



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**L'INSUFFISANCE OVARIENNE INDUITE PAR LES
THERAPEUTIQUES ANTICANCEREUSES DU CANCER DU SEIN**

LOCALISE :

(a propos de 100 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur ATRECHE Loubna

Née le 20/09/1981 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Oncologie médicale

Sous la direction de:

Professeur Nawfel Mellas

Session Juin 2017

REMERCIEMENTS

A MON MAITRE
MR LE PROFESSEUR NAWFEL MELLAS

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maitre, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE
MR LE PROFESSEUR KHALID HASSOUNI

Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source
d'admiration et de profond respect.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

A MON MAITRE
MME.ARIFI SAMIA

De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs.

Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément
marqué et nous servent d'exemple.

Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre
sincère gratitude.

Veillez trouver ici, chere Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre
estime.

A MON MAITRE

MME. EL MRABET FATIMA ZAHRA

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE
Mme Zineb Benbrahim

Ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités humaines et professionnelles qui me serviront certainement d'exemple dans ma carrière.

A NOS MAITRES :

C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que nous avons l'honneur aujourd'hui d'écrire ce modeste mot afin de rendre hommage à nos maitres qui nous ont guidé, et n'ont jamais épargné d'efforts pour notre apprentissage et notre formation, tant sur le plan théorique que pratique. Ces quelques lignes ne sauraient suffire pour vous exprimer, chers maitres, ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités humaines et professionnelles qui me serviront certainement d'exemple dans ma carrière. Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.....

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
MATERIELS ET METHODES	16
I. Matériels et méthodes :.....	17
1. Type de l'étude :	17
2. Critères d'inclusion :	17
3. Critères d'exclusions :.....	17
4. Recueil des données :.....	17
5. Analyse statistique :	19
RESULTATS	20
I. Résultats :.....	21
A. Étude descriptive :	21
B. Étude analytique :.....	32
DISCUSSION	34
I. Aspects épidémiologiques :	35
II. Aspects anatomo pathologiques :	35
III. Les modalités thérapeutiques :.....	36
IV. Risque de fertilité après traitement anticancéreux :	38
V. Les stratégies de protection de la fonction ovarienne :.....	42
CONCLUSION	44

RESUME.....	46
REFERENCES	49
ANNEXES	58

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: adriamycine et cyclophosphamide.
ACI	: Aménorrhée chimio-induite
CHU	: centre hospitalier universitaire.
CA 15-3	: Antigène tumoral 15-3
CCI	: carcinome canalaire infiltrant.
CLI	: carcinome lobulaire infiltrant
CMF	: Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5-Fluorouracil
CMT	: Chimiothérapie
CSLA	: Cancer du sein localement avancé
DDR	: date des dernières règles
IOIAC	: Insuffisance ovarienne induite par les thérapeutiques anti-cancéreuse
RH+	: Récepteurs hormonaux positifs
TAC	: Taxanes, Adriamycine, Cyclophosphamide
THS	: Traitement Hormonal Substitutif
SBR	: Scraff-Bloom et Richardson.
IHC	: immuno-histochimie.
RH	: récepteurs hormonaux.
HER2	: human epidermal growth factor receptor 2.
TAP	: thoraco-abdomino-pelvien.
PNN	: polynucléaires neutrophils.
LDH	: lactate déshydrogénase.
PAL	:phosphatase alcaline. FEC : 5 fluoro-uracile + épirubicine + cyclophosphamide.
PS	: statut de performance
FDR	: facteur de risqué.

RE : récepteur oestrogéniques.
RP : récepteur progestéroniques.
FISH : hybridation in situ par fluorescence.
G-CSF : facteur de croissance granulocytaire

INTRODUCTION

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes (522 000 décès) et le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans le monde. Il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes. Son incidence est croissante chez la femme en âge de procréer à travers le monde : 15% se produisent avant l'âge de 40 ans avec des caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques propres. Cependant la survie de ces patientes avec un cancer du sein a augmenté grâce non seulement à la mise en place du dépistage mais aussi à une meilleure compréhension de l'oncogenèse du cancer du sein ce qui fait du cancer du sein chez la femme jeune un véritable problème compte tenu des enjeux médicaux et affectifs majeurs que ce diagnostic engendre. La question qui se pose actuellement est celle de la qualité de vie dont la fertilité tient une place clé surtout pour les patientes en âge de procréer.

Parmi toutes les femmes traitées pour un cancer (tous âges confondus), le risque global d'extinction ovarienne précoce est de l'ordre de 60%. Force est de constater que, même lorsqu'elle est transitoire, l'aménorrhée signe la survenue d'altérations ovariennes irréversibles. L'âge de la ménopause est ainsi plus précoce parmi les femmes ayant subi un arrêt iatrogène plus au moins prolongé des menstruations. Or, la diminution de la fertilité peut constituer l'unique manifestation clinique de l'épuisement des follicules ovariens, dont l'aménorrhée chimio induite (ACI) n'est qu'un médiocre reflet. Avec le développement des techniques de préservation de la fertilité, le besoin d'un diagnostic préclinique et précis de l'insuffisance ovarienne induite par les thérapeutiques anticancéreuses (IOITA) s'est fait sentir.

Le but de cette étude est de décrire les caractéristiques de IOITA à travers une cohorte rétrospective transversale qui a porté sur 100 patientes traitées pour cancer du sein localisé, diagnostiqué en pré ménopause et ayant terminé leurs

chimiothérapies au moins un an avant la date de l'inclusion de l'étude au CHU Hassan II de Fès.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels et méthodes :

1. Type de l'étude :

C'est une cohorte rétrospective transversale qui a porté sur 100 patientes traitées pour cancer du sein localisé, diagnostiqué en pré ménopause et ayant terminé leurs chimiothérapies au moins un an avant la date de l'inclusion de l'étude au CHU Hassan II de Fès. L'étude s'est étalée sur une année (janvier à décembre 2015) les patientes ont reçu leur chimiothérapie entre 2007 et 2014.

Le but est de déterminer l'incidence de IOITA, la réversibilité de l'aménorrhée et le retentissement de cette ménopause prématurée sur la qualité de vie. Étant donné que la durée d'aménorrhée chimio induite pour définir une ménopause est controversée (entre 06 mois et 18 mois d'aménorrhée) on a défini une durée d'un an pour notre étude.

2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus toute patiente suivie pour cancer du sein localisée âgée de 45 ans ou moins avec des cycles menstruels réguliers au moment du diagnostic.

Toutes les patientes sont prises en charge aux services d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

3. Critères d'exclusions :

Patientes ayant plus de 45 ans.

Cancer du sein métastatique.

Femmes ménopausées avant le début du traitement.

4. Recueil des données :

Le recueil des données reposait sur les dossiers enregistrés sur l'application HOSIX utilisée au CHU de Fès et les appels téléphoniques pour plus de détail sur les caractéristiques d'ACI.

Une base de données Excel a été constituée en utilisant une fiche d'exploitation comprenant les items suivants :

- Nom, âge.
- état matrimonial, nombre d'enfants (parité).
- le statut de performance (PS)
- Date de diagnostic et signes cliniques.
- Les antécédents médicaux
- Le poids, la taille et l'indice de masse corporel.
- Bilan radiologique.
- Bilan biologique.
- Traitement chirurgical initial.
- L'histologie et IHC.
- Stadification de la maladie.
- Traitement reçu:
 - délai,
 - protocole ; Une chimiothérapie à base d'anthracyclines (FEC 100 ou AC 60), de taxanes (docetaxel ou paclitaxel) l'association ou non au trastuzumab; une hormonothérapie
 - nombre de cycles, dose intensité
 - le complémentthérapeutique par radiothérapie adjuvante.
- Tolérance du traitement : grading des différentes toxicités entre les cures.
- Gestion des toxicités.
- survenue d'une aménorrhée
- les caractéristiques de l'aménorrhée.
- les signes accompagnants cette aménorrhée.

5. Analyse statistique :

L'analyse statistique est faite de :

- Analyse descriptive : les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives sont étudiées avec mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

Ainsi, la survenue, les caractéristiques et la réversibilité de l'aménorrhée

- Étude analytique : nous avons à travers une analyse uni variée les facteurs prédisposant à une aménorrhée précoce chimio-induite. La valeur significative retenue est $p \leq 0,05$.

