURS BENIGNES DU SEIN :	56
3.3 –PARITE ET STATUT HORMONAL :	56
3.4 –PRISE DE CONTRACEPTIFS ORAUX :	57
3.5 –ALLAITEMENT :	57
II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :	58
1. SYMPTOMATOLOGIE REVELATRICE :	58
2. SIEGE DE LA TUMEUR :	58
III. ETUDE PARACLINIQUE :	59
1. MAMMOGRAPHIE :	59
2. ECHOGRAPHIE MAMMAIRE :	59
3. CYTOLOGIE :	60
IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :	61
1. Type histologique de la tumeur	61
2. Taille tumorale	61
3. Grading histo-pronostique de Scarf-Bloom et Richardson (SBR)	62
4. Emboles vasculaires	62
5. Envahissement ganglionnaire	63
6. Les récepteurs hormonaux	63
V. BILAN D'EXTENSION	64
1. Extension locorégionale	64
2. Extension générale	64
VI. Stadification de la maladie	65
VII. TRAITEMENT	66
1. MOYENS :	66
1.1 –TRAITEMENT LOCOREGIONAL :	66
1.1.1 –Chirurgie :	66
1.1.2. Radiothérapie	67
1.2 –TRAITEMENT SYSTEMIQUE	67
1.2.1 –Chimiothérapie	67
1.2.2 –Hormonothérapie :	69
1.2.3 –l'hérceptine :	70
VIII Effets secondaires de la chimiothérapie	70
IX –AMENORRHEE CHIMIO-INDUITE	73
I –Données générales	73
1 –Incidence de l'aménorrhée :	73

2- Timing de l'aménorrhée	74
3-Durée de l'aménorrhée :.....	74
4 Symptômes de l'aménorrhée	75
5- Le retour des cycles	76
2. Aménorrhée et Facteurs prédictifs	79
1-AGE	79
2- Protocoles de chimiothérapie	81
▪ Dose cumulée de CMT	87
▪ Hormonothérapie :.....	88
▪ Autres facteurs	90
X- EVOLUTION	92
1. Survie	92
2. FERTILITE	93
CONCLUSION	96
RESUMES	98
REFERENCES.....	105
ANNEXE	123
FICHE D'EXPLOITATION	124

AVREVIATIONS

AC	: Adriamycine , Cyclophosphamide
ACI	: Aménorrhée chimio-induite
ACR	: American college of Radiology.
ACS	: American Cancer Society.
ADK	: Adénocarcinome
ADP	: Adénopathie.
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting System and Data System.
CA 15-3	: Antigène tumoral 15-3
CCI	: Carcinome Canalaire Infiltrant.
CIA	: Chemotherapy induced amenorrhea
CLI	: Carcinome Lobulaire Infiltrant.
CMF	: Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5-Fluorouracil
CMT	: Chimiothérapie
CNGOF	: Collège National Français des Gynécologues et Obstétriciens.
CNOPS	: La Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	: La caisse nationale de sécurité sociale
CSLA	: Cancer du sein localement avancé
DDR	: date des dernières règles
FEC	: 5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide
Her-2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor
IA	: inhibiteur de l'aromatase
IC	: Intervalle de confiance
IMC	: Indice de masse corporelle
IOC	: Insuffisance ovarienne chimio-induite
OR	: Odds ratio
RE	: Récepteurs oestrogéniques
RH+	: Récepteurs hormonaux positifs
RP	: Récepteurs progestéroniques
SMI	: Sarcome malin indifférencié
TAC	: Taxanes, Adriamycine, Cyclophosphamide
THS	: Traitement Hormonal Substitutif.
UICC	: Union Internationale Contre le Cancer

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Au Maroc son incidence ne cesse d'augmenter jusqu'à devenir actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme.

Sa survenue constitue un événement dramatique dans la vie d'une femme, il est encore mal ressenti et difficile à accepter lorsqu'il s'agit d'une femme jeune.

Le cancer du sein est certainement la pathologie maligne la plus fréquente de la femme en âge d'avoir des enfants et son traitement peut compromettre sa fertilité.

La chimiothérapie utilisée dans le cancer du sein conduit à une aménorrhée transitoire ou permanente chez les femmes non ménopausées et l'âge est le principal facteur qui influence la reprise de cycles menstruels.

L'insuffisance ovarienne chimio induite (IOC) est une accélération du processus naturel de destruction des cellules de la granulosa et de la thèque et de l'apoptose des follicules primordiaux, et ceci varie considérablement en fonction des drogues de chimiothérapie et des doses administrées.

Nous avons mené une étude rétrospective au service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI d'Oujda sur une période de 3 ans allant de janvier 2009 à décembre 2011.

Dans cette étude nous avons colligé un nombre total de 104 cas de femmes jeunes moins de 45 ans traitées par chimiothérapie pour cancer du sein localisé.

Nous vous proposons à travers ce travail, l'étude de l'incidence de l'aménorrhée chimio-induite, ainsi que les facteurs prédictifs intervenant dans son installation et l'analyse des différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques du cancer du sein localisé chez la femme jeune.

RAPPEL THEORIQUE

I. Epidémiologie

- **Données Internationales**

Le cancer du sein est dans la plupart des pays est le plus fréquent chez la femme à la fois en terme d'incidence et de mortalité. En Europe, le cancer du sein est de loin le plus fréquent chez les femmes. En 2006, 429 900 nouveaux cas ont été estimés en Europe (soit 28,9% de l'ensemble des cancers féminins ou 13,5% de tout cancer) pour une mortalité de 131 900 (soit 17,6% de l'ensemble de la mortalité féminine par cancer ou 7,7% de l'ensemble des mortalités par cancer du sein) [1].

En France, le cancer du sein reste le premier cancer chez les femmes, avec 52 588 nouveaux cas estimés en 2010, et représente 34% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins. Il se situe, tous sexes confondus, au 2ème rang de tous les cancers, derrière celui de la prostate. C'est aussi la première cause de mortalité par cancer chez la femme Avec 11 289 décès estimés en 2010 [2].

- **Données nationales**

Au Maroc, le cancer du sein occupe la première place chez la femme (36,5%) avec plus 5 396 nouveaux cas et 2 804 décès estimés en 2008 [3]

Au Maroc, deux registres du cancer ont été mis en œuvre dans les deux plus grandes régions : Rabat et de Casablanca. Dans l'ensemble, l'incidence du cancer du sein ont clairement augmenté au cours de la dernière décennie, la mise à jour de 2012 du CRCR (Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca) et RCR (Registre des Cancers de Rabat) ont rapporté une incidence standardisée de 39, 9 % et 49, 2 % pour 100.000 femmes respectivement (CRCR, 2012; RCR, 2012). [4]

Registre de rabat:

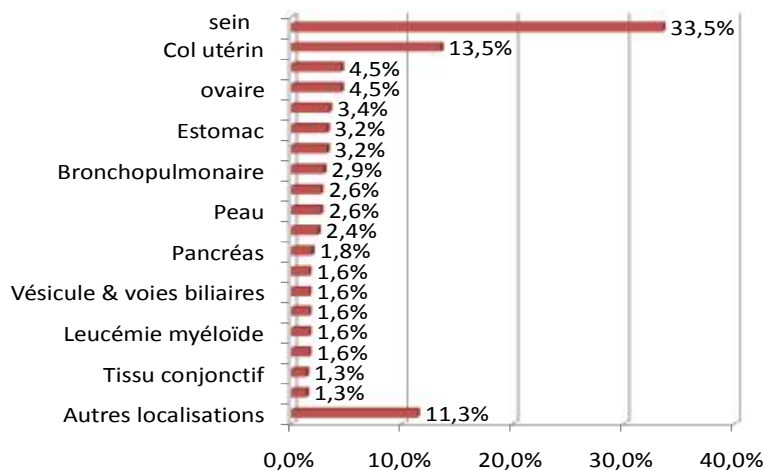


Figure 1 : principales localisations cancéreuses chez la femme (RCR) .

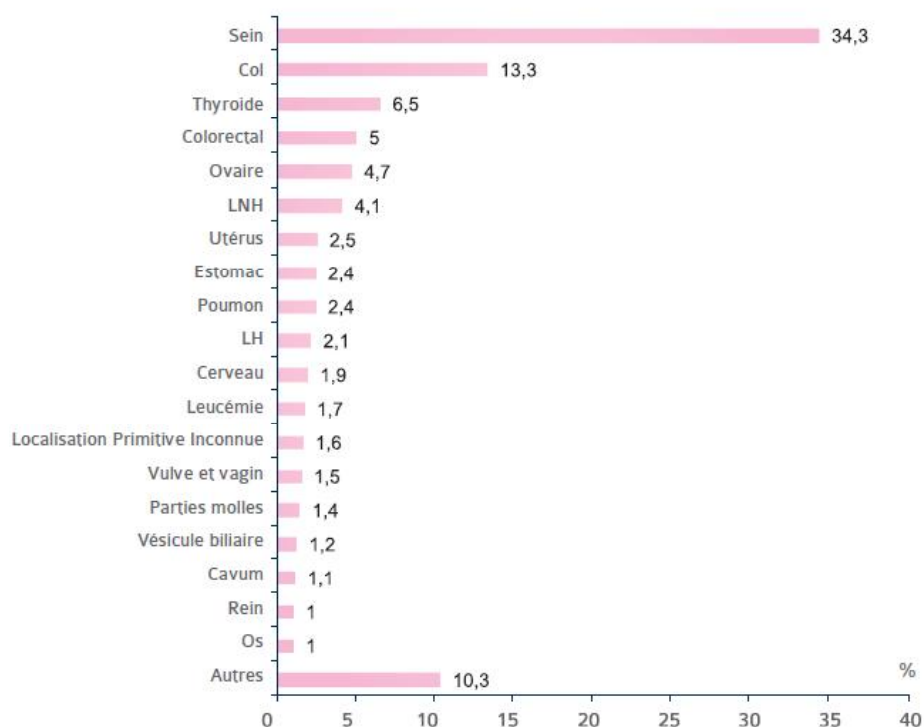


Figure 2 : principales localisations des cancers chez la femme ,
RCRC 2005-2007

II. GENERALITEES

1. Bilan d'extension et facteurs pronostiques

- Bilan d'extension

Il reste essentiellement clinique, le stade de la maladie étant évalué selon la classification TNM de l'UICC de 1997, révisée en 2002, à l'issue de l'examen .

Cette classification évalue la taille de la tumeur (T), recherche la présence d'un ganglion suspect ou envahi (N) et des signes cliniques en faveur d'une atteinte métastatique (M). Elle a une valeur essentiellement pronostique et dicte les indications thérapeutiques.

- Facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein

On distingue classiquement les facteurs pronostiques, qui influencent l'évolution de la tumeur et permettent une évaluation initiale du risque de rechute et de décès et par conséquent l'adaptation du traitement en fonction de ce risque des facteurs prédictifs, qui permettent de prévoir la réponse à un traitement spécifique (expression des récepteurs hormonaux, surexpression ou non de HER2).

- l'envahissement ganglionnaire histologique

Le risque d'atteinte ganglionnaire est directement corrélé à la taille de la tumeur en cas de lésion invasive. L'atteinte ganglionnaire axillaire est le principal facteur de risque de récurrence locorégionale. (Tableau 1)

Tableau 1 : Corrélation entre statut ganglionnaire et la survie à 5 ans .

STATUT GANGLIONNAIRE	SURVIE A 5 ANS
Ganglions négatifs	82,8 %
1 à 3 ganglions atteints	73 %
4 à 12 ganglions atteints	45,7 %
> 13 ganglions atteints	28,4 %

- la taille de la tumeur

(Mesurée sur la pièce anatomique ou sur coupe histologique pour les tumeurs de moins de cinq millimètres).

- le grade histologique de la tumeur

Le grade histo-pronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) constitue un facteur pronostique majeur. Il s'applique à tous les carcinomes infiltrants, permettant de classer les tumeurs en trois groupes, les tumeurs de grade I étant de bon pronostic à la différence des tumeurs de grade III .

- la présence d'emboles vasculaires péri-tumoraux

La présence d'emboles tumoraux dans les lymphatiques situés en périphérie de la tumeur est associée à un risque de rechute locale et de survenue de métastases.

- l'âge jeune, inférieur à 35 ans

Le cancer du sein est plus souvent agressif (SBR II ou III, emboles vasculaires, envahissement ganglionnaire).

- les récepteurs hormonaux

Outre la prédiction d'une hormonosensibilité tumorale, les récepteurs hormonaux sont également des facteurs de bon pronostic.

- la surexpression de HER2

Bien qu'ayant tout d'abord été considéré comme un facteur pronostique, il s'agit essentiellement d'un facteur prédictif depuis la découverte du trastuzumab.

- les marqueurs de prolifération

Le Ki 67 évalue le nombre de cellules engagées dans le cycle de division cellulaire, son seuil de positivité est supérieur à 20 %.

➤ **Classification moléculaire des cancers du sein**

Depuis quelques années, une nouvelle classification, dite « moléculaire », des cancers du sein est apparue. Il s'agit d'une classification basée sur la génomique du cancer et développée dans un but essentiellement pronostique. Elle regroupe les cancers luminaux (A et B), basaux et surexprimant HER2.[7]

2. Traitement du cancer du sein localisé.

Le traitement d'un cancer du sein localisé comprend en principe au minimum une chirurgie, qui est le plus souvent complétée par un/des traitements complémentaires préventifs de rechute nommés traitements "adjuvants" (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées).

➤ **En situation néo-adjuvante**

Les principales indications d'une chimiothérapie dans le cancer du sein localisé :

- Si une indication de chimiothérapie adjuvante existe de toute façon (les bénéfices à long terme sur le risque de rechute étant les mêmes).
- Si la tumeur ne peut être opérée d'emblée, pour le rendre opérable
- Si le risque de mastectomie radicale (opération chirurgicale qui consiste en une ablation totale du sein) est majeur en raison de la taille de la tumeur par rapport à la taille des seins: dans ce cas on peut espérer garder le sein éventuellement si la tumeur diminue bien sous chimiothérapie
- Si la tumeur n'est pas multifocale (c'est-à-dire en absence de deux tumeurs cancéreuses voire plus dans un même sein) ou ne présente pas de critère biologique de faible sensibilité au traitement.

➤ **En situation adjuvante**

Après la chirurgie radicale ou conservatrice qui reste la pierre angulaire du traitement du cancer du sein localisé.

La chirurgie carcinologique consiste, en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur, en une tumorectomie, une quadrantectomie ou une mastectomie, associée à une exploration ganglionnaire axillaire par la technique du ganglion sentinelle ou par curage.[5]

Un traitement "adjuvant " est un traitement que l'on va administrer après que le cancer ait été traité localement en totalité (chirurgie généralement) en vue de prévenir une éventuelle rechute.

Chacun des traitements adjuvants diminue le risque de rechute de la maladie et augmente les chances de guérison.[6]

- Chimiothérapie

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960. Les schémas thérapeutiques utilisés à cette époque étaient la combinaison de Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5-Fluorouracil (CMF). [8]

Ils ont été comparés à la simple surveillance clinique après prise en charge chirurgicale du cancer du sein. La réduction du risque de rechute et de décès après chimiothérapie était respectivement de 24% (+ /- 3%) et de 14% (+ /- 4%). [9]

Les anthracyclines, découvertes en 1963, ont été isolées à partir de microorganismes : les actinobactéries. La Doxorubicine ADRIAMYCINE et l'Epirubicine FARMORUBICINE appartiennent à cette famille. Ce sont des agents « intercalants » car ils s'intercalent entre les paires de bases azotées de l'ADN et participent à la formation des radicaux libres oxygénés. Elles sont respectivement présentes dans les protocoles FAC (composé de 5 fluoro-uracile, Adriamycine et Cyclophosphamide) et FEC (composé de 5 Fluoro uracile, Epirubicine et Cyclophosphamide). Plusieurs essais ont démontré l'intérêt des anthracyclines dans la réduction du risque de rechute et de décès et un consensus a émergé dans les années 1990 privilégiant six cycles de

chimiothérapie à base d'anthracyclines en remplacement du méthotrexate pour les patientes opérées d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire. [10,11]

Les taxanes ont été découvertes au début des années 1960 aux Etats Unis. Ces agents anticancéreux sont d'abord utilisés dans le cancer de l'ovaire puis dans le cancer du sein. Cette classe comprend le Paclitaxel (Taxol) et le Docétaxel (Taxotère). Le taxol a été isolé à partir d'extraits d'écorce d'if de l'Ouest (Taxus brevifolia) et le Taxotère commercialisé quelques années après le Taxol est issu de l'If européen (Taxus Baccata). Le principal mécanisme d'action des taxanes est l'inhibition de la fonction des microtubules essentiels pour la division cellulaire. Les taxanes sont donc des poisons du fuseau.

L'ajout de taxanes induit un bénéfice absolu de 5% en termes de survie sans récurrence et de 3% en survie globale. [12]

L'utilisation d'anthracyclines et de Taxanes est donc un standard dans les schémas de chimiothérapie adjuvante.

En France, les patientes reçoivent le plus souvent comme chimiothérapie adjuvante trois cures du protocole FEC : 5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide suivi de trois cures de Taxotère. La chimiothérapie néo adjuvante était limitée aux patientes avec une tumeur non opérable d'emblée, mais tend à trouver de nouvelles indications.

Aux Etats Unis, c'est l'usage du Taxol qui est retenu sous forme de perfusions hebdomadaires. [13]

- Radiothérapie :

La radiothérapie permet de diminuer le risque de récurrence locale mastectomie. Après une chirurgie conservatrice du sein faite en berges saines, la radiothérapie traite l'ensemble de la glande mammaire, incluant son prolongement axillaire et sous-claviculaire. Après chirurgie radicale, la radiothérapie pariétale est indiquée chez les

patientes présentant des facteurs de risque de récurrence pariétale. L'irradiation des aires ganglionnaires se résume aujourd'hui à la chaîne mammaire interne et à la zone sus- et sous-claviculaire.[9]

- Hormonothérapie

La particularité biologique de la glande mammaire est la grande dépendance Oestro-progestative de son développement et de sa différenciation terminale.

Les cellules tumorales y sont également sensibles puisque près de 70% des cancers possèdent des récepteurs aux estrogènes. On parle alors de cancer hormonosensible. L'hormonothérapie agit ici en supprimant l'action stimulante des estrogènes sur les cellules tumorales, soit par blocage de la synthèse d'estrogènes, ovarienne ou surrénalienne, soit par blocage des récepteurs à l'estradiol présents à la surface des cellules tumorales. Chez la femme jeune, le tamoxifène est le traitement de référence ; chez les femmes ménopausées ce sont les inhibiteurs de l'aromatase qui sont utilisés en première intention. La durée recommandée de traitement est de cinq ans. [14]

La chimiothérapie dans le cancer du sein localisé expose à plusieurs effets indésirables et toxicités tels que des toxicités digestives, cardiaques, neurotoxicité, asthénie post-chimiothérapie, alopecie, et aussi une aménorrhée chimio-induite par altération de la fonction ovarienne.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) définit l'aménorrhée chimio-induite comme une absence de règles pendant plus de six mois après la dernière cure de chimiothérapie. [15]

L'incidence de l'aménorrhée après traitement dépend du protocole utilisé, de l'âge et de l'utilisation du Tamoxifène. Les multiples protocoles de Poly-chimiothérapies rendent difficile l'incrimination d'un médicament précis.

Nous vous proposons à travers ce travail, l'étude de l'incidence de l'aménorrhée chimio-induite, ses caractéristiques, ainsi que les facteurs prédictifs intervenant dans son installation.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude cohorte type rétrospective réalisée sur une période de 3 ans allant de Janvier 2009 à Décembre 2011, et portant sur 104 femmes âgées de 44 ans et moins, traitées pour cancer du sein localisé au service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI d'Oujda.

L'ACI correspond à une défaillance ovarienne d'une durée variable (généralement supérieure à 3, 6 ou 12 mois, voire irréversible selon les publications) survenant à l'issue d'une chimiothérapie commencée avant la ménopause, dans notre étude on a défini une aménorrhée chimio-induite par l'absence de règles pendant une durée de 6 mois ou plus après le début de la chimiothérapie

CRITERES D'INCLUSION

- Femmes âgées de moins de 45 ans.
- Cancer du sein localisé.
- Cycles menstruels réguliers au diagnostic.

CRITERES D'EXCLUSION

- Femmes avec âge supérieur ou égal à 45 ans.
- Cancer du sein métastatique.
- Femmes ménopausées avant le début de la CMT.

COLLECTE DE DONNEES

Tout d'abord, nous avons ressorti tous les dossiers des patientes hospitalisées pour cancer du sein, par la suite nous avons sélectionné les dossiers des femmes âgées de 44 ans et moins, traitées pour cancer du sein localisé et qui étaient au nombre de 104 dossiers.

Notre étude avait pour but d'estimer l'incidence de l'aménorrhée chimio-induite et d'étudier les facteurs intervenant dans son installation, ainsi que l'analyse des différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques du cancer du sein localisé chez la femme jeune.

Ces données ont été recueillies sur des fiches d'exploitation détaillées et remplies soigneusement pour chaque patiente.

On a du aussi convoquer des patientes pour bien remplir les fiches d'exploitation avec plus de détails concernant les caractéristiques de l'aménorrhée chimio-induite.

