

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**

**Université de Blida- 1**



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

**Mémoire de master en biologie**

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Chef d'option Pr. SAADI Leila

**Conséquences de la ménopause chimio-induite chez  
les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein non  
métastatique**

Réalisé par :

**Melle BEDRANI Iméne**

**Mme SIDI –MOUSSA KHAMARI Nesrine**

Date de soutenance : 20/09/2020

Devant le jury :

<b>Mme BENHOUNA I.S.</b>	<b>Maitre de conférences B</b>	<b>USDB</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mme GUESSAIBIA N.</b>	<b>Maitre de conférences A</b>	<b>USDB</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mme BRAIKIA S.</b>	<b>Maitre de conférences A</b>	<b>CPMC</b>	<b>Promotrice</b>
<b>Mme CHAKHMA A.</b>	<b>Maitre-assistant A</b>	<b>USDB</b>	<b>Co-Promotrice</b>

Ce travail de master a été réalisé au niveau de service d'oncologie médical CPMC Alger.

**Année universitaire : 2019-2020**

**Remerciement**

*Nous adressons en premier lieu notre reconnaissance à Allah notre dieu tout puissant, de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promotrice **Mme BRAIKIA.S.** Maitre de conférences de class A(CPMC) pour l'aide quelle nous apportée, pour sa patience et la disponibilité dont elle a fait preuve à notre égard et de son œil critique qui nous a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections de notre mémoire, nous la remercions vivement et nous espérons que nos efforts et nos résultats ont était à la mesure de son attente.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à notre Co-promotrice **Mme CHEKHMA.A.** Maitre-assistant grade A (USDB) pour son aide à rédiger ce manuscrit. Nous la remercions pour sa patience, pour tout le temps qu'elle nous a consacré et pour sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Nous voudrions remercier les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait d'avoir acceptés de lire et examiner ce travail.*

*Nos remerciements s'adressent à **Mme BENHOUNA I.S.** Maitre de conférence de classe B de nous faire l'honneur de présider ce jury. Qu'elle trouve ici l'expression de tout notre respect et notre admiration.*

*Nous tenons à remercier **Mme GUESSAIBIA N.** Maitre de conférences de classe A d'avoir accepté d'examiner ce travail. Pour nous avoir ci- bien formé et nous avoir transmis son savoir. Veuillez trouver ici notre profonde gratitude.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à notre chef de département **Pr SAADI L.** pour tous ces efforts et pour nous avoir prodigué tous les moyens nécessaires au bon déroulement de notre cursus nous avons tant appris grâce à vous.*

*Enfin nous n'oublions pas de remercier **Mme DRIDI S.** et tout l'ensemble de service d'oncologie médicale (CPMC) qui nous ont accueilli de la meilleure des façons et de nous mettre à disposition les dossiers des patientes.*

*Je dédie ce modeste travail à*

*Mes très chers et affectueux parents qui sont toujours présente dans mon cœur et que dieu les protègent.*

*A ma petite sœur Meriem et mes chers frères.*

*Je dédie et remercie mon marie Abdennour pour son amour, sa patience et sa compréhension. Merci tu me remontre la morale et me motives à avancer. Un grand merci pour ta présence à mes côtés pendant la réalisation de ce mémoire.*

*A tous ma famille et ma belle-famille sans exception et surtout Farah, Saliha, Zinoba et Farida.*

*Nesrine.*

*C'est avec une grande gratitude et des mots sincères, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude à mes chers parents qui sont la lumière de ma vie et qui sont toujours présents pour m'encourager et dont je prie dieu le tout puissant de me les protéger.*

*A mon père pour avoir toujours cru en moi*

*A ma mère pour son soutien et ses encouragements.*

*A mes très chers sœurs Ikram et Fatma el Zahra BEDRANI.*

*A mes très chers frères Yacine et Noufel BEDRANI.*

*A tous mes professeurs qui m'ont enseigné au cours de mon cursus universitaire et qui ont participé à ma formation, particulièrement **Mr BENYAHIA.N** et **Mme AISSANI** qu'ils étaient pour moi un véritable modèle.*

*A **Mr KHAMARI** Abdennour pour son aide de trouver un lieu de stage.*

*A tous mes amis et tous ceux qui me sont chers.*

***Imène.***

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins. Les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein traités par la chimiothérapie peuvent exprimer une gonadotoxicité induisant ainsi une ménopause chimio-induite (MCI) avec un risque de détérioration de leur qualité de vie.

Nous avons réalisé une étude prospective dont le but d'étudier la conséquence de la ménopause chimio-induite (MCI) chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et évaluer chez ces femmes l'impact de la MCI sur leur qualité de vie (QdV) et étudier les variations de l'hormone AMH (anti-mullerian hormone) dont le dosage de cette hormone est réalisé par la technique d'ELISA sandwich. Le protocole a été réalisé sur 57 patientes âgées entre 30-49 ans. Le type histologique dominant est le Carcinome canalaire infiltrant avec un taux de 96% avec un grade SBR II trouvé chez la plupart des patientes et le profil Luminale B est le plus fréquent dans la série d'étude. Nous avons observé une prédiction possible de la MCI par le dosage de l'AMH des patientes jeunes non ménopausées. Le taux d'AMH semble diminuer après la chimiothérapie pour la majorité des patientes. Les résultats ont tendance, à montrer une altération de la qualité de vie, évaluée par les questionnaires QLQ-BR23 semble être plus adapté que le QLQ-C30 pour évaluer le contexte de cette étude.

Il ressort de cette étude que la chimiothérapie, chez les jeunes femmes atteintes de cancer du sein, induit une gonadotoxicité. Cette dernière se traduit par une ménopause chimio-induite ce qui influence négativement sur la qualité de vie de ces jeunes femmes.

**Mots clés :** jeunes femmes, cancer du sein, ménopause chimio-induite, qualité de vie.

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطانات شيوعاً بين الإناث. قد تتعرض النساء الشابات المصابات بسرطان الثدي المعالجات بالعلاج الكيميائي لتسمم الغدد التناسلية ، مما يؤدي إلى انقطاع الطمث الناتج عن العلاج الكيميائي (MCI) مع خطر تدهور نوعية حياتهم . لقد أجرينا دراسة استطلاعية كان هدفها دراسة عواقب انقطاع الطمث الناتج عن العلاج الكيميائي (MCI) عند النساء الشابات المصابات بسرطان الثدي غير النقلي وتقييم تأثير (MCI) على جودة حياتهن (QdV) ودراسة التغيرات هرمون (AMH) الذي يتم قياس جرعات من هذا الهرمون بتقنية ELISA الساندويتش ، وقد تم تنفيذ البروتوكول على 57 مريضاً تتراوح أعمارهم بين 30-49 عامًا. النوع النسيجي السائد هو سرطان الأقبية الغازية بنسبة 96% مع الدرجة الثانية SBR الموجودة في معظم مرضى الدراسة والمظهر الجانبي هو B Luminal الأكثر شيوعاً في سلسلة الدراسة. لاحظنا تنبؤاً محتملاً للاختلال المعرفي المعتدل (MCI) عن طريق قياس هرمون (AMH) في المرضى الصغار قبل انقطاع الطمث. يبدو أن مستويات هرمون (AMH) ينخفض بعد العلاج الكيميائي لغالبية المرضى. تميل النتائج إلى إظهار تغيير في نوعية الحياة، والذي تم تقييمه من خلال الاستبيانات QLQ-30 و QLQ-23- QIQBR يبدو أنه أكثر ملاءمة من تقييم سياق هذه الدراسات.

يتضح من هذه الدراسة أن العلاج الكيميائي، عند النساء الشابات المصابات بسرطان الثدي، يحث على تسمم الغدد التناسلية. يؤدي هذا الأخير إلى انقطاع الطمث الناتج عن العلاج الكيميائي والذي يؤثر سلباً على نوعية حياة هؤلاء الشابات.

**الكلمات المفتاحية:** الشابات، سرطان الثدي، سن اليأس الناتج عن العلاج الكيماوي، نوعية الحياة.

Breast cancer is the most common female cancer. Young women with breast cancer treated with chemotherapy may exhibit gonadotoxicity, thus inducing chemo-induced menopause (MCI) with a risk of deterioration in their quality of life.

We carried out a prospective study the aim of which was to study the consequence of chemo-induced menopause (MCI) in young women with non-metastatic breast cancer and to assess in these women the impact of MCI on their quality of life (QoL) and studies the variations of the hormone AMH (anti-mullerian hormone) whose dosage of this hormone is carried out by the sandwich ELISA technique. The protocol was carried out on 57 patients aged between 30-49 years. The dominant histological type is invasive ductal carcinoma with a rate of 96% with an SBR II grade found in most patients and the Luminal B profile is the most frequent in the study series. We observed a possible prediction of MCI by assaying AMH in young premenopausal patients. AMH level appears to decrease after chemotherapy for the majority of patients. The results tend to show an alteration in the quality of life, assessed by the questionnaires QLQ-BR23 seems to be more suitable than the QLQ-C30 to assess the context of this study.

It emerges from this study that chemotherapy, in young women with breast cancer, induces gonadotoxicity. The latter results in a chemo-induced menopause which has a negative influence on the quality of life of these young women.

**Keywords:** young women, breast cancer, chemo-induced menopause, quality of life.

Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Etude bibliographique.</b>	
<b>I. Rappel anatomique</b> .....	<b>2</b>
<b>I.1. La glande mammaire</b> .....	<b>2</b>
<b>I.2. Drainage lymphatique de la glande mammaire</b> .....	<b>2</b>
<b>II. Cancer du sein</b> .....	<b>3</b>
<b>II.1. Origine du cancer du sein</b> .....	<b>3</b>
<b>II.2. Définition</b> .....	<b>3</b>
<b>II.3. Cancer du sein infiltrant (non métastatique)</b> .....	<b>4</b>
<b>II.4. Épidémiologie</b> .....	<b>4</b>
<b>II.5. Physiologie du cancer du sein</b> .....	<b>5</b>
<b>II.6. Facteurs de risque</b> .....	<b>6</b>
<b>III. Dépistage diagnostique et traitements d'un cancer du sein</b> .....	<b>7</b>
<b>III.1. Dépistage</b> .....	<b>7</b>
<b>III.2. Diagnostic</b> .....	<b>8</b>
<b>III.2.1. Clinique</b> .....	<b>8</b>
<b>III.2.2 imageries</b> .....	<b>8</b>
<b>III.2.3.anatomopathologie</b> .....	<b>11</b>
<b>III.2.4. statut moléculaire</b> .....	<b>11</b>
<b>III.3. Traitements</b> .....	<b>15</b>
<b>III.3.1. Traitement localisé</b> .....	<b>16</b>
<b>III.3.2. Traitements systémique</b> .....	<b>17</b>
<b>III.3.3.la thérapie ciblée</b> .....	<b>18</b>
<b>IV. Cancer du sein chez les jeunes femmes</b> .....	<b>18</b>
<b>IV.1. Généralité</b> .....	<b>18</b>
<b>IV.2. Fonction ovarienne</b> .....	<b>19</b>
<b>IV.3. Ménopause</b> .....	<b>20</b>
<b>IV.3.1. Définition</b> .....	<b>20</b>
<b>IV.3.2. Diagnostic</b> .....	<b>21</b>
<b>IV.3.3. Conséquences de la ménopause</b> .....	<b>21</b>
<b>IV.4. Ménopause chimio-induite</b> .....	<b>22</b>
<b>V. Conséquence du cancer sur la qualité de vie.</b> .....	<b>23</b>



V.1.Définition de la qualité de vie.....	23
V.2.qualité de vie et cancer du sein.....	24
<b>Matériel et Méthodes.</b>	
I. Objectif de travail.....	25
II. Matériel .....	25
II.1. Matériel biologique.....	26
II.2. Matériel non biologique.....	26
III. Méthodes.....	26
III-1 Introduction et objectifs du testing AMH .....	26
III-2 Principe de la technique .....	26
IV. Mesure de la qualité de vie.....	28
V. Analyse statistiques .....	31
<b>Résultats.</b>	
I. Caractéristiques générale de la population .....	32
I.1.Répartition des patientes selon l'âge.....	32
I.2.Type histologique du cancer du sein.....	33
I.3.Répartition selon le grade.....	33
I.4.Le nombre des ganglions.....	34
I.5.Répartition des patientes selon les récepteurs.....	35
I.6.La classification moléculaire.....	36
II. Hypothèses sur le dosage AMH .....	37
II.1. Le score de qualité de vie des patientes .....	38
<b>Discussion.....</b>	<b>42</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>45</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>46</b>
<b>Annexes</b>	

**Liste des figures**

**Figure 1** : Coupe sagittale de la paroi thoracique et la glande mammaire.....2

**Figure 2** : Les trois niveaux du curage mammaire et les ganglions mammaires internes (chaîne para-sternale).....3

**Figure 3** : Représente le cancer du sein.....4

**Figure 4** : diagramme représente le nombre de cas de différents cancers dans le monde en 2018 .....5

**Figure 5** : propriétés spécifiques d’une cellule cancéreuse.....6

**Figure 6** : schéma représente Elisa sandwich.....27

**Figure 7** : histogramme représente les tranches d’âge des atteintes du cancer du sein.....32

**Figure 8** : diagramme circulaire représente le type histo du cancer du sein.....33

**Figure 9** : diagramme circulaire représentant le grade SBR.....34

**Figure 10** : répartition ganglionnaire des patientes.....35

**Figure 11** : diagramme circulaire représente la classification moléculaire des patientes de l’étude.....36

**Figure 12** : présentation de score de symptômes de QLQ-C30.....39

**Figure13** : présentation de score d’état de santé globale QLQ-C30.....40

**Figure 14**: présentation de score fonctionnelle de QLQ-C30.....40

**Figure 15** : présentation de score fonctionnelle de QLQ-BR23.....41

**Figure 16** : présentation de score symptômesQLQ-BR23.....41

**Liste des tableaux**

**Tableau I** : Classification en 7 catégories des images mammographiques selon le système BIRADS en correspondance avec l’American College of Radiology.....9