RESULTATS

I. Résultats :

A. Étude descriptive :

1. Caractéristiques démographiques :

a. Age au moment du diagnostic :

L'étude s'est étalée sur une année (janvier à décembre 2015) portant sur les patientes qui ont reçu leur chimiothérapie entre 2007 et 2014.

100 patientes traitées pour cancer du sein localisé ont été colligées, diagnostiqué en pré ménopause et ayant terminé leurs chimiothérapies au moins un an avant la date de l'inclusion de l'étude au CHU Hassan II de Fès.

Sur cette période d'étude, la fréquence du cancer du sein chez la femme jeune (≤ 45 ans) a été estimée à 18% tout stade confondu de la maladie

L'âge moyen de nos patientes était de 36 ans [21–45] (figure1).

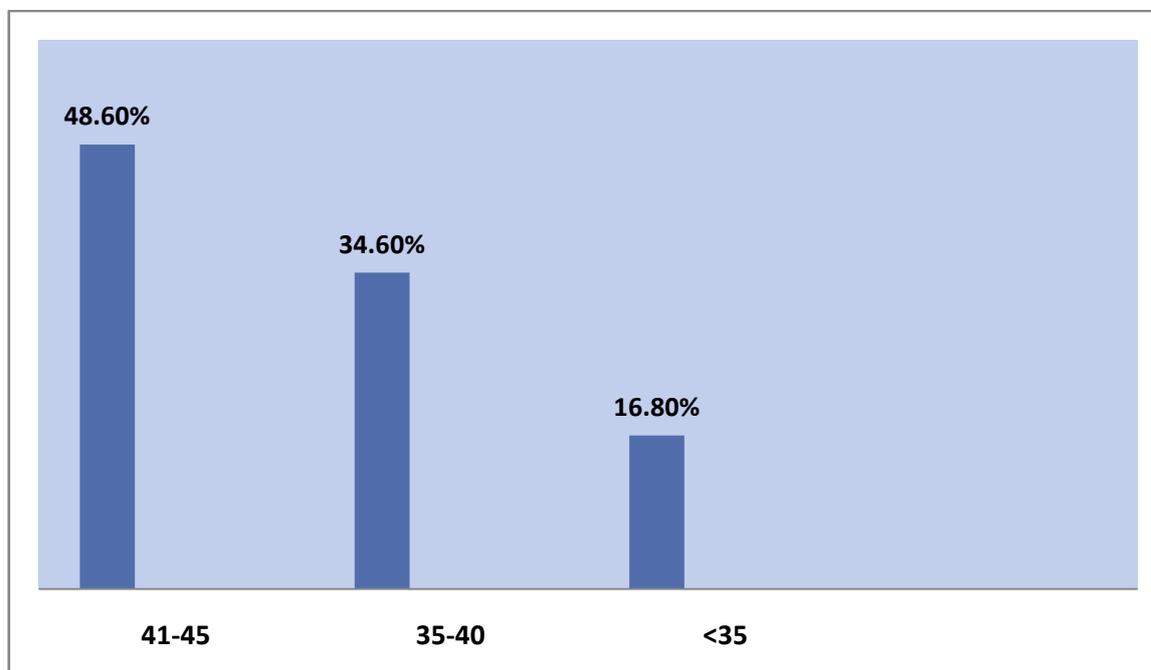


Figure 1 : répartition des patientes en fonction des tranches d'âge

b. Niveau socio-économique :

- Dans notre série, 68% des patientes appartenant à un milieu urbain (52,9%) sont scolarisées et (86,9%) non salariées (figure2).

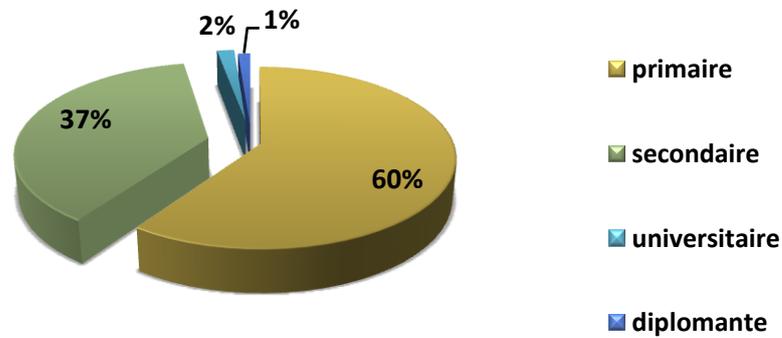


Figure 2 : répartition des patientes scolarisées

- statut matrimonial : Les patientes mariées dans notre étude étaient au nombre de 69 (69%), les célibataires au nombre de 22 (22%) et les divorcées au nombre de 9 (9%) (figure3).

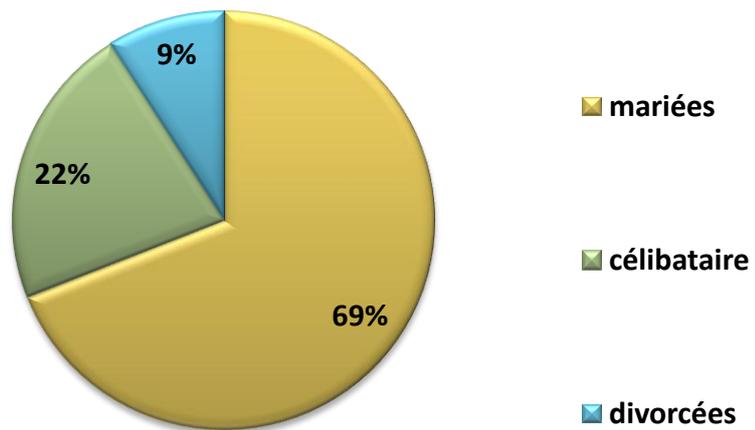


Figure 3 : statut matrimonial

c. âge de ménarche :

L'âge de la ménarche a été précisé chez la totalité des femmes, avec des extrêmes de 10 et 15 ans, ce qui représente **une moyenne de 11.68 ans.**

d. parité :

Le nombre de femmes nullipares a été de 38 cas, les patientes paucipares (1 à 2 enfants) ont été au nombre de 41, alors que le nombre des multipares (>3 enfants) a été de 9 (figure4).

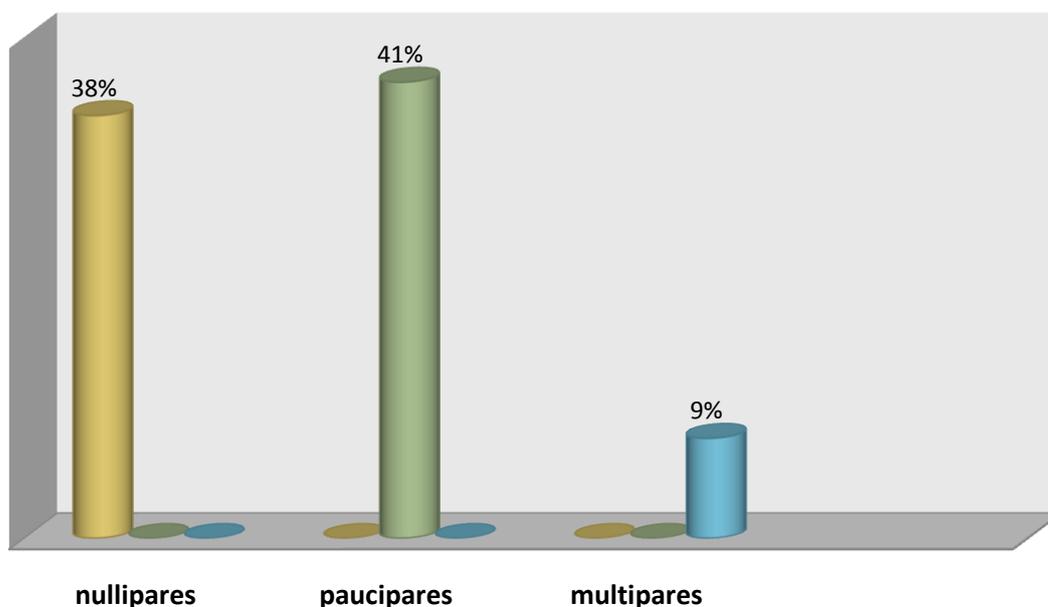


Figure4 : répartition des patientes selon la parité

e. contraception :

La prise de la contraception orale a été notée chez 38 femmes (38%), elle comprend essentiellement les oestro-progestatifs normo-dosés.