ANALYSE STATISTIQUE

On a utilisé le logiciel IBM SPSS STATISTICS version 21 pour l'analyse des données (données descriptives , effectifs et tableaux croisés, étude uni-variée) avec le test de khi-deux pour l'analyse des facteurs prédictifs de l'aménorrhée chimio-induite et la courbe de Kaplan Meier pour l'analyse de la survie .

RESULTATS

I. Etude épidémiologique

1. FREQUENCE

Durant une période de 3 ans, de janvier 2009 à décembre 2011, **948** femmes atteintes de cancer du sein ont été recensé au service d'oncologie médicale CHU Mohammed VI d' Oujda, parmi elles, 104 patientes âgées de moins de 45 ans avec cancer du sein localisé, soit une fréquence de **10,97%** du nombre global du cancer du sein.

2. AGE

L'âge moyen de nos malades a été de 38,05 ans, avec des extrêmes de 24 et 44 ans avec un écart type de 4,7.

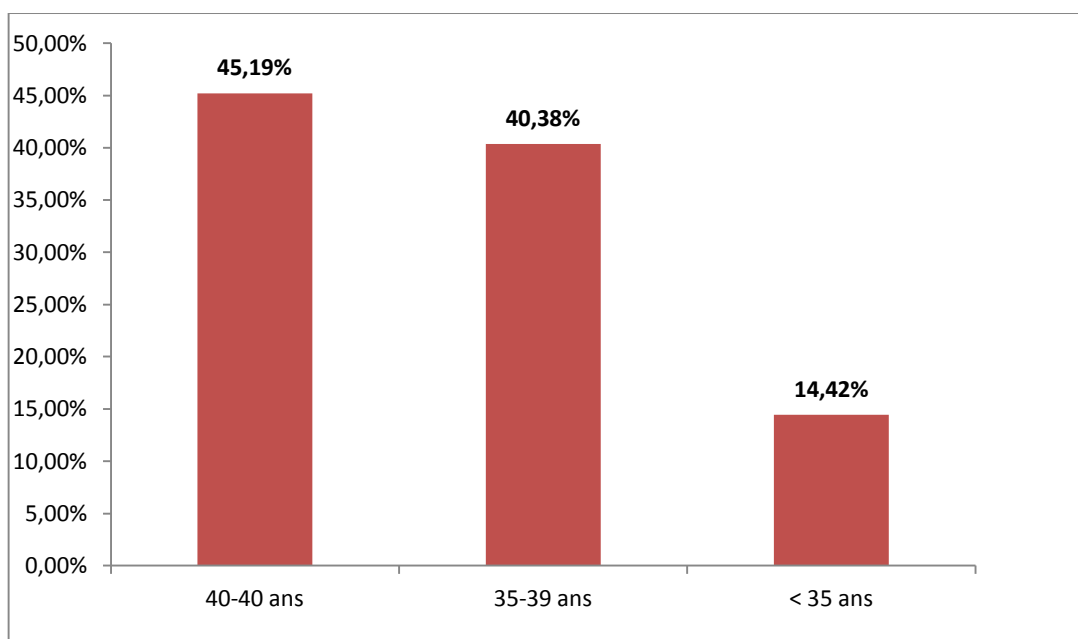


Figure 3 : tranches d'âge de nos patientes.

3. REGION D'ORIGINE

Dans notre série, **50** patientes étaient originaires de Nador et régions (48,1%), **30** cas d' Oujda (28,8%) , **14** patientes de Berkane et régions (13,5%) , **5** patientes de Jerada et régions (4,8%) Et **5** cas de la région de Bouarfa (4,8%).

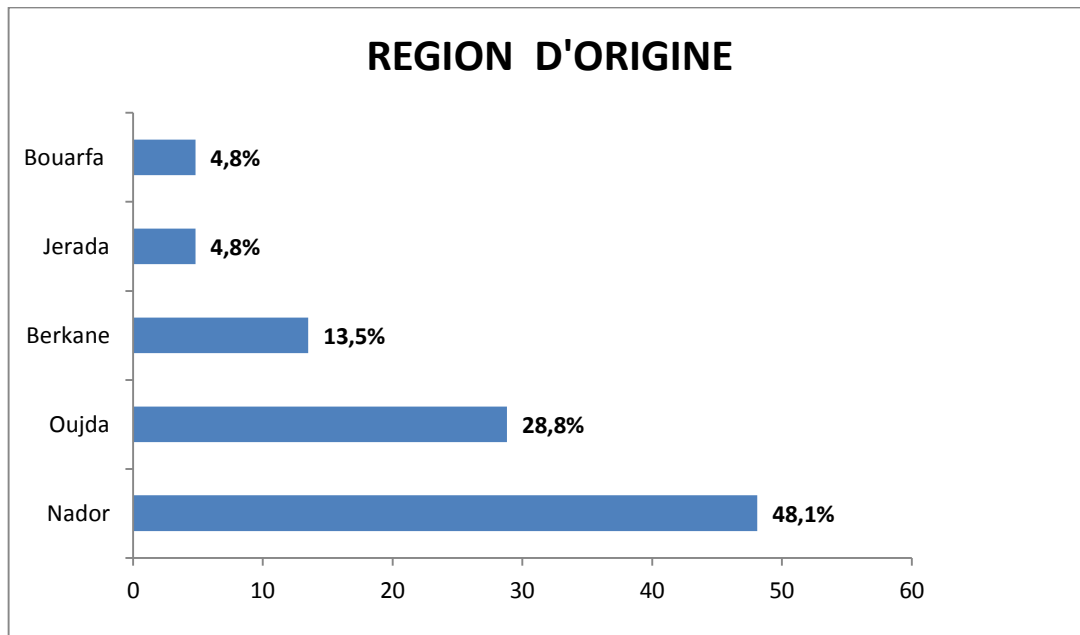


Figure 4 : Régions d'origine de nos patientes.

4. COUVERTURE MEDICALE

84 de nos patientes étaient indigentes soit **80,8 %** et 20 avec une couverture médicale (CNOPS ou CNSS) soit **19,2%** des patientes

5. PROPFESSION

22 de nos patientes avaient une profession soit **21,2 %** contre 82 de patientes sans profession **78,8 %**.

6. ANTECEDENTS

6-1 – AGE DES MENARCHES

L'âge de la ménarche a été précisé chez la totalité des femmes, avec des extrêmes de 11 et 16 ans, ce qui représente une moyenne de **13 , 47 ans**. (Écart type de 1,2)

6-2 – STATUT MARITAL

Le nombre de femmes mariées a été de 64 cas, les patientes célibataires ont été au nombre de 35, le nombre des divorcées a été de 3, alors que le nombre des veuves a été de 2.

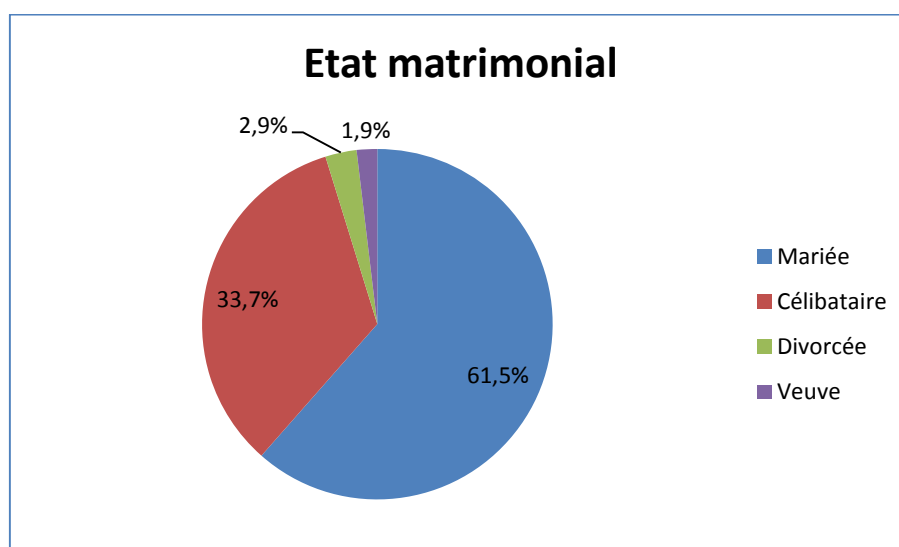


Figure 5: Etat matrimonial des patientes de notre série.

6-3 PARITE

Les nullipares dans notre étude étaient au nombre de 42 (40,38%), les paucipares (1 à 2 enfants) au nombre de 24 (23,07%) , les multipares(3à4 enfants) au nombre de 35 (33,65%) et les grandes multipares (>4 enfants) au nombre de 3 (2,88%) . (Tableau 2)

Tableau 2 : Répartition des patientes selon la parité.

	Nombre	Pourcentage %
Nullipare	42	40,38
Pauci pare (1 à 2 Enfants)	24	23,07
Multipare (3 à 4 Enfants)	35	33,65
Grande multipare (> 4 enfants)	3	2 ,88
TOTAL	104	100

6-4 CONTRACEPTION

La prise de la contraception orale a été notée chez **38** femmes soit un pourcentage de **55 ,5 %**, elle comprend essentiellement les oestro-progestatifs normo-dosés .

6-5 ALLAITEMENT

L'allaitement a été pratiqué chez **47** femmes soit **68,11 %** des femmes non Nullipares.

6-6 -Antécédents de mastopathie

En se basant sur les données des interrogatoires, l'antécédent personnel de mastopathie bénigne a été retrouvé chez Quatre patientes, soit 3,84 % des patientes.

Pour les antécédents familiaux on a noté chez 17,3 % des patientes soit 18 cas avec antécédents de cancer du sein. (Tableau 3)

Tableau 3 : Antécédents familiaux de cancer du sein

Antécédent	Nombre	Pourcentage
MERE	3	16,6
SOEUR	5	27,7
COUSINE	6	33,3
TANTE	4	22,2
TOTAL	18	100

II. ETUDE CLINIQUE

1. SYMPTOMATOLOGIE REVELATRICE

Globalement, le motif de consultation le plus fréquent a été représenté par l'autopalpation d'un nodule du sein puisqu'on le retrouve dans 96,15 % des cas (100 des cas). (Tableau4)

Tableau 4 : signes révélateurs du cancer du sein dans notre série.

Signes révélateurs	Nombre	Pourcentage %
Nodule isolé	70	67,3
Nodule + mastodynie	21	20,19
Nodule + inflammation	2	1,92
Nodule+ ADP axillaire	7	6,73
Ecoulement	1	0,96
rétraction mammelonnaire	3	2,88
TOTAL	104	100 %

2. EXAMEN PHYSIQUE

1.1–Topographie

L'examen des seins a permis de mettre en évidence un nodule (seul ou associé à d'autres signes) dans 96 ,15 % des cas.

Notre étude a pu montrer que :

- ✓ Le sein gauche a été atteint chez 51 patientes soit 49.0 %.
- ✓ Le sein droit chez 53 patientes soit 51.0 %.

Ce nodule siégeait le plus souvent au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) dans 29 % des cas.

1.2– Adénopathies

La palpation des aires ganglionnaires axillaires a permis de retrouver des adénopathies homolatérales chez 7 femmes (6,73 %)

1.3 –Rétraction du mamelon

La rétraction du mamelon était retrouvée chez 2.83% des patientes (3 cas)

1.4 –Signes inflammatoires

Les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 2 cas, soit 1,92 % des patientes. Ces signes étaient dominés par la rougeur et la chaleur locale.

1.5–écoulement mammelonaire

L'écoulement mammelonaire était retrouvé chez une seule patiente .

III. ETUDE PARACLINIQUE

1. MAMMOGRAPHIE

Elle a été réalisée chez 92 de nos patientes (88,5 %) , alors que 12 patientes n'ont pas bénéficié de mammographie (11,5 %).

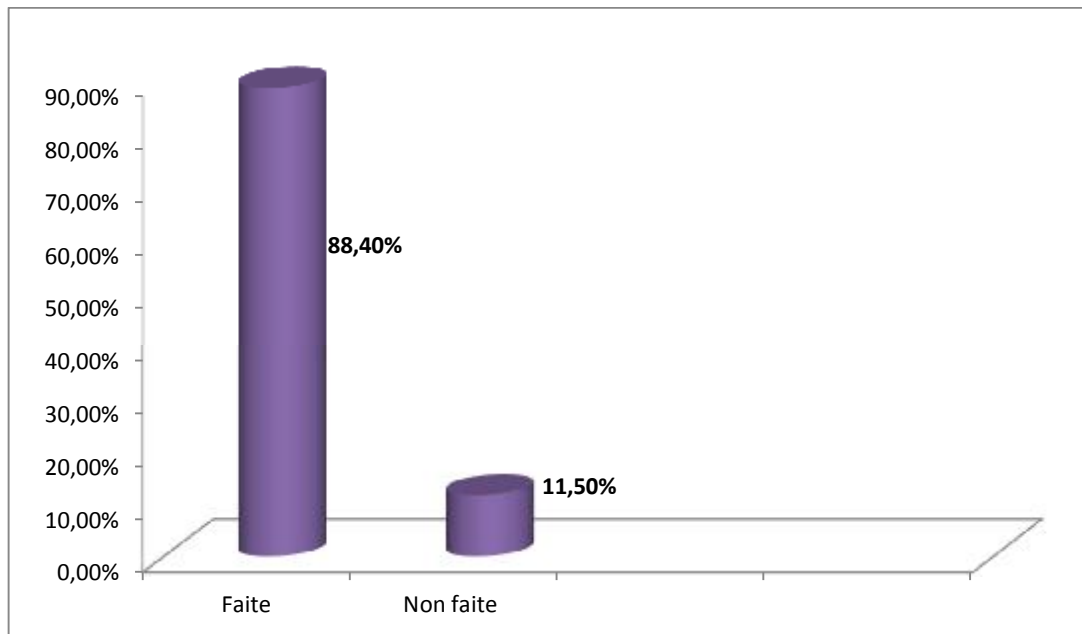


Figure 6 : La mammographie dans notre série

On a classé ces différentes images selon la classification de l'ACR :

- ACR3 : 25 images soit %
- ACR4 : 42 images soit %
- ACR5 : 20 images soit %
- 5 mammographies étaient non concluante.

2. ECHOGRAPHIE MAMMAIRE :

Réalisée chez 83 (79,8 %) patientes.

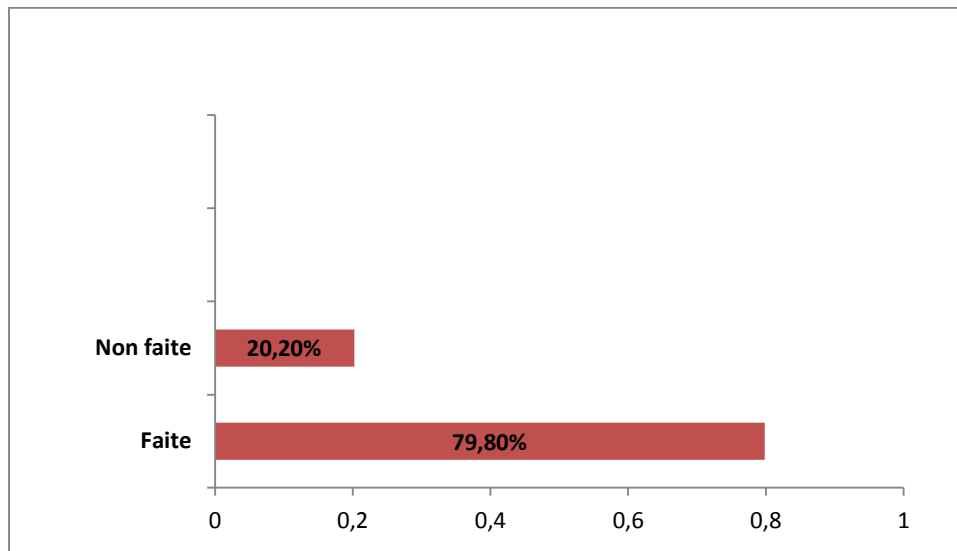


Figure 7 : L'Echographie mammaire dans notre série .

3. CYTOLOGIE :

Pratiquée chez seulement 10 patientes soit 9,61 % des patientes:

- ✓ Elle a objectivé des cellules malignes ou suspectes de malignité dans 7 cas soit 70 % de cytologie positive
- ✓ Elle s'est révélée négative dans 3 cas soit 30 %.

IV. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

1. Type histologique de la tumeur

Le type histologique a été précisé chez toutes les patientes, celui ci a été dominé par le carcinome canalaire infiltrant qui était nettement le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 90,4 % des cas, suivi du carcinome lobulaire infiltrant qui représentait 7,7 % des cas.

Les autres types histologiques ont été retrouvés avec des fréquences faibles.

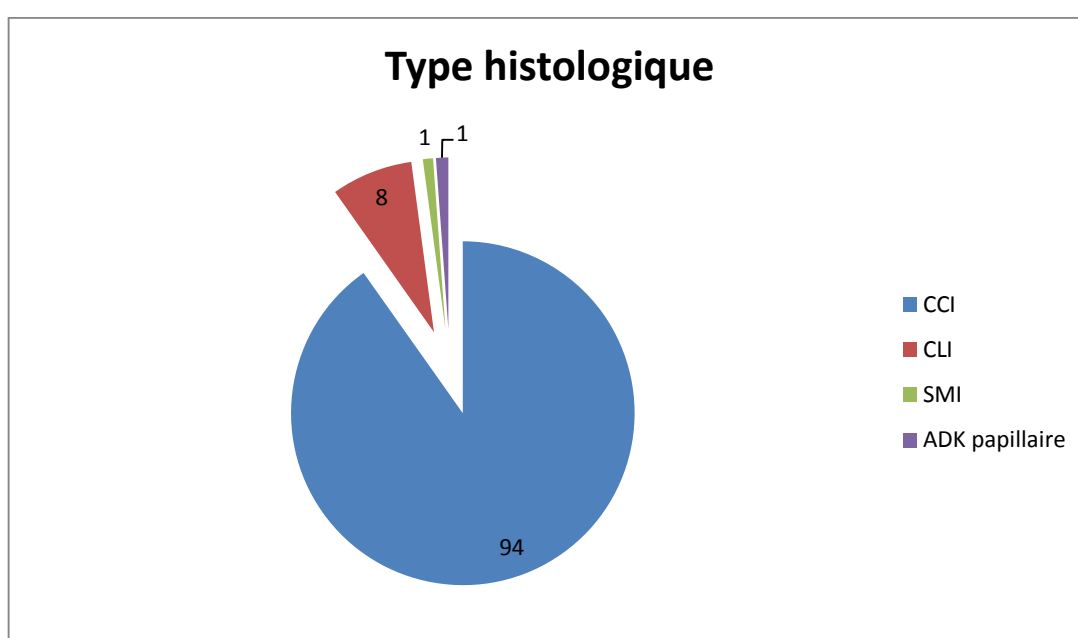


Figure 8 : répartition des cas en fonction de type histologique du cancer

2. Taille tumorale

La taille tumorale a été précisée chez 100 patientes de notre étude.

On a constaté dans notre étude que 4 % des patientes avaient une taille tumorale supérieure à cinq centimètres au moment du diagnostic, alors que les tailles comprises entre 2 et 5 cm représentaient 55%, tandis que les tailles inférieures ou égales à 2 cm ne représentaient que 41 % des cas.

La taille tumorale moyenne dans notre étude a été de 2,69 cm, avec des extrêmes de 0,6 cm à 8 cm. (écart type 1,2)

3. Grading histo-pronostique de Scarf-Bloom et Richardson (SBR)

Le grade SBR a été précisé dans 100 cas, et pour les Quatre cas restant la graduation SBR n'a pas été faite, il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR II noté dans 77 cas (77 %), suivi du SBR III dans 18 cas (18 %) , tandis que le SBR I n'a été retrouvé que dans 5 cas (5 %).

4. Emboles vasculaires

On a noté la présence de 60 cas d'emboles vasculaires parmi les 104 malades, soit 57,7 % .

5. Envahissement ganglionnaire

Le curage ganglionnaire était négatif (N-) chez 57 patientes (54,8%) ,On a noté un envahissement ganglionnaire chez 46 patientes (44,2 %) .

Le curage n'était pas réalisé chez une patiente. (Tableau 5)

Tableau 5 : l'envahissement ganglionnaire dans notre série .

Envahissement ganglionnaire	Nombre	Pourcentage %
N < 4	29	63,04 %
N > 4	17	36,95 %
TOTAL	46	100 %

6. Les récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 81 de nos patientes (77,8 %) et négatifs chez 23 cas (22,1 %) .