**Tableau II** : Détermination du statut HER2 en fonction des résultats de l’IHC et/ou la FISH.....13

**Tableau III** : scoring de QLQ-C-30 et QLQ-BR-23 .....29

**Tableau IV** : la moyenne et la médiane d’âge des patientes.....32

**Tableau V** : représente le type histologique du cancer.....33

**Tableau VI** : représente le grade SBR.....34

**Tableau VII** : représente le nombre de ganglion.....35

**Tableau VIII** : répartition selon les récepteurs hormonaux.....35

**Tableau IX** : représente la classification moléculaire des patientes de l’étude.....36

**Tableau X** : taux d’AMH chez les patientes avant et après chimiothérapie selon l’étude de Passildas 2018.....38

**Tableau XI** : taux d’AMH selon l’étude de Trapp 2017.....38

**Tableau XII** : résultat des QLQC-30.....39

**Tableau XIII** : résultat de QLQBR-23.....39

## *Liste d'abréviation*

---

**ACR:** American College of Radiology

**AMH:** Hormone Anti Mullerian

**BRCA:** Breast Cancer antigen

**CCI:** Carcinome Canalaire Infiltrant

**CCIS:** Carcinome Canalaire In Situ

**CLI:** Carcinome Lobulaire Infiltrant

**MCI:** Ménopause ChimioInduit

**EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer

**FSH:** Follicule Stimulation Hormone

**FICH:** Hybridation In Situ en Fluorescence

**GnRH:** Gonadotropin Relasing Hormone

**HER:** Human Epidermal growth factor Receptor

**IMC :** Indice de Masse Corporelle

**INCA :** Institut Nationale du cancer

**LH :** Luteinizing Hormone

**OMS :** organisation mondiale de la santé

**PTEN:** phosphate and ten sin homolog

**QdV:** qualité de vie

**QLQ BR-23:** Quality of Life Questionnaire – Breast cancer 23 items

**QLQ C-30:** Quality of Life Questionnaire – Core 30 items

**RE :** récepteur d'œstrogène

**RH :** récepteurs hormonaux

**RP :** récepteur de progestérone

**SBR :** Scarff Bloom et Richardson

**TNBc :** triple négatif cancer

**TNM :** Tumor, Node, Métastase

**TSH :** Traitement Hormonal Substitutif

# *Introduction*

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquents chez la femme, c'est la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer et reste donc réel problème de santé publique (**Jéhannin-Ligier et al., 2018**).

La mortalité par cancer du sein est souvent liée à une rechute et/ou une évolution de la maladie qui n'a pas pu être éradiquée de manière définitive par les traitements.

Il s'avère que ces taux de rechute sont plus importants dans le cas des cancers dits agressifs et/ou de mauvais pronostic.

Parmi eux, on peut notamment citer le cancer du sein de la femme jeune, connue pour être de mauvais pronostic avec une agressivité tumorale importante et un risque plus élevé de rechute (**Kroman et al. 2000; Gajdos et al. 2000; Bauer et al. 2007; Li et al. 2017**).

Dans le cas des femmes jeunes, outre les conséquences habituelles des traitements (alopécie, toxicités hématologiques, etc.), des effets secondaires propres à leur âge peuvent être observés.

C'est notamment le cas de la ménopause chimio-induite (MCI) qui ne concerne que les femmes en âge de procréer et qui va elle-même engendrer des répercussions sur la vie de ces femmes jeunes et notamment sur leur qualité de vie (**Passildass et al., 2018**).

Les jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein courent un plus grand risque de détérioration de la qualité de la vie, y compris les troubles psychologiques, les problèmes sexuels ou les changements physiques mais très peu d'études ont examiné le cas spécifique des femmes souffrant de MCI.

Afin de clarifier ces questions, nous avons mené une étude prospective sur les jeunes femmes diagnostiquées d'un cancer du sein non métastatique.

Le critère d'évaluation principal est la mesure de l'impact de la MCI sur la qualité de vie en utilisant des questionnaires spécifique pour la qualité de vie, le Core 30 (QLQ-C30), et le (QLQ-BR23).

Les critères secondaires sont les variations hormonales telles que l'hormone de la réserve ovarienne (AMH) et son rôle dans la prédiction de la ménopause et les aspects spécifiques de la qualité de vie basés sur l'état de la ménopause.

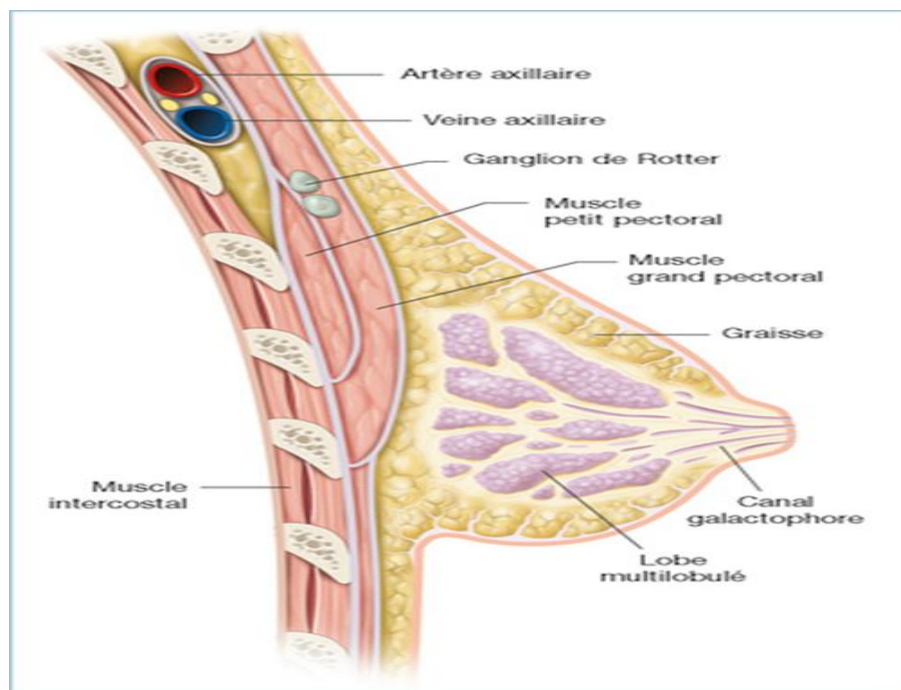
*Rappels  
bibliographiques*

## **I. Rappel anatomique**

### **I.1. La glande mammaire**

Le sein est une glande exocrine d'origine ectodermique qui présente une quinzaine de canaux galactophores distribuant autant de lobes et qui se débouchent indépendamment au niveau du mamelon et de l'aréole.

Cette glande est également composée de graisse en quantité plus ou moins importante en fonction de l'âge, du statut hormonal et de la morphologie (Couturaud et Fitoussi, 2017) (Figure 1).



**Figure 1 : coupe sagittale de la paroi thoracique et la glande mammaire (Couturaud et Fitoussi, 2017).**

### **I.2. Drainage lymphatique de la glande mammaire**

La connaissance du drainage du sein est essentielle pour l'appréhension des complications chirurgicales d'une part et la compréhension de l'histoire naturelle des atteintes carcinologiques du sein d'autre part.

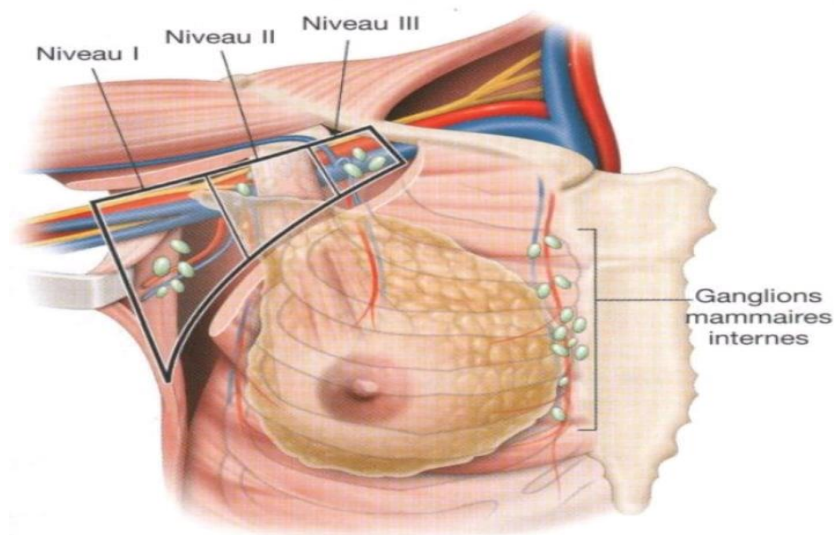
#### **Il existe trois réseaux lymphatiques**

- le réseau cutané superficiel, qui se draine vers les collecteurs axillaires ;
- le réseau profond glandulaire, qui se draine vers les collecteurs rétro mammaires ;
- le réseau sous-aréolaire, anastomose entre les deux réseaux précédents.



L'ensemble de ces réseaux se draine principalement dans le lymphocentre axillaire, qui bénéficie de la classification en trois niveaux de Berg en pratique chirurgicale.

Les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> niveaux de Berg constituent une voie de drainage accessoire pour le sein, mais principale pour le membre supérieur ; leur respect, s'il est possible, limite les risques de lymphœdème du membre supérieur (Couturaud et Fitoussi, 2017) (Figure 2).



**Figure 2** : les trois niveaux du curage mammaire et les ganglions mammaires internes (Couturaud et Fitoussi, 2017).

## II. Cancer du sein

### II.1. L'origine du cancer du sein

Le cancer du sein est d'origine épithéliale, développé à partir des cellules qui tapissent les canaux et lobules et qui sont soumises aux influences hormonales.

Le cancer du sein atteint plus volontiers le sein gauche et le quadrant supéro-externe de la glande (38,5%).

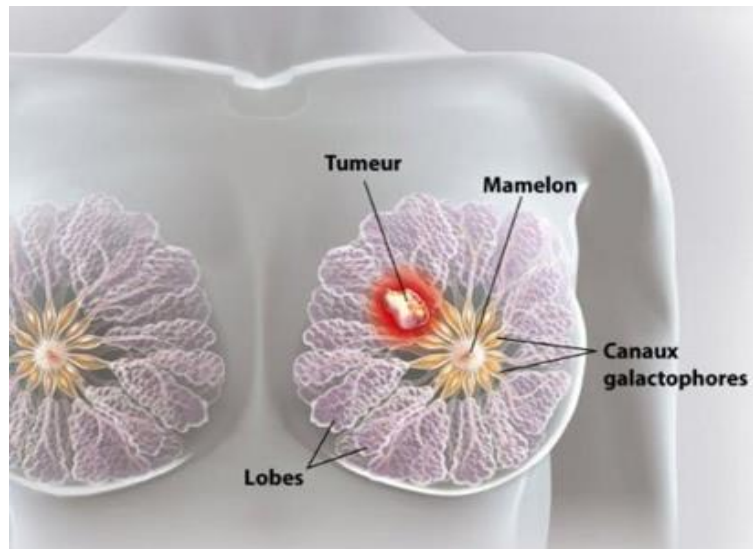
Il naît à partir d'une cellule d'un canal galactophore dans 85% des cas et d'un lobule sécrétoire dans 1% des cas (Lansac et Ouldamer, 2018).

### II.2. Définition

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui touche la glande mammaire. Dans 95 % des cas, les cancers du sein sont des adénocarcinomes. Le plus souvent, le cancer du sein survient après 50 ans.

Par contre, le taux de mortalité a continuellement diminué au cours de la même période, grâce aux progrès réalisés en matière de dépistage, de diagnostic et de traitement **(institut National Du Cancer 2018) (Figure 3)**.

Mentionnons que les hommes peuvent aussi en être touchés ; ils représentent 1 % de l'ensemble des cas **(Institut National contre le Cancer, Cancer du sein chez l'homme)**.



**Figure 3** : représente le cancer du sein (INCA2018)

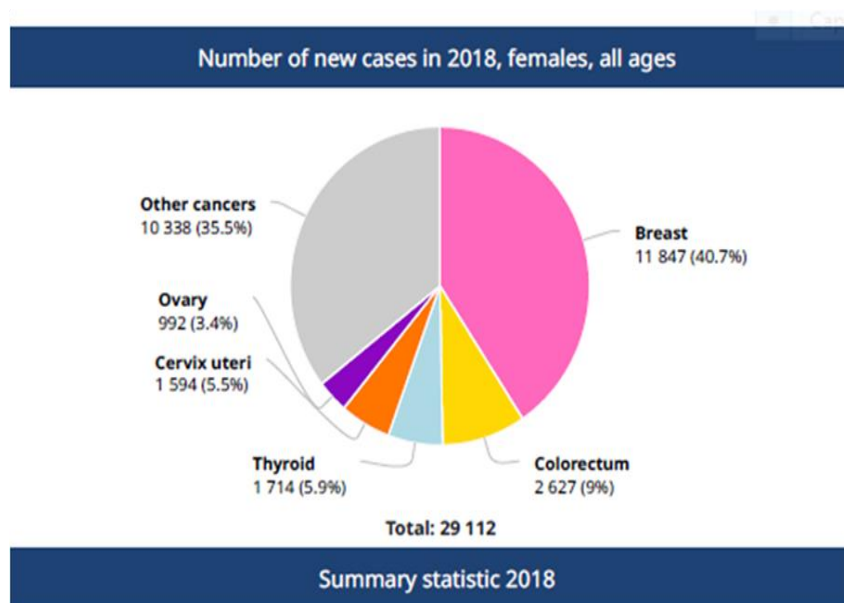
### **II.3. Cancer du sein infiltrant non métastatique**

Un cancer du sein est dit « infiltrant » si des cellules cancéreuses sont présentes dans les tissus qui entourent les lobules ou les canaux du sein où s'est formée la tumeur.

Il n'est pas métastatique dans la mesure où aucune cellule cancéreuse n'a migré vers un autre organe du corps, depuis le siège initial de la tumeur **(Dixon et al., 1982)**.

### **II.4. Epidémiologie**

Le cancer du sein est le premier cancer féminin, et la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer dans le monde **(Figure 4)**. En 2018 : la « charge mondiale du cancer » : 18,1 millions de nouveaux cas avec 9,6 millions de décès dus à cette maladie **(OMS 2018)**.