2. Caractéristiques anatomo-cliniques :

Le cancer du sein était bilatéral dans 3% des cas, classé T4 dans 5 % des cas avec un envahissement ganglionnaire (N+) dans 50% des cas (tableau1).

Tableau1 : La classification clinique TN de nos patientes.

	Fréquence
T1	15%
T2	62%
T3	18%
T4	5%
N0	50%
N1	25%
N2	15%
N3	10%

L'étude anatomo-pathologique était réalisée sur des prélèvements de micro biopsie au trucut ou de biopsie exérèse de la tumeur mammaire dans tout les cas. Les caractéristiques anatomo-pathologiques sont résumées dans le Tableau2

Tableau 2 : Les caractéristiques histologiques et IHC du cancer du sein chez nos patientes.

Caractéristiques anatomo-pathologiques		Fréquence (%)
Type histologique	CCI	80
	CLI	10
	autres	10
Grade SBR	I	8
	II	32
	III	60
Statut RH	<u>Positifs :</u>	54 (n=64)
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>RE+ RP-</u> • <u>RE- RP+</u> • <u>RE+ RP+</u> 	12/64 17/64 25/64
	<u>Négatifs :</u>	46 (n=46)
Surexpression de l' HER2	Négative	50
	Positive	30

3. Les paramètres biologiques :

Notre analyse qui a porté sur les paramètres biologiques perturbés a retrouvé que :

- ✓ L'hypo albuminémie était diagnostiquée chez 14% des patientes.
- ✓ Un taux élevé de LDH été retrouvé chez 10% des patientes.
- ✓ Le marqueur tumoral sérique CA15-3 était élevé chez 8% des patientes.

4. Bilan d'extension :

I. Radiologique :

Le bilan d'extension réalisé chez tous nos patientes était négatif. Une TDM TAP était réalisé chez 71 des cas (71%) , les 29 patientes restantes (29%)ont bénéficié du couple radiographie thoracique et échographie abdominale.

II. Scintigraphie osseuse :

Chez 50 patientes une SO a été faite, ne révélait pas de localisations osseuses secondaires

III. Stadification de la maladie :

A l'issu du bilan d'extension, la classification TNM (annexe1) a été établie initialement pour toutes les patientes (tableau3).

Tableau 3 : Classification selon stade UICC

STADE	NOMBRE
I	24 cas
IIA	27 cas
IIB	33 cas
IIIA	12 cas
IIIB	7 cas
IIIC	5 cas

5. Traitements :

a. Chirurgie :

Les cent patientes ont subis une exérèse tumorale dont 80 par mastectomie, 23 une chirurgie conservatrice (tumorectomie ou quadrantectomie).

Le curage axillaire a été réalisé chez 98% des patientes de notre série.

b. Radiothérapie :

Plus de 80% 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.

c. Chimiothérapie :

Dans notre série, toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie pour une durée moyenne de 170jours. Une Chimiothérapie néoadjuvante été réalisée chez 8 patientes. Le régime prescrit comportait un schéma séquentiel programmé à base d'anthracyclines puis taxanes chez 74% de ces patientes versus 26 % de prescription d'anthracyclines seules.

Les principaux protocoles utilisés sont représentés sur le tableau suivant :
(tableau4)

Tableau 4 : Les principaux protocoles de chimiothérapie

Protocoles de chimiothérapie	Nombre total des cures	Nombre De Patientes
6 AC 60	06	8
6 FEC100	06	12
6 CMF	06	6
3 FEC100 +03 DOCETAXEL	06	44
3 AC60+3 DOCETAXEL	06	13
3 FEC100+ 3 PACLITAXEL	06	1
4 AC60+4 PACLITAXEL	08	2

C:Cyclophosphamide A: Adriamycine F:5-Fluorouracile E: Epirubicine

d. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie était à base des anti-ostrogéniques type Tamoxifène chez 64% des patientes à RH positifs, à la dose de 20mg par jour en une seule prise pour une durée moyenne de 5 ans.

e. Thérapie ciblées:

Toutes les patientes dont la tumeur présente une surexpression de HER2 (30%) ont reçus le Trastuzumab à la dose de charge de 8 mg/kg, suivie de dose d'entretien de 6mg/kg toutes les 3 semaines pour une durée totale d'environ 18 mois.

6. La tolérance du traitement :

La toxicité grade ≥ 3 était rapportée chez 10% des patientes (n=10) et c'était essentiellement hématologique avec 4 cas de neutropénie fébrile nécessitant ainsi le recours aux facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) en prévention secondaire, et 02 cas de toxicité cutanée grade 4 au docetaxel nécessitant un changement au paclitaxel.

7. Incidence de l'aménorrhée chimio induite :

Parmi les cent patientes incluses 82% sont en aménorrhée chimio induite, alors que 18% ne sont pas en aménorrhée (figure5).

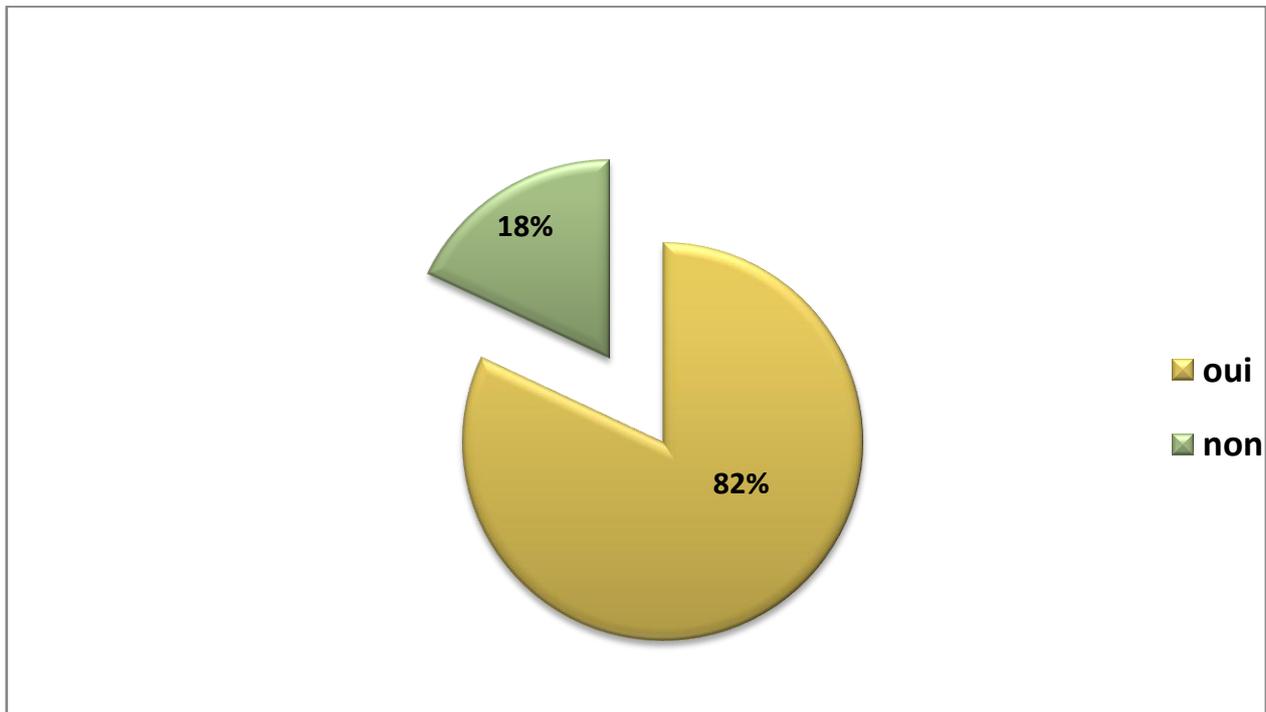


Figure 5 : Incidence de l'aménorrhée chimio induite :

8. durée de l'aménorrhée chimio induite :

Dans notre série, parmi les 82 patientes qui ont eu une ACI, 38% ont eu leurs menstruations avec ou sans trouble de cycle après une médiane de 13 mois et des extrêmes entre 4 et 24 mois après la fin de la chimiothérapie (figure6).