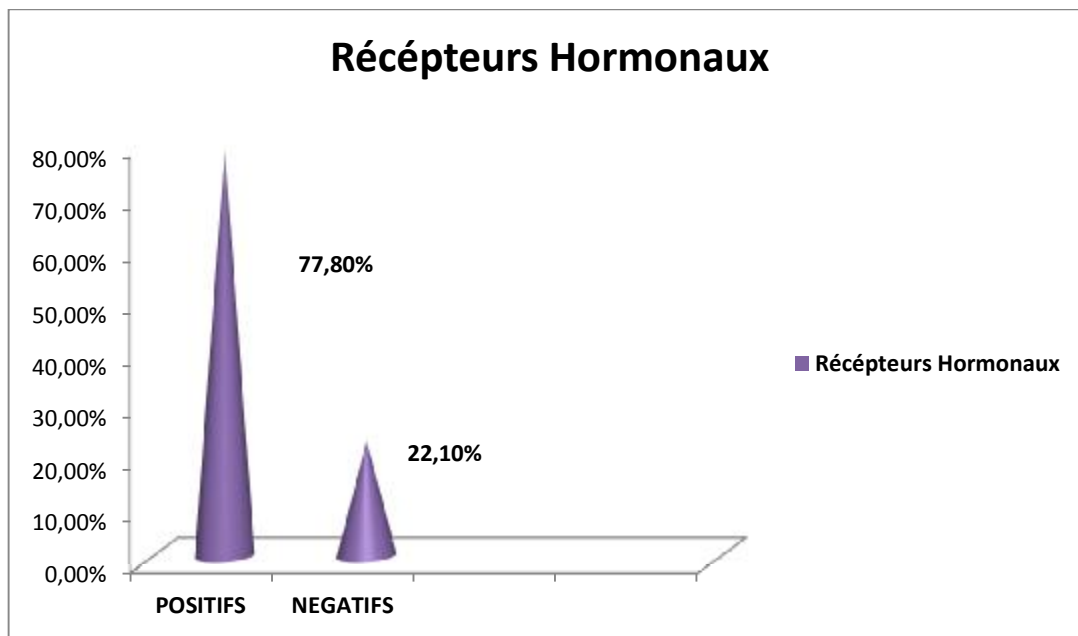


Figure 9 : statut des récepteurs hormonaux dans notre série

7. Récepteurs aux Her2

Ils ont été demandés pour toutes les patientes et ont été positifs dans 19 cas (18,2%) .

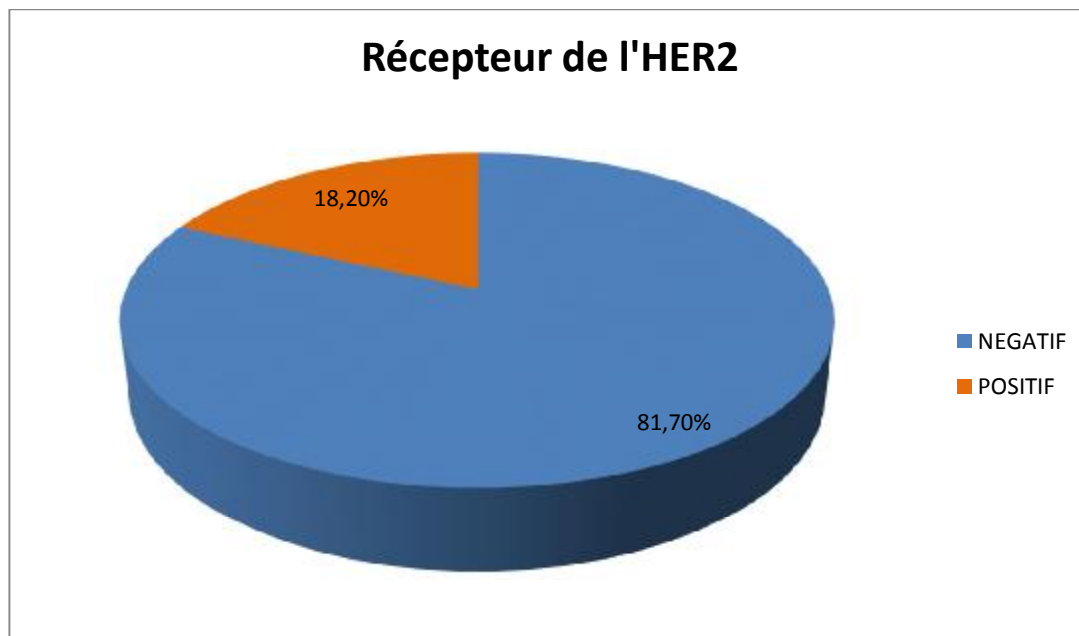


Figure 10 : statut HER2 dans notre série

V. BILAN D'EXTENSION

Toutes nos patientes avaient un bilan d'extension négatif avant de commencer le traitement et jusqu'au suivi.

1. Radiographie thoracique

Réalisée de façon systématique chez toutes les patientes, elle a montré

2. Echographie abdomino-pelvienne

Réalisée chez 95 patientes (91,3 %) , elle a été normale chez tous les cas .

3. Scanner thoraco-abdomino-pelvien

Réalisé chez 84 des cas (80,8%) , les 20 patientes restantes (19,2%)ont bénéficié du couple radiographie thoracique et échographie abdominale

4. Scintigraphie osseuse

Réalisée chez 38 patientes (36,5%) et était en faveur d'absence de localisations secondaires osseuse.

5. CA15-3 :

Le dosage de CA15-3 a été effectué chez 92 patientes (88,46%), et a été inférieur à 30UI/ml dans tous cas

VI – Stadification de la maladie

A l'issue de ce bilan d'extension, la classification TNM de l'UICC 2003 a été établie initialement pour toutes les malades.

1. T : taille de la tumeur

A été précisé chez 100 patientes Les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes, elles représentaient 72 cas parmi notre série, soient 72 %.

Les tumeurs T1 représentaient 24 cas, T3 étaient chez 3 patientes et un seul cas T4.

2. Classe N

- 57 de nos patientes avaient un statut N0 (54,8%) .
- 27 cas étaient classés N1 (26%).
- 12 patientes classées N2 (11,5%)
- 7 patientes étaient N3 (6,7%)
- Le statut N n'était pas précisé chez une seule patiente

Tableau 6 : Classification N (envahissement ganglionnaire) dans notre série.

Statut N	Nombre	Pourcentage
N0	57	54 ,8
N1	27	26
N2	12	11,5
N3	7	6,7
Total	103	100

3. M : toutes les patientes de notre série avaient un cancer du sein

localisé donc un statut M0

Classification

Tableau 7 : Classification selon stade UICC

stade I	24 cas
stade IIA	33 cas
Stade IIB	27cas
Stade IIIA	12cas
Stade IIIB	7 cas
stade IIIC	1 cas

VII. Prise en charge thérapeutique :

Le traitement du cancer du sein localisé est multimodal, basé sur l'association d'un traitement locorégional et d'un traitement systémique.

Le traitement locorégional repose sur la chirurgie et la radiothérapie, quant au traitement général, il fait appel à la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie.

1. TRAITEMENT LOCO-REGIONAL

a. CHIRURGIE :

- Un traitement conservateur (tumorectomie ou quadrantectomie) a été réalisé chez 39 patientes (37,5%) .
- La chirurgie radicale type Patey a été pratiquée dans 65 cas, ce qui représente 62,5% des patientes opérées.
- Le curage axillaire a été réalisé chez 103 patientes de notre série, ce qui représente 99 % des patientes .

b. RADIOTHERAPIE :

90 de nos patientes ont reçu une radiothérapie externe sur le sein et les aires ganglionnaires (L'aire axillaire, le creux sus claviculaire et La chaîne mammaire interne) avec des doses d'irradiation de base de 45 à 50 Grays , ce qui représente 86,5% de notre série .

2. TRAITEMENT SYSTEMIQUE**a. Chimiothérapie (CTH) :****a.1. Modalités :**

Dans notre série, toutes nos malades ont reçu un traitement par chimiothérapie soit(100 %).

Cette chimiothérapie était de 2 types :

a.2. Néo-adjuvante :

Réalisée avant le traitement locorégional, elle était indiquée surtout dans les cancers localement avancés et inflammatoires. Cette Chimiothérapie été réalisée chez 6 malades soit 5,76%.

Les principaux protocoles utilisés sont représentés sur le tableau suivant :

Tableau 8 : Protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante utilisés dans notre série.

Protocoles	nombre	Pourcentage %
6 AC 60	3	50
4 AC 60	1	16,6
3 AC 60 3 DOC	1	16,6
4 AC 60 4 DOC	1	16,6
TOTAL	6	100

C:Cyclophosphamide A: Anthracycline DOC :Docetaxel

a.3. Adjuvante :

Débutée 1 à 3 mois après l'acte opératoire, elle a été adoptée chez 98 patientes 94,2 % et comportait de 6 à 8 cycles espacés toutes les 3 semaines, elle a fait appel à des anthracyclines (Epirubicine, adriamycine), des antimétabolites (5- fluoro-uracyle, méthotrexate) , des alkylants (cyclophosphamide) et des taxanes (paclitaxel et docetaxel)

On subdivise la chimiothérapie adjuvante en 2 types :

- Traitement séquentiel.
- Traitement par anthracyclines et alkylants seuls .

Le traitement séquentiel était administré chez 44 patientes ce qui représente 44,89% des patientes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante.

Les principales associations utilisées sont présentées dans le tableau suivant:

Tableau 9 : Protocoles de chimiothérapie adjuvante Utilisés (traitement Séquentiel)

Protocole		Nombre	Pourcentage %
3AC60	3DOC	26	59
3FEC100	3 DOC	5	11,36
4AC60	4 PACLI	7	15,9
4AC60	4 DOC	6	13,6
TOTAL		44	100

C:Cyclophosphamide A: Anthracycline D :Docetaxel F:Fluorouracile E: Epirubicine
P : Paclitaxel

Le traitement par anthracyclines seules était administré chez 54 patientes ce qui représente 55,1 % des patientes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante .

Les principales associations utilisées sont présentées dans le tableau suivant:

Tableau 10 : protocoles de CMT (Anthracyclines et agents alkylants)

Protocole	Nombre	Pourcentage %
6 AC 60	53	98 ,1 %
6 FEC 100	1	1,85 %
TOTAL	54	100 %

b. Hormonothérapie

Indiquée chez 81 patientes, il s'agissait d'une hormonothérapie par traitement anti-ostrogénique type Tamoxifène (Nolvadex*) a dose de 20mg par jour en une seule prise pour une durée moyenne de 5 ans.

c. L'Hérceptine

La thérapie ciblée par le Trastuzumab (HERCEPTIN®) était indiquée chez 19 patientes , 14 parmi elles ont reçu une dose de charge de 8mg/Kg et une dose d'entretien de 6 mg/Kg pendant approximativement 12 mois avec des cures chaque 3 semaines .

VIII. Effets secondaires de la chimiothérapie

Cette chimiothérapie a engendré certaines complications d'ordre :

➤ Hématologiques

- une neutropénie a été noté chez 37 cas des patientes de notre série (35,6%) , avec 2 cas de neutropénies fébriles dans notre étude (1,92%)
- 6 cas de thrombopénie (5,76%)

➤ Digestives

- Des nausées/ vomissements ont été notés chez 71 cas ce qui représente 68,3% des patientes de notre série, pour la plupart la toxicité digestive était graduée II et III.
- Une mucite chez 21 cas (20,2 %).

➤ Neurotoxicité

Une neurotoxicité périphérique était notée chez 15 cas (14,4%).

- Réaction allergique cutanée : 2 cas.
- Alopécie : 99 des patientes (95,2%).
- Asthénie post chimiothérapie : 84 des cas (80,8%).
- Pas de cardiotoxicité.

IX -AMENORRHEE CHIMIO-INDUITE

1. Données générales

1. Incidence de l'aménorrhée

Dans notre série 77 de nos patientes ont présenté une aménorrhée chimio induite ce qui représente 74% des cas, alors que 27 patientes n'ont pas présenté d'aménorrhée (26% des cas).

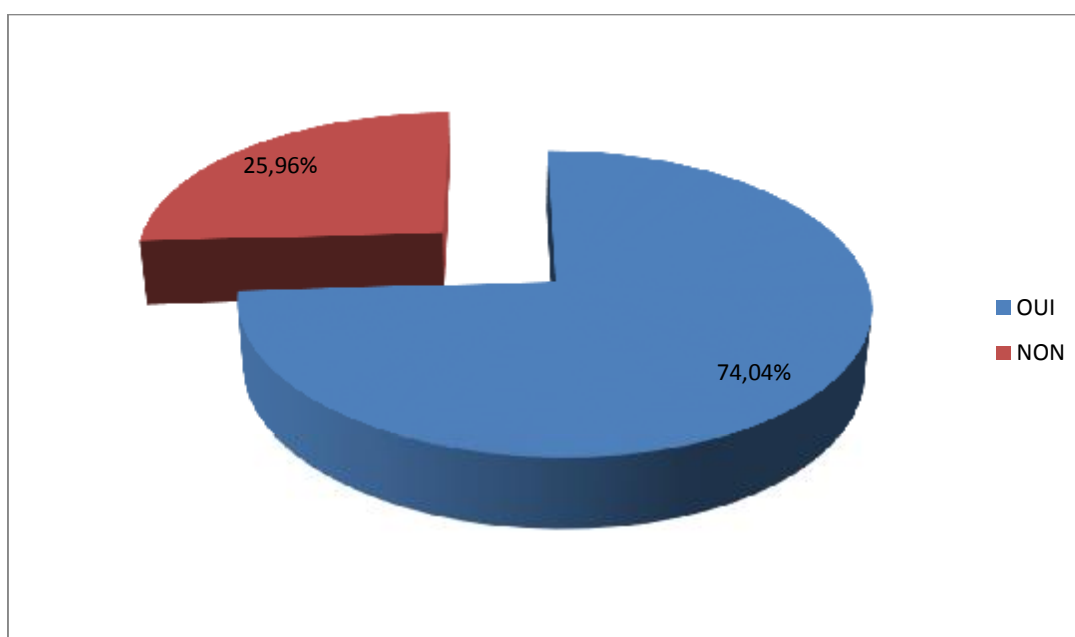


Figure 11 : Incidence de l'ACI dans notre série

2. Timing de l'aménorrhée

On a constaté dans notre étude que 34 de nos patientes ont présenté une aménorrhée après la 3^{ème} cure, 13 des cas après la 4^{ème} cure, 10 cas après la 6^{ème} cure , 9 patientes après la 2^{ème} cure , 6 cas après la 1^{ère} cure et 5 patientes après la 5^{ème} cure .

Après étude statistique descriptive, on a noté un pourcentage cumulé de 60,3% d'ACI après la 3^{ème} Cure, donc le risque d'ACI augmente avec les doses cumulées de CMT. (Tableau 11)

Tableau 11 : Timing de l'aménorrhée dans notre série

Installation de l'aménorrhée	Nombre	Pourcentage %
C1	6	7,7
C2	9	11,6
C3	34	44,1
C4	13	16,8
C5	5	6,4
C6	10	12,9
TOTAL	77	100

3. Durée de l'aménorrhée

Dans notre série 26 de nos patientes ont présenté une aménorrhée chimio-induite définitive ce qui représente **33,7%** des cas, alors que le retour des règles a été enregistré chez 51(**66,7%**) malades avec une durée moyenne de **12,33 mois** et des extrêmes entre **6 et 36 mois**.(écart type de 6,6)

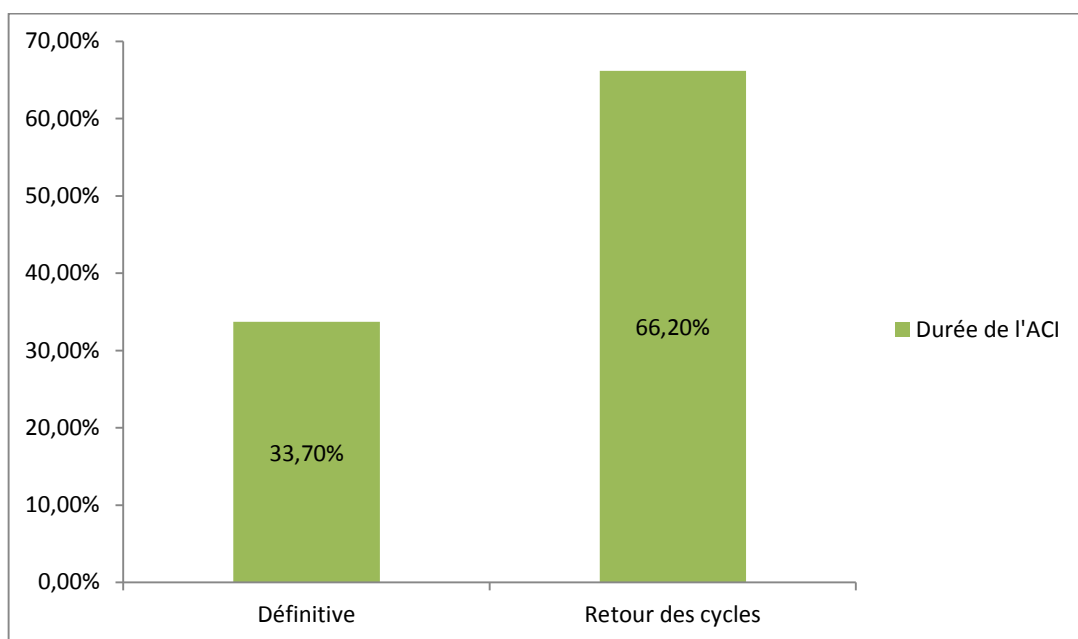


Figure 12 : Durée de l'ACI dans notre étude (ACI réversible et définitive).

4. Symptômes de l'aménorrhée

- Les bouffées de chaleur : parmi nos 77 patientes qui ont présenté l'aménorrhée, 70 des cas ont eu des bouffées de chaleur accentuées le soir (90,9% des cas).
- Les douleurs osseuses : présentes chez 52 des patientes de notre série surtout au niveau des poignets et des genoux ce qui représente 67,5 % des cas.
- Les troubles de l'humeur : ont été noté chez 44 des patientes présentant l'aménorrhée (57,1%)
- L'insomnie : était présente chez 47 patientes avec des difficultés à l'initiation du sommeil (61%).

5. Le retour des cycles

Le retour des cycles après une aménorrhée chimio-induite a été noté chez 51 patientes de notre série ce qui représente 66,2% des cas ; parmi elles seules 16 patientes ont pu récupérer des cycles réguliers (chaque mois) alors qu'on a noté le retour des cycles irréguliers (chaque 4 mois ou plus) chez 35 des cas . (Tableau 12)

Tableau 12 : retour des cycles dans notre série.

Retour des cycles après ACI	Nombre	Pourcentage %
Cycles réguliers	16	31,3
Cycles irréguliers	35	68,6
TOTAL	51	100

A noter que chez les patientes avec un âge inférieur à 35 ans (au nombre de 15 dans notre série), seulement 3 d'entre elles ont présenté une ACI, et toutes les 3 ont récupéré des cycles réguliers après 9 mois pour une patiente et 12 mois pour 2 autres.

2. Aménorrhée et Facteurs prédictifs

1. AGE

Nous rappelons que dans notre série 77 de nos patientes ont présenté une aménorrhée chimio induite ce qui représente 74% des cas.

Les 104 patientes incluses dans l'étude ont été réparties en 3 groupes selon l'âge du diagnostic du cancer du sein :

- **Groupe 1** : patientes entre 40– 44 ans (47 patientes).
- **Groupe 2** : patientes entre 35– 39 ans (42 patientes).
- **Groupe 3** : patiente avec un âge inférieur à 35 ans (15 patientes).

Après croisement de l'aménorrhée avec l'âge supérieur à 40 ans, nous avons obtenu un khi-deux à 0,000 <0,05 (valeur significative).

L'analyse uni-variée avait montré que les femmes avec un âge supérieur à 40 ans étaient plus susceptibles de présenter une aménorrhée que celles avec un âge inférieur à 40 avec un pourcentage de **95,7% vs 56,1%**.

Donc dans notre série, l'âge supérieur à 40 ans est un facteur prédictif d'installation de l'ACI.

Tableau 13 : Installation de l'ACI en fonction de l'âge (< et> 40 ans) .

ACI chez les patientes > 40 ans	ACI NOMBRE	POURCENTAGE % (âge sup à 40 ans)	
OUI	45	95,7	P<0 ,05
Non	32	56,1	
Total	77	100	77 patientes (100%)

Chez les patientes avec un âge inférieur à 40 ans (groupe 2+groupe 3), on a noté un taux de **56,1%** d'ACI ce qui correspond à 32 patientes.

Chez les patientes du groupe 3 (âge < 35 ans) qui sont au nombre de 15 patientes nous avons noté 3 cas d'ACI ce qui représente un taux de **20 %**.

Les femmes avec un âge > à 40 ans sont susceptibles de développer une ACI **4 fois** plus que les femmes avec un âge < 35 ans.

Dans notre étude, un âge inférieur à 35 ans n'est pas un facteur déterminant dans l'installation de l'ACI.

2. Protocoles de chimiothérapie

a) Traitement séquentiel et anthracyclines + agents alkylants (AC 60 ou FEC100).

Dans 46 cas des patientes qui ont reçu une CMT à base de traitement séquentiel, on a enregistré 30 cas d'ACI ce qui correspond à **39%** (% y compris dans aménorrhée).

Pour les 58 patientes qui ont reçu une CMT à base d'anthracyclines et agents alkylants , on a observé un taux **58,9%** d'ACI (soit 47 cas) .

Le Test de Khi-deux a montré après croisement aménorrhée chimio-induite*ttt séquentiel et anthracyclines un $p=0,145>0,05$.

Donc la chimiothérapie à base d'anthracyclines et agents alkylants seuls ou par un traitement séquentiel (ajout des taxanes) n'est pas un facteur prédictif de l'installation de l'ACI d'après notre étude .

b) CMT par anthracyclines et alkylants (protocole AC60 et FEC 100)

Toutes les patientes de notre série ont reçu une CMT à base du protocole AC 60 ou FEC 100 (6 cas), on a observé un taux de **93,5%**(% compris dans aménorrhée).

Le Test de Khi-deux a montré après croisement aménorrhée chimio-induite* anthracyclines un $p=0,593>0,05$.