**Figure 4 :** Diagramme représente le nombre de cas de différents cancers dans le monde en 2018 (Globocan, 2018).

L'Incidence du cancer du sein en Algérie est estimée à 22,3% pour l'année 2018 avec une mortalité de 11,4% (Globocan, 2018).

Le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge.

7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année. (Hamdi Cherif et al. 2015).

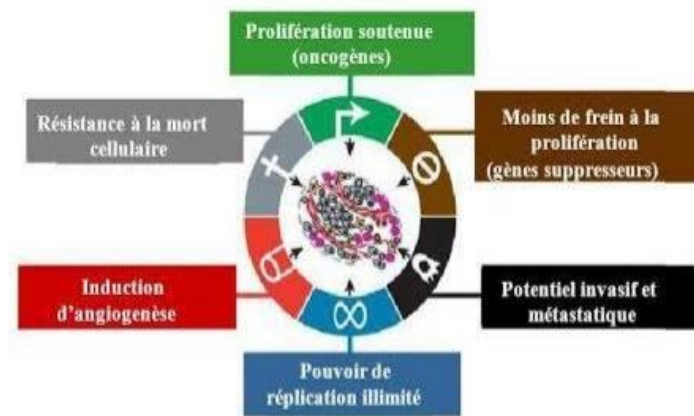
## II.5. Physiopathologie du cancer du sein

Le cancer du sein se développe majoritairement à partir des cellules épithéliales du sein ou des cellules souches mammaires.

Comme tout autre cancer, le cancer du sein est lui aussi un processus multi-étape qui résulte d'une accumulation de mutations génétiques au sein d'une cellule.

Les trois grandes étapes de la cancérisation sont :

L'initiation, la promotion et la progression (Hanahan and Weinberg, 2000 ; Feng et al., 2018) (Figure 5).



**Figure 5 : Propriétés spécifique d'une cellule cancéreuse (d'après Hanahan et Weinberg, 2011)**

## **II.6. Facteurs de risque**

Plusieurs études ont bien établi la relation entre le cancer du sein et les facteurs étiologiques, notamment ; les facteurs d'âge, la première menstruation, le sexe, les facteurs alimentaires, le tabagisme, la consommation d'alcool, obésité, activité physique, lactation, facteurs hormonaux, hormonothérapie substitutive, récepteurs des hormones stéroïdes, densité mammographique, maladie bénigne du sein et facteurs génétiques.

Cependant, on ne sait toujours pas lequel des facteurs de risque a un rôle principal sur les autres, dans la cancérogenèse du cancer du sein (Almutlaq et al., 2017) (Figure 6).

### **a- L'âge**

Il est bien établi que les risques de survenue de cancers augmentent avec l'âge (White et al., 2014) en général et le cancer du sein en particulier (Ahmed et al., 2010).

L'alarme dans cette perspective est l'augmentation de l'incidence du cancer parmi les groupes d'âge plus jeunes.

L'âge moyen au moment du diagnostic de cancer du sein était de 48 ans ; la moyenne pondérée était de 49,8 et de 43 à 52 (Saggu, 2015).

### **b- Facteur génétique**

Environ 5% à 21,5% des cancers du sein proviennent de gènes associés à des mutations germinales telles que BRCA1, BRCA2, p53 et PTEN, qui rendent une personne à risque de développer un cancer du sein héréditaire (Fernandes et al., 2016).

Les patientes présentant une expression génique positive ont environ 80% de risque de développement ultérieur d'un cancer du sein (Russell et al., 2000).

### **c- Tabac et alcool**

La littérature soutient l'association entre le tabagisme et le cancer du sein (**Johnson et al., 2011**). Cette association est principalement perçue chez les femmes qui fument pendant une longue période ou qui fument longtemps avant leur première grossesse (**Catsburg et al., 2015**).

L'alcool est un facteur de risque bien établi de cancer du sein, et les conseils de santé publique aux femmes sont de limiter la consommation d'alcool (**Lew at al., 2009 ; Ali et al., 2014**).

#### **d- Facteurs hormonaux et hormonothérapie substitutive**

Les hormones œstrogènes ont un impact important sur le développement normal et la tumorigenèse du sein (**Fahlén et al., 2016**).

Dans une étude analysant environ 90% des données épidémiologiques mondiales sur la relation entre le risque de cancer du sein et l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive (THS), le risque de cancer du sein augmente chez les femmes utilisant un THS et augmente avec l'augmentation de la durée d'utilisation.

#### **e- L'obésité**

L'obésité a été liée à divers troubles de santé, dont le cancer du sein (**Alokail et al., 2013**). Les femmes obèses présentent un risque de cancer du sein deux fois plus élevé par rapport à celles dont l'indice de masse corporelle est normal (**Elkumetal., 2014**).

#### **f- Activité physique**

La diminution moyenne du risque de cancer du sein associée à l'activité physique dans tous les groupes d'âge était de 16% pour l'adolescence, 8% pour le début de l'âge adulte, 15% pour le milieu de l'âge adulte et 17% pour les 50 ans et plus (**Lynch et al., 2011**).

#### **g- L'alimentation**

Il s'avère principalement qu'une alimentation riche en graisse (acides gras saturés), en viandes rouges et/ou transformées et pauvre en légumes serait associée à un risque augmenté de cancer du sein (**Dandamudi et al., 2018**).

### **III. Dépistage, Diagnostic et Traitement du cancer du sein**

#### **III.1. Dépistage**

Le dépistage tend à réduire la gravité de la maladie cancéreuse et\ou d'en améliorer l'évolution en diagnostiquant des lésions à des stades les plus précoces possibles.

Le dépistage du cancer du sein est une étape importante qui a pour objectif de détecter de manière précoce la tumeur (**Shapiro, 1977**).

D'ailleurs, d'après des études européennes, le dépistage du cancer du sein permettrait une réduction de la mortalité de l'ordre de 25 à 31% chez l'ensemble des femmes invitées au dépistage et de 38 à 48% chez les femmes ayant réellement participé au dépistage (**Broeders et al., 2012**).

### **III.2. Diagnostic**

Lorsqu'une quelconque anomalie est détectée lors des examens de dépistage et éventuellement en présence de symptômes (sein inflammatoire, mamelon rétracté, etc.), des examens supplémentaires sont réalisés dans un ordre bien précis afin d'établir ou non le diagnostic de cancer du sein, il repose sur la convergence d'éléments cliniques, de la mammographie et d'examens complémentaires en particulier de l'échographie et de l'IRM.

#### **III.2.1. Clinique**

Consiste à réaliser un examen détaillé des seins qui prend en compte les éléments suivants :

- La taille de la tumeur (toujours corrélée à la taille du sein).
- La mobilité de la tumeur.
- La localisation de la tumeur.
- L'aspect de la peau. La peau autour de la tumeur est parfois modifiée;
- La forme du mamelon et de l'aréole.
- L'augmentation de la taille de la tumeur. Le médecin vous demande si vous avez remarqué une augmentation de la taille de la tumeur;
- La palpation des ganglions. Le cancer du sein s'accompagne aussi parfois d'une augmentation de la taille des ganglions au voisinage du sein.
- La recherche des signes d'extension de la maladie à distance du sein malade (douleurs osseuses par exemple) (**Mills 2013 ; Henderson and Ferguson, 2018**).

#### **III.2.2. Imagerie**

L'objectif principal de l'imagerie du sein est d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic du cancer du sein.

##### **a- Mammographie**

La mammographie est une radiographie des seins utilisant des rayons X qui permet d'avoir une image interne des seins et ainsi de détecter des éventuelles anomalies.

Elle peut être réalisée soit en dépistage, soit en diagnostic du cancer du sein.

Souvent, deux clichés par sein sont effectués : un de face et un en oblique (**INCa, 2009**).

##### **b- Echographie mammaire**

L'échographie mammaire est une technique utilisant des ultrasons et permet de générer des images précises de la partie interne des seins et des ganglions.

Elle est souvent réalisée en complément de la mammographie, soit pour caractériser la nature des lésions, soit pour faciliter l'interprétation des clichés mammographique douteux, soit lorsque la mammographie n'a pas été informative du fait de la densité des seins, chez certaines. (Kelly et al., 2010).

**Tableau I** : Classification en 7 catégories des images mammographique selon le système BIRADS en correspondance avec l'American College of Radiology (d'après l'ANAES, 2002).

<b>ARC 0</b>	<b>Classification d'attente : Investigations complémentaires nécessaires (comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.)</b>
<b>ARC 1</b>	<b>Mammographie normale</b>
<b>ARC 2</b>	<b>Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire</b>
<b>ARC 3</b>	<b>Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée</b>
<b>ARC 4</b>	<b>Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique</b>
<b>ARC5</b>	<b>Anomalie évocatrice de cancer</b>
<b>ARC 6</b>	<b>Cancer prouvé par biopsie</b>

### **c- IRM mammaire**

Plus rarement et en absence de certitude sur la présence ou non d'une anomalie lors des deux examens précédents, une imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire peut être proposée.

L'IRM peut notamment être utile pour faire la différenciation entre une anomalie bénigne et une anomalie maligne (Sardanelli et al., 2010).

Ainsi en présence d'anomalies, une classification dite TNM est établie en fonction de la taille tumorale (T pour tumor en anglais), de l'atteinte ganglionnaire (N pour node en anglais) et de

la présence de métastases (M pour metastasis en anglais), on parle à ce moment de TNM clinique (UICC 2016 ; Giuliano et al., 2017).

A partir de celle-ci, on définit le stade clinique de l'atteinte tumorale qui a une valeur pronostique et qui est compris entre 0 et 5 (Giuliano et al., 2017) (Annexe 4).

#### **d- Diagnostic histologique**

Différents types de prélèvements au niveau de la zone suspecte peuvent être réalisés en fonction de la décision du radiologue/sénologue et de la nature suspectée de l'anomalie (kyste, micro- calcifications, suspicion de cancer) : la cytoponction, la microbiopsie et la macro-biopsie. A l'issue de l'examen, une analyse histologique a lieu afin de déterminer s'il s'agit ou non de cellules cancéreuses.

**La microbiopsie** : est l'examen de référence en cas de suspicion de cancer et permet d'établir le diagnostic du cancer du sein suite aux analyses anatomopathologiques (D'après Fondation ARC, 2018).

### **III.2.3. Anatomopathologie**

L'examen anatomopathologique est l'étape indispensable pour établir un diagnostic du cancer du sein. Une fois que le diagnostic du cancer du sein est établi, des analyses complémentaires permettent de caractériser la tumeur selon le type histologique, le grade SBR (Scarff, Bloom et Richardson).

#### **a- Type histologique**

Le type histologique permet de caractériser la tumeur en fonction du type de cellules atteintes et de sa localisation mammaire ; il existe donc différents types de cancers du sein.

➤ L'adénocarcinome : est le type histologique le plus répandu (95% des cas), il se développe à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire.

- *Les carcinomes in situ* : sont des cellules cancéreuses localisées à l'intérieur des canaux ou des lobules sans traverser la membrane basale et atteindre les tissus environnants.

En fonction de la localisation canalaire ou lobulaire, on parle respectivement de carcinome canalaire in situ (CCIS) ou de carcinome lobulaire in situ (CLIS).

Les CLIS sont des formes plus rares et ne représentent que 10 à 15% des carcinomes in situ des carcinomes in situ reste tout de même meilleur que celui des carcinomes infiltrants.

- *Les carcinomes infiltrants* : sont, à l'inverse, des cellules cancéreuses ayant traversé la membrane basale des canaux ou des lobules pour atteindre les tissus qui entourent les canaux ou les lobules.



Tout comme les carcinomes in situ, on distingue les carcinomes canauxiaux infiltrants (CCI), et les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI).

Lorsque la maladie évolue, les carcinomes infiltrants peuvent à leur tour se propager et atteindre les ganglions mais aussi d'autres organes, c'est ce qu'on appelle le stade métastatique (Ellis et al., 1992).

### **b- Le grade histologique SBR**

Le grade histologique couramment utilisé est celui de Scarff, Bloom et Richardson (SBR), plus communément appelé grade SBR qui a été adapté par Elston et Ellis (Elston and Ellis 1991 ; Bloom et al., 1998). Un score de 1 à 3 est attribué à chacun des trois paramètres morphologiques cités ci-dessus et la somme des trois permet de calculer un score total compris entre 3 et 9 ; à partir duquel la tumeur est classée en trois différents grades : grade I (score allant de 3 à 5), grade II (score 6 ou 7) et grade III (score 8 ou 9).

Plus la tumeur sera indifférenciée, plus le grade sera élevé, ce qui est donc synonyme d'un pronostic faible.

Selon le nombre d'écarts dans la structure des cellules, les degrés (Grade) sont distingués :

GX - le niveau de discrimination des tissus ne peut pas être estimé;

G1 - une tumeur hautement différenciée (de bas grade), c'est-à-dire que les cellules tumorales et l'organisation du tissu tumoral sont proches de la normale;

G2 - modérément différencié (classe moyenne);

G3 - faible teneur (qualité élevée);

G4 - indifférencié (haute qualité).

Les degrés G3 et G4 signifient une prédominance significative des cellules atypiques ; ces tumeurs se développent rapidement et leur vitesse de propagation est plus élevée que pour les tumeurs avec différenciation au niveau de G1 et G2 (Annexe 3).

### **III.2.4. Le statut moléculaire :**

L'immunohistochimie est largement utilisé pour le diagnostic des cancers ; des antigènes tumoraux spécifiques sont exprimés de novo ou régulés à la hausse dans certains cancers (Ajura et al., 2007).

#### **a- Le statut HER**

La protéine HER2 est située à la surface des cellules mammaires et intervient donc dans la croissance du sein. Dans certains cas de cancer du sein, la protéine HER2 est surexprimée à la surface des cellules cancéreuses, on parle alors de tumeurs HER2 positives (**Harari and Yarden 2000**).

Cette surexpression peut être due, soit à une amplification d'ERBB2 (ou HER2/neu, gène codant pour la protéine HER2) résultant de mutations, soit à une modification de l'activité transrionnelle.