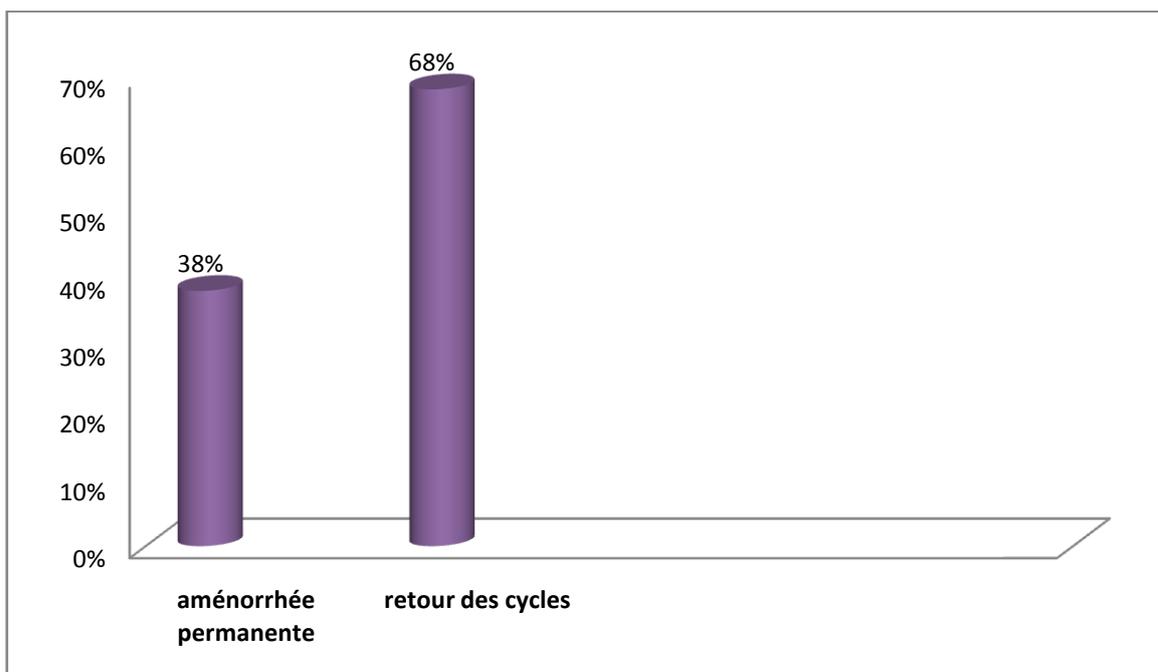


Figure 6 : durée l'aménorrhée chimio induite

9. Le retour des cycles

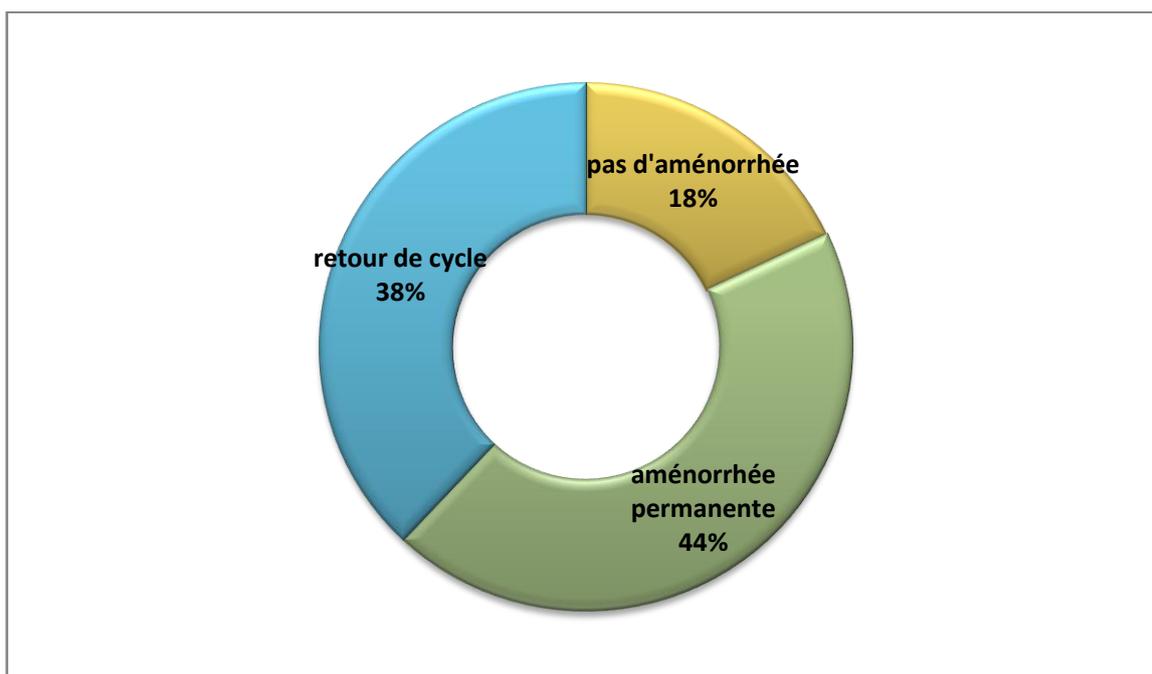


Figure7 : Le retour des cycles :

Parmi les cent patientes incluses 44% sont en aménorrhée permanente chimio induite

(figure7), 38% ont eu leurs menstruations avec ou sans trouble de cycle. Seules 12 patientes ont pu récupérer des cycles réguliers (tableau 5).

Tableau 5 : cycles des patientes qui ont eu leurs menstruations

	Nombre de patientes	pourcentage
Cycle régulier	12	31%
Cycle irrégulier	26	69%

10. Les manifestations cliniques de l'aménorrhée :

Les manifestations cliniques accompagnées ACI altèrent souvent la qualité de vie, elles étaient sous forme de (figure 8) :

- Les bouffées de chaleur ont été présentées par environ 87% des patientes,
- L'insomnie a été présente chez 67% des patientes accompagnée des arthralgies dans la plupart des cas
- L'asthénie est presque quasiment constante : 95% des cas,
- Les troubles sexuelles essentiellement une dyspareunie secondaire à une sécheresse vaginale chez 67% des patientes.
- Les troubles de l'humeur : ont été noté chez 80% des patientes présentant ACI.

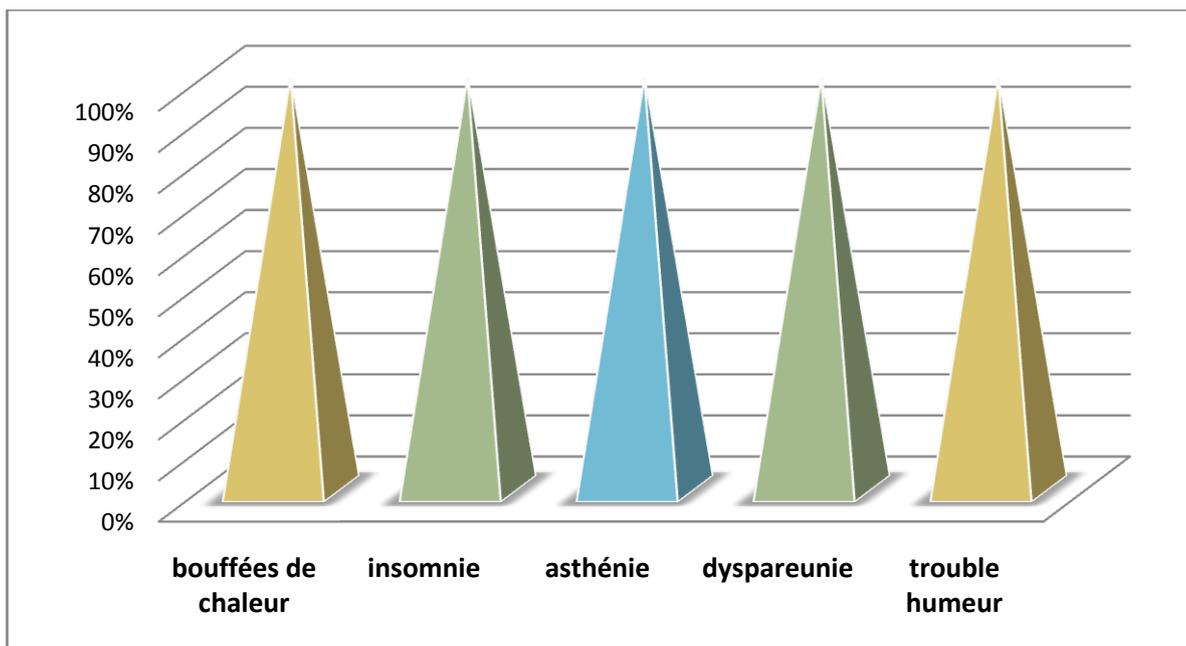


Figure 8 : Les manifestations cliniques de l'aménorrhée :