Donc le protocole AC 60 ou FEC100 n'est pas prédictif d'installation d'ACI dans notre étude .

c) CMT par taxanes (paclitaxel ou docetaxel)

46 patientes de notre étude ont reçu des taxanes en traitement séquentiel après les les anthracyclines , on a noté un taux **39%** d'ACI .

Le Test de Khi-deux a montré après croisement aménorrhée chimio-induite* taxane un $p=0,068>0,05$.

Donc l'ajout des taxanes aux anthracyclines ne constitue pas un facteur prédictif de la survenue d'ACI .

Vu que les patientes de notre série ont reçu des protocoles différents de CMT et pour mieux analyser l'impact de cette dernière sur l'installation de l'ACI, on a comparé les 2 principaux protocoles de notre série.

Tableau 14 : taux d'ACI observé avec 6AC 60 et 3AC 60 -3DOC.

6AC 60 (n=56)	97,7%	$p>0,05$
3AC60-3DOC (n=27)	53 ,3 %	$p>0,05$

Le taux d'ACI (après croisement ACI et protocoles 6AC60 et protocole 3AC60-3DOC) est plus important avec le protocole **6AC60** malgré un p non-significatif.

3. Hérceptine

on a enregistré un taux d'aménorrhée chimio-induite de **61,9%** après croisement de l'aménorrhée avec HERCEPTINE VS **77,1%** chez les patientes qui n'ont pas reçu d'hérceptine avec un khi-deux à 0,150 >0,05.

Donc l'hérceptine n'est pas un facteur prédictif de l'ACI d'après notre série .

4. Doses cumulées de chimiothérapies .

Dans notre série, 85 cas ont reçu **6 cures de CMT (81,7%)** , 15 patientes ont reçu **8 cures (14,1%)** et 4 cas ont reçu **4 cures de CMT (3,8% des cas)** .

Tableau 15 : nombre de cures de chimiothérapie reçues dans notre série .

Doses de CMT	Pourcentage des patientes %	Nombre des patientes recevant la CMT	ACI
4 cures	3,8	4	4
6 cures	81,7	85	62
8 cures	14,1	15	11

62 des patientes qui ont reçu 6 cures de CMT ont présenté une ACI (81,7% des cas compris dans aménorrhée). 11 cas des 14 patientes ayant reçu 8 cures ont présenté une ACI (14,4% des cas compris dans aménorrhée) et 4 patientes ayant reçu 4 cures de CMT ont installé une ACI (3,8% des cas) .

Le Test de Khi-deux a montré après croisement aménorrhée chimio-induite* nombre de cures un **p=1,4>0,05**.

Donc les doses cumulées de CMT ne constituent pas un facteur prédictif de la survenue d'ACI d'après notre série.

La courbe de KAPLAN MEIER de survie entre l'installation de l'ACI et les doses cumulées de CMT montre que 50% des patientes développe une ACI à partir de la 4ème cure (protocoles confondus).

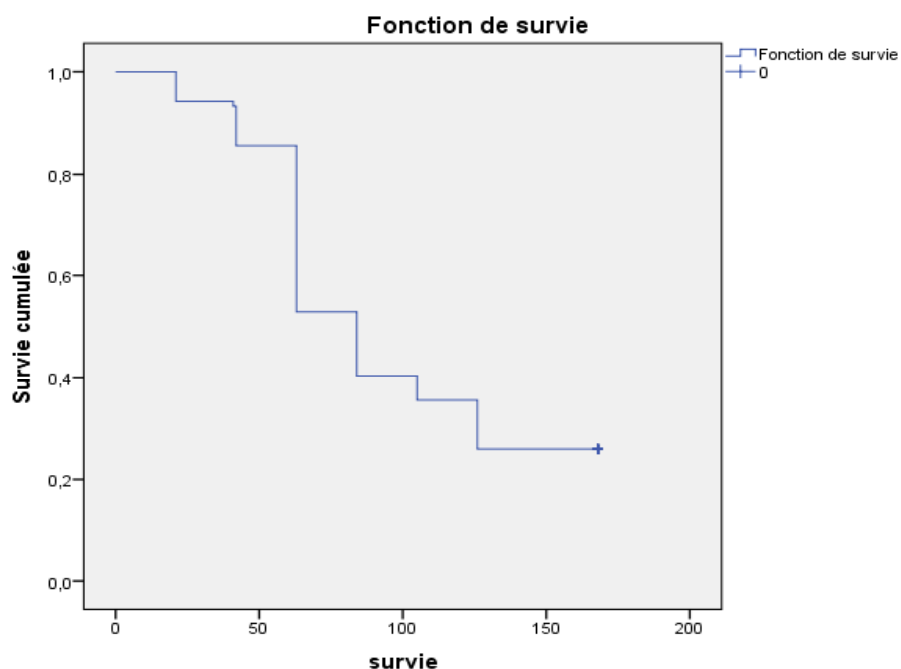


Figure 13 : Courbe de KAPLAN MEIER de survie entre ACI et doses cumulées de CMT.

5. Hormonothérapie

Nous avons constaté un taux de **77,9%** d'ACI chez les patientes qui ont reçu une hormonothérapie à base de tamoxifène VS **22,1%** chez les patientes qui n'ont pas reçu du tamoxifène .

Le Test de Khi-deux a montré après croisement aménorrhée chimio-induite* hormonothérapie un $p=0,683 > 0,05$.

Donc l'hormonothérapie ne constitue pas un facteur prédictif de la survenue de l'ACI d'après notre série.

6. Autres facteurs

➤ Age de ménarche

Dans notre étude 50 patientes avaient un âge de ménarche inférieur à 14 ans, tandis que 54 patientes avaient un âge de ménarche égale ou supérieur à 14 ans .

On a enregistré un taux de **42,9%**d'ACI chez les patientes avec un âge des premières règles inférieur à 14 ans.

Le Test de Khi-deux a montré après croisement aménorrhée chimio-induite* âge de ménarche inférieur à 14 ans un **$p=0,072 > 0,05$** .

Donc l'âge des premières règles < 14 ans ne constitue pas un facteur prédictif de la survenue de l'ACI d'après notre série.

➤ **Index de Masse corporelle**

Dans notre étude, 29 des patientes avaient un IMC supérieur à 30 (obésité), et 75 des cas avec un IMC < 30.

On a enregistré un taux de **62,1 %**d'ACI chez les patientes avec IMC > à 30 VS **78,7%** chez les patientes avec IMC < 30.

Le Test de Khi-deux a montré après croisement aménorrhée chimio-induite* IMC un **$p=0,08 > 0,05$** .

Donc l'IMC > 30 ne constitue pas un facteur prédictif de la survenue de l'ACI dans notre série.

➤ **Tabagisme**

Les antécédents de tabagisme actif sont toujours recherchés chez les patientes en occident, dans notre étude il n'y a pas d'ATCDS de tabagisme ni autres habitudes toxiques.

➤ **Moments d'administration de la CMT dans le cycle menstruel**

On n'a pas pu préciser le moment d'administration de la CMT vis-à-vis du cycle menstruel (phase folliculaire ou phase lutéale), mais toutes les patientes de notre étude avaient des cycles menstruels réguliers avant l'administration de la CMT.

X- EVOLUTION

1. SURVIE

Dans notre série, après un suivi des patientes depuis Janvier 2009 jusqu'au Octobre 2014 (Suivi Médian de 70 mois), on a noté 3 cas de décès, et 3 patientes étaient perdues de vue.

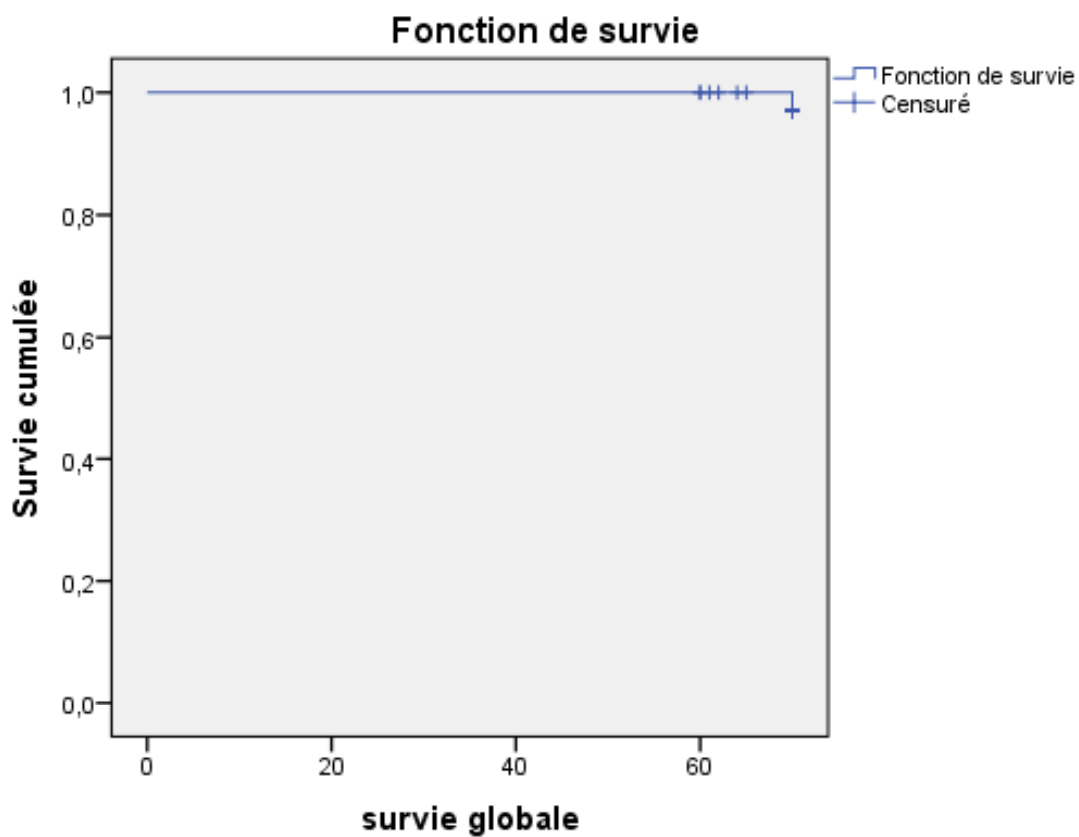


Figure 14 : courbe de survie de Kaplan Meier de survie globale chez nos patientes.

2. FERTILITE

Le sujet de fertilité est très important à discuter chez les patientes jeunes en âge de procréer désirant une grossesse et traitées par chimiothérapie, avec le risque accru de toxicité ovarienne et l'altération des follicules, la fertilité certes diminue mais une grossesse est toujours possible.

Il faut conseiller aux patientes de tomber enceinte 3 ans après le diagnostic.

Dans notre étude, on a noté une grossesse chez 3 patientes, la 1^{ère} malade âgée actuellement de 45 ans (G2P2) , et qui a présenté une ACI de 2 ans, est tombée enceinte 2 fois à un an d'intervalle (grossesses à terme)

La 2^{ème} patiente âgée de 41 ans (G3P3) et qui a présenté une ACI de 6 mois , est tombée enceinte 4 ans après le diagnostic de son cancer , la 3^{ème} malade âgée de 39 ans (G1P1) avait une ACI de 10 mois est tombée enceinte 4 ans après le diagnostic (grossesse menée à terme).

DISCUSSION

I.ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

1. FREQUENCE :

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. L'âge moyen se situe entre 50 et 70 ans, chez la femme de jeune (< 40 ans), ce cancer représente un problème rare [1].

Le cancer du sein touche près de 42 000 femmes par an en France, principalement chez la femme ménopausée, Parmi ces patientes, 25 % sont pré-ménopausées , il survient dans 10 % des cas chez une femme de moins de 40 ans et dans 3 % des cas avant 35 ans, chez des femmes susceptibles d'être désireuses de grossesse [24] .

Dans notre série, conformément aux données de la littérature, cette fréquence a été de **10,97%** de tous les cancers du sein.

2. AGE :

La définition du cancer du sein de la femme jeune n'est pas univoque. Selon les différentes études, une femme « jeune » correspond à une femme de moins de 30, 35, 40, 45 ans voire simplement non ménopausée [37,29]. Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge inférieure à 45 ans.

La moyenne d'âge chez la femme jeune atteinte du cancer du sein varie selon les auteurs : 31,5 ans pour BOUKERCHE et KHANFIR [27,31], 32,1 ans pour KIM et CHAN [32,33] et 32 ans pour GUERRA et KOLLIAS [34,30]. Dans les séries Marocaines cette moyenne est de 32 ans pour BOUAMAMA [35] et 32,4 ans pour LAZREQH [28].

Dans notre série, l'âge moyen était de **38,05** ans avec comme critère d'inclusion des femmes moins de 45 ans suivis pour un cancer du sein localisé.

3. FACTEURS DE RISQUE :

3.1-ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CANCER DU SEIN :

20 à 30 % des femmes ayant un cancer du sein présentent d'une histoire Familiale [16], mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques [20,21].

Pour BOUAMAMA 9% des patientes avait des antécédents familiaux de cancer du sein [35]. Pour WONSHIK et ESCOUTE [25,28] ce taux respectivement de 8,7% et 8,5%; alors que pour KHANFIR il est de 21% [31].

Dans notre série seulement 17,3 % des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein (sœur, cousine, mère).

3.2-ANTECEDENTS DE TUMEURS BENIGNES DU SEIN :

Les antécédents de pathologie bénigne du sein à type de mastose fibro-kystique ou d'hyperplasie lobulaire et surtout les mastopathies prolifératives et atypiques s'accompagnent d'une augmentation du risque de cancer chez la femme jeune de 4,4% [19]. Dans l'étude faite par BEN AHMED [26] 8,5% des patientes avaient des antécédents de mastopathie, alors que ce taux est de 9,6% pour KOLLIAS [30].

Dans notre série, l'ATCD de mastose fibro-kystique a été retrouvé chez 3,84 % des patientes à type de dysplasie fibro-kystique .

3.3-PARITE ET STATUT HORMONAL :

Les trois moments qui ont un impact important sur l'incidence du cancer du sein sont l'âge des premières règles, l'âge de la ménopause et l'âge de la première grossesse menée à terme. Selon FREUND [20] , la multiparité, l'âge jeune de la première grossesse menée à terme et l'allaitement lié au nombre de mois et non au nombre d'enfants allaités, semblent constituer des facteurs protecteurs contre la survenue de cette maladie.

Selon BAKKALI [21], l'âge moyen de ménarche était de 12 ans, l'âge de la

1ère grossesse menée à terme était de 23 ans, la nulliparité était trouvée dans 26,7% des cas. Pour KHANFIR [37] l'âge de ménarche était de 11 ans alors que la nulliparité a été notée chez 22% des patientes.

Dans notre série, la nulliparité était prédominante soit **40,38 %** des cas, la moyenne d'âge de la ménarche a été de **13,47** ans, l'âge moyen de la première grossesse n'était pas précisé dans notre série(ce n'était pas mentionné dans les dossiers) .

3.4-PRISE DE CONTRACEPTIFS ORAUX :

Le rôle de la contraception orale dans la survenue du cancer du sein paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme âgée ou aucune élévation du risque n'a été rapportée [22].

Reste à signaler que le risque de survenue du cancer mammaire chez les femmes utilisant la contraception orale est d'autant plus élevé que la femme est porteuse du gène BRCA1 et BRCA2 [20].

Pour BAKKAL [21], il a trouvé un antécédent de prise de contraceptifs oraux chez 83% des patientes, alors que PERSAND [36] a trouvé un taux de 91%.

Dans notre série **55,5 %** des femmes avaient utilisé une contraception orale essentiellement à base d'oestro-progestatifs normo-dosés .

3.5-ALLAITEMENT :

Concernant l'allaitement, une méta-analyse de 2002 étudiant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96973 femmes sans maladie, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quelque soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le risque diminuerait de 4,3% tous les 12mois d'allaitement [23].

Dans notre série 47 patientes soit 68,11% ont allaité .

II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

1. SYMPTOMATOLOGIE REVELATRICE :

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la découverte de la patiente elle-même d'un nodule du sein. Le cancer peut aussi se manifester par un écoulement mammelonnaire, une mastodynie, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein [14].

Selon CHAN [33], 83% des patientes avaient découvert un nodule du sein à l'autopalpation, alors que la tumeur était découverte suite à l'apparition d'autres signes dans 10% des cas.

L'autopalpation d'un nodule du sein a été le mode de découverte le plus important des tumeurs dans notre étude, avec **96,15 %** des cas, conformément aux données de la littérature.

2. SIEGE DE LA TUMEUR :

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein se localise le plus souvent au niveau du sein gauche. Pour PERSAND [36] la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 60,3%, 37,9% au niveau du sein droit et bilatéral dans 1,7%. Pour BEN AHMED [26] la tumeur siège du côté gauche dans 52%, 46,5% du côté droit et bilatérale dans 1,5%.

Dans notre série le siège de la tumeur concerne le côté droit dans **51%** et le côté gauche dans **49%**.

Si l'on considère le siège tumoral au niveau mammaire selon les différents quadrants pouvant être atteints, on note que le quadrant supéro-externe est le plus souvent atteint :

Pour PERSAND [36], le cancer siège dans ce quadrant dans 37,6% des cas, cetaux est de 34,5% pour BAKKAL [21].

Dans notre série taux est de 29 % des cas.

III.ETUDE PARACLINIQUE :

1. MAMMOGRAPHIE :

Examen essentiel, réalisé dans les 10 premiers jours du cycle, elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, de profil, des prolongements axillaires, et au besoin complément par des clichés centrés agrandis. Son interprétation est parfois difficile chez les femmes jeunes (seins denses) et pour les tumeurs très postérieures ou du prolongement axillaire.

Dans l'étude faite par KHANFIR [31], la mammographie a contribué au diagnostic en montrant, des opacités suspectes dans 50% des cas .

Dans notre série, Elle a été réalisé chez 92 de nos patientes (88,5 %) , alors que 12 patientes n'ont pas bénéficié de mammographie (11,5 %) .

2. ECHOGRAPHIE MAMMAIRE :

Examen de complément indispensable de la mammographie dès lorsqu'il existe une anomalie clinique, radiologique ou une suspicion de cancer, elle permet une meilleure définition chez la femme jeune aux seins denses.

L'échographie à la même sensibilité et spécificité aussi bien chez la femme jeune que chez la femme plus âgée [39].

Les indications de l'échographie sont envisagées [39] :

- ✓ en première intention : très jeune femme, femme enceinte, syndrome inflammatoire
- ✓ après une mammographie anormale : pour mieux définir les caractéristiques d'une image
- ✓ après une mammographie normale : pour la détection d'un cancer dans les seins denses.

Les limites de cet examen sont évoquées devant : les faux négatifs de certains cancers et les faux positifs de mastopathies bénignes avec fibrose [39]

L'échographie reste un bon complément à la mammographie. Ainsi, l'échographie mammaire est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein chez la femme jeune associée au moindre doute à une ponction cytologique.

Dans notre série l'échographie a été Réalisée chez 83 patientes (79,8 %) .

3. CYTOLOGIE :

Intéressante en cas de tumeur palpable, de nodule mammographique et surtout échographique, elle est réalisée par ponction à l'aiguille fine de la masse. Sa fiabilité représente une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 % et une valeur prédictive positive de cancer de 99 %. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10 % de faux négatif). Sa performance est améliorée lorsqu'elle est pratiquée sous contrôle échographique [53]. Toutefois l'examen cytologique ne permet pas de déterminer le caractère infiltrant ou in situ d'une prolifération maligne.

Dans la série de MINTZER la cytologie était très évocatrice de malignité dans 78% des cas [37]. Pour BEN AHMED [26] ce taux était de 75% ; alors que pour PERSAND [36] ce taux était de 77,5%.

Dans notre série, l'examen cytologique a été pratiqué Pratiquée chez seulement 10 patientes soit 9,61 % des patientes:

- ✓ Elle a objectivé des cellules malignes ou suspectes de malignité dans 7 cas soit 70 % de cytologie positive
- ✓ Elle s'est révélée négative dans 3 cas soit 30 %.

IV.ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

1. Type histologique de la tumeur

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, aussi bien chez les femmes jeunes que celles plus âgées. Plusieurs auteurs ont signalé la fréquence d'une composante intracanaire diffuse associée chez les femmes jeunes, ce qui reflète une forme de croissance tumorale locale dépendante des hauts niveaux d'oestrogène circulant [40].

Selon plusieurs auteurs [26, 27, 21, 70, 71], le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 90% des carcinomes mammaires .

Dans notre série le taux du carcinome canalaire infiltrant est de **90,4%**, et le carcinome canalaire infiltrant est de **7,7%**.

2. Taille tumorale

La taille de la tumeur au moment du diagnostic est variable selon les auteurs Selon BEN AHMED et KHANFIR [26,31] la taille moyenne était respectivementde 49 et 52 mm .

La taille tumorale a été précisé chez 100 patientes de notre étude .

La taille tumorale moyenne dans notre étude a été de **2,69** cm, avec des extrêmes de **0,6 cm** à **8 cm**.

3. Grading histo-pronostique de Scarf-Bloom et Richardson (SBR)

La morphologie des cellules tumorales ainsi que le nombre de mitoses sont très variables d'une tumeur à l'autre. Ces différences de caractères morphologiques sont à la base de nombreux « grading » histo-pronostiques.

La fréquence des hauts grades SBR chez la femme jeune est une source d'agressivité de ces tumeurs dans cette tranche d'âge [29].