Ainsi, la protéine HER2 se trouve surexprimée dans 20 à 30% des cancers du sein ce qui induit une croissance cellulaire plus importante et donc une agressivité tumorale plus élevée. En ce qui concerne la valeur prédictive du statut HER2, il s'avère que les tumeurs HER2 positives sont susceptibles de bénéficier d'une thérapie ciblée anti-HER2 tel que le trastuzumab, permettant le blocage du récepteur et par conséquent des étapes qui s'en suivent. Plusieurs études ont mis en évidence le bénéfice de ce traitement que ce soit en situation adjuvante, néoadjuvante ou métastatique faisant du statut HER2 un réel facteur prédictif et pronostic (**Slamon et al., 2001 ; Penault-Llorca et al., 2003 ; Yin et al., 2011 ; Guiu et al., 2013**). (**Tableau II**)

**Tableau II** : Détermination du statut HER2 en fonction des résultats de l'IHC et/ou la FISH (Wolff et al., 2018).

---

<b>Statut HER2 positif</b>	<b>IHC 3+ : Marquage membranaire complet fort de plus de 10% des cellules tumorales</b> <b>FISH positive (amplification du gène HER2) :</b> <b>- Le rapport HER2/CHROMOSOME 17 (R) est <math>\geq 2</math> (même si le nombre de copies du gène HER2 est <math>&lt;4</math>)</b> <b>- Et <math>R &lt; 2</math> si le nombre de copies du gène HER2 est <math>\geq 6</math></b>
------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Statut HER2 équivoque</b>	<b>IHC 2+ :</b> <b>- Marquage membranaire incomplet et/ou complet d'intensité faible à modérée de plus de 10% des cellules tumorales</b> <b>- Et marquage membranaire complet de moins de 10% des cellules tumorales</b>  <b>FISH équivoque : <math>R &lt; 2</math> si le nombre de copies du gène HER2 est <math>\geq 4</math> et <math>&lt; 6</math></b>
--------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Statut HER2 négatif</b>	<b>IHC 1+ : Marquage membranaire incomplet d'intensité, à peine perceptible de plus de 10% des cellules tumorales</b> <b>FISH négative (absence amplification du gène HER2) : <math>R &lt; 2</math> avec un nombre de copies du gène HER2 <math>&lt; 4</math></b>
------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

---

### **b- Récepteurs hormonaux**

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones sécrétées de manière physiologique par les ovaires, principalement entre la puberté et la ménopause. Ces deux hormones exercent leurs actions par liaison aux récepteurs présents à la surface des cellules (récepteurs aux œstrogènes (RE) et récepteurs à la progestérone (RP)).

Elles interviennent dans le développement des caractères sexuels féminins et notamment dans la croissance des seins (Jahanmohan, 2019).

En situation pathologique, les cellules cancéreuses du sein peuvent conserver les récepteurs hormonaux (RH), ils sont majoritairement présents dans les cancers du sein invasifs (CCI et CLI) les plus différenciées. (**Clark and McGuire 1988; Clarke 2003; Bertaut et al., 2014**).

La recherche et le dosage des RH sont notamment essentiels pour la prise en charge thérapeutique de la patiente.

En effet, l'indication d'une hormonothérapie dépend du statut hormonal de la tumeur ; ce qui en fait un facteur prédictif (**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005, 2011**).

### **c- Le Ki67**

Le Ki67 est un antigène nucléaire présent au niveau des cellules prolifératives.

Il s'agit donc d'un marqueur de la prolifération dont le dosage se fait par des techniques d'immunohistochimie (**Gerdes et al., 1984**).

Un Ki67 inférieur à 14% est synonyme d'une prolifération faible : cette dernière est associée à un pronostic favorable, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être moins importante. A l'inverse, un Ki67 supérieur ou égal à 14% est synonyme d'une prolifération élevée, associée à un mauvais pronostic, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être meilleure (**Penault-Llorca et al., 2009 ; Luporsi et al., 2012**).

### **d- La classification moléculaire de cancer du sein**

Elles ont été établies à partir du matériel génétique des tumeurs du sein ce qui a permis de reclassifier les tumeurs en 4 sous-types moléculaires :

**-Luminal A** : Les tumeurs sont RH+/HER2- et expriment fortement les RE/RP.

Leur taux de prolifération est faible avec un pourcentage de Ki67 bas et un index mitotique peu élevé ; et un taux de mutations p53 faible ; leur grade SBR est souvent compris entre I et II. De ce fait, ces tumeurs sont faiblement proliférantes et sont généralement associées à un bon pronostic avec une bonne réponse à l'hormonothérapie et une moins bonne sensibilité à la chimiothérapie. Les tumeurs lumineales A représentent 50 à 60% des cas et sont donc les plus fréquentes.

**-Luminal B** : Les tumeurs sont soit RH+/HER2-, soit RH+/HER2+ et expriment faiblement les RE/RP.

La différenciation entre les tumeurs lumineales A et B se faisait également en fonction du Ki67 avec respectivement un  $Ki67 < 14\%$  ou un  $Ki67 \geq 14\%$ .

Les tumeurs lumineales B présentent un taux de prolifération important avec un pourcentage élevé de Ki67 et un fort index mitotique et possèdent souvent un grade SBR élevé.

Ces tumeurs sont donc plus proliférantes et sont associées à un plus mauvais pronostic que les tumeurs lumineales A. Néanmoins, elles sont connues pour être chimio-sensibles et leur réponse à l'hormonothérapie est variable.

Les tumeurs lumineales B concernent 10% des cancers du sein (**Gnant et al., 2011**).

- **HER2-like ou HER2 positive** : Les tumeurs sont soit HER2+/RH-, soit HER2+/RH+ avec généralement un grade SBR à III. Caractérisées par une forte prolifération, ces tumeurs sont agressives et présentent donc un pronostic plus faible que les tumeurs lumineales.

Néanmoins, elles présentent une bonne réponse aux traitements anti-HER2 et aux chimiothérapies ; elles représentent 15% des cancers du sein.

-**Basal-like ou triple-négative** : Les tumeurs sont RH-/HER2- avec généralement un grade SBR à III. Elles représentent environ 15% des cas et sont, le plus souvent, traitées par chimiothérapie. Du fait de l'absence de récepteurs hormonaux et de l'absence d'amplification d'ERBB2, ces tumeurs ne sont donc pas éligibles à certaines thérapies ciblées.

Ces tumeurs sont généralement plus agressives, elles présentent donc l'un des plus mauvais pronostics à ce jour (**Nielsen et al., 2004 ; Livasy et al., 2006**).

### **III.3. Traitements**

#### **III.3.1. Traitements localisés**

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein prend en compte les caractéristiques cliniques et biologiques de la patiente mais surtout les propriétés anatomopathologiques de la tumeur.

En ce qui concerne les cancers du sein infiltrants et non métastatiques, différents types de prise en charge peuvent être proposés, ils sont principalement classés en 2 catégories : les traitements localisés et les traitements systémiques qui seront exposés dans les parties ci-dessous (**Senkus et al., 2015**).

##### **a- La chirurgie**

La chirurgie reste le traitement de référence et de première intention du cancer du sein,

Deux types de chirurgie peuvent être proposés :

- La chirurgie dite « **conservatrice** », ou encore appelée tumorectomie, consiste à réséquer uniquement la tumeur.
- La chirurgie dite « **non conservatrice** », également appelée mastectomie, consiste à pratiquer une ablation complète du sein atteint.

Elle est réalisée dans le cas des tumeurs multifocales et/ou de grande taille.

Des reconstructions mammaires peuvent être proposées aux patientes qui le souhaitent (**Association of Breast Surgery at Baso 2009**).

La chirurgie peut également être accompagnée de l'exérèse d'un ganglion sentinelle pour évaluer l'atteinte ganglionnaire.

Si le résultat est positif ou si l'exérèse du ganglion sentinelle n'a pu avoir lieu, un curage axillaire peut être préconisé.

Le curage consiste à retirer une dizaine de ganglions afin d'examiner la présence de cellules tumorales (**Krag et al., 2010 ; Giuliano et al., 2011**).

Des informations complémentaires telles que la taille tumorale, fondée sur la mesure de la composante invasive, ou l'atteinte ganglionnaire seront disponibles et permettront d'établir la classification histopathologique de la tumeur, appelée pTNM.

En fonction des situations et notamment lorsque la lésion initiale est trop importante, une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée avant la chirurgie afin de réduire la taille tumorale et faciliter la résection tumorale.

Dans ce cas, les caractéristiques tumorales recueillies sur la pièce opératoire permettront d'évaluer la réponse au traitement grâce à la taille résiduelle de la tumeur et l'atteinte au niveau ganglionnaire.

La classification histopathologique de la tumeur sera cette fois-ci appelée ypTNM souvent complétée par les scores de réponses histologiques de Chevallier et de Sataloff, habituellement utilisés en France (**Chevallier et al., 1993 ; Sataloff et al., 1995**).

### **b- La radiothérapie**

La radiothérapie consiste à irradier par des rayonnements ionisants la zone de la tumeur afin de détruire les cellules tumorales et les empêcher de se multiplier.

De manière générale, la radiothérapie a souvent lieu après la chirurgie dans le but d'éliminer les cellules tumorales résiduelles et réduire les risques de rechute.

Dans le cas des tumorectomie, elle est fortement préconisée et l'irradiation concerne la glande mammaire ; tandis que pour les mastectomies elle n'est conseillée qu'en cas de tumeur T3-T4 et consiste à irradier la paroi thoracique (**EarlyBreast Cancer Trialists' Collaborative Group) et al., 2014 ; Hennequin et al., 2016**).

### **III.3.2. Traitements systémiques**

#### **a- La chimiothérapie**

Le principe de la chimiothérapie consiste à agir sur les mécanismes de division cellulaire afin de détruire les cellules tumorales ou d'inhiber leur croissance et leur prolifération.

En fonction des situations, la chimiothérapie peut être indiquée en première intention, on parle alors de chimiothérapie néoadjuvante.

Elle consiste dans ce cas à réduire la taille de la tumeur avant l'opération et permet de réaliser dans certaines situations une chirurgie conservatrice si la réponse au traitement est assez importante.

Elle peut également être administrée après une chirurgie première, il s'agit alors d'une chimiothérapie adjuvante et concerne majoritairement les patientes avec un risque de récurrence important (**Lal et al., 2017**).

La chimiothérapie est classée en plusieurs catégories selon leur mode d'action sur le cycle cellulaire, parmi elles, les classes de médicaments les plus concernés par le cancer du sein sont: les alkylants, les antimétabolites, les agents intercalants de l'ADN et les taxanes.

#### **b- Les toxicités liées à la chimiothérapie**

Ainsi si l'on résume, la chimiothérapie est susceptible d'entraîner des toxicités diverses qui peuvent varier en fonction de la molécule ou les molécules administrée(s).

Il est donc probable d'avoir plusieurs effets secondaires à la fois, surtout si les patientes reçoivent des protocoles de chimiothérapie.

Les toxicités les plus retrouvées sont : l'alopécie, les toxicités unguéales, les nausées, les vomissements, les neuropathies, les mucites et les toxicités hématologiques.

Chez les femmes non ménopausées, on retrouve également **une gonadotoxicité entraînant une aménorrhée chimio-induite voire une ménopause chimio-induite (Tallec et al.,2018)**.

#### **c- Les traitements antihormonaux**

Les tumeurs hormono-sensibles, c'est-à-dire celles qui expriment les récepteurs à l'œstrogène et/ou à la progestérone, représentent environ 70% des cancers du sein.

Chez ces patientes, les hormones participent à la stimulation de la croissance tumorale et une indication d'hormonothérapie peut être proposée dans le but d'inhiber cette croissance des cellules cancéreuses (**Delozier et al. 1986; EarlyBreast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2011**).

De plus, le choix de l'hormonothérapie dépend tout particulièrement du statut ménopausique de la patiente puisque la production des œstrogènes par les ovaires est stoppée à partir de la ménopause et le taux d'œstrogènes circulants provient alors essentiellement d'une conversion de l'androgène par l'aromatase (**Clemons and Goss, 2001**).

### **III.3.3. La thérapie ciblée**

Les thérapies ciblées ont vu le jour dans les années 90' et ont apporté une révolution dans la prise en charge du cancer.

Elles possèdent une action spécifique et ciblée sur un ou plusieurs mécanisme(s) des cellules cancéreuses limitant ainsi leur prolifération.

Leur principal avantage est leur action ciblée ce qui limite les effets secondaires.

En ce qui concerne le cancer du sein non métastatique, seul le trastuzumab et le lapatinib sont utilisés en pratique courante en Algérie.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal recombinant spécifique des récepteurs HER2, il n'est donc utilisé que chez les patientes présentant une tumeur HER2 positive (15 à 20% des cancers du sein) (**Slamon et al., 2001 ; Piccart-Gebhart et al., 2005**).

## **IV. Cancer du sein chez les jeunes femmes**

### **IV.1. Généralités**

Le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer chez les femmes de moins de 40 ans (**Lee et al., 2014**).

Des données récentes suggèrent que le jeune âge au moment du diagnostic de cancer du sein représente un facteur pronostique indépendant de survie (**Han et al., 2004**).

Des études récentes confirment que des sous-types plus agressifs et invasifs de cancer du sein sont plus fréquents chez les jeunes femmes (**Kim et al., 2011**).

La chimiothérapie est susceptible d'entraîner des effets secondaires multiples et du fait de leur jeune âge certaines toxicités vont concerner plus particulièrement ces femmes en âge de procréer.

Parmi lesquelles, on peut citer la gonadotoxicité qui est une des toxicités qui va impacter la fonction ovarienne des femmes non ménopausées (**Goodwin et al., 1999**).



## **IV.2. La fonction ovarienne**

Les ovaires sont les gonades femelles, où sont produits les ovules.

Il y a deux ovaires, un de chaque côté du bassin, reliés à l'utérus par les trompes de Fallope. Chacun d'entre eux pèse environ 10 g et possède une forme en amande (1 x 0,5 x 0,1 cm).

Les ovaires sont fixés grâce à des ligaments qui les relient à l'utérus ou au péritoine.

La région externe de l'ovaire est appelée cortex, alors que la région interne, qui est très vascularisée et innervée, est nommée médullaire.

Leur fonction première est la production des ovocytes.

Ils font également partie du système endocrinien par la synthèse des hormones sexuelles **(Elaine et al., 1992)**.

### **a- La réserve ovarienne**

Les femmes possèdent dès leur naissance un nombre prédéfini de follicules ovariens (et donc d'ovocytes).