B. Étude analytique :

1. Aménorrhée en fonction des intervalles d'âge :

L'analyse des résultats en fonction des intervalles d'âge a montré que les 38% de reprise de cycles sont répartis : 85% des patientes avant 35 ans, 61% entre 35-40 ans, mais seulement 32% après 40 ans.

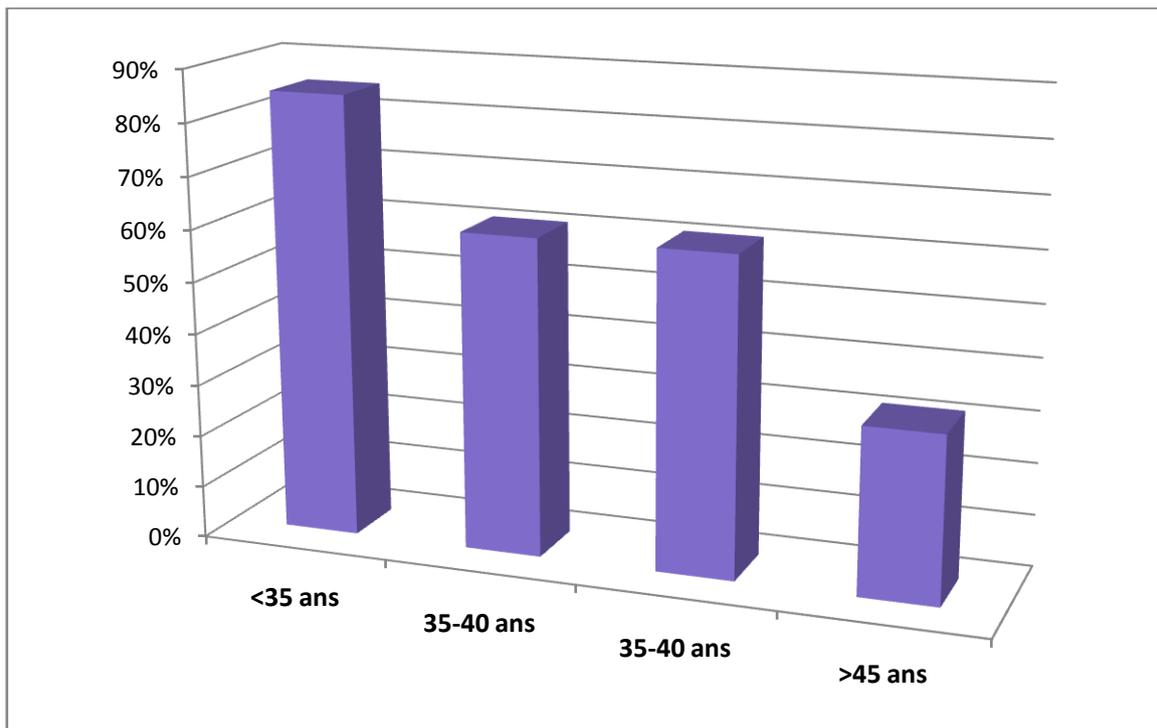


Figure 9 : L'analyse des résultats en fonction des intervalles d'âge:

2. Aménorrhée en fonction des protocoles de chimiothérapies :

Parmi les patientes qui ont reçu un traitement par 06 cures anthracyclines + agents alkylants (AC 60 ou FEC100) 89% ont eu une ACI.

Pour les patientes qui ont reçu un traitement séquentiel (anthracyclines+ taxanes) 61% ont eu une ACI. ($p > 0.5$ non significatif). (figure10)

Donc, dans notre série le protocole de chimiothérapie n'est pas un facteur prédictif de l'installation d'une ACI

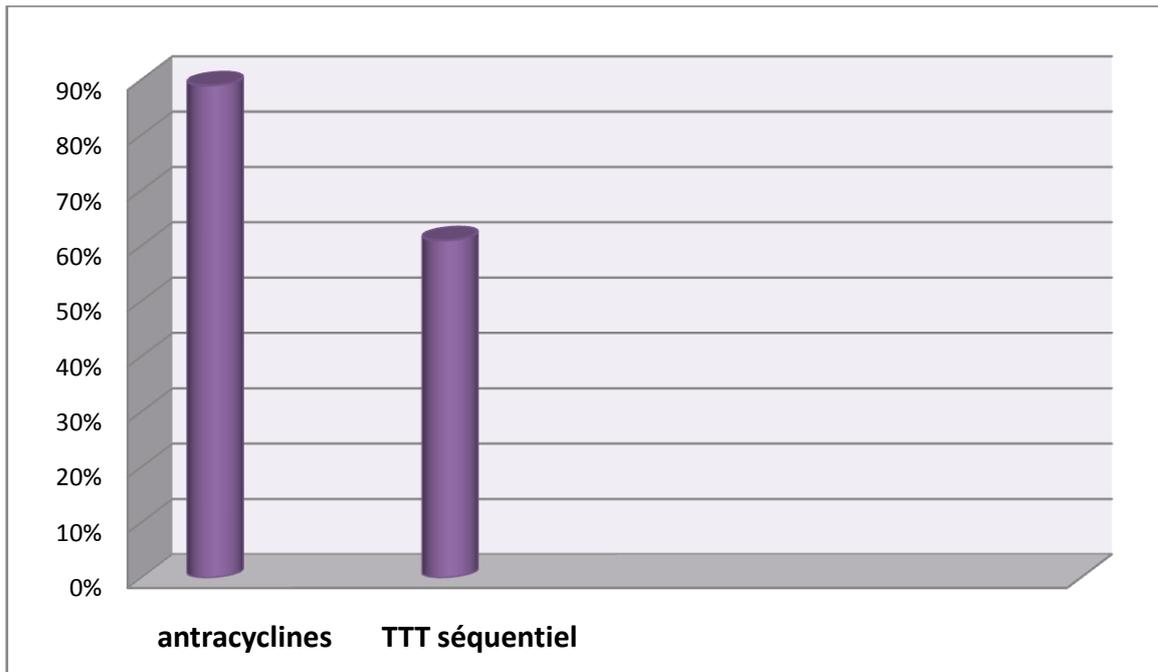


Figure 10: L'analyse des résultats en fonction des protocoles de CMT:

3. analyse des facteurs de risque :

En analyse uni-variée, les femmes avec un âge supérieur à 40 ans étaient plus prédisposées à une aménorrhée que celles avec un âge inférieur à 40 ans avec un pourcentage de 92 % vs 62 % ($p=0,02 < 0.05$: significatif).

L'analyse des facteurs de risque associé à IOITA a montré que l'âge >40ans était le seul facteur de risque de l'aménorrhée avec un risque relatif estimé à 1,37.

Donc, dans notre série l'âge >40ans est le seul facteur prédictif d'installation IOITA.