Il est noté dans la plupart des séries une plus grande fréquence des formes indifférenciées de hauts grades (SBR2 et 3) dans le groupe des femmes jeunes [41].

Selon COLLEONI [38], le haut grade histo-pronostique est l'apanage de la femme jeune, 61,5% des patientes jeunes avaient un grade III contre seulement 37,4% chez les femmes âgées.

Dans notre étude, Le grade SBR a été précisé dans 100 cas, et pour les Quatre cas restant la graduation SBR n'a pas été faite, il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR II noté dans 77 cas (77 %), suivi du SBR III dans 18 cas (18 %) , tandis que le SBR I n'a été retrouvé que dans 5 cas (5 %).

4. Emboles vasculaires

La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélé être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leurs présences favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [30]. Elle constitue un facteur de risque de récurrence locale [40]. De nombreux auteurs rapportent des fréquences plus importantes chez la femme jeune.

Dans notre série, les emboles vasculaires ont été trouvées chez 60 malades soit 57,5 % des cas, ce qui est presque concordant aux données de la littérature.

5. Envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire histologique est le facteur pronostique le plus important, ainsi la présence d'envahissement des ganglions axillaires est corrélée à un taux de survie significativement plus bas chez les femmes jeunes atteintes de cancer de sein.

De nombreux auteurs s'accordent sur le fait que l'envahissement ganglionnaire est plus fréquemment observé chez la femme jeune, ceci explique en partie le mauvais pronostic lié à l'âge [21,29].

Pour BAKKALI [21] le taux d'envahissement ganglionnaire chez la femme jeune est de 50%, alors que pour HANNA [42] ce taux est de 43,5%.

Dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire était présente dans 44,2% des cas.

6. Les récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux sont considérés comme facteur pronostic, ces protéines intracellulaires liant l'œstrogène et la progestérone sont indispensables pour espérer que la tumeur soit hormonosensible.

L'Etude de la valeur pronostique des récepteurs aux œstrogènes (RO) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RO- par rapport aux patientes RO+. La valeur pronostique des récepteurs de progestérone RP a été moins étudiée mais dans plusieurs études, la survie à 5ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur. Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des récepteurs des œstrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants [48].

Dans notre série, Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez **81** de nos patientes (**77,9 %**) et négatifs chez **23** cas (22,1 %).

V. BILAN D'EXTENSION

1. Extension locorégionale

Elle est jugée sur l'examen clinique et les explorations radiologiques, permettant de classer la tumeur selon sa taille et l'existence ou non d'adénopathies satellites. Elle est complétée par l'exploration chirurgicale.

2. Extension générale

La réalisation d'un examen clinique complet et de divers examens paracliniques permet d'orienter la recherche de métastases :

- ✓ hépatiques : échographie hépatique, bilan biologique avec dosage de la gamma GT et des phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine et échographie hépatique.
- ✓ osseuses : scintigraphie osseuse corps entier, radiographies osseuses orientées par des signes fonctionnels.
- ✓ pulmonaires et pleurales : radiographie pulmonaire de face et de profil, scanner thoracique si anomalies.
- ✓ cérébrales : examen neurologique complet et scanner sur signe d'appel
- ✓ cutanées : examen clinique.
- ✓ ovaires : examen clinique et échographie pelvienne.
- ✓ Marqueur tumoraux : La sensibilité du CA 15.3 est variable en fonction du site métastatique : c'est une notion ancienne bien connue. Elle est plus importante pour les localisations hépatiques et les épanchements pleuraux. Viennent ensuite les métastases osseuses et pulmonaires. La sensibilité du CA 15.3 est médiocre pour les métastases cérébrales [52].

Toutes les patientes de notre série avaient un bilan d'extension négatif.

VI. Stadification de la maladie

Chez la femme jeune, le diagnostic est souvent fait à un stade localisé, 49.8% selon KHANFIR [31], 66% selon BOUKERCHE [27], 67% selon PERSAND [36], et 89% pour WONSHIK [25]

❖ T : taille de la tumeur

Dans notre série, on a inclut des patientes suivi pour cancer du sein localisé non métastatique.

Le stade T a été précisé chez 100 patientes, on note une prédominance des tumeurs classées T2 qui étaient les plus fréquentes, elles représentaient 72 cas de notre série, soient 72 %. Les tumeurs T1 représentaient 24 cas, T3 étaient chez 3 patiente et une seul cas T4.

❖ Classe N

L'envahissement ganglionnaire chez les patientes de notre série était comme suit :

- 57 de nos patientes avaient un statut N0 (54,8%).
- 27 cas étaient classés N1 (26%).
- 12 patientes avec statut N2 (11,5%)
- 7 patientes étaient N3 (6,7%)
- Le statut N n'était pas précisé chez une seule patiente

VII.TRAITEMENT

Le traitement du cancer du sein localisé de la femme jeune est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements : La chirurgie, La chimiothérapie, La radiothérapie et l'hormonothérapie.

Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de son état général, du bilan d'extension de la maladie et des facteurs histo-pronostiques de la tumeur. La décision des modalités du traitement est une décision collégiale multidisciplinaire, associant plusieurs spécialistes. Ainsi sont décidées la séquence thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie premières) et les protocoles thérapeutiques (produits, doses, durée du traitement) [43 ,44].

Le traitement du cancer du sein localisé a deux buts : d'une part contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, c'est le traitement locorégional, d'autre part traiter une éventuelle dissémination infra-clinique à distance, c'est le traitement général.

1. MOYENS

1.1. TRAITEMENT LOCOREGIONAL

1.1.1. Chirurgie

La prise en charge chirurgicale doit être faite non pas en fonction de l'âge, mais en fonction des caractéristiques cliniques de la tumeur et du rapport entre taille tumorale et volume du sein. Malgré cela, le souci esthétique important chez la femme jeune avec un cancer du sein localisé ou localement avancé explique le traitement conservateur dont on pourrait augmenter les indications grâce à l'oncoplastie et à la chimiothérapie néo-adjuvante. Cependant le risque de récurrence locale après chirurgie conservatrice est neuf fois plus important chez la femme jeune et moins que la femme plus âgée .[43]

Selon BOUAMAMA [35] 70% des patientes avaient bénéficiée d'une mastectomie radicale et 30% d'une mastectomie conservatrice.

Dans notre série , Un traitement conservateur (tumorectomie ou quadrantectomie) a été réalisé chez 39 patientes (**37,5%**) .

La chirurgie radicale type Patey a été pratiquée dans 65 cas, ce qui représente **62,5%** des patientes opérées.

Le curage axillaire a été réalisé 103 patientes de notre série, ce qui représente **99 %** des patientes.

On explique ces résultats par le fait que la totalité de nos patientes avaient un cancer du sein localisé, et 98 d'entre elle ont reçu un traitement chirurgical complété par une thérapie adjuvante (chimiothérapie et ou radiothérapie) .

1.1.2. Radiothérapie

Elle réduit la mortalité de ce cancer, mais exige une technique irréprochable afin de réduire l'irradiation des tissus sains pouvant entraîner une surmortalité par pathologie cardio-vasculaire [45].

L'irradiation des chaînes ganglionnaires (axillaire, sus claviculaire et mammaire interne), est en fonction de la localisation de la tumeur et du résultat de l'examen anatomo-pathologique des ganglions.

Dans la série de WONSHIK [25] 80% des patientes ont bénéficiées d'une radiothérapie, alors que dans les séries de HANNA et BEN AHMED [42,26] ce taux été de 70%. Dans notre série ce taux est de **86,5%** .

1.2. TRAITEMENT SYSTEMIQUE

1.2.1. Chimiothérapie

Différents essais randomisés ont souligné l'intérêt d'un traitement systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) pour diminuer le taux de récurrences locales après traitement conservateur par chirurgie et radiothérapie .

✓ Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie améliore le taux de survie globale à 10 ans des patientes dont le pronostic est obéré par un envahissement ganglionnaire. Le gain de survie est de l'ordre de 6 à 7 % avant la ménopause. On peut donc admettre aujourd'hui que la chimiothérapie adjuvante est efficace pour la prévention de la récurrence locale et surtout métastatique chez toute patiente atteinte de cancer du sein, quel que soit le stade [46]

L'utilisation d'anthracyclines et de Taxanes est donc un standard dans les schémas de chimiothérapie adjuvante.

Dans la série de WONSHIK [25] la chimiothérapie adjuvante a été préconisée chez 68% des cas, 65,2% dans la série de HANNA [42] et 73% dans la série de

BOUAMAMA [35] ; alors que dans notre série ce taux est de **94,2 %**.

Les principaux protocoles utilisés en adjuvant dans notre série :

- 6 AC 60
- 3 AC 60 – 3 paclitaxel
- 3 AC60 – 3 docetaxel
- 6 FEC 100
- 3 FEC 100 – 3 docetaxel

✓ Chimiothérapie néo-adjuvante

En cas de tumeur avancée ou inflammatoire. Pour diminuer la taille tumorale et permettre éventuellement une chirurgie conservatrice. L'essai randomisé de l'Institut Curie a montré que : les taux de conservation mammaire sont respectivement de 77% pour la chimiothérapie adjuvante et de 82 % pour une chimiothérapie néo-adjuvante. Cet essai montre une tendance à une meilleure survie dans le bras chimiothérapie première [47].

La chimiothérapie néo-adjuvante a été prescrite pour 30% des patientes dans la série de WONSHIK [25], 25% dans la série de HANNA [42] et 27% dans la série de BOUAMAMA [35]. Quand à notre série, la chimiothérapie néo-adjuvante a été prescrite pour 6 patientes **5,7 %** des patientes.

Les principaux protocoles utilisés :

- 6 AC 60 chez 3 patientes présentant un cancer du sein inflammatoire.
- 4 AC 60 chez une seule patiente (cancer du sein localement avancé).
- 3 AC 60 3 DOC chez une seule patiente (CSLA).
- 4AC 60 4 DOC chez une seule patiente (CSLA) .

1.2.2. Hormonothérapie :

Dans environ deux tiers des cancers du sein, les cellules cancéreuses présentent des récepteurs hormonaux en excès. La tumeur est alors dite

hormonosensible car les œstrogènes stimulent la prolifération cancéreuse par l'intermédiaire de ces récepteurs. Dans le cancer du sein les traitements hormonaux agissent soit en diminuant le taux d'œstrogènes dans le sang et donc la stimulation des récepteurs hormonaux (castration, anti-aromatases), soit en bloquant les récepteurs hormonaux (anti-œstrogènes) [71].

C'est une thérapie qui a prouvé son efficacité indépendamment de l'âge et de l'atteinte ganglionnaire, l'analyse de différentes études randomisées a montré une réduction du taux de récurrences de 6%, de même, le risque de décès a été réduit de 6,3% [19].

L'hormonothérapie a été prescrite chez 39,5% des patientes dans la série de WONSHIK [25], 40,8% dans la série de HANNA [42], et 41% dans la série de KHANFIR [31] ; alors que ce taux est de **77,8 %** dans notre étude.

1.2.3. l'hérceptine :

La thérapie ciblée par le Trastuzumab (HERCEPTIN®) était indiquée chez 19 patientes , 14 parmi elles ont reçu une dose de charge à la dose de 8mg/Kg et une dose d'entretien à la dose de 6 mg/Kg Pendant approximativement 12 mois avec des cures chaque 3 semaines .

VIII. Effets secondaires de la chimiothérapie

- **Complications hématologiques :**

La doxorubicine et le docetaxel donnent fréquemment des troubles hématologiques à type de neutropénie fébrile ou non , son taux change en fonction de l'utilisation ou non des facteurs de croissance ainsi que la prise des antibiotiques . [49]

Dans notre série , une neutropénie a été noté chez 37 cas des patientes de notre série (35,6%) , avec 2 cas de neutropénies fébriles (grade IV) dans notre étude (1,92%) et 6 cas de thrombopénie (5,76%) .

- **Digestives :**

Les nausées et les vomissements

Peuvent apparaître selon les produits (doxorubicine et cylophosphamide) et le protocole utilisés mais ne sont pas systématiques. Les traitements anti-nauséeux spécifiques limitent leur apparition et sont utilisés en prévention avant chaque injection de chimiothérapie. Les corticoïdes souvent utilisés et ne nécessitent pas de régime sans sel car le traitement est de courte durée.

Des nausées/ vomissements ont été notées chez 71 cas ce qui représente 68,3% des patientes de notre série, pour la plupart la toxicité digestive était graduée II et III .

Mucite et stomatite : les mucites et les stomatites sont des complications fréquentes de la chimiothérapie, leur incidence est d'environ 40% lors de chimiothérapie.

Dans notre étude on a noté 21 cas de mucite (20,2 %).

- **Neurotoxicité :**

L'utilisation des taxanes (surtout paclitaxel) dans le cancer du sein expose les patientes à une neurotoxicité périphérique à type de polynévrite (paresthésies des mains et des pieds) qui sont dose-dépendante et peuvent cesser après l'arrêt du traitement .

Dans notre série une neurotoxicité périphérique a été noté chez 15 cas (14,4%).

- Réaction allergique cutanée :

2 cas d'allergie cutanée après le début de perfusion du paclitaxel ont été enregistrés .

- **Alopécie :**

Très fréquente comme complication de la chimiothérapie dans le cancer du sein elle commence trois ou quatre semaines après le début du traitement. Cette perte de cheveux n'est pas définitive et la repousse débute dès que la chimiothérapie est terminée.

Dans notre série, l'alopécie a été observée chez 99 des patientes (95,2%) .

- **Asthénie post chimiothérapie :**

Une fatigue est fréquente lors d'une chimiothérapie. Elle s'intensifie dans les quatre à dix jours qui suivent les cures puis diminue ensuite progressivement jusqu'à la cure suivante. La fatigue varie en fonction du type de chimiothérapie et de la façon dont le patient vit chaque cure.

Chez le patient atteint de cancer, la fatigue est le symptôme le plus fréquent et le moins soulagé. Ashbury et al [50] ont interrogé 913 patients ayant subi un

traitement anticancéreux dans les deux ans précédant l'enquête sur la présence de symptômes. Les patients étaient éligibles quels que soient le type de cancer et le stade de la maladie. La fatigue était, avec l'anxiété, le symptôme le plus fréquemment cité, touchant respectivement 78 % et 77 % des patients.

Dans notre série, on a noté 80,4% des cas d'asthénie post chimiothérapie .

- **cardiotoxicité.**

Les anthracyclines ont grandement contribué à l'amélioration du pronostic de certains cancers (cancers du sein) . Leurs effets bénéfiques se font cependant au prix d'une toxicité certaine, en particulier cardiaque. Diverses formes cliniques de cardiotoxicité aux anthracyclines sont rapportées. Précocement peuvent survenir des variations tensionnelles ou électro cardiographiques, des réactions péricardiques bénignes et des myocardites aussi sévères que rares. La cardiotoxicité cumulée des anthracyclines limite leur utilisation. Son incidence moyenne pour une dose totale cumulée de 550 mg/m² est de 5 à 10 % .[101]

Dans notre étude , toutes la patientes ont réalisé un bilan cardiaque avant de commencer leur chimiothérapie et l'echo-coeur et la FEVG % étaient dans les normes , on a pas enregistré des cas de cardiotoxicité .

IX.AMENORRHEE CHIMIO-INDUITE

La chimiothérapie utilisée dans le cancer du sein conduit à une aménorrhée transitoire ou permanente chez les femmes non ménopausées et l'âge est le principal facteur qui influence la reprise de cycles menstruels. [51, 53]

Sur des coupes histologiques de patientes exposées à des traitements de chimiothérapie, les lésions vont d'une diminution de la densité des follicules à leur disparition complète avec présence d'une fibrose ovarienne [54]. Le nombre de follicules primordiaux est diminué et le stroma altéré. [55]

En ce qui concerne la définition de l'ACI, chacune des études menées ont précisé la durée de l'aménorrhée, de 3 jusqu'à 12 mois d'absence des règles dans les suites d'un traitement par chimiothérapie du cancer du sein.

1. Données générales

1. Incidence de l'aménorrhée :

L'incidence de l'ACI varie en fonction de l'âge des patientes, le protocole de chimiothérapie utilisé, les doses cumulées de CMT et l'ajout ou non de l'hormonothérapie. [56]

Dans notre série plusieurs protocoles de CMT ont été utilisés, 56 des cas ont reçu des anthracyclines avec des agents alkylants (6 AC 60), 1 patiente a reçu 6 FEC 100, 1 patientes avec 4 AC 60, 27 des cas ont reçu un traitement séquentiel à base de 3 AC60 – 3 DOC, 7 patientes avec 4 AC 60 – 4 DOC, 7 patientes avec 4 AC 60 – 4 PACLI et 5 patientes avec un protocole 3 FEC 100 – 3 DOC.

Dans notre série, l'incidence globale de l'ACI était de 74%, ce qui représente 77 cas des patientes avec comme seuil une aménorrhée de 6 mois après administration de la CMT.

2. Timing de l'aménorrhée

L'installation de l'ACI varie en fonction de l'âge des patientes (statut folliculaire avant de commencer la CMT) et des doses cumulées de la CMT . [57]

On observe que l'incidence de l'ACI augmente avec les doses cumulées de CMT ce qui s'explique par l'altération de la maturation folliculaire et l'épuisement du pool de follicules primordiaux après l'exposition des ovaires à des doses cumulées de CMT .[57]

Dans notre étude et vu l'âge jeune de nos patientes On a constaté dans que 34 de nos patientes ont présenté une aménorrhée après la 3^{ème} cure , 13 des cas après la 4^{ème} des cures , 10 cas après la 6^{ème} cure , 9 patientes après la 2^{ème} cure , 6 cas après la 1^{ère} cure et 5 patientes après la 5^{ème} .

3. Durée de l'aménorrhée :

La probabilité de reprise des cycles menstruels en fonction du type de chimiothérapie a été évaluée [58]

Tableau 16 : Incidence du retour de règles en fonction de la chimiothérapie

Classe de CMT	Incidence de retour de règles
CMF	39% (<40 ans)
	5% (>40 ans)
AC	66%
FAC	67%
TAC	48%
FEC	28%
FEC-D	32%
AC-TAXANES	85% (<40 ans)
	50% (<40 ans)

AMIR E et al . Defining ovarian failure in amenorrheic young breast cancer, the breast 2010 , p558

L'incidence de retour des règles varie aussi avec le protocole de CMT utilisé et l'âge des patientes , la majorité des articles comparent entre les femmes avec un âge inférieur et supérieur à 40 ans .

Dans la série de AMIR E et al , l'incidence de retour des règles chez les patientes ayant reçu un protocole AC est **66 %** .

Dans notre série l'incidence de retour des cycles chez les patientes qui ont reçu le protocole AC était de **66,7%** .

Dans la même série de AMIR E et al , l'incidence de retour des règles chez les femmes < de 40 ans ayant reçu un protocole AC-TAXANE est de **85%** , chez les femme > à 40 ans , ce taux devient **50 %** .

Dans notre série, après une étude multi variée , ce taux est de **79%** chez les femmes < 40 ans et de **45%** (>40 ans) .

Donc l'âge constitue un facteur prédictif de l'allongement de la période d'ACI et aussi du retour ou non des règles . [59]

Dans notre série 26 de nos patientes ont présenté une aménorrhée chimio-induite définitive ce qui représente **33,7%** des cas, alors que le retour des règles a été enregistré chez 51(**66,7%**) malades avec des une durée moyenne de **12,33 mois** et des extrêmes entre **6 et 36 mois**.

Les 26 patientes qui ont présenté une ACI définitive ont toutes un âge > 40 ans ce qui rejoint les données de la littérature [60]

4. Symptômes de l'aménorrhée

- **les bouffées de chaleur**

Les bouffées de chaleur dites bouffées vasomotrices sont caractéristiques. Les troubles vaso-moteurs sont les premiers à se manifester. Elles surviennent aussi bien le jour que la nuit. Lorsque qu'elles viennent la nuit, elles sont nommées « sueurs nocturnes ». Le mécanisme des bouffées de chaleur n'est pas clairement élucidé. Il

provient d'une perturbation du centre de régulation de la température du corps. Leur fréquence et leur intensité sont très variables. Elles toucheraient **45% à 85%** des femmes. [61]

Dans notre série, parmi nos 77 patientes qui ont présenté l'aménorrhée 70 des cas ont eu des bouffées de chaleur accentuées le soir (**90,9%** des cas).

Les conséquences de l'effondrement du taux des œstrogènes et de la Progestérone sur le système nerveux se traduisent par l'insomnie, la fatigue ainsi que des symptômes dépressifs tels que l'anxiété et les sautes d'humeur. [62]

- **L'insomnie**

était présente chez 47 patientes avec difficultés à l'initiation du sommeil (61%) .

- **Les troubles de l'humeur**

ont été noté chez 44 des patientes présentant l'aménorrhée (57,1%)

- **Les douleurs osseuses**

C'est des douleurs tardives qui surviennent 3 mois à un an après l'installation de l'ACI et qui intéressent surtout les articulations des os longs (fémur) et les sacro-iliaques. [63]

Dans notre étude, après un interrogatoire minutieux avec nos patientes, les douleurs osseuses étaient présentes chez **52** des patientes de notre série surtout au niveau des poignets et des genoux ce qui représente 67,5 % des cas (% d'ACI).

5. Le retour des cycles

L'aménorrhée et surtout la reprise des cycles sont le plus souvent étudiées mais il est important de souligner qu'un cycle menstruel régulier n'est pas synonyme de fertilité tout comme des cycles irréguliers ou une aménorrhée n'impliquent pas toujours une infertilité.