Ce stock initial d'ovocytes, appelé réserve ovarienne, est constitué lors de la vie intra-utérine et ne cesse ensuite de diminuer jusqu'à la ménopause.

Cette baisse de la réserve ovarienne accompagne la baisse de fécondité avec l'âge, si bien que les deux phénomènes sont souvent confondus.

La baisse de la réserve ovarienne n'est pas directement la cause de la baisse de la fécondité, sauf quand elle est considérablement diminuée **(Jahanmohan, 2019)**.

### **b- Les hormones impliqués dans la fonction ovarienne**

L'hypothalamus sécrète le GnRH, qui va stimuler l'hypophyse.

En réponse, l'hypophyse sécrète deux hormones (gonadotrophines), la FSH et la LH, qui vont à leur tour agir sur les ovaires.

Par leurs sécrétions hormonales les ovaires vont réguler le fonctionnement de l'hypothalamus et de l'hypophyse **(rétrocontrôle)**.

Les modalités du contrôle varient en fonction du stade de développement des follicules.

L'hypophyse sécrète de façon cyclique deux **gonadostimulines** : FSH, qui active le recrutement d'un follicule dominant ainsi que sa croissance et donc stimule indirectement la sécrétion d'œstradiol par les cellules folliculaires, et la LH, qui déclenche l'ovulation et assure la transformation des cellules folliculaires en corps jaunes. **C'est le premier niveau de contrôle**. La sécrétion des **gonadostimulines** est sous contrôle hypothalamique.

La GnRH est sécrétée de façon pulsatile.

Les pulses de GnRH stimulent les cellules cibles antéhypophysaires et déclenchent les pulses de FSH et LH.

Le rythme de sécrétion des neurones à GnRH varie très nettement en cours de cycle et il est maximal en période pré ovulatoire. **C'est le deuxième niveau de contrôle.**

Les taux d'œstrogène et de progestérone sont relativement définis pour chaque femme, mais ils varient au cours du cycle (**Barbieri, 2014**).

### **IV.3. La Ménopause**

#### **IV.3.1. Définition**

La ménopause représente la perte de la réserve ovarienne et est un événement inévitable pour toutes les femmes qui vivent assez longtemps (**Richardson et al., 1987 ; Ledger, 2010**).

Le moment de cet événement de la vie est associé à de multiples maladies chroniques telles que le cancer du sein) et les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux et sis (ménopause précoce) (**Akdeniz et al., 2009 ; Lisabeth et al., 2009**).

Un simple test sanguin permettrait de prédire précisément l'âge auquel elle survient en fonction du taux de l'hormone antimüllérienne (AMH) est produite par les cellules de la granulosa de l'ovaire (**Ledger, 2010**).

La péri ménopause : Les femmes naissent avec leur complément complet d'ovocytes, ces ovocytes sont progressivement épuisés par l'ovulation et l'atrophie.

La diminution du nombre d'ovocytes entraîne une sécrétion faible d'inhibine B, diminuant le rétrocontrôle négatif sur l'FSH.

L'augmentation résultante du niveau de FSH conduit à plus de recrutement folliculaire et une perte folliculaire accélérée, avec conservation des niveaux d'œstradiol dans la transition ménopausique précoce.

Finalement, l'épuisement des follicules entraîne une variabilité de la réponse ovarienne à la FSH, des niveaux d'œstrogène très fluctuants, et la perte du cycle de reproduction normal. Lorsque tous les follicules ovariens sont épuisés, l'ovaire est incapable de répondre à des niveaux même élevés de FSH et les niveaux d'œstrogène diminuent.

La période post ménopausique est caractérisée par une FSH élevée (> 30mUI / ml) et de faibles niveaux d'œstradiol (**Hall, 2007**).

La ménopause : s'installe environ 2 ans après la dernière menstruation, les symptômes vasomoteurs sont les plus fréquents.

Ces symptômes correspondent à une augmentation persistante des taux de FSH, à une faible AMH et à de faibles niveaux d'inhibine-B, et le très faible nombre de follicules.

Les niveaux d'œstradiol continuent de diminuer et les niveaux de FSH augmenter pendant environ 2 ans après les dernières règles.

Alors pour les 3 à 6 prochaines années, la FSH se stabilise et les niveaux de FSH, AMH et d'inhibine-B sont tous très lent (**Hehenkampet al., 2007 ; QU et al., 2010**).

### **IV.3.2. Diagnostic de la ménopause**

-La ménopause est diagnostiquée cliniquement après 12 mois d'aménorrhée.

- L'échographie endo-vaginale ou pelvienne permet de déterminer le nombre de follicules antraux et le volume ovarien à l'aide d'ultrasons.

- L'échographie doppler indolore (**Sezik et al., 2007 ; Chene et al., 2016**).

- le dosage d'AMH, qui est très étudié ces dernières années, a tendance à diminuer à la ménopause et semble être un bon marqueur prédictif de ce dernier (**Anderson et al., 2017**), suivi par la FSH et l'inhibine B.

Chez la femme, l'AMH est produite par les cellules de la granulosa, des petits follicules en croissance, son dosage dans la circulation permettant d'estimer le nombre de follicules antraux et pré-antraux présent dans les ovaires, indépendamment des cycles (**Dewailly et al., 2014**).

**L'AMH** : hormone anti müllérienne est une glycoprotéine dimérique de la famille des facteurs de croissance et de différenciation du transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), produite d'une protéine précurseur constituée de deux monomères reliés par un pont disulfure.

### **IV.3.3. Conséquences de la ménopause**

Les changements hormonaux pendant la ménopause peuvent affecter le fonctionnement sexuel, La diminution progressive des œstrogènes entraîne une perte d'élasticité des tissus vulvo-vaginaux et un ralentissement des sécrétions lubrifiantes (sécheresses vuvlo- vaginal).

Tout cela contribue à une atrophie progressive du vagin, qui rend les rapports sexuels difficiles voire douloureux. Là encore, un cercle vicieux peut s'installer, la diminution du nombre de rapports contribuant également à l'atrophie des tissus ; des bouffées de chaleur sont présentes chez plus de la moitié des femmes ménopausées, des troubles de sommeil, une humeur changeante, une tendance dépressive, une nervosité augmentée, l'ostéoporose (**Dennerstein et al., 2000 ; Santoro et al., 2015**).

Des maladies cardiovasculaires sont augmentées (**Van der Schouw et al., 1996 ; Van der Voort et al., 2003**).

Tandis que lorsqu'elle survient de manière tardive les risques de cancers du sein, de l'ovaire et de l'endomètre sont augmentés (**Van Wayenburg et al., 2000 ; Ossewaarde et al., 2005**).

#### **IV.4. Ménopause chimio-induite**

La ménopause induite par la chimiothérapie est parmi les conséquences physiques et physiologiques du cancer du sein et son traitement, la (MCI) est particulièrement difficile à vivre pour les femmes encore jeunes au moment du diagnostic de leur cancer.

En effet, les molécules de chimiothérapie sont connues pour avoir une action systémique et agir sur l'ensemble des cellules de l'organisme et notamment les cellules à division rapide. Les gonades, c'est-à-dire les ovaires chez les femmes, sont donc concernés et la chimiothérapie va donc agir sur les cellules saines des ovaires et entraîner une déplétion des follicules primordiaux.

La chimiothérapie a donc un effet gonadotoxique qui va entraîner une diminution de la réserve ovarienne.

En fonction des molécules de chimiothérapie, la dose et la durée du traitement, cette gonadotoxicité peut être plus ou moins importante (**Gracia et al., 2012**).

En pratique, cette gonadotoxicité se traduit généralement par une aménorrhée temporaire et peut parfois entraîner une ménopause voire une ménopause précoce chez les femmes jeunes (**Goodwin et al., 1999**).

Toutefois, la survenue d'une ménopause n'est pas quasi systématique et dépend donc des facteurs cités précédemment (molécules, dose, durée de la chimiothérapie) mais aussi de l'âge des patientes et de leur stock folliculaire (**Valagussa et al., 1996**).

L'incidence de la MCI varie de 30 à 60% selon les études et dépend énormément de la population étudiée (âge, situation géographique), des traitements reçus mais également de la manière dont est définie la ménopause, l'aménorrhée et la durée de suivi de la cohorte en question (**Goodwin et al., 1999 ; Anders et al., 2009**).

Les paramètres étudiés pour définir l'aménorrhée chimio-induite ou la MCI, varient d'une étude à l'autre (aménorrhée, marqueurs biologiques, âge, nombre de follicules antraux etc.) et témoignent de la complexité à caractériser la MCI (**Valagussa et al., 1996 ; Bines et al., 1996**).

Dans le cas des MCI, les conséquences sont généralement les mêmes que celles d'une ménopause naturelle.

Cependant, ces troubles vont venir s'ajouter à une situation déjà difficile à supporter et à gérer chez ces femmes atteintes d'une maladie grave, nécessitant une prise en charge lourde. De plus, dans le cadre des femmes jeunes on se retrouvera dans des situations de ménopause précoce avec les problèmes liés à la fertilité et toutes les conséquences qui s'en suivent.

Par ailleurs, l'idée d'avoir une ménopause précoce, d'être stérile, ou de ne jamais avoir d'enfant peut être difficile à concevoir chez des jeunes femmes.

Des solutions de préservation de la fertilité sont notamment proposées à ces femmes afin de leur laisser la possibilité d'avoir des grossesses futures si elles le désirent (Lee et al., 2006). Outre ces problèmes de fertilité, des conséquences sur la qualité de vie peuvent également se présenter (Zhou et al., 2015).

### **V. Conséquence du cancer sur la qualité de vie**

Aujourd'hui, la qualité de vie des patients (QdV) est une préoccupation centrale (Spitzer., 1986) (Schmit et al., 2018).

Certaines études ont documenté une altération de la qualité de vie chez les survivantes du cancer du sein, en particulier les jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein qui courent un plus grand risque de détérioration de la qualité liée à la santé de la vie, y compris des troubles psychologiques, des problèmes sexuels ou des changements physiques, mais très peu d'études ont examiné le cas spécifique des femmes souffrant d'(MCI) (Wilklund,1998 ; Ganz et al ., 2003 ; Vanlemmes et al., 2012).

#### **V.1. Définition de qualité de vie**

Selon Nordenfelt (1994), la notion de qualité de vie (quality of life) est le plus souvent confondue avec celle de la qualité de vie associée à la santé et le bien-être, en réalité, c'est la qualité de vie qui est le concept le plus large de tous et le plus intégratif. Pour Lawton, (1997) la qualité de vie est une « collection de dimensions ».

Pour les auteurs contemporains, la qualité de vie et les notions voisines correspondent à un fonctionnement optimum des individus dans les divers domaines de leur vie.

La qualité de vie est un concept difficile à traduire que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a tenté de définir en 1994. Proche du terme « bien-être », la qualité de vie est une préoccupation centrale en politique et en économie qui se mesure en prenant en compte divers paramètres tels que les indicateurs socio-économiques (dont l'indice de développement humain et le pouvoir d'achat), la liberté (économique, expression), la santé, le bonheur, les droits de l'homme... S'agissant pour beaucoup de paramètres subjectifs difficiles à mesurer, la qualité de vie est un concept qui alimente de nombreux débats.

**Dans le domaine de la santé :** l'évaluation de la qualité de vie intègre deux autres paramètres que sont l'impact de la maladie et les conséquences des traitements ; on parle alors de qualité de vie liée à la santé ou encore d'Health Related Quality of Life (HRQoL) (**Leidy et al., 1999 ; Yin et al., 2016**).

En ce qui concerne les questions de santé, l'enjeu consiste à constituer un indicateur subjectif de santé.

### **V.2. Cancer du sein et qualité de vie :**

Le taux de guérison du cancer du sein atteint aujourd'hui les 90%. plus de 400.000 femmes sont concernées par " l'après cancer du sein ".

Leur qualité de vie dépend des médecins qui organisent le suivi, mais aussi de la participation active des femmes ayant eu un cancer du sein ; En 1er en point c'est de stopper l'impact de la (MCI) sur la qualité de vie en utilisant des questionnaires :

-L'EORTC Quality of Life Questionnaire-BReast23 (QLQ-BR23) : en complément du QLQ-C30, il permet d'évaluer spécifiquement la qualité de vie liée au cancer du sein.

Il comprend 23 items et évalue des dimensions fonctionnelles et symptomatiques (**Sprangers et al., 1996**) (annexe 2).

- L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core30 (QLQ-C30) ; il s'agit d'un auto-questionnaire développé dans les pays européens et l'un des plus utilisé en cancérologie.

Il est spécifique du cancer et comprend 30 items qui permettent d'évaluer les dimensions fonctionnelles, symptomatiques, financières et l'état de santé globale (**Aronson et al., 1993**) (annexe 1).

*Matériel*  
*Et*  
*Méthodes*

Notre projet de fin d'étude concerne des jeunes patientes atteintes de cancer du sein non métastatique, traitées par chimiothérapie occasionnant chez elles une ménopause impactant leur qualité de vie.

Notre travail est mené au service d'oncologie médicale du Centre de Pierre et Marie Curie (CPMC), et consiste en une étude prospective analytique visant à évaluer l'impact de la ménopause chimio-induite sur la qualité de vie. Cependant, l'étude n'a pas été finalisée jusqu'au bout et le dosage de l'AMH n'a pas été réalisé vu les conditions sanitaires de la pandémie. La technique de dosage de cette hormone sera détaillée théoriquement dans ce manuscrit.

### **I. Matériel**

#### **II.1. Matériel biologique**

##### **a- Population d'étude**

Les patientes incluses dans cette étude, au total 57, ont été recruté entre le premier Février et le 31 Mars 2020, au niveau de la consultation d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie.

##### **Critères d'inclusion**

- Age  $\geq 18$  ans et  $< 50$ ans.
- cancer du sein non métastatique.
- en activité génitale au moment du diagnostic du cancer du sein.
- traitement reçu :(chimiothérapie adjuvante, .hormonothérapie, thérapie ciblée).
- taux AMH initial normal.
- aménorrhée post chimiothérapie.

Au total 57 patientes incluses.