DISCUSSION

I. Aspects épidémiologiques :

Le cancer du sein est un problème de santé majeur dans le monde. C'est une maladie de la femme ménopausée ; sa fréquence chez les femmes jeunes âgées de moins de 35 ans varie de 2 à 24% [1]. La définition même du cancer du sein de la femme jeune n'est pas univoque. Selon les études, une femme

« jeune » correspond à une femme de moins de 35ans, de moins de 40 ans, voire simplement non ménopausée [2]

Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge inférieure à 45 ans et la fréquence du cancer du sein chez la femme jeune tout stade confondu de la maladie durant la période de notre étude était de 18 % proche des données de la littérature.

Le cancer du sein de la femme jeune survient à un âge moyen de 31 à 32 ans [3]. Dans notre série, l'âge moyen été légèrement élevé de 36 ans. Les facteurs de risque seraient les mêmes que chez les femmes plus âgées. La plupart des études incriminent plus les facteurs génétiques et les événements de la vie génitale avec plus d'antécédents familiaux de cancer du sein, plus de cancers liés essentiellement à la mutation du gène BRCA1 et une fréquence plus élevée de ménarche précoce et de nulliparité [4-5]. Dans notre série, la moyenne de l'âge de ménarche est de 11.68 ans et 38% patientes étaient nullipares.

II. Aspects anatomo pathologiques :

Sur le plan histologique, le CCI est le type histologique le plus fréquent et Il est noté dans la plupart des séries une plus grande fréquence des formes indifférenciées de hauts grades (SBR II et III) dans le groupe des femmes jeunes [9]. Ceci reste concordant avec les résultats de notre série. Sur le plan moléculaire, la plupart des études s'accordent à retrouver l'absence des RH chez les femmes jeunes de moins de 35 ans [10-11].

Dans notre série l'expression des RH été moins fréquente (46% des cas).

La surexpression de l'oncoprotéine HER2 dans notre série été notée à 30% posant ainsi l'indication du traitement par le trastuzumab qui a été reçu chez les patientes à HER2 surexprimée. Ceci est similaire aux données de la littérature.

III. Les modalités thérapeutiques :

Le traitement du cancer du sein localisé est multimodales comprend une chirurgie, généralement complétée par un ou plusieurs traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées). Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, des facteurs histo pronostiques. Le but du traitement est double : d'une part contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, d'autre part traiter une éventuelle dissémination infra-clinique à distance [12].

a. Chirurgie :

La chirurgie reste la pierre angulaire du traitement du cancer du sein localisé, le choix d'une stratégie conservatrice ou radicale est en fonction des caractéristiques cliniques de la tumeur et du rapport entre taille tumorale et volume du sein et non à l'âge de la patiente. En situation adjuvante, la majorité des données de la littérature évoquent une nette augmentation du risque de rechute locorégionale tardive après traitement conservateur (tumorectomie+ radiothérapie) chez les femmes de moins de 35ans (environ 30%) par rapport aux femmes de plus de 35 ans (environ 3%) [13–14]. Ces chiffres n'ont cependant pas été confirmés par d'autres équipes [15].

Dans notre série, un traitement conservateur (tumorectomie ou quadrantectomie) a été réalisé chez 23 patientes (23%) .

b. Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante a fait ses preuves depuis longtemps pour la prévention des rechutes de cancer du sein (diminution du risque de 5 à plus de 50%) avec un gain en survie de 6 à 7% en pré-ménopause. Elle a pour but d'éliminer les

micro-métastases non détectables [16]. Les recommandations de « First international consensus guidelines for breast cancer in young women » (BCY1) établie par l'association européenne concluent au fait que l'âge à lui seul n'est pas une raison de prescription de traitement intensif chez ces jeunes patientes en situation adjuvante. Ainsi, la prise en charge thérapeutique ne diffère pas entre femme jeune et âgée ayant les mêmes caractéristiques de la maladie [18].

La chimiothérapie néoadjuvante indiquée avant la chirurgie pour diminuer la taille tumorale et permettre un traitement conservateur [17].

Le schéma de chimiothérapie adjuvante repose essentiellement sur un protocole séquentielle programmée de 06 à 08 cures les antracyclines et des taxanes.

Dans notre série toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie dont 8% ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante ; avec 26 % de prescription d'antracyclines seules.

c. La radiothérapie

La radiothérapie est indiquée après la chirurgie afin de diminuer le risque de rechute locale et/ou régionale du cancer du sein. 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 [19].

Dans notre série, 80% de nos patientes ont reçu une radiothérapie externe sur le sein et les aires ganglionnaires.

d. l'hormonothérapie :

Dans environ 60% des cancers du sein la tumeur expriment les récepteurs hormonaux en excès [20]. Les études randomisées ont montré une réduction du taux de récurrences de 30 à 60%, et du risque de décès de 6.3% lorsque on utilise une hormonothérapie adjuvante [21].

Dans notre série, une hormonothérapie à base des anti-ostrogéniques type Tamoxifène a été prescrite chez 64 % des patientes à RH positifs.

e. Thérapies ciblées : trastuzumab :

En situation néoadjuvante, l'utilisation du trastuzumab entraîne plus de 50% de réponse pathologique complète avec une amélioration de la survie sans rechute et la survie globale [22] [23] . En situation adjuvante il est proposé seulement si la tumeur surexprime la protéine Her2 à la surface des cellules tumorales [24].

IV. Risque de fertilité après traitement anticancéreux :

La chimiothérapie peut avoir comme conséquence une défaillance ovarienne profonde, traduite cliniquement par la survenue d'une aménorrhée plus au moins réversible [25–26]. L'âge de la ménopause est ainsi plus précoce parmi les femmes ayant subi un arrêt iatrogène plus au moins prolongé des règles [27,28], Or la diminution de ta fertilité peut constituer l'unique manifestation clinique de l'épuisement des follicules ovariens, dont l'aménorrhée chimioinduite (ACI) n'est qu'un médiocre reflet [29].

Les progrès de la cancérologie ces dernières années en matière de survie laisse se poser la [30] la question de la qualité de vie [31] dont la fertilité tient une place clé dans celle-ci pour les patientes en âge de procréer.

Une publication vient de souligner Le manque trop fréquent d'informations données à La patiente avant un traitement pouvant retentir sur la fertilité. Avec le développement des techniques de préservation de la fertilité, le praticien doit comprendre les enjeux, prévenir et conseiller [32].

a. Incidence de l'aménorrhée chimio induite

Incidence de l'ACI varie en fonction de l'âge de la patiente, le protocole de chimiothérapie utilisé et la dose cumulé ainsi que l'ajout ou non d'une hormonothérapie [33] .

Parmi les cent patientes de notre série 82% sont en aménorrhée chimio induite ; dont 38% ont eu leurs menstruations avec ou sans trouble de cycle après une médiane de 13 mois.

b. Réversibilité de l'aménorrhée chimio induite

L'incidence de reprise des cycles menstruels varie en fonction du type de chimiothérapie et de l'âge de la patiente,

Dans la série d'AMIR E et al cette incidence peut être de 85% chez les patientes âgées de moins de 40ans (tableau6) [34,35].

Tableau 6 : probabilité de reprise des cycles menstruels (AMIR E et al): [26]

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)

Dans notre série, parmi les 82 patientes qui ont eu une ACI, 38% ont eu leurs menstruations avec ou sans trouble de cycle après une médiane de 13 mois et des extrêmes entre 4 et 24 mois après la fin de la chimiothérapie.

Les 38% des reprises de cycles sont répartis : 85% des patientes avant 35 ans, 61% entre 35–40 ans, mais seulement 32% après 40 ans.

Les 44% des patientes qui ont présenté une ACI permanente ont toutes un âge > 40 ans ce qui rejoint les données de la littérature [36].

c. Le retour des cycles :

Dans certains cas l'ACI signe la survenue d'altérations ovariennes irréversibles, traduite par une ménopause définitive, ce risque augmente avec l'âge [37].

La reprise des cycles avec les différents protocoles de CMT a été évaluée par plusieurs études ; (voir tableau7)

Tableau 9 : protocoles CMT et reprise des cycles : [38] [39] [40] [41] [42]

EQUIPES	Chimiothérapie	% de reprise de règles
Goldhirsch 1990 [38]	CMF	<40 ans : 39% >40ans : 5%
Bines 1996 [39]	AC	66%
Nabholtz 2002 [40]	FAC	67%
Nabholtz 2002	TAC	48%
Roché 2006 [41]	FEC	28%
Roché 2006	FEC-D	32%
Fornier 2005 [42]	AC-TAXANES	85% <40ans

Dans notre série parmi les patiente qui ont reçu un traitement par 06 cures anthracyclines + agents alkylants (AC 60 ouFEC100) 89% ont eu une ACI.