Les répercussions ovariennes des agents cytotoxiques sont variables en intensité et en réversibilité et diffèrent selon l'âge des patientes, les produits, les

doses utilisées et les associations thérapeutiques. Dans certains cas, la chimiothérapie peut conduire à une ménopause définitive.

Le risque d'une ACI définitive augmente avec l'âge (>40 ans). [64].

Dans la série de Bines 1996 , les patientes traitées pour cancer du sein ont reçu le protocole AC en adjuvant , le pourcentage de reprise des règles était de 66%. [65]

Dans la série de GOLDHIRSCH 1990 , les patientes ont reçu le protocole CMF (cyclophosphamide , méthotrexate, 5FU) , chez les moins de 40 ans le retour des règles était de **39%** et chez les femmes > 40 ans ce taux était de **5%** . [66]

Dans la série de ROCHE 2006 , les femmes jeunes traitées pour cancer du sein localisé ont reçu 1 des 2 protocole :

- FEC (5FU , Epirubicine , cyclophosphamide)
- FEC – D : même protocole avec ajout du DOCETAXEL

La reprise des règles était de **28%** dans le premier protocole et **32%** dans le 2^{ème}. [67]

La série de Nabholz 2002 a comparé la reprise des règles après une ACI chez 2 groupes de malades , le premier groupe a reçu le protocole FAC (5FU , ADRYAMICINE , CYCLOPHOSPHAMIDE) et la reprise des règles était de **67%** , le 2^{ème} groupe ont reçu le protocole TAC (TAXOTERE , ADRYAMICINE , CYCLOPHOSPHAMIDE) ce taux était de **48 %** . [68]

Un traitement séquentiel à base de AC–TAXANE était administré chez une série de 235 malades (FORNIER 2005) , le taux de reprise des règles était de 85% chez les patientes <40 ans . [69]

Dans notre étude le retour des cycles après une aménorrhée chimio-induite a été noté chez 51 patientes de notre série ce qui représente **66,2%** des cas .

La reprise des règles chez les patientes qui ont reçu le protocole AC était de **66,7%** , chez les patientes qui ont reçu AC-TAXANE ce taux était de **79%** chez les femmes < 40 ans et de **45%** (>40 ans) .

Voir le tableau ci-dessous .

Tableau 17 : reprise des règles avec les différents protocoles de CMT

EQUIPES	CHIMIOThERAPIE	% de reprise de règles
Goldhirsch 1990	CMF	<40 ans : 39% >40 ans : 5%
Bines 1996	AC	66%
Nabholtz 2002	FAC	67%
Nabholtz 2002	TAC	48%
ROCHE 2006	FEC	28%
ROCHE 2006	FEC-D	32%
FORNIER 2005	AC-TAXANES	85% < 40 ans
OKTAY 2005	AC-TAXANES	50% < 40 ans
Notre série	AC	66,7 %
	AC-TAXANE	79 % < 40 ans
	AC-TAXANE	45% >40 ans

2. Aménorrhée et Facteurs prédictifs

1. AGE

L'âge est le facteur prédictif le plus important d'aménorrhée chimio-induite (ACI), les femmes de plus de 40 ans ayant un risque jusqu'à cinq fois plus important que les femmes plus jeunes [70].

Cependant, les très jeunes femmes (<30 ans) ne sont pas à l'abri d'une ACI avec un taux retrouvé à 41 % [71].

La défaillance ovarienne chimio-induite est presque systématique après 40 ans. Le vieillissement s'accompagne en effet d'une altération du capital folliculaire avec accroissement de la dégénérescence des follicules. Ce sont les agents alkylants qui sont les plus incriminés dans les phénomènes de toxicité gonadique, entraînant quatre fois plus d'infertilité que les autres cytotoxiques.

Les sels de platine ont une toxicité ovarienne modérée [72], les séquelles ovariennes chimio-induites sont d'autant plus fréquentes que la femme est plus âgée lors de l'administration des agents cytotoxiques [73]. La gonade pré-pubère est peu affectée par la chimiothérapie en raison de la relative quiescence physiologique des cellules ovariennes stromales et germinales [74].

Les conséquences gonadiques sont plus fréquentes après la phase pubertaire à laquelle apparaissent des divisions cellulaires dans l'ovaire. Ce sont, en effet, les cellules en division qui sont les plus sensibles aux agents cytotoxiques. Petrek et al. [75] a bien montré l'effet de l'âge dans une large étude prospective récente portant sur 595 patientes âgées de 20 à 45 ans traitées pour un cancer mammaire.

Les patientes ont été classées en trois catégories d'âge (moins de 35 ans, 35–40 ans, plus de 40 ans). Deux ans après une chimiothérapie, environ 90 % des patientes de moins de 35 ans sont réglées régulièrement alors que seulement la moitié de celles de 35–40 ans et le tiers de celles qui ont plus de 40 ans ont conservé

des cycles ovariens. Une autre revue rétrospective récente [76] fait état de données comparables avec 77 % d'IOC après 40 ans, et seulement 35 % si les patientes ont moins de 40 ans au moment du diagnostic. L'effet de l'âge s'explique par l'altération du capital folliculaire avec accroissement de la dégénérescence des follicules.

TABLEAU 18 : Risques d'insuffisance ovarienne chez des patientes traitées par chimiothérapie pour cancer mammaire. Ces degrés de risque ont été établis par un panel d'experts de l'American Society of Clinical Oncology à partir de l'analyse de la littérature internationale [77]. D'autres facteurs personnels (stimulations ovariennes, chirurgie pelvienne, radiothérapie...) ou familiaux (antécédents de ménopause précoce...) peuvent modifier à titre individuel ces risques.

Degré de risque	Protocoles de chimiothérapie
Haut (> 80 %)	– Chimiothérapies avec intensification de doses et autogreffe de moelle osseuse – CMF, FEC, FAC, TAC x 6 cycles chez des patientes de plus de 40 ans
Intermédiaire	– CMF, FEC, FAC x 6 cycles chez des patientes de 30 à 39 ans – AC x 4 cycles chez des patientes de plus de 40 ans
Bas (< 20 %)	– CMF, FEC, FAC x 6 cycles chez des patientes de moins 30 ans – AC x 4 chez des patientes de moins de 40 ans
Très bas ou absence	– Vincristine – Méthotrexate – 5-fluoro-uracile
Non connu	– Taxanes – Anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) – Inhibiteurs de la tyrosine kinase (erlotinib, imatinib)

Dans notre étude, et pour mieux étudier l'impact de l'âge sur l'installation de l'ACI , Les patientes ont été réparties en 3 groupes selon l'âge du diagnostic du cancer du sein :

- **Groupe 1 :** patientes entre 40– 44 ans (47 patientes)
- **Groupe 2 :** patientes entre 35– 39 ans (42 patientes)
- **Groupe 3 :** patiente avec un âge inférieur à 35 ans (15 patientes)

Pour le premier groupe (âge supérieur à 40 ans) , on a enregistré un taux d'aménorrhée chimio-induite de **95,7%** , avec $p < 0,05$ (valeur significative) , donc l'âge > à 40 ans dans notre étude est un facteur prédictif de l'ACI , ce qui rejoint les données de la littérature .

Plus la femme est âgée, plus le risque d'aménorrhée est fort.

Chez les patientes avec un âge inférieur à 40 ans (groupe 2+groupe 3) , on a noté un taux de **56,1 %** d'ACI.

Dans la série de Sukumvanich P [78] , l'étude de l'ACI chez 466 patientes âgées entre 18 et 45 ans , a objectivé un taux d'ACI à **11%** chez les patientes avec un âge inférieur à 35 ans .

Dans notre série , Chez les patientes du groupe 3 (âge < 35 ans) qui sont au nombre de 15 patientes on a noté 3 cas d'ACI ce qui représente un taux de

20 % , Donc le risque de l'ACI diminue chez les femmes jeunes .

2. Protocoles de chimiothérapie

○ Mécanismes de l'action ovarienne des cytotoxiques

Dans une étude autopsique, les ovaires de 21 jeunes femmes décédées moins de 2 mois après la fin d'une chimiothérapie pour une tumeur solide non ovarienne ont été étudiés. Leur analyse histologique a montré une fibrose corticale focale ou diffuse, une diminution du nombre des follicules ovariens et des troubles de la

maturation folliculaire. Ces modifications ont été plus sévères chez les patientes traitées par une polychimiothérapie [79].

Une étude invitro a montré que, dans l'ovaire humain, les agents cytotoxiques agissent initialement sur les follicules primordiaux en induisant des modifications de l'apoptose des cellules de la pré-granulosa qui entraînent secondairement une perte folliculaire [80].

La possibilité de régénération de ces follicules primordiaux, détruits par la chimiothérapie, a été étudiée dans un modèle de souris immunodéficientes chez lesquelles ont été réalisées des xénogreffes de tissu ovarien foetal [81].

De fortes doses de cyclophosphamide ont été administrées à la moitié des animaux. Alors que le nombre de follicules primordiaux est resté stable chez les témoins, les auteurs ont observé, 48 heures après l'administration du cyclophosphamide, une chute importante de leur nombre chez les animaux ayant reçu le cytotoxique. De manière très surprenante, le nombre de follicules primordiaux a nettement réaugmenté après 72 heures. Aussi, même si ces données sont préliminaires et nécessitent d'être confirmées, et même si le tissu ovarien fœtal a des capacités de régénération différentes de celles du tissu ovarien postnatal, cette observation montre que l'ovaire peut, du moins partiellement, récupérer après une chimiothérapie.

La toxicité gonadique des chimiothérapies serait presque toujours irréversible. Sur les coupes histologiques d'ovaires exposés à ces traitements, les lésions peuvent aller d'une simple diminution en densité de follicules jusqu'à leur disparition complète et la fibrose ovarienne [82].

La part d'une chimiothérapie précise dans l'extinction ovarienne précoce est difficile à évaluer puisque ces femmes reçoivent souvent plusieurs traitements à la fois et que beaucoup d'autres facteurs, comme la maladie elle-même, peuvent

contribuer à ce dysfonctionnement ovarien. Les paramètres pronostiques les plus importants de l'altération de la fonction ovarienne sont : l'âge de la patiente, la classe de chimiothérapie utilisée, et la dose cumulative [83–84]. Le risque d'atteinte gonadique augmente avec l'âge, l'impact d'une diminution du nombre de follicules étant sans doute plus néfaste lorsque la réserve ovarienne est initialement déjà diminuée.

- Traitement séquentiel VS anthracyclines et alkylants seuls.

Les anthracyclines et les alkylants sont les agents cytotoxiques les plus utilisées dans notre pratique courante associées ou non aux taxanes .

Le protocole AC constitue donc un standard dans le traitement du cancer du sein localisé .

Ce sont les agents alkylants qui ont été le plus souvent incriminés dans les phénomènes de toxicité gonadique [85, 86]. Le cyclophosphamide est l'agent de cette classe le plus utilisé en cancérologie mammaire, retrouvé dans la plupart des protocoles actuellement proposés en situation adjuvante

(FAC, FEC, FEC–T, AC, EC ou CMF).

Il a été de ce fait le plus étudié et sa toxicité est bien évaluée. Goldhirsch et al. [87] ont montré qu'une administration péri-opératoire de CMF entraînait 10 % d'ACI, ce taux augmentant respectivement à 33 et 61 % après 6 et 12 cures de CMF. Dans son étude rétrospective portant sur 168 patientes de moins de 40 ans traitées par chimiothérapie, Meirrow [88] a montré que les patientes traitées avec des agents alkylants avaient 4,52 fois plus de risque d'ACI que celles bénéficiant de chimiothérapies sans alkylants ($p = 0,001$) (tableau 13).

A ajouter que les protocoles de CMT adjuvante en matière du cancer du sein localisé associe 2 à 3 cytotoxiques ce qui rend l'incrimination d'un seul agent à induire une ACI difficile.

Dans son étude prospective menée en 2005 , MARTIN a observé ,chez 823 femmes (âge confondu) traitées pour cancer du sein , le taux d'ACI(3 mois d'aménorrhée) était de **52,4%** dans le bras anthracyclines (FAC) . [89]

Dans la série de HAN 2009 , le taux d'ACI dans le bras anthracyclines était de **72,1%** (AC) . [90]

Dans la série de THAM 2007(étude rétrospective, chez des femmes<50 ans, avec comme point d'évaluation une ACI de 6 mois) , le taux enregistré d'ACI dans le bras anthracyclines était de **55%** (AC) [91]

Dans la série de Berlière 2008 (154 patientes âge confondu) le taux d'ACI dans le bras Anthracyclines était de **92,8%** (6FEC 100) . [92]

Dans la série de Reh 2008 (25 patientes âge confondu) le taux d'ACI dans le bras Anthracyclines était de **29 %** (AC) . [123]

Dans notre série, le taux d'ACI dans le bras anthracyclines était de **93,5%**.

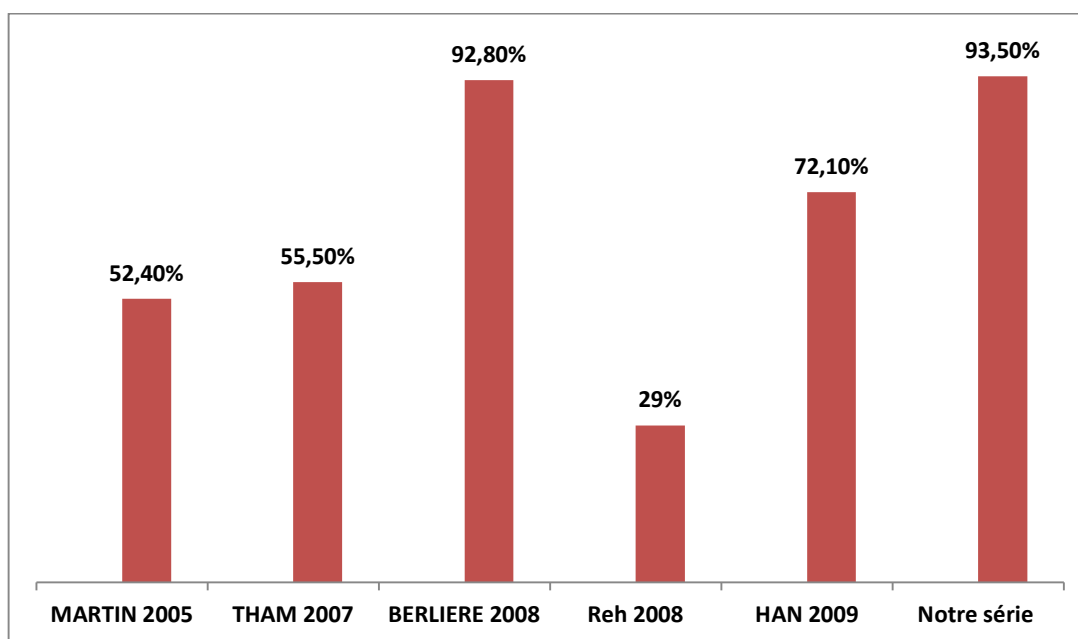


Figure 15 : Taux d'ACI avec les protocoles de CMT contenant anthracyclines et alkylants .

En ce qui concerne les taxanes , peu de publications ont été dédiées pour l'étude de leur toxicité ovarienne , et les résultats sont le plus souvent contradictoires (89 ,90,91,92) .

Cela peut s'expliquer en partie par l'hétérogénéité de la définition d'aménorrhée. Certains auteurs la définissent comme l'absence de règles pendant trois à six mois tandis que d'autres ont pris comme repère une période de 12 mois ou plus. La durée du suivi est très variable selon les études. De plus, l'hétérogénéité des caractéristiques des patientes et les différents protocoles analysés rendent toutes conclusions encore plus difficiles.

Dans la série de MARTIN , le taux d'ACI dans le bras de taxanes était de **61,5%** (protocole TAC) .

Dans la série de HAN 2009 , le taux d'ACI était de **73 ,5%** dans le bras taxane .

THAM 2007 a noté un taux de **64%** d'ACI .

Dans la série de Berlière 2008 , le taux d'ACI était de 93% (3FEC-3D) .

Reh a noté un taux de 41,7% .(Protocole ACT) [123]

Dans la série de SWAIN 2009 (708 malades , tout âge confondu , le taux d'ACI était de 83% (AC-D) . [122]

Dans notre série , le taux d'ACI retrouvé était de **39%** .

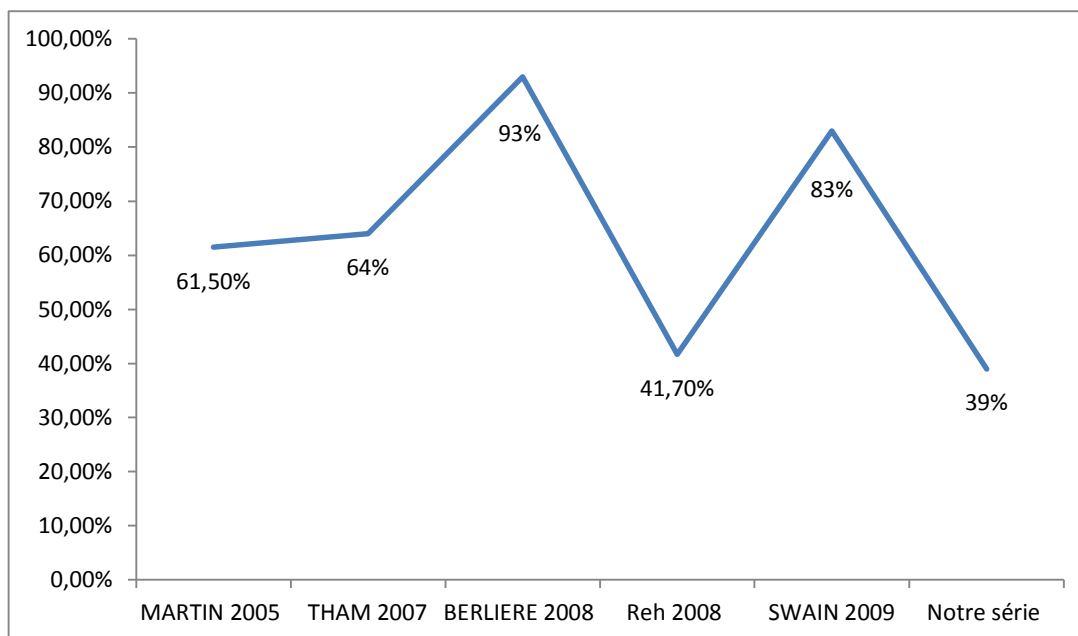


Figure16 : Taux d'ACI avec les taxanes

A la lumière de ces résultats , l'impact des taxanes sur la fonction ovarienne varie selon la population étudiée , le nombre des malades incluses dans l'étude et aussi avec l'âge des patientes .

Il semble que l'ajout des taxanes aux sels de platine aggrave cette toxicité ovarienne [93].

▪ Autres chimiothérapies :

❖ La relation entre l'ACI et la navelbine n'est pas éclaircie(peu d'étude) ,

Zhou dans sa publication en 2010 conclut que cette dernière Semble Moins toxique que les anthracyclines et taxanes . [94]

Dans notre étude aucune de nos patientes n'ont reçu de la navelbine .

❖ L'herceptine

La thérapie ciblée par le Trastuzumab (HERCEPTIN®) était indiquée chez 19 patientes , 14 parmi elles ont reçu une dose de charge à la dose de 8mg/Kg et une dose d'entretien à la dose de 6 mg/Kg pendant approximativement 12 mois avec des cures chaque 3 semaines .

on a enregistré un taux d'aménorrhée chimio-induite de **61,9%** après croisement de l'aménorrhée avec HERCEPTINE un khi-deux à 0,150 >0,05 .

Donc l'ajout de l'herceptine à la CMT ne constitue pas un facteur prédictif de l'installation de l'ACI .

L'ovario-toxicité du trasztuzumab est mal connue, notamment du fait qu'il est fréquemment associé à des thérapeutiques adjuvantes telles que des polychimiothérapies et du tamoxifène.

3. Dose cumulée de CMT

Le risque le plus élevé est retrouvé pour des chimiothérapie à base de fortes doses cumulées de Cyclophosphamide .

La toxicité ovarienne augmente avec la dose. [71]

- **10% à 33% d'ACI avec 8400mg/m2**
- **61 à 95% d'ACI avec 16800mg/m2**

La dose totale des cytotoxiques utilisés au cours de la chimiothérapie est un facteur déterminant de la réversibilité de l'insuffisance ovarienne chimio-induite [97, 98]. De nombreuses études ont permis de préciser l'effet des doses cumulées sur la sévérité de l'IOC et son caractère réversible ou définitif [99]. Ainsi, 1 à 3 cycles de chimiothérapie entraînent une IOC dans 49,4 % des cas. Ce taux est significativement augmenté à 60 % après 4 à 6 cycles [100].

Dans notre étude , on a noté une Incidence cumulée d'ACI de **60,3 %** après la 3ème cure de CMT (protocole AC et FEC) .

La dose cumulée de CMT dans notre série ne constitue pas un facteur prédictif de l'ACI .

On peut expliquer ces résultats par la différence entre les protocoles de CMT , ainsi que la taille de l'échantillon.

4. Hormonothérapie :

Le Tamoxifene contribue parfois au maintien de l'aménorrhée chimio-induite par augmentation du taux d'oestradiolémie et rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamohypophysaire. [95]

Dans son étude, **ABUSIEF** étudie les différentes probabilités de recouvrir des cycles menstruels après chimiothérapie et hormonothérapie par Tamoxifene.