##### **Critères de non inclusion**

- Age  $\geq 50$  ans.
- Ménopause.
- Taux AMH basse.
- Cancer du sein métastatique.



## **b- Recueil des données**

Les données cliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patientes :

- Nom de la patiente.
- Numéro du dossier.
- L'âge de la patiente.
- Classification TNM.
- Type histologique.
- Classification anapath.
- Immunohistochimie.
- Classification moléculaire.

## **II.2. Matériel non biologique**

- Technique ELISA pour le dosage d'AMH.
- Logiciel SPSS version 22 pour l'analyse statistique des données.
- les questionnaires QLQ-BR23 et le QLQ-C30.

## **III. Méthodes**

### **III.1. Introduction et objectifs du testing AMH**

L'AMH est dosable dans le sang par **technique ELISA** par des anticorps monoclonaux permettant des performances de sensibilité adaptées au suivi de l'évolution de réserve ovarienne depuis la naissance jusqu'à la ménopause.

Une bonne corrélation est observée entre le dosage d'AMH dans le sang périphérique et le compte folliculaire évalué par imagerie trans-vaginale aux ultrasons et l'âge (**Anderrson et al., 2015**).

### **III.2. Principe de la technique**

#### **a- Dosage d'AMH**

Le dosage d'AMH a montré son utilité dans différents domaines chez la femme, C'est un indicateur de la décroissance naturelle de la réserve ovarienne et donc des risques inhérents d'hypofertilité, il est indiqué pour aider les femmes à gérer leurs projets de grossesse.

Dans un contexte de procréation médicalement assistée, le dosage d'AMH contribue à sélectionner la meilleure stratégie pour la patiente, en optimisant notamment l'étape de stimulation contrôlée des ovaires tout en évitant le risque d'hyperstimulation.

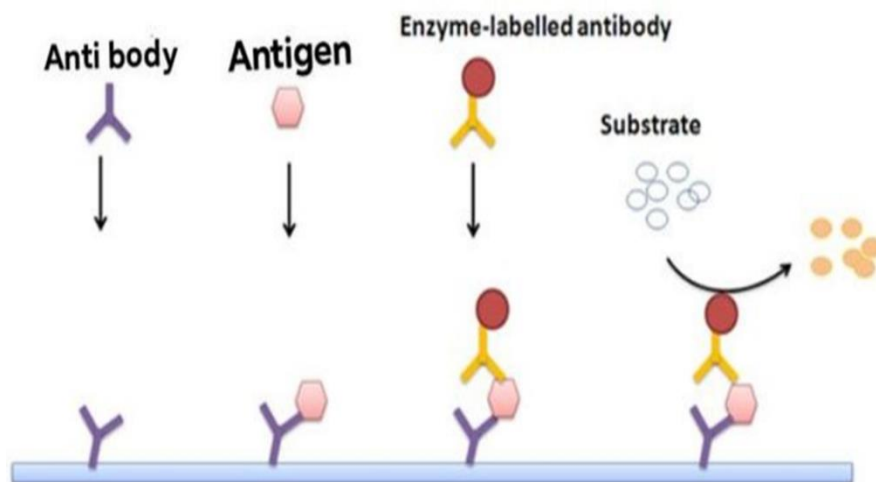
Le dosage d'AMH permet aussi de suivre l'évolution de la réserve ovarienne chez les jeunes filles ou femmes ayant reçu un traitement gonado- toxique en cas de cancer.

### III.3. La technique Elisa sandwich

Le principe du dosage associe la méthode Immuno- enzymatique sandwich en une étape de détection finale en fluorescence (ELFA).

- utilisation d'un premier anticorps spécifique à la protéine recherchée.
- un deuxième anticorps spécifique couplé à une enzyme est fixé sur la protéine d'intérêt.
- révélation par l'ajout d'un substrat qui se colore.

Ce test est rapide facile à pratiquer au sein d'un laboratoire spécialisé (**Figure 6**).



**Figure 6** : schéma représente Elisa sandwich.

Cette technique est un test quantitatif automatisé, utilisant des anticorps monoclonaux reconnaissant des épitopes de la molécule d'AMH dans le sérum ou le plasma humain par technique ELFA.

Pour la technique du dosage d'AMH :

- Prélèvement du sang des patientes dans des tubes EDTA.
- Centrifugation d'une durée de 15 min à 300g.
- Prendre 200ul du sérum et le mets dans le 1<sup>er</sup> puis de la cassette d'instrument VIDAS.

Pour l'instrument VIDAS contient :

#### a- Le cône

Est sensibilisé au moment de fabrication par des immunoglobulines monoclonales de souris anti-AMH chaque cône est identifié par le code « AMH » utiliser uniquement le nombre de cônes nécessaire et laisser les cônes inutilisés dans leurs sachets.

Refermer complètement le sachet après ouverture. Le cône sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Es autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche

**b- La cartouche (la cassette)**

La cartouche est composée de 10 puits recouverts d'une feuille d'aluminium scellée et étiquetée.

l'étiquette comporte un code à barres reprenant principalement le code du test ,le numéro de lot et la date de péremption du coffret .le premier puits comporte une partie prédécoupée pour faciliter l'introduction de l'échantillon .le dernier puits est une cuvette permettant la lecture en fluorimétrie. Les différents réactifs nécessaires à l'analyse sont contenus dans les puits intermédiaires.

Les étapes réactionnelles sont réalisées automatiquement dans l'instrument.

Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant l'anticorps antimüllérien marqué à la phosphatase alcaline (conjugué).

Le mélange échantillon /conjugué est aspiré puis refoulé plusieurs fois par le cône.

Cette opération permet à l'hormone antimüllérienne de se lier d'une part aux immunoglobulines fixées sur le cône et d'autre part, au conjugué formant ainsi un sandwich.

Des étapes de lavage éliminent les composants non fixées.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de se substrat, à la fin du test, les résultats sont calculées automatiquement par l'instrument.

L'AMH est compris entre (0.77-14.5) mg/ml

Le taux normal de l'AMH est entre (2.5 et 6) mg/ml.

**IV. Estimation de la qualité de vie**

La mesure de la qualité de vie est estimée par des questionnaires QLQ C-30 et le QLQ BR23.

**Calcul des scores :** les scores des deux questionnaires sont calculés séparément et sont obtenus en calculant la moyenne des items.

Les scores bruts vont de 1 à 4 sauf la dimension (d'état de santé globale) dont les scores varient de 1 à 7. Les 30 questions du QLQ-C30 sont regroupées en trois échelles et les 23 questions du QLQ-BR23 en deux échelles.

Chacune de ses échelles est composées de plusieurs sous-échelles : de 1 à 7 (**Tableau III**).

**Tableau III** : scoring de QLQ-C-30 et QLQ-BR-23

QLQ-C30		QLQ-C30-BR23	
	N° question		N° Question
• La qualité de vie globale	29,30	• L'échelle fonctionnelle	9-12
• L'échelle fonctionnelle.		Image de soi	14,15
Le fonctionnement physique		L'activité sexuelle	16
Le Rôle fonctionnel.	1-5	La vie sexuelle	13
Le fonctionnement émotionnel.	6, 7	La perception de leur future	
Le fonctionnement cognitif	21-24	• L'échelle des symptômes	1-4, 6,7 ;
Le fonctionnement social	20, 25	Les effets systématiques des traitements	8
• L'échelle des symptômes		Les symptômes du cancer du sein	20-23
Fatigue	26, 27	Les séquelles au niveau du membre supérieur	17, 18,19
Nausée et vomissements	10,12,18	La perte de cheveux	5
Douleur	14,15		
Dyspnée	9,19		
Insomnie	8		
Perte d'appétit	11		
Constipation	13		
Diarrhée	16		
	17		
Difficultés financières	28		

- **Pour chaque réponse individuelle**

Un score brut (Raw-Score ou RS) est tout d'abord calculé pour chaque sous-échelle.

Ce score correspond au résultat de chaque question, divisé par le nombre de questions dans la sous-échelle :

$$\square \quad \text{RS} = (Q1+Q2+\dots+Qn)/n$$

**N** : c'est le nombre de questions dans la sous échelle.

**Q1, Q2... : résultat de chaque question**

Puis, en appliquant une équation, RS est normalisé.

On obtient donc le score de chaque sous échelle :

$$\square \quad \text{Pour la qualité de vie et l'échelle des symptômes : score} = \{(RS-1/\text{range}) \times 100$$

$$\square \quad \text{Pour l'échelle fonctionnelle : Score} = \{(RS-1/\text{range}) \times 100$$

«Range» correspond à la différence entre la valeur minimale et la valeur maximale possibles pour chaque réponse. Il est de 6 **pour l'échelle de qualité de vie** et de 3 pour les échelles fonctionnelles et de symptômes.

- Puis la moyenne de chaque sous-échelle est déterminée.

Pour finir, la moyenne de chaque échelle est calculé afin d'être comparée par la suit. Chaque échelle correspond à un score sur 100.

- Les sous échelles «vie sexuelle» (question 16) et «perte de cheveux» (question 5) ne doivent pas être inclus dans les calculs si la patientes a répondu «pas du tout» à la question 15 et 4.

Les scores des sous-échelles sont donc calculés séparément. Par conséquent, il n'y a pas de score global pour questionnaire QLQ-C30.

- Un haut score de **l'échelle de qualité de vie** représente un haut niveau de qualité de vie

- Un haut score de **l'échelle fonctionnelle** correspond à un haut niveau de santé fonctionnelle
- Un haut score de **l'échelle des symptômes** correspond à un haut niveau de symptomatologie

**Par exemple**, une évolution favorable de la qualité de vie est notable si constate :

- Une augmentation des moyennes des échelles état fonctionnel et qualité de vie
- Une diminution de la moyenne de l'échelle des symptômes

## **V. Analyse statistiques**

Nous avons utilisé le logiciel SPSS version 22 pour le calcul des fréquences, moyennes, médiane ect....et pour configurer les diagrammes et les histogrammes.

# *Résultats*

Notre étude s'est portée sur des jeunes patientes atteintes de cancer du sein non métastatique en activité génitale au moment du diagnostic de leur maladie ayant reçu une chimiothérapie. Le but de notre travail est de démontrer la gonadotoxicité secondaire à la chimiothérapie qui se manifeste par un effondrement du taux d'AMH et par l'installation d'une ménopause.

Nous avons consulté les dossiers des patientes incluses dans notre étude et nous avons recueilli les différents paramètres cliniques biologiques et anatomopathologiques.

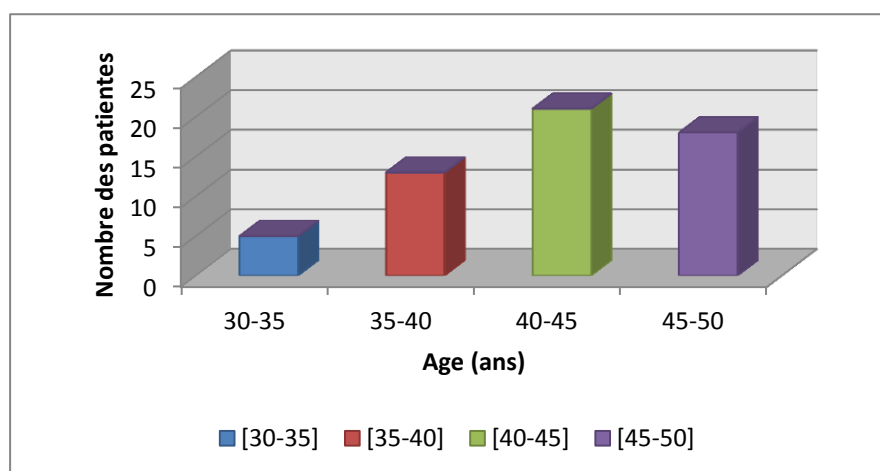
## I. Caractéristiques générale de la population

### I.1. Répartition des patientes selon l'âge

Dans notre population d'étude l'âge des patientes variaient entre 30 et 49 ans avec un âge moyen de 42,60 ans et une médiane de 43 ans comme mentionné ci-dessous : (**Tableau IV**) (**Figure : 7**). La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 40 et 45 ans avec un effectif de 20 patientes.

**Tableau IV** : La moyenne et la médiane de l'âge des patientes.

L'âge	Effectifs n= 57
Moyenne	42,60
Médiane	43,00



**Figure 7** : Graphique à barre représente les tranches d'âge des atteintes d'un cancer du sein



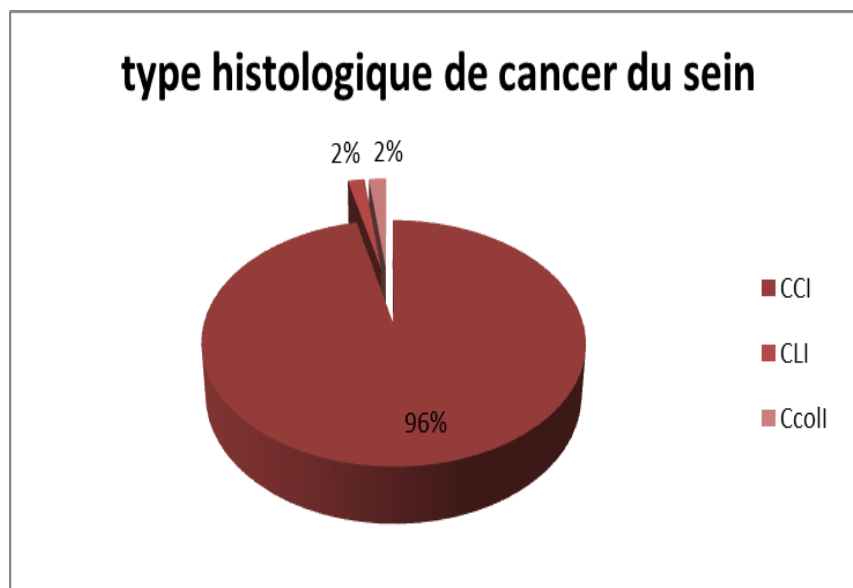
### I.2. Type histologique du cancer du sein

Le type histologique dominant est le carcinome canalaire infiltrant retrouvé chez 55 patientes soit 96%.

Les autres types histologiques sont minoritaires avec 2% pour le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) et 2% pour le carcinome colloïde infiltrants soit 1 patiente pour chaque type (**Figure : 8 ; Tableau : V**).