Pour les patientes qui ont reçu un traitement séquentiel (anthracyclines+ taxanes) 61% ont reçu une ACI. (p>0.5 non significatif).

d. analyse des facteurs de risque de l'aménorrhée chimio induite:

L'âge de la patiente au moment du traitement est un facteur pronostique déterminant. En effet, 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 déjà diminuée [43]. La gonade pré-pubère est peu affectée par la chimiothérapie en raison de la relative quiescence physiologique des cellules ovariennes stromales et germinales [44].

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 qui sont les plus sensibles aux agents cytotoxiques.

Les femmes de plus de 40 ans ayant un risque Jusqu'à cinq fois plus important que les femmes plus jeunes [45]. Cependant, les très jeunes femmes (<30 ans) ne sont pas à l'abri d'une ACI avec un taux retrouvé à 41% [46]. 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.

Petrek et al [47] 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. 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 un cycle ovarien.

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, en ce qui concerne les taxanes peu de publications qui ont dédié à l'étude leurs toxicité ovarienne, et les résultats sont le plus souvent contradictoires [48,49,50,51] .

Dans notre série l'âge >40ans est le seul facteur prédictif d'installation IOITA. En analyse uni-variée, les femmes avec un âge supérieur à 40 ans étaient plus prédisposées à une aménorrhée que celles avec un âge inférieur à 40 ans avec un pourcentage de 92 % vs 62 % ($p=0,02 <0.05$: significatif).

V. Les stratégies de protection de la fonction ovarienne :

Lors d'un traitement anticancéreux chez une femme jeune, l'évocation du risque d'infertilité doit faire partie de l'information éclairée de la patiente. On peut considérer des techniques issues de l'assistance médicale à la procréation (AMP) consistant à préserver des embryons, des gamètes ou du parenchyme ovarien. La Société américaine d'oncologie ASCO a proposé ses recommandations en 2006 [52].

a. Agonistes de la Gn-RH :

Certaines études anciennes sur l'animal suggèrent que le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire par des analogues de Gn-RH pourrait préserver les cellules germinales en cas de traitement gonado-toxique. Partant de l'observation de la moindre sensibilité de l'ovaire pré pubère à la chimiothérapie, le mécanisme invoqué est la mise au repos des ovaires. Chez la femme, des études non randomisées [53,54], ainsi que des études non contrôlées sur des faibles effectifs [55,56] suggèrent que cette pratique pourrait protéger la fertilité.

b. La cryopréservation embryonnaire :

La conservation embryonnaire est la méthode la plus efficace de préservation de la fertilité. En effet, les taux de chance de grossesse est de l'ordre de 20% grossesse par transfert [57].

Ainsi, pour les patientes présentant un cancer du sein, la fécondation in vitro en cycle naturel est préférée [58,59]. Elle évite la stimulation par les gonadotrophines vu que ce cancer est hormono dépendants [60].

c. La cryopréservation ovocytaire :

Pour une patiente n'ayant pas de conjoint, la cryopréservation ovocytaire peut être proposée. Les taux de survie après Congélation/décongélation sont variables. Oktay et al. ont publié en 2006 une méta-analyse de tous les cycles de cryopréservation ovocytaire après congélation lente, décongélation depuis 1986 [61]

Ils mettent en évidence un taux de 3,4% naissances vivantes par ovocyte congelé/injecté et 21,6% par transfert. Ils concluent que ce taux justifie l'application de la cryoconservation ovocytaire chez les femmes devant subir un traitement anticancéreux, mais que les résultats ne permettent pas le remplacement de la cryoconservation embryonnaire lorsque celle-ci est envisageable [62].

d. cryopréservation ovarienne :

La cryopréservation de tissu ovarien peut enfin être une alternative lorsque les traitements sont instaurés en urgence. Il s'agit de prélever lors d'une cœlioscopie un ovaire ou des fragments de cortex ovarien. Des fragments de cortex, contenant des follicules primordiaux, sont découpés et congelés. Le fragment reprend une activité après quelques mois, une ovulation peut ensuite être obtenue soit naturellement, soit après une stimulation hormonale [63,64]. Il ne s'agit donc pas d'une technique de routine mais plusieurs équipes dans le monde travaillent à développer cette perspective.

Pour les patientes jeunes, il est légitime de proposer une cryoconservation de fragments ovariens cela peut même être considéré comme une non-perte de chance pour les patientes très jeunes, tout en soulignant bien sur que cette technique est prometteuse [65].

CONCLUSION

La question de la toxicité des traitements anti-tumoraux et de leur impact sur la fonction ovarienne (insuffisance ovarienne prématurée et infertilité) est de plus en plus posée par les survivantes à long terme d'un cancer du sein. Dans notre étude, ACI 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. La prise en charge du cancer du sein chez la femme jeune devrait être adaptée à ses problèmes spécifiques y compris ceux liés à la fertilité, la génétique et les préoccupations psychosociales qui méritent souvent une approche différente par rapport aux femmes âgées et ménopausées. Aussi, la préservation de la fertilité (prélèvement du tissu ovarien ou conservation des ovocytes) doit être proposée systématiquement selon les recommandations de Saint Gallen [66].

RESUME

Introduction :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquente chez les femmes en âge de procréer : 15% se produisent avant l'âge de 40 ans. Chez ces femmes jeunes, le recours fréquent à la chimiothérapie adjuvante améliore significativement la survie mais au prix d'insuffisance ovarienne induite par les thérapeutiques anticancéreuses (IOITA). L'objectif est de guérir ces jeunes patientes tout en préservant leurs fonctions ovariennes, la stratégie de prévention consiste à l'utilisation d'analogues de la GnRH lors de la chimiothérapie.

Matériels et méthodes :

C'est une cohorte rétrospective transversale qui a porté sur 100 patientes traitées pour cancer du sein localisé, diagnostiqué en pré ménopause et ayant terminé leurs chimiothérapies au moins un an avant la date de l'inclusion de l'étude au CHU Hassan II de Fès. L'étude s'est étalée sur une année (janvier à décembre 2015) les patientes ont reçu leur chimiothérapie entre 2007 et 2014.

Le but est de déterminer l'incidence de IOITA, la réversibilité de l'aménorrhée et le retentissement de cette ménopause prématurée sur la qualité de vie. Etant donné que la durée d'aménorrhée chimio induite pour définir une ménopause est controversée (entre 06 mois et 18 mois d'aménorrhée) on a défini une durée d'un an pour notre étude

Résultats :

L'âge moyen était de 36 ans [24–45], la tumeur a été classée stade I,II, III dans 15%, 27%,58% respectivement,

Le traitement chirurgical était une mastectomie dans 84%. Toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie pour une durée moyenne de 170jours, tandis que l'hormonothérapie a été administrée chez de 60% des patientes. Par ailleurs, 62% des patientes ont reçu une radiothérapie adjuvante.

Parmi les cent patientes incluses 62% sont en aménorrhée chimio induite, 38% ont eu leurs menstruations avec ou sans trouble de cycle après une médiane de 13 mois (4–24 mois) après la fin de la chimiothérapie.

Les manifestations cliniques étaient sous forme : de bouffées de chaleur (87%), d'une insomnie(67%), d'une asthénie(85%), d'une dyspareunie (67%) et de troubles de l'humeur(80%).

L'analyse des résultats en fonction des intervalles d'âge a montré 85% de reprise de menstruations avant 35 ans, 61% entre 35–40 ans, mais seulement 32% après 40 ans.

L'analyse des facteurs de risque associé a IOITA a montré que l'âge >40ans était le seul facteur de risque de l'aménorrhée avec un risque relatif estimé à 1.37.

Conclusion :

Les progrès majeurs en terme de taux de guérison de cancer du sein après chimiothérapie, notamment chez la femme en âge de procréer, renforce la nécessité d'affiner les indications de préservations de la fertilité basée sur les techniques de la cryoconservation embryonnaire des ovocytes matures et du cortex ovarien et de définir la place des analogues de la GnRH dans la prévention de IOITA pour une meilleur préservation de la qualité de vie.