Après ajustement des variables utilisées : âge, poids, gravité, parité, âge des premières règles, tabac, alcool, hormonothérapie par Tamoxifene, type de chimiothérapie, emploi de trastuzumab, l'auteur conclut au fait que la persistance de l'aménorrhée est associée de façon significative à l'âge de la patiente et à la prise de Tamoxifene (OR,2.51 ; 95% CI, 1,2– 5,24) [96]

Le tamoxifène a une activité anti-estrogénique sur certains tissus (sein, axe hypothalamo-hypophysaire...) et estrogénique faible sur d'autres (os, endomètre...).

Ses répercussions sur la fonction ovarienne varient selon l'âge de la patiente, la réserve folliculaire, l'administration préalable d'une chimiothérapie et la durée de la prescription. En l'absence de chimiothérapie, lorsque le tamoxifène est prescrit à des femmes jeunes, il se comporte comme un inducteur de l'ovulation, pouvant conduire à une augmentation parfois considérable des estrogènes circulants [51] et aboutir à l'apparition de kystes ovariens, au développement de fibromes utérins ou à la reviviscence d'une endométriose.

En début de traitement, les cycles menstruels sont généralement maintenus avec toutefois des irrégularités. L'administration prolongée du tamoxifène provoque une aménorrhée dans 25 à 30 % des cas, en raison d'un effet anti-estrogénique central entraînant une augmentation du taux circulant des gonadotrophines [33].

Cette aménorrhée est réversible à l'arrêt du traitement.

Les répercussions ovariennes du tamoxifène administré à l'issue d'une chimiothérapie sont moins bien connues et plus controversées. Quoique quelques études n'aient pas retrouvé d'impact ovarien du tamoxifène [95, 96], la plupart [33, 51] ont montré une augmentation de la fréquence de l'aménorrhée.

L'étude prospective du NSABP-30 a retrouvé, 6 mois après la fin de la chimiothérapie, 33% d'aménorrhée lorsque les patientes prenaient du tamoxifène et seulement 17 % en l'absence d'hormonothérapie. Après 12 mois de suivi, ces taux sont respectivement passés à 69 et 60 %.

Une étude prospective ayant les mêmes objectifs et menée par l'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) a confirmé ces données. De manière intéressante, la réversibilité de cette aménorrhée induite par le tamoxifène a été soulignée dans de récentes publications.

En ce qui concerne l'efficacité carcinologique de l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes jeunes, peu d'essais ont évalué le bénéfice d'une insuffisance ovarienne associée au tamoxifène. L'étude américaine [66] du Breast Intergroup comparant des femmes non ménopausées traitées par tamoxifène avec ou sans suppression ovarienne a été interrompue prématurément, faute d'inclusions (345 sur les 1684 attendues). Il ne semblait toutefois pas exister de différence entre les deux groupes, mais aucune conclusion n'a pu être tirée. Plus récemment, les premiers résultats de la série anglaise ABC (Adjuvant Breast Cancer) [76], comparant des patientes traitées par tamoxifène avec ou sans suppression ovarienne en situation

adjuvante, ne semblent pas retrouver de bénéfice à cette suppression ovarienne tant pour la survie sans récurrence que pour la survie globale, quels que soient le stade, l'envahissement ganglionnaire ou l'âge des patientes. Ainsi, même si ces résultats sont préliminaires et nécessitent d'être confirmés sur de plus grands effectifs, la réversibilité de l'IOC ne semble pas diminuer l'efficacité carcinologique du tamoxifène.

Dans notre série on a constaté un taux de **77,9%** d'ACI chez les patientes qui ont reçu une hormonothérapie à base de tamoxifène VS **22,1%** chez les patientes qui n'ont pas reçu du tamoxifène, mais ce pourcentage reste non significatif.

Donc l'hormonothérapie à base de tamoxifène ne constitue pas un facteur prédictif de la survenue de l'ACI.

5–Autres facteurs

Il existe des facteurs indépendants de la CMT et qui peuvent influencer l'installation de l'ACI, tels que l'âge de ménarche, le tabagisme, les carences alimentaires et l'index de masse corporelle (IMC).

➤ Age de ménarche

L'âge des premières règles (<13 ans) précoce peut intervenir dans l'installation de l'ACI.[101]

Dans notre étude, On a enregistré un taux de **42,9%**d'ACI chez les patientes avec un âge des premières règles inférieur à 14 ans, mais ce résultat reste non significatif.

➤ Index de Masse corporelle

L'évolution des cycles menstruels dépend d'un équilibre très fragile entre l'utérus, les ovaires, l'hypophyse, le cerveau et l'ensemble de l'organisme de la femme. Les hormones sexuelles (œstrogènes, progestérone, androgènes) sont des dérivés du cholestérol. Elles sont sécrétées par les ovaires sous l'influence des

hormones hypophysaires (FSH, LH) mais également par les tissus graisseux (épiploon, adipocytes).

Donc un excès de masse graisseuse (obésité) peut aboutir à une suspension réversible des cycles menstruels chez les patientes traitées par chimiothérapie (cofacteur) .[102]

Dans notre série ,on a enregistré un taux de **62 ,1 %** d'ACI chez les patientes avec IMC> à 30 VS **78,7%** chez les patientes avec IMC < 30, mais ce résultat reste non significatif .

➤ **Tabagisme**

Le tabagisme peut être incriminé dans l'installation précoce de l'insuffisance ovarienne, et donc dans sa revue de littérature Nippita TA a observé que les femmes tabagiques et toxicomanes en général sont plus susceptibles de développer une aménorrhée précocement.[102]

Dans notre étude, il n y a pas d'antécédent de tabagisme , et donc on peut pas prendre ce facteur en considération .

➤ **Moments d'administration de la CMT dans le cycle menstruel**

L'influence du moment d'administration de la chimiothérapie dans la deuxième phase de cycle pour limiter la toxicité ovarienne . A titre d'exemple, Di Cosimo et al. [103] ont montré, dans une étude portant sur 111 patientes, que l'insuffisance ovarienne chimio-induite est significativement plus élevée si la chimiothérapie est administrée en phase folliculaire.

On n'a pas pu préciser le moment d'administration de la CMT vis-à-vis le cycle menstruel (phase folliculaire ou phase lutéale) dans notre série , et donc ce facteur n'est pas pris en considération .

X- EVOLUTION

1. Survie

❖ Impact de l'IOC sur le pronostic

L'impact de l'IOC sur le pronostic des patientes traitées pour un cancer mammaire reste mal connu. Certaines études ont mis en évidence une amélioration du pronostic lorsque la chimiothérapie s'accompagnait d'une IOC [87, 104–105], alors que d'autres [106–107] n'ont pas confirmé cet impact positif.

Ces données contradictoires peuvent en partie s'expliquer par des différences méthodologiques (inclusion ou exclusion de patientes ayant des tumeurs non hormonodépendantes, variations dans la définition de l'hormonosensibilité, méthodes différentes dans le dosage des récepteurs hormonaux, effectifs et suivis variables, définitions multiples de l'IOC...).

Toutefois, si l'on sélectionne les séries ayant inclus de grands effectifs de patientes et dont l'analyse des résultats a tenu compte de l'hormonosensibilité des tumeurs, l'IOC semble entraîner un gain de survie chez les plus jeunes femmes et celles ayant une tumeur hormonosensible [108, 105, 109, 110].

L'efficacité de la chimiothérapie semble donc non seulement liée à des mécanismes cytotoxiques, mais également à des effets endocrines indirects [105, 109, 110]. D'ailleurs, une des hypothèses expliquant le plus mauvais pronostic des femmes de moins de 35 ans traitées par chimiothérapie comparées à des patientes de plus de 35 traitées avec les mêmes chimiothérapies met en jeu l'IOC. En effet, l'ovariotoxicité de la chimiothérapie est moindre chez les femmes jeunes [76–111]. La chimiothérapie, comme la castration, améliorent le pronostic des jeunes femmes ayant une tumeur hormonosensible. Il n'y a cependant aucune indication à proposer une castration temporaire aux patientes ayant conservé une activité ovarienne à l'issue de la chimiothérapie. En effet, l'essai prospectif GABG-IV B-93 a montré, avec

un suivi de 4,7 ans, qu'il n'y avait aucun bénéfice pronostique lié à une castration par goserelin après chimiothérapie adjuvante chez des femmes jeunes même lorsque la tumeur était hormonosensible [112].

Dans notre étude , après suivi des malades on a noté 3 décès , et 3 malades perdus de vue , certes un taux de décès faible qui peut s'expliquer par le fait que toutes les patientes avaient un cancer du sein localisé avec un bon contrôle de la maladie , mais ça reste un échantillon insuffisant pour avoir une idée sur l'amélioration du pronostic chez les patientes qui ont présenté une ACI.

2. FERTILITE

▪ Évaluation de la réserve ovarienne

Quand la ménopause, dont la définition est variable, survient, on considère que les patientes sont en fait stériles depuis cinq à dix ans en raison du déclin de la fertilité et de la réserve ovarienne lié à l'âge dont l'aménorrhée est une des dernières manifestations cliniques [114]. Étant donné l'accélération de l'altération des fonctions de la reproduction par les agents anticancéreux, les études qui n'évaluent la réserve ovarienne qu'à travers les cycles menstruels sous-estiment en fait l'impact de ces agents cytotoxiques [113]. La place de marqueurs biologiques tels que l'hormone antimüllérienne (AMH), l'inhibine B, l'hormone folliculostimulante (FSH) ou l'œstradiol ainsi que le compte de follicules antraux a été étudiée. En effet, des études ont montré que les survivantes d'un cancer de l'enfance avaient une diminution du nombre de follicules antraux et du niveau d'inhibine B [115]. D'autres ont montré des différences de niveau de l'AMH et de la FSH [116].

De grandes études prospectives sont donc nécessaires pour évaluer la réserve ovarienne de base avant la chimiothérapie et ensuite à différentes échéances de leur traitement en incluant les marqueurs biologiques et le compte de follicules antraux.

Une évaluation fonctionnelle de la réserve ovarienne aiderait à la compréhension de l'impact des nouveaux protocoles de chimiothérapie, apporterait ainsi aux patientes des informations utiles sur leur fertilité et permettrait aux praticiens d'individualiser les traitements de préservation de la fertilité

- **Intérêt des patientes pour la préservation de la fertilité**

L'analyse de la littérature faite par le panel d'expert a montré combien la préservation de la fertilité était importante pour les patientes atteintes d'un cancer. L'infertilité résultant des traitements anticancéreux est responsable de difficultés psychosociales majeures. Les femmes ayant été traitées pour un cancer sont très attachées à l'idée d'avoir un enfant biologique. Même si elles savent qu'elles pourraient avoir recours à l'adoption [117], à un don de gamète et selon leur nationalité à une gestation pour autrui, la majorité privilégie bien plus l'option d'une descendance naturelle [118].

- **Rôle de l'oncologue**

L'infertilité doit être abordée et discutée comme les autres effets secondaires potentiels des traitements. Le praticien a une obligation d'information sur le risque d'infertilité définitive.

Les études montrent que la moitié des patientes n'ont pas de souvenir de discussion sur la fertilité au moment du diagnostic [118, 63]. De plus, celles qui en ont un souvenir n'en sont pas satisfaites en termes de qualité et de quantité d'informations fournies [64, 65].

Il faut tout de même noter que la plupart des études sont des reports rétrospectifs par les oncologues ou par les patientes survivantes et donc l'impact de biais de rappel ne peut être exclu.

Des études ont cherché à documenter les raisons pour lesquelles les oncologues ne discutaient pas de l'infertilité comme ils le faisaient d'autres complications telles

que la neutropénie et la toxicité cardio-pulmonaire. Tout d'abord, les médecins abordent en premier lieu et prioritairement les complications immédiates ou menaçantes des traitements plutôt que la question de la fertilité. De plus, les données concernant le risque d'infertilité selon les différents protocoles de chimiothérapie ne sont pas toujours disponibles ou concordantes. Certains praticiens peuvent ne pas avoir conscience de l'importance qu'a la fertilité pour les patients. D'autres abordent difficilement la question face à une patiente au pronostic très péjoratif. Enfin, le manque de temps, de connaissance et l'embarras ressenti par le médecin sont également d'autres explications. [119]

Si les sociétés savantes recommandent de discuter des risques de l'infertilité le plus tôt possible, il est évident que la première consultation ou la consultation d'annonce ne sont pas toujours propices à ces considérations. Il revient à l'oncologue de déterminer le moment le plus judicieux pour aborder le sujet et adresser la patiente à un spécialiste de la reproduction. [120,121]

CONCLUSION

Le cancer du sein est une maladie grave, son incidence chez les patientes jeunes marocaines est en augmentation.

Le traitement de ce cancer dans sa forme localisée repose sur une chimiothérapie adjuvante qui présente souvent un risque de diminution de la fertilité de ces patientes, essentiellement par altération de leur fonction ovarienne.

L'aménorrhée chimio-induite dépend de plusieurs facteurs dont l'âge des patientes est le facteur le plus prédictif de son installation, le protocole de chimiothérapie utilisé et les doses cumulées de celle-ci peuvent influencer aussi l'installation et la durée de l'ACI .

Cette aménorrhée peut être transitoire comme elle peut être définitive et par conséquent elle peut menacer la fertilité des femmes jeunes désirant une grossesse ultérieure.

RESUMES

RESUME

Ce travail rétrospectif avait comme principal but d'étudier l'incidence de l'aménorrhée chimio induite chez les femmes jeunes (<45 ans) traitées pour cancer du sein localisé, ainsi que d'analyser les différents aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques du cancer du sein chez la femme jeune .

De Janvier 2009 à Décembre 2011, 104 cas de cancer du sein chez la femme jeune âgée de 45 ans et moins, ont été recrutés au service d'oncologie médicale du CHU MOHAMMED VI d'Oujda.

La fréquence du cancer du sein localisé chez la femme jeune (<45 ans) dans notre étude a été de 10,97% du nombre global du cancer du sein. L'âge moyen de nos malades a été de 38,05 ans, avec des extrêmes de 24 et 44 ans .

Le mode de révélation le plus fréquent a été l'autopalpation d'un nodule du sein (associé ou non à d'autres signes) trouvé chez 96% des cas.

Sur le plan anatomopathologique, le carcinome canalaire infiltrant a été le plus fréquent noté dans 90,4% cas, le grade SBR III a été noté dans 18 % des cas, et le SBR II dans 77 % des cas alors que le grade SBR I ne représente que 5 % des cas. L'envahissement ganglionnaire histologique a été retrouvé chez 44,2% patientes, les embolies vasculaires ont été notées dans 57,7% des cas alors que les récepteurs hormonaux ont été positifs dans 77,9 % cas.

Sur le plan thérapeutique, 98 des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante précédée d'une chirurgie mammaire conservatrice ou radicale.

Dans notre série ,77 de nos patientes ont présenté une aménorrhée chimio induite (ACI) , 34 d'entre elles après la 3^{ème} cure , 26 des patientes ont présenté une aménorrhée chimio-induite définitive, alors que le retour des règles a été enregistré

chez 51 patientes (16 patientes avec retour de cycles réguliers et 35 patientes avec retour de cycles irréguliers) avec une durée moyenne de 12,33 mois et des extrêmes entre 6 et 36 mois.

Les bouffées de chaleur étaient le symptôme le plus fréquent 90%.

L'âge supérieur à 40 ans était un facteur prédictif d'installation de l'aménorrhée chimio-induite (95,7%) dans notre série ($p < 0,05$).

Toutes les femmes qui ont présenté une ACI définitive avaient un âge > 40 ans.

Parmi les femmes avec un âge < 35 ans, 3 d'entre elles ont présenté une ACI, et toutes les 3 ont récupéré des cycles réguliers.

Le taux d'ACI observé chez les patientes qui ont reçu les anthracyclines et les alkylants était de 93,5% (protocole AC 60 ou FEC100).

Le taux d'ACI observé chez les patientes qui ont reçu les taxanes (paclitaxel ou docetaxel) était de 39%.

Dans notre série, 3 cas de grossesse ont été enregistrés chez des patientes qui ont présenté une ACI.

SUMMARY

This retrospective study had as main objective to study the incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in young women (<45 years) treated for early breast cancer, and to analyze the different epidemiological, clinical, pathological and therapeutical aspects of breast cancer in young women.

From January 2009 to December 2011, 104 cases of breast cancer in young women aged 45 and under, were recruited at the Medical Oncology department of the MOHAMMED VI Teaching Hospital of Oujda.

Early Breast cancer incidence in young women (<45 years) in our study was 10.97% of the total number of breast cancer. The average age of our patients was 38.05 years, with extremes of 24 and 44 years.

The most common mode of revelation was self-examination of breast nodule (with or without other signs) found in 96% of cases.

Concerning the histology, invasive ductal carcinoma was the most frequent noted in 90.4% cases, the SBR III grade was noted in 18% of cases, and SBR II in 77% of cases when the SBR grade I represents only 5% of cases. Histological node involvement was found in 44.2% patients, vascular emboli were noted in 57.7% of cases, while hormone receptors were positive in 77.9% cases.

Therapeutically, 98 patients received adjuvant chemotherapy preceded by a conservative or radical breast surgery.

In our series, 77 of our patients had chemotherapy-induced amenorrhea (CIA), 34 of them after the third treatment, 26 patients had a final chemotherapy-induced amenorrhea, while the return of menses was recorded in 51 patients (16 patients with return of regular cycles and 35 patients with return of irregular cycles) with an average of 12.33 months and extremes of between 6 and 36 months.

Hot flashes were the most common symptom 90%.

Ages above 40 years was predictive of installation of the chemotherapy-induced amenorrhea (95.7%) in our study ($p < 0.05$).

All women who presented a final CIA were aged > 40 years.

Among women with an age < 35 years, 3 of them showed CIA, and all three have recovered regular cycles.

The rate of CIA observed in patients who received anthracyclines and alkylating was 93.5% (AC protocol 60 or FEC100).

The observed CIA rates among patients who received taxanes (paclitaxel or docetaxel) was 39%.

In our series, 3 cases of pregnancy were recorded in patients who have had an CIA.

ملخص

من أهم أهداف هذا العمل الاستعادي ، دراسة حدوث انقطاع الحيض لدى النساء الشابات (أقل من 45 سنة)، و تحليل مختلف المظاهر الوبائية و السريرية و التشريحية المرضية و العلاجية لسرطان الثدي عند هذه الفئة من النساء.

خلال الفترة الممتدة من يناير 2009 إلى دجنبر 2011، تم استقبال 104 حالة سرطان ثدي موضعي عند النساء الشابات اللاتي لا يتعدى عمرهن 45 سنة، وذلك بمصلحة علم الأورام الطبية التابعة للمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بوجدة.

وقد كانت نسبة سرطان الثدي الموضعي عند هذه الفئة من النساء حوالي 10,97 بالمئة من بين العدد الإجمالي لسرطان الثدي. كما أن متوسط العمر عند المريضات كان هو 38,05 سنة (24 سنة و 44 سنة كحد أدنى و حد أقصى على التوالي)

الفحص الذاتي للعقيدة الثديية(مصحوبا أولا بعلامات أخرى) كان من أكثر طرق اكتشاف الورم ، حيث وجد عند 96 بالمئة من الحالات .

من المنظور التشريحي المرضي، كانت السرطانة القنوية الانسرابية هي الأكثر شيوعا بنسبة 90,4 بالمئة ، حيث تم تسجيل درجة SBRIII في 18% من الحالات ، و SBRII في 77% من الحالات أما الدرجة SBRI فلم تسجل إلا عند 5% من الحالات .

وجد الانثيال العقدي التشريحي عند 44.2% من المريضات ، كما وجدت الصمات الوعائية عند 57,7% من الحالات ، أما المستقبلات الهرمونية فكانت إيجابية عند 77,9% من الحالات .

على المستوى العلاجي ، استفادت 98 مريضة من علاج كيميائي مساعد ، مسبقا بجراحة ثدي مستبقية (محافظة أو جذرية).

ثم في مجموعتنا ، تسجيل انقطاع الحيض الناجم عن العلاج الكيميائي عند 77 مريضة . 34 منهن بعد الحصة الثالثة .

كما عانت 26 مريضة من انقطاع الحيض الدائم الناتج عن العلاج الكيميائي . أما عودة الحيض فكانت لدى 51 مريضة (16 منهن بشكل منتظم و 35 بشكل غير منتظم) حيث كانت مدة انقطاع الحيض في المتوسط هي 12.33 شهرا (6 شهور كأقصر مدة ، و 36 شهرا كأطول مدة) الهبات الحرارية كانت هي العلامة الأكثر وجودا (90% من الحالات) .

العمر ما فوق الأربعين كان عاملا تكهنيا لحدوث انقطاع الحيض الناتج عن العلاج الكيميائي (95,5%) في دراستنا ($P < 0,05$) حيث أن عمر جميع المريضات اللاتي عانين من انقطاع الحيض الناجم عن العلاج الكيميائي كان يفوق الأربعين .

من بين النساء اللاتي يقل عمرهن عن 35 ثم تسجيل نسبة انقطاع الحيض الناجم عن العلاج الكيميائي عند ثلاث نساء و كلهن استرجعن دورة شهرية منتظمة .