**Tableau V** : représente le type histologique du cancer :

Type histo du cancer	Fréquence	Pourcentage (%)
CLI	1	2
C col I	1	2
CCI	55	96
Total	57	100



**Figure 8** : Diagramme circulaire représente le type histologique du cancer du sein .

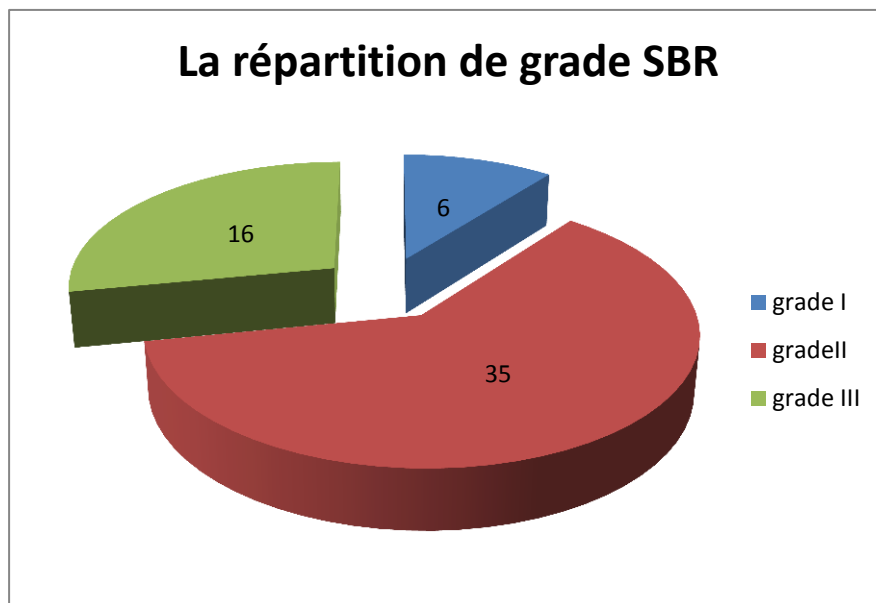
### I.3. Répartition selon le grade

La répartition des cas selon le grade a révélée l'existence des différents grades où nous avons constaté que Le grade II SBR est retrouvé chez 35 patientes (61,4%).

Le grade III a été retrouvé chez 16 patientes (28,1%) le grade I SBR est observé chez 6 patientes (10.5%) (**Figure :9 ; Tableau :VI**).

**Tableau VI :** représente le grade histologique du cancer

Le grade SBR	Fréquence	Pourcentage (%)
Grade I	6	10,5
Grade II	35	61,4
Grade III	16	28,1
Total	57	100



**Figure 9:** Diagramme circulaire représenatant le grade SBR.

#### **I.4. Le nombre des ganglions**

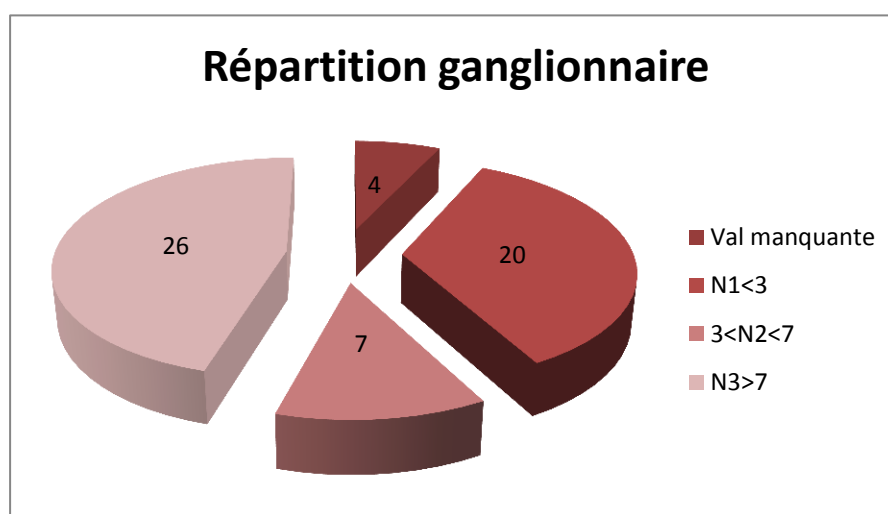
Le principale caractère pris en compte pour prédire l’agressivité et l’évolution d’un cancer est l’atteinte ganglionnaire locorégionale et constitue le mode métastatique le plus fréquent.

Les valeurs du statut ganglionnaire ont été cités chez 53 patientes, la valeur était manquante chez 4 patientes.

20 patientes présentaient un nombre inférieure à 3 ganglions (35,1%) , 7 patientes présentaient une atteinte ganglionnaire entre 3 et 7 ganglions(12,3%); et avec une pourcentage de 45,6% pour les patientes présentant un atteinte ganglionnaire superieur de 7 ganglions (26 cas).. (**Figure :10 ;Tableau : VII**)

**Tableau VII** : représente le nombre de ganglion .

Nombre de ganglion	Effectifs	Pourcentage (%)
Valeur manquante	4	7
N1<3	20	35,1
3<N2<7	7	12,3
N3>7	26	45,6
<b>Totale</b>	<b>57</b>	<b>100</b>



**Figure10** : Répartition ganglionnaire des patientes.

### I.5. Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux (RP, RE) étaient exprimés chez 44 patientes (77,2%) et non exprimés chez 13 patientes (22,8%) (**Tableau VIII**).

**Tableau VIII** : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.

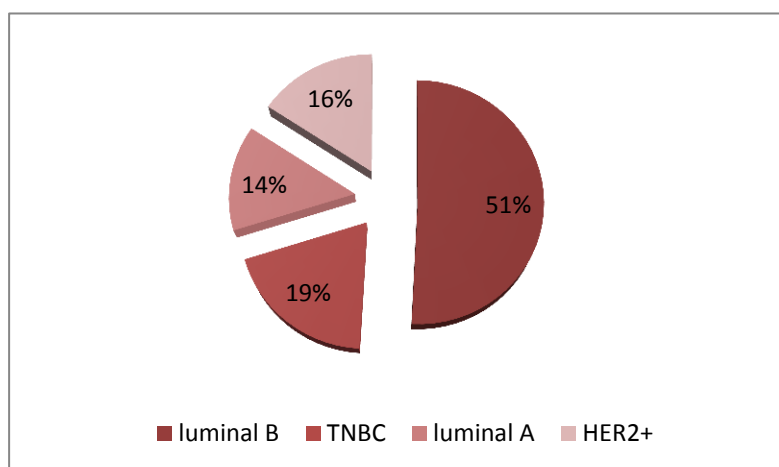
Récepteur hormonaux	Effectifs	Pourcentage
Rh+	44	77,2
Rh-	13	22,8
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

### I.6. La classification moléculaire

La répartition des tumeurs selon la classification moléculaire dans notre série d'étude montre que le profil Luminal B est le plus fréquent, il est retrouvé chez 29 patientes soit 51%. Le profil Luminal A était retrouvé chez 14% (8 patientes) et le profil TNBc concernait 19% (11 patientes) et le profil HER2+ était trouvé chez 16% (9 patientes) (**Figure 11 ; Tableau IX**).

**Tableau IX:** représente la classification moléculaire des patientes de l'étude.

Classification moléculaire	Effectifs	Pourcentage (%)
TNBc	11	19
Luminal A	8	14
Luminal B	29	51
HER2 +	9	16
Totale	57	100.0



**Figure 11 :** Diagramme circulaire représente la classification moléculaire des patientes de l'étude.

Nous avons inclus dans notre étude des patientes jeunes non ménopausée présentant un cancer du sein non métastatique opérée et ayant bénéficié d'un traitement par chimiothérapie adjuvante avec ou sans hormonothérapie et/ou thérapie ciblées et qui avaient initialement un taux AMH normal et qui avaient développé par la suite une aménorrhée post chimiothérapie.

Le but de notre travail consistait à vérifier la gonadotoxicité et apprécier la corrélation de celle-ci avec les variations de l'AMH ; qui devait nous renseigner sur l'état de la réserve ovarienne et confirmer le diagnostic de ménopause chimio-induite.

Nous avons pris contact avec le responsable du laboratoire d'hormonologie du CPMC où nous avons eu un accord au préalable pour effectuer notre stage et réaliser le dosage AMH pour les patientes de notre étude.

Malheureusement, vu la situation de la pandémie COVID-19 qui a affecté l'Algérie, notre stage a été interrompu.

La société algérienne d'oncologie médicale face à cette crise a mis à jour des recommandations pour la gestion des patients cancéreux : les patientes dont l'état est stable ont été mises en fenêtre thérapeutique et leurs rendez-vous décalés au mois d'Octobre sauf si urgence ; et des mesures sanitaires ont été prises

Une télé consultation a été instaurée pour les patients stables afin d'éviter leurs contaminations par le virus SARS-COV2.

Et par conséquent nous avons perdu tout contact avec les patientes de l'étude.

Cependant durant notre stage pratique nous avons pu assister au déroulement de la technique ELISA et nous avons pu proposer les questionnaires pour certaine patiente au service d'oncologie médicale et on a contacté les autres par téléphone.

Au final nous avons récolté 57 questionnaires (la totalité de nos patientes ont répondu aux deux questionnaires QLQ C-30, QLQ BR-23).

Et par rapport au dosage d'AMH nous n'avons pas pu terminer notre stage, par conséquent nous n'avons pas des résultats.

## II. hypothèses sur le dosage AMH

Les facteurs qui semblent prédire la ménopause sont de façon évidente l'âge mais également le taux d'AMH.

- Valeur de L'AMH est incluse entre :
  - 0,7-52 pmol /L pour les femmes âgées entre 20-44 ans.
  - 0,3-14.7 pmol/L pour les femmes âgées entre 45-50 ans.
  - Indélectable en femme ménopausée.

C'est d'ailleurs ce qu'ont montré d'autres études telle que celle d'**Andreson**, le taux d'AMH initial est plus élevée chez les patientes non (MCI), après chimiothérapie le taux d'AMH diminue pour la majorité des patientes (**Anderson et al., 2017**).

**Tableau X :** taux d'AMH chez les patientes avant et après chimiothérapie selon l'étude de Passildas 2018 :

Pré- traitements	Post-traitement
13,5pmol/l	0,1pmol/l
3,93pmol/l	0,1pmol/l

**Tableau XI :** Taux d'AMH selon l'étude de Trapp 2017

Avant chimiothérapie	Après chimiothérapie
1,37 ng / ml	0,21ng/ml
3,9 ng/ml	0,1 ng/ml
1,76 ng/ml	0,1 ng/ml

Dans le cas des études évaluant la MCI, il s'avère que l'AMH et un facteur plus fiable que FSH et l'Œstradiol pour prédire le statut ménopausique, c'est également le cas de notre étude et donc l'AMH est un marqueur prédictif de la MCI.

### **II.1. Le score de qualité de vie des patientes**

Le score des différentes échelles est compris entre 0 et 100.

Nous avons comptabilisé un score de l'état de santé globale de qualité de vie avec une moyenne totale de 56,34 et une médiane totale de 66 (**Figure 13 ; Tableau XII**).

Pour le score de l'échelle fonctionnelle proche le résultat obtenu est :

Une moyenne de 45,75 pour le QLQ-C30 et 49,71 pour QLQ-BR23 (**Tableau XII- XIII ; Figure 14-15**).

En revanche pour le score symptomatique nous avons obtenu :

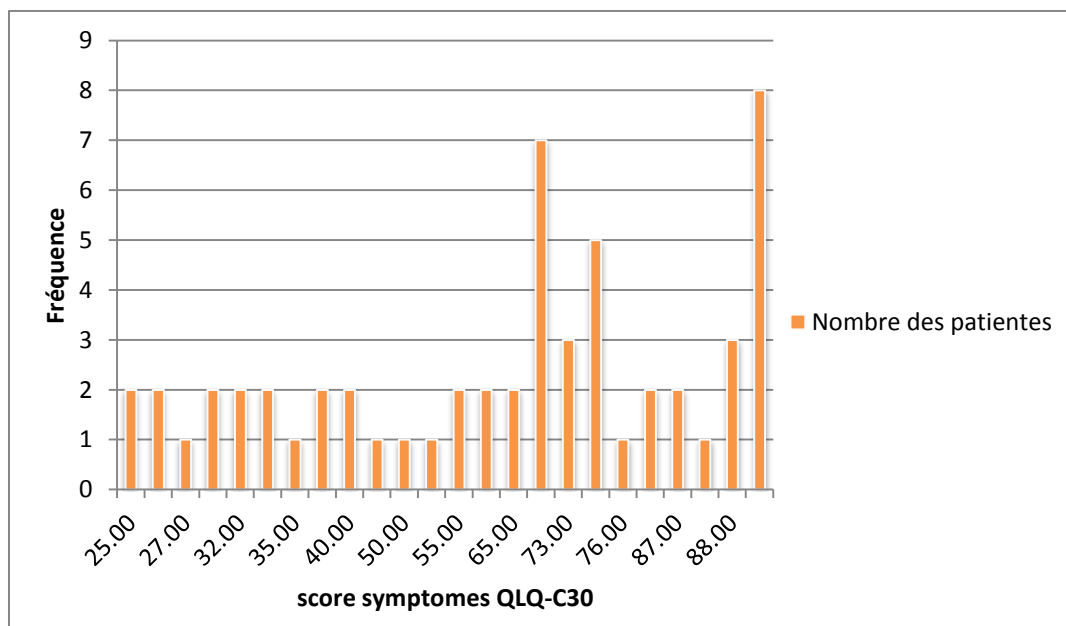
Une moyenne de 64 pour le QLQ-C30 et une moyenne de 62 pour le questionnaire QLQ-BR23 (**Tableaux XII -XIII ; Figures 12-16**).