REFERENCES

- [1] Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer* 1996; 78:1838-43
- [2] Espié M, Cottu PH. Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions. *Pathol Biol* 2003 ; 51 : 391-2.
- [3] Winchester DP. Breast cancer in young women. *Surg Clin North Am* 1996;76:279-87
- [4] Foxcroft LM, Evans LB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast* 2004;13:297-306.
- [5] Jmor S, Al-Sayer H, Heys SD, Payne S, Miller I, Ah-See A, et al. Breast cancer in women aged 35 years and under: prognosis and survival. *J R Coll Surg Edinb* 2002;47:693-9.
- [6] Albain KS, Green S, Leblanc M. Breast cancer outcome and predictors of outcome are there age differential? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:35- 42
- [7] Bakkali H et al. Le cancer du sein chez la femme jeune de 30 ans et moins. *Cancer Radiother* 2003 ; 7 :153-9.
- [8] Foxcroft LM and al. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast* 2004; 13:297-306.
- [9] Sidoni A et al. Breast cancer in young women, clinico pathological features and biological specificity. *Breast* 2003; 12:247-50.
- [10] Espié M, Cottu PH. Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions. *Pathol Biol* 2003;51:391-2.
- [11] Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bordian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000;190:523-9.

- [12] 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
- [13] Fourquet A, Campana F, Zafrani B. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25–year followup. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:719–25.
- [14] Vilcoq JR, Calle R, Stacey P, Ghossein NA. The outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:1327–32.
- [15] Winchester DP. Breast cancer in young women. Surg Clin North Am 1996;76:279–87
G Freyer, P Romestaing et al
- [16] 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
- [17] 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
- [18] Ann H. Partridge et al. First international consensus guidelines for BC in young women. The Breast 23 (2014) 209–220 Elsevier
- [19] 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

- [20] Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks, Presentation and diagnosis of adolescent breast disease. *Breast*, 2001; 10: 399-404.
- [21] Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-andcyclophosphamidefollowedby- docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009 ; 113 : 315-20
- [22] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659-1672, 2005
- [23] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 365:1273-1283, 2011
- [24] Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A metaanalysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 7:153, 2007
- [25] Brougham MF, Wallace WH. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2005; 131:143-55.
- [26] Ataya K, Moghissi K. Chemotherapy-induced premature ovarian failure: mechanisms and prevention. *Steroids* 1989; 54:607-26.
- [27] Paftridge A, Gelber S, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Gold hirsch A, Winer E. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cana Study Group Trials V and VI. *Eur J Cancer* 2007; 43:1646-53.
- [28] Byrne J, Fears TR, Gail MH, et al. Early menopause in long term survivors of cancer: during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:788-93.
- [29] Meiorow D. Reproduction post chemotherapy in young cancer Patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 169:123-31.

- [30] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352:930–42.
- [31] Wenzel LB, Faincloush DL, Brady NU, Celin D, Ganem KM, Kluhsmtm BC, et al. Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma Patients after treatment. *Cancer* 1999; 86:1774.
- [32] Mancini J, Préau M, Moatti JP. infertility induced by cancer treatment : inappropriate or no information provided to majority survivors of cancer, *fertil steril* 2008 ;90 :1616–25.
- [33] 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.
- [34] 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
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] *J Clin Oncol*. 1996 May;14(5):1718–29. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. Bines JI, Oleske DM, Cobleigh MA.

- [39] Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients.
- [40] Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial H Roché, jco.ascopubs.org
- [41] Chemotherapy induced amenorrhia TAC and FAC. Nabholtz JM, 2002 protocole FAC et TAC – jco.ascopubs.org.
- [42] 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. , Shanu Modi M.D.1, Katherine S. Panageas Dr. P.H.2, Larry Norton M.D.1 and Clifford Hudis M.D.1
- [43] 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, Prospective study. *J Clin Oncol* 2006; 24:1045–51.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-andcyclophosphamidefollowed by docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009 ; 113 : 315–20.
- [47] 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.

- [48] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for nodepositive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2302–2313.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Lee S, Schover L, Patridge A, Pntrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer Patients. *J Clin Oncol* 2006; 18:1–15.
- [53] Blumenfeld Z, Dann E, Ariyi I, Epelbaum R. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13:138–47.
- [54] Pereyra Pacheco B, Méndez Ribas JM et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2001; 81:391–7.
- [55] Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio . Gonadotropin– releasing analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical Outcomes in young women with early breast Cancer, *Cancer* 2006: 106:514–23.

- [56] Franke HR, Smit WM, Vermes I. Gonadal protection a gonadotropin-releasing hormone agonist depot in young women with Hodgkin's disease undergoing chemotherapy. *Gynecol Endocrino* 2005; 20:274–8.
- [57] Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Fetterbaum R, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe 2004 results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008; 23:756–71.
- [58] Basille C, Fay S, Hesters L, Frydman N, Frydman R. In vitro fertilization (IVF): why doing it in unstimulated cycles? *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35:877–80.
- [59] Castelo-Branco C, Frydman N, Kadoch J, Le Du A, Fernandez H, Fanchin R, et al. The role of the semi natural cycle as option of treatment of Patients with a poor prognosis for Successful in vitro fertilization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004; 33:518–24.
- [60] Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veek L, Rosen. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation, *Hum Reprod* 2003; 18:905.
- [61] Oktay K, CITAP, Bang H. Efficiency of ovocyte cryopreservation: a meta-analysis *Fertil Steril* 2006; 86:70–80.
- [62] C Basille, A.Torre, M.Grynberg Mise au point : traitements anticancéreux et réserve ovarienne. *Journal de gynécologie obstétriques biologie de reproduction – – 2010* 39, N° 6 – p. 433–443.
- [63] Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul et al. · Live birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364:1405–10
- [64] Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C. Two successful pregnancies following auto-transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008; 23:2266–72.

[65] Silber SJ, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, Grenia D, Gorman K, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (corticat versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 2008; 23:1531–7.

[66] Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(7):961e5

ANNEXES

ANNEXE 1 :

Classification TNM du cancer du sein = 7ème édition 2010

Classification TNM : (7ème édition 2010)

TUMEUR PRIMAIRE (T) :

Tx La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.

T0 La tumeur primitive n'est pas palpable.

Tis Carcinome in situ.

Tis (DCIS) Carcinome canalaire in situ.

Tis (CLIS) Carcinome lobulaire in situ.

Tis (Paget) Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente.

NB La maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur).

T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.

T1 mic Microinvasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension.

T1a : $1 \text{ mm} < \text{microinvasion} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension.

T1b : $5 \text{ mm} < \text{microinvasion} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

T1c : $1 \text{ cm} < \text{microinvasion} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

T3 : Tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

T4 : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b).

T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral.

T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.

T4c : T4a + T4b.

T4d Cancer inflammatoire.

GANGLIONS REGIONAUX (N) :

Nx: L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement).

N0: Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.

N0 (i-): Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC).

N0(i+): Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire).

N0(mol-) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction).

N0(mol+) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive(RT-PCR). N1 mi Micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm.

N1 Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N1a Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires.

N1b Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N1c Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b).

N2 Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

N2a Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm.

N2b Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

N3: Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

N3a: Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm ou envahissement des ganglions sous-claviculaires).

N3b: Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N3c: Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

METASTASES (M) :

Mx: Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

M0: Absence de métastase à distance.

M1: Présence de métastase(s) à distance.

ANNEXE 2 :

STADES UICC 2010

Stade UICC	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	tout T T4d	N3	M0
Stade IV	tout T	tout N	M1

ANNEXE 3 :

Tests génétiques et dépistage :

Genetic counseling and testing.

Guideline statement	LoE
6. Every young woman (under 35e40) with breast cancer should be offered genetic counseling before starting the treatment and in follow-up, if not done initially.	Expert opinion
7. Genetic testing should be conducted only following genetic counseling with a genetic counselor (or other trained health professional) who explains the implications of the results of the genetic testing. The patient must be made aware that the presence of a predisposing mutation may have an impact on patient management, follow-up and decision making, as well as for family members.	Expert opinion

First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1)