بلغ معدل انقطاع الحيض الناجم عن العلاج الكيميائي عند النساء اللاتي تلقين (الأنترسيكلين) (Anthracyclines و الألكيلون) alkylants حوالي 93,5% (بروتوكول أو FEC 100 AC60)

كما بلغ حوالي 39% عند النساء اللاتي تلقين (الطاكسان / taxanes).

و قد تم خلال دراستنا ، تسجيل ثلاث حالات حمل عند النساء اللاتي عانين من انقطاع الحيض الناجم عن العلاج الكيميائي

REFERENCES

1. Ferlay J et al. (2007). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006.
AnnOncol, 18(3):581–592 et de Coleman MP et al. Responding to the challenge of cancer in Europe. 2008.
2. HC, InVS, INCa, Francim, Inserm, Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010.
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.
4. Breast Cancer in Morocco: A Literature Review Meriem Slaoui , Rachid Razine , Azeddine Ibrahimi Mohammed Attaleb Mohammed El Mzibri Mariam Amrani
5. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy.
U Veronesi, B Salvadori, A Luini, A Banfi, R Zucali, M Del Vecchio, R Saccozzi, E Beretta, P Boracchi, G Farante
6. KERBRAT P, ROCHE H. Traitement adjuvant du cancer du sein : 7ème Conférence
Internationale Saint-Gallen ,21–24 février 2001. La lettre du Sénologue numéro spécial, p:7–11
7. Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique
Molecular classification of breast cancers: Clinical utility
[P.-J. Lamy^a](#) , [G. Romieu^b](#), [P. Rouanet^c](#), [W. Jacot^b](#)

8. FRENEL JS, CAMPONE M. Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques :
état des lieux en 2010. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 39 (suppl 8),p : 79–84.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet, 1998,352, p: 930–42
10. Cancer patients with tamoxifen–non responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B–15, J Clin Oncol 1990, 8, p :1483–96
11. MARTIN M, VILLAR A, SOLE– CALVO A et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEI–CAM group. Ann Oncol 2003, 14 (6), p: 833–42
12. BRIA E, NISTICO C, CUPPONE F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. Cancer 2006, 106(11), p : 2337–44.
13. SPARANO JA, WANG M, MARTINO S et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med, 2008, 358 (16), p: 1663–71.
14. The ATAC Trialist's Group Anastrozole alone or in combination with Tamoxifen
15. World Health Organization .Technical report series: research on the menopause.
WHO Technical Report Series , Geneva, 1981, No.67

16. C.GohfiB. et al Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209womaen with breast cancer and 101986 women without the disease. Lancet, 2001; 358:1389–99.
17. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer N Engl J Med 2003;348:2339–47
18. Peto J,Collins N,Barfoot R et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. J Natl cancer Institut, 1999; 91: 943–9.
19. Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks, Presentation and diagnosis of adolescent breast disease. Breast, 2001; 10: 399–404.
20. Freund, L. Mirabel, K. Annane, and C. Mathelin. Allaitement maternel et cancer du sein, Breastfeeding and cancer. Gynécol Obstét Fert, 2005 ; 33 (10) : 739–44.
21. Bakkali, C. Marchal, A. Lesur–Schwander and J. –L. Verhaeghe Le cancer du sein chez la femme de 40 ans et moins Cancer/Radiothérapie . 2003, 7(3) : 153–9.
22. Kumle, E. Weiderpass and T. Braaten. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian–Swedish Women’s Lifestyle and Health Cohort Study, Cancer Epidem Biomar Prev, 2002; 11 (11) : 1375–81
23. Couch. FJ, Cerhan JR, Vierkant RA, Grabrick DM. Cigarette smoking increases risk of breast cancer in high risk breast cancer families.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001; 4 : 327–32

24. M.Espié, M,Cottu PH. Et al
Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions.
Pathologie Biologie, 2003 ; 51, P: 391–392
25. Wonshik Han et Al
The incidence of breast cancer in young women
BMC Cancer 2004, 4, P:82
26. S. Ben AHMED et Al
Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une
série hospitalière de 729 patientes, Santé publique 2002/3, N° 14, p. 231–
241. Cancer du sein de la femme jeune dans l'ouest de l'Algérie
Cancer/Radiothérapie 12 (2008) p 713_753
27. A. Boukerche , A. Yahia , R. Madouri , C. Bechekat , N. Benaicha , A.F.
Dali–Youcef
28. Lazreqh, Hicham Cancer du sein de la femme jeune (1996–2000) : (A
propos de 52 cas à la maternité Lalla Meryem)
Thèse Méd, Casablanca, 2001 ; n°261.
29. Foxcroft, E. B. Evans and A. J. Porter,
The diagnosis of breast cancer in women younger than 40.
Breast, 2004; 13 (4), P: 297–306.
30. J Kollias, CW Elston, 10 Ellis, JFR Robertson and RW Blamey
Early-onset Breast cancer : histopathological and prognostic
considerations.
British Journal of Cancer (1997) 75(9), 1318–1323
31. A.Khanfir et al
Cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien.
Cancer /radiothérapie 2006; 10 :565–571

32. Kim JK, Kwak BS, Lee JS, et al.
Do very young Korean breast cancer patients have worst outcome?
Annals of Surgical Oncology 2007; 14(12), P: 3385–91
33. A.Chan, M. Pintilie, K.Vallis, C.Girourd et P.Goss.
Breast cancer in women younger than 35 years: Review of 1002 cases from a single institution. Annals of Oncology 2000; 11: 1255–62
34. I Guerra, J Algorta, R Dí'az de Otazu, A Pelayo, J Farin
a Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women
J Clin Pathol: Mol Pathol 2003; 56:323–327
35. I.Bouamama et al
Le cancer du sein chez la femme jeune :particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques
Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 644–697
36. Persand Busunt Sandhya
Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins
Thèse Med, Université Bordeaux 2, 1999 ; n°127
37. DAVID MINTZER, JOHN GLASSBURN, BERNARD A. MASON, DAHLIA SATALOFF
Breast Cancer in th Young Patient: A Multidisciplinary Case Presentation The Oncologist 2002;7:547–554
38. Colleoni, N. Rotmensz,, C. Robertson, L. Orlando, G. Viale, G. Renne.
Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation
Ann Oncol, 2002 ; 13 :273–9.

39. M. Boisserie-Lacroix, N. Lebiez-Michel, P. Cavigni, J. Bentolila, H. Laumonier, M. Bouzgarrou, H. Trillaud Échographie du sein : nouvelles approches Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006 ; 34 : 1170-1177
40. Chek Siang Foo, David Su, Chee Keong Chong, Hong Chee Chng, Khoon Hean Tay, Sze Chuan Low.
Breast cancer in young Asian women: Study on survival
J Surg, 2005; 75 :54-6
41. Melinda A. Maggard M.D
Do young breast cancer patients have worse outcomes?
J Surg Res, 2003, 113 (1) :109-13
42. Hanna Fredholm, Sonja Eaker , Jan Frisell , Lars Holmberg , Irma Fredriksson , Henrik Lindman Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment PLoS ONE November 2009, Vol 4 ; Issue 11, e7695
43. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al.
Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast conserving
therapy or mastectomy for Stage I and Stage II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19, P: 1688-1697.
44. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 1992, 339 (8785):71-85 Lancet

45. Clarke M, Collins R, Darby S et als.
Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials Lancet, 2005;366, P: 2087–106
46. G Freyer, P Romestaing et al
Places respectives de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein : intérêt théorique et faisabilité de laChimioradiothérapie Cancer/Radiother 1998 ; 2 : 723–31
47. JP Lefranc, C. Bensaid, E. Touboul, C. Genestie, B. Lauratet, G. Janaud, S. Fournet
Comment réduire le risque de récurrence locale dans le cancer du sein après traitement conservateur ?
e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2004, 3 (4) : 1–7
48. Azria, C. et al.
Hormonradiothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art Cancer/Radiothérapie 2004 ; 8 (3) : 188–96.
49. incidence des neutropénies fébriles
(Misset et al., 1999)
50. Ashbury FD, Findlay H, Reynolds B, McKerracher K. A Canadian survey of cancer patients' experiences: are their needs being met? J Pain Symptom Manage 1998 ; 16 : 298–306.
51. THAM YL, SEXTON K, WEISS H et al. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxanes.Am J Clin Oncol 2007, 30, p: 126–32.

52. B. de la Lande et al
Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2004 ; 19 : 274-278
53. GOODWIN PJ, ENNIS M, PRITCHARD KI et al. Risk of Menopause during the first year after breast cancer diagnosis. J clin Oncol, Vol 17, No 8 (August), 1999 : pp 2365-2370.
54. FALCONE T, BEDAIWY MA .Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. Curr Opin Obstet Gynecol , 2005 ,17(1), p :21-6.
55. OKTEM O, OKTAY K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. Cancer 2007, 110 (10), p: 2222-9 124
56. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group. Ann Oncol 1990 ; 1 : 183-8.
57. Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy.
Curr Opin Obstet Gynecol 2005;17:21-6.
58. AMIR E, FREEDMAN O, ALLEN L et al. Defining ovarian failure in amenorrheic young breast cancer patients, The Breast, 2010, 19(6) , p.545-8
59. Berlière M, Dalenc F, Malingret N, et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. BMC Cancer 2008 ; 8 : 56.

60. Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril* 2008 ; 90 : 1635–9.
61. DELANOË Daniel
Les représentations de la ménopause et les attitudes envers le traitement hormonal. Une enquête de la population en France.
Stéroïdes, ménopause et approche socioculturelle ; Elsevier ; paris ; 1998 ; p39–80
62. Leining MG, Gelber S, Rosenberg R. Menopausal-type symptoms in young breast cancer survivors. *Ann Oncol* 10.1093/annonc/mdl299.
63. Quality of Life, Fertility Concerns, and Behavioral Health Outcomes in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review
Jessica Howard-Anderson, Patricia A. Ganz, Julienne E. Bower and Annette L. Stanton
64. Reichman BS, Green KB. Breast cancer in young women : effect of chemotherapy on ovarian function, fertility, and birth defects. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994 : 125–9.
65. J Clin Oncol. 1996 May;14(5):1718–29.
Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. Bines J¹, Oleske DM, Cobleigh MA.
66. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients.

67. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial
H Roché, P Fumoleau, M Spielmann... – Journal of Clinical ..., 2006 – jco.ascopubs.org
68. Chemotherapy induced amenorrhea TAC and FAC. Nabholz JM, 2002
protocole FAC et TACJournal of Clinical ..., 2006 – jco.ascopubs.
69. **Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane**
Monica N. Fornier M.D.^{1,†,*}, Shanu Modi M.D.¹, Katherine S. Panageas Dr. P.H.², Larry Norton M.D.¹ and Clifford Hudis M.D.¹
70. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. Am J Clin Oncol 2007 ; 30 : 126–32.
71. Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamidefollowed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. Breast Cancer Res Treat 2009 ; 113 : 315–20.
72. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. Cancer 2005 ; 104 : 1575–9.

73. Lower EE, Blau R, Gazder P, Tummala R. The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. *J Womens Health Gend Based Med* 1999 ; 8 : 949–54.
74. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1315–21.
75. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment : a prospective study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1045–51.
76. Borde-Mougenot F, Roché H, Chapelle-Marcillac I, Group FAS. Role of chemo-induced amenorrhea in premenopausal, node-positive, operable breast cancer patients : 9-year follow-up results of French Adjuvant Study Group (FASG) data base. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2003 : abst. 138.
77. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2917–31.
78. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study.
Sukumvanich P¹, Case LD, Van Zee K, Singletary SE, Paskett ED, Petrek JA, Naftalis E, Naughton MJ.
79. Stearns V, Schneider B, Henry NL, Hayes DF, Flockhart DA. Breast cancer treatment and ovarian failure : risk factors and emerging genetic determinants.
Nat Rev Cancer 2006 ; 6 : 886–93.

80. Meiorow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. Mol Cell Endocrinol 2000 ; 169 : 123-31.
81. Oktay K, Oktem O. Regeneration of oocytes after chemotherapy : connecting the evidence from mouse to human. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 3185-7.
82. Nippita TA, Baber RJ. Premature ovarian failure : a review. Climacteric 2007 ; 10 : 11-22.
83. Lower EE, Blau R, Gazder P, Tummala R. The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. JWomens Health Gend Based Med 1999 ; 8 : 949-54.
84. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. N Engl J Med 1987 ; 317 : 1315-21.
85. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 1718-29.
86. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 5769-79.
87. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group. Ann Oncol 1990 ; 1 : 183-8.
88. Meiorow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. Mol Cell Endocrinol 2000 ; 169 : 123-31.

89. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2302–2313.
90. Han HS, Ro J, Lee KS, et al. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009 ; 115 : 335–342.
91. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol* 2007 ; 30 : 126–132.
92. Berlière M, Dalenc F, Malingret N, et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer* 2008 ; 8 : 56.
93. Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006;21:2583–92.
94. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant epirubicin and navelbine ZHOU *Clin Oncol* 2010 ; 30 : 126–32
95. GOODWIN PJ, ENNIS M, PRITCHARD KI et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17, p: 2365–2370.

96. ABUSIEF M, MISSMER S, GINSBURG et al. The effects of Paclitaxel, Dose Density, and Trastuzumab on Treatment-Related Amenorrhea in premenopausal women with breastcancer, 2010, 8, p: 446-467.
97. Apperley JF, Reddy N. Mechanism and management of treatmentrelated gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. Blood Rev 1995 ; 9 : 93-116.
98. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI. Cyclophosphamideinduced ovarian failure. N Engl J Med 1973 ; 289 : 1159-62.
99. Powis G. Anticancer drug pharmacodynamics. Cancer Chemother Pharmacol 1985 ; 14 : 177-83.
100. Borde-Mougenot F, Roché H, Chapelle-Marcillac I, Group FAS. Role of chemo-induced amenorrhea in premenopausal, node-positive, operable breastcancer patients : 9-year follow-up results of French Adjuvant Study Group (FASG) data base. San Antonio Breast Cancer Symposium 2003 : abst. 138.
101. Premature Ovarian Failure
Goswami D.^a · Conway G.S.^b
^aDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Maulana Azad Medical College, New Delhi, India, and ^bDepartment of Endocrinology, UCLH NHS Foundation Trust, London, UK
102. Climacteric. 2007 Feb;10(1):11-22.
Premature ovarian failure: a review.
Nippita TA¹, Baber RJ.

103. Di Cosimo S, Alimonti A, Ferretti G, Sperduti I, Carlini P, Papaldo P, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea depending on the timing of treatment by menstrual cycle phase in women with early breastcancer. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 1065-71. .
104. Brincker H, Rose C, Rank F, Mouridsen HT, Jakobsen A, Dombernowsky P, et al. Evidence of a castration-mediated effect of adjuvant cytotoxic chemotherapy in premenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1771-8.
105. Poikonen P, Saarto T, Elomaa I, Joensuu H, Blomqvist C. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 43-8.
106. Toma S, Repetto L, Giaccherio A, Coialbu T, Costantini M, Addamo GF, et al. Chemotherapy-induced amenorrhea and other clinical and pathological parameters in the prognosis of breast cancer patients. *J Chemother* 1992 ; 4 :321-5.
107. Collichio F, Pandya K. Amenorrhea following chemotherapy for breast cancer : effect on disease-free survival. *Oncology* 1994 ; 8 : 45-52 ; (Huntingt).
108. Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, Price KN, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer : International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1332-41.

109. Ludwig Breast Cancer Study Group. A randomized trial of adjuvant combination chemotherapy with or without prednisone in premenopausal breast cancer patients with metastases in one to three axillary lymph nodes. *Cancer Res* 1985 ; 45 : 4454–9.
110. Parulekar WR, Day AG, Ottaway JA, Shepherd LE, Trudeau ME, Bramwell V, et al. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer : analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study : NCIC CTG MA.5. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6002–8.
111. Lower EE, Blau R, Gazder P, Tummala R. The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. *J Womens Health Gend Based Med* 1999 ; 8 : 949–54.
112. Kaufmann M, Graf E, Jonat W, Eiermann W, Vescia S, Geberth M, et al. A randomised trial of goserelin versus control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in premenopausal patients with primary breast cancer — GABG-IV B-93. *Eur J Cancer* 2007 ; 43 : 2351–8.
113. Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril* 2008 ; 90 : 1635–1639.
114. Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L. Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4044–4046.
115. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen A.N. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 5307–5314.

- 116 Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson R.A. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 2368–2374.
117. Rosen A. Third-party reproduction and adoption in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005 ; 34 : 91–93.
118. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen K.A. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999 ; 86 : 697–709.
119. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer S.M. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010 ; 122 : 803–811.
120. Duffy CM, Allen SM, Clark M.A. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 766–773.
121. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4174–4183.
122. Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009 ; 113 : 315–20.
- 123 Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril* 2008 ; 90 : 1635–9.

ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION

1) Identité

N° d'entrée :

.....

- ✓ Nom : Prénom : Age :
- ✓ Scolarité : analphabète ☐ primaire ☐ secondaire ☐ universitaire ☐
- ✓ Profession : N° de téléphone :

2) Facteurs de risque et ATCDs

- ✓ Etat matrimonial : mariée ☐ divorcée ☐ célibataire ☐ veuve ☐
- ✓ Age de la ménarche :
- ✓ Geste et parité : Age de la 1^{ère} grossesse.....
- ✓ Prise de CO si Oui lequel P ☐ OP ☐ SH ☐
- ✓ IMC : < 30 ☐ > 30 ☐
- ✓ Date des dernières règles avant la chimiothérapie :
- ✓ Mastopathie bénigne oui ☐ non ☐
- ✓ ATCD familiaux du cancer du sein : oui ☐ non ☐ si oui lequel.....
- ✓ Autres :

3) Motif de consultation:

Nodule du sein ☐ Mastodynie ☐ Modification cutanée ☐ Ecoulement mamelonnaire ☐ ADP axillaire ☐
Autres :

4) Examen clinique

a) Inspection :

Modification des contours des seins ☐ Asymétrie des deux seins ☐
Signes inflammatoires ☐ Rétraction du mamelon ☐
Ombilication du mamelon ☐ Autres : ☐

b) Palpation :

• La tumeur.....Quadrant.....
.....
• Les ADP :.....
• L'écoulement mamelonnaire :.....

5) Examens radiologiques:

a) La mammographie : ACR /
.....
b) L'échographie mammaire :
.....
c) L'IRM mammaire :

6) Anatomopathologie Histologie

Type histologique : CCI ☐ CLI ☐ Cancer inflammatoire ☐ Autre :
Taille tumorale :Emboles vasculaires :
Grading SBR :
Envahissement ganglionnaire : N - ☐ N+ ☐ si N+ : Nb<4 ☐ > 4 ☐
RH - ☐ + ☐HER - ☐ + ☐

7) Bilan d'extension

Radiographie thoracique : normale ☐ pathologique ☐
Scanner thoracique : fait ☐ non fait ☐ Echographie abdominale : faite ☐ non faite ☐

CA15_3 normal ☐ augmenté ☐ Scintigraphie osseuse : faite ☐ non faite ☐

8) stade de la maladie

T : T1 ☐ T2 ☐ T3 ☐ T4a ☐ T4b ☐ T4c ☐ T4d ☐

N : Ganglions lymphatiques régionaux : N0 ☐ N1 ☐ N2 ☐ N3 ☐

9) Stratégie thérapeutique

❖ Chimiothérapie

- Adjuvante ☐ Néo-adjuvante ☐

⇒ Si adjuvante :

- TTT séquentiel : 3 AC 60 → 3 DOC ☐ 3FEC 60 → 3 DOC ☐ 4AC 60 → 4 pacli ☐
4 AC 60 → 4 DOC ☐
- Anthracyclines Seules : AC 60 ☐ Nb de cure 4 ☐ 6 ☐ / 6 FEC 100 ☐

⇒ Néo adjuvante :

3 AC 60 → 3 DOC ☐ 4 AC 60 ☐
4 AC 60 → 4 DOC ☐ 6 AC 60 ☐

⇒ Toxicité chimiothérapie

Neutropénie oui ☐ non ☐ si Oui fébrile ☐ non ☐ thrombopénie oui ☐ non ☐
Toxicité digestive oui ☐ non ☐ Asthénie oui ☐ non ☐
Neuro-toxicité oui ☐ non ☐ Réaction allergique cutanée oui ☐ non ☐
Alopécie oui ☐ non ☐ Cardio-toxicité oui ☐ non ☐

❖ TTT Chirurgical :

Tumorectomie ☐ mastectomie ☐ curage ganglionnaire ☐

❖ Radiothérapie : oui ☐ non ☐

❖ Hormonothérapie (Tamoxifène) : oui ☐ non ☐

❖ Héceptine : oui ☐ non ☐

10) Aménorrhée OUI ☐ NON ☐

si oui : Combien de mois d'aménorrhée

Après quelle cure : C1 ☐ C2 ☐ C3 ☐ C4 ☐ C5 ☐ C6 ☐ C7 ☐ C8 ☐

Caractéristiques de l'aménorrhée :

✓ Signes cliniques

Bouffées de chaleur : Oui ☐ Non ☐
Trouble de l'humeur : Oui ☐ Non ☐
Insomnie : Oui ☐ Non ☐
Douleurs osseuses : Oui ☐ Non ☐

✓ Reprise des règles : Oui ☐ Non ☐ si Oui : Cycles réguliers ☐ ou irréguliers ☐

11) Evolution : Décès : Oui ☐ Non ☐ perdue de vue oui ☐ non ☐

Grossesse ultérieure : Oui ☐ Non ☐