**Tableau XII** : Résultat du questionnaire QLQ-C30

QLQ-C30	Score de symptômes	Score état de santé globale	Score fonctionnelle
Effectif	57	57	57
Moyenne	63,7	56,34	45,75
Médiane	66,6	66,00	42,00

**Tableau XIII** : Résultat du questionnaire QLQ-BR23

QLQ BR 23	Score de symptômes	Score fonctionnelle
Effectif	57	57
Moyenne	61.60	49.71
Médiane	62.00	50.00



**Figure 12** : présentation de score symptomes QLQ-C30

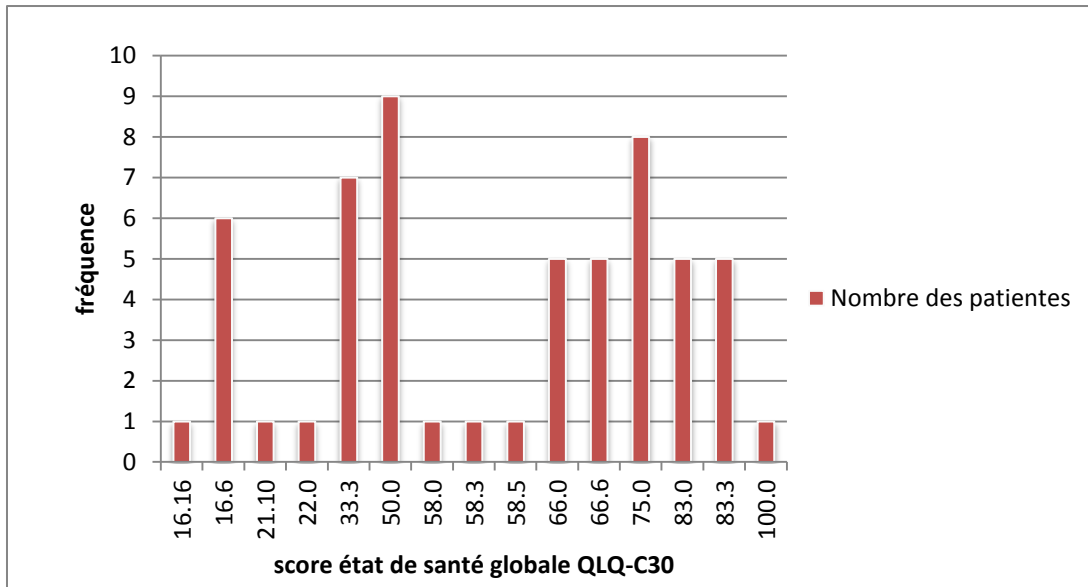


Figure 13 : présentation de score état de santé globale QLQ-C30

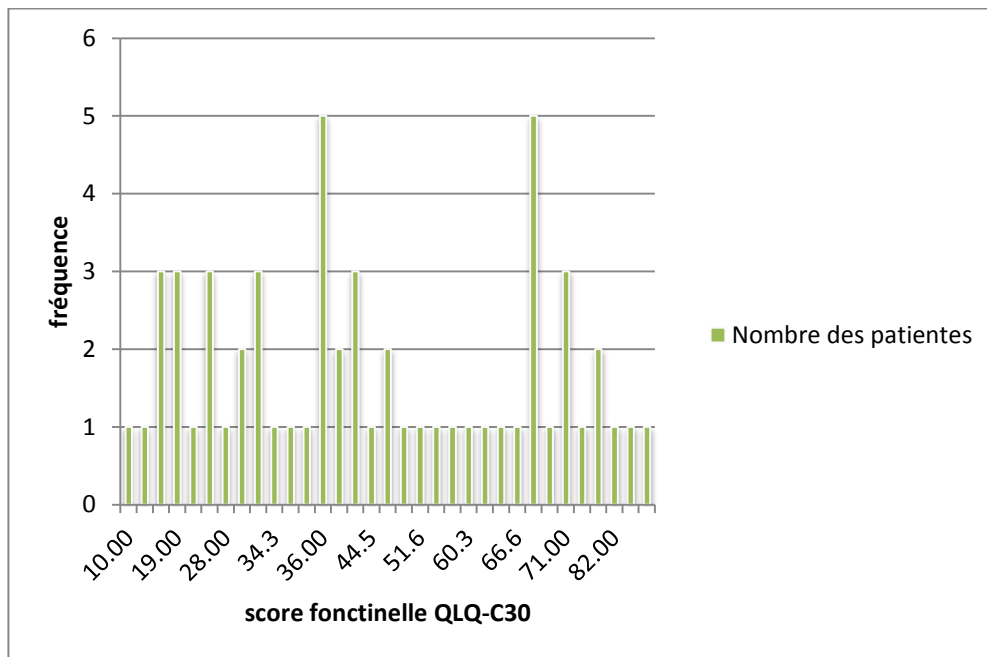


Figure14 : présentation de score fonctionnelle QLQ-C30



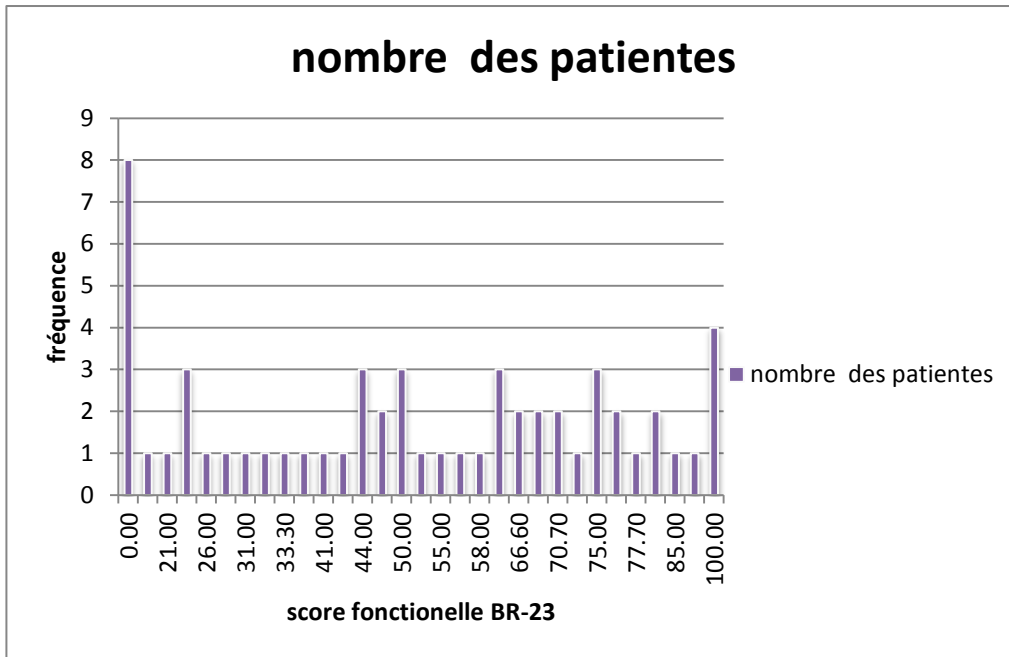


Figure 15 : présentation de score fonctionelle QLQ-BR23.

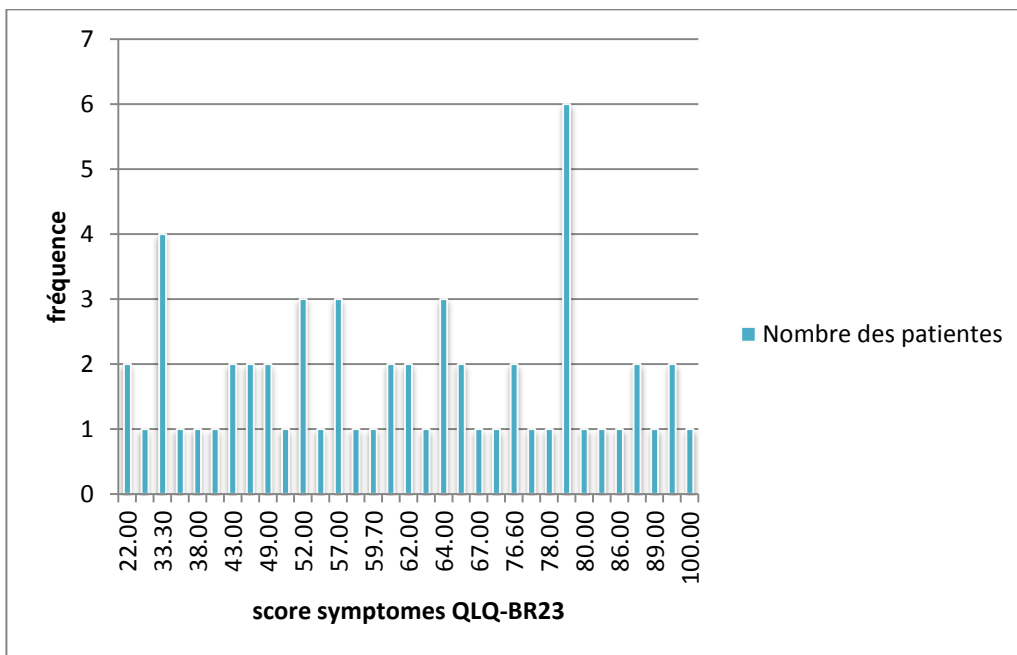


Figure 16 : présentation de score symptômes QLQ-BR23.

# *Discussion*

L'objectif principal de notre travail est d'étudier l'impact de la ménopause chimio-induite chez les jeunes patientes atteintes de cancer du sein et de démontrer la gonadotoxicité et l'impact de la ménopause sur la qualité de vie des patientes.

Dans notre série la moyenne d'âge des patientes est environ 42,6 ans et une médiane de 43 ans ce qui est similaire aux résultats de **Passildas et al., 2018** incluant 58 patientes avec un âge moyen de 42,5 ans.

Nous avons aussi trouvé que la tranches d'âge la plus touchée dans notre série d'étude était de 40-45 ans ce qui concorde avec les données de la littérature et aux travaux effectués en 2017 par **Giacchetti et al., 2017**.

Dans notre étude le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) retrouvée chez 55 patientes, ce résultat est similaire à celui de **Passildas et al., 2018** avec 77,6% des cas. Le grade SBR II est le grade dominant dans la majorité des études de la littérature.

Dans notre étude le grade SBR II est retrouvé chez 61,4% des patientes suivi par le grade III retrouvé chez 28,1 % des patientes, ce résultat est similaire à celui de l'étude de **Passildas et al., 2018** (grade II/III 98%).

L'infiltration ganglionnaire est retrouvée chez la totalité des patientes, ce qui nous renseigne sur le caractère agressif du cancer chez les patientes de notre étude, et ceci es en accord avec les résultats de **Trapp et al., 2017** et de **Passildas et al.,2018** avec un statut ganglionnaire  $N>7$ .

L'expression des RH (RP et RE) joue un rôle capital dans le choix du traitement (facteur pronostic). La détermination de la valeur de ces récepteurs joue un rôle dans la réponse à l'hormonothérapie (facteur prédictif).

Le cancer du sein chez les jeunes femmes à tendance à exprimer les récepteurs hormonaux. Dans notre étude 77, 2% des patientes exprimaient les récepteurs hormonaux.

Nos résultats concordent avec ceux des travaux de **Passildas et al., 2018** avec 64,5% et aussi avec ceux de **Giacchetti et al.,2017** (63,8%).

Concernant la classification moléculaire, le profil luminal B est majoritaire chez 51% de nos patientes,

Ces résultats semblent être différentes de ceux retrouvée dans l'étude de **Passildas et al., 2018** et de l'étude de **Trapp et al., 2017** qui ont trouvé que le profil HER2+ et le plus fréquents avec un pourcentage de 50% et 49% respectivement.

Selon l'hypothèse de **Passildas et al., 2018** ils ont montré que les taux de l'AMH sérique globaux ont diminué après la chimiothérapie (effet cytotoxique de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne) (**Anderson et al., 2006**) (**Wenners et al., 2016**).

Le faible taux d'AMH avant traitement est lié à une aménorrhée à long terme (**Henry et al., 2014**). En revanche le taux après chimiothérapie était principalement sous la détection pour les femmes non-MCI. D'autre étude antérieure montre que le taux d'AMH à la fin de la chimiothérapie est à son niveau le plus bas et chez nombreux patientes à un niveau indétectable (**Anderson et al., 2017 ; Dezellus et al., 2017**) ce qui cohérent avec les données de Passildas.

Il y a une forte corrélation entre l'âge et niveau initiale d'AMH a été mise en évidence ce qui est en corrélation avec le niveau élevé d'AMH dans les patientes non-MCI comment le montre Anderson et al, Henry et al car la plus forte diminution de taux d'AMH a était trouvé chez les patientes les plus jeunes.

Les patientes ménopausées (MCI) ont tendances à avoir un score plus faible pour les deux questionnaires (QLQ-C30, QLQ-BR23).

Dans notre étude pour le questionnaire QLQ-C30 nous avons enregistré un score de l'état de santé globale de qualité de vie avec une moyenne de 56,34% et un score fonctionnel de 45.75% ce qui représente un niveau loin de la parfaite capacité et une mauvaise qualité de vie, pour l'échelle de symptômes nous avons enregistré 63,7% ce qui est plus proches a 100 et donc un niveau très élevé de symptomologie

Pour le questionnaire QLQ –BR23 nous avons trouvé un score fonctionnel de 49,71% et 63,6% pour le score de symptômes ce qui témoigne à une qualité de vie diminué, ces résultats sont cohérents avec l'étude de **Jahannmohan, 2019** et **Passildas et al., 2018** qui ont prouvé qu'après une chimiothérapie les patientes ont un score plus faible pour les questionnaires et ils trouvent une différence significative entre les patientes MCI et non MCI et une qualité de vie diminué.

Nous résultats sont cohérentes avec d'autres études d'**Anderson et al., 2012** et les travaux de **Wenners et al., 2017** qui ont démontré l'effet négatif de la ménopause chimio-induite (MCI) sur la qualité de vie des patientes et qu'elle est significativement altérée peu de temps après chimiothérapie.

A ce stade de cette étude ils ont constaté que le questionnaire QLQ-BR23 traite des problèmes spécifiques du cancer du sein tels que l'image corporelle et la sexualité alors que QLQ-C30 est plus général. Le QLQ-BR23 semblait plus précis et plus adéquat pour évaluer la qualité de vie des patients en particulier dans notre étude.

Notre étude réalisée sur le cancer du sein non métastatique chez les jeunes femmes et la première de son type en Algérie. Malgré les obstacles que nous avons rencontrés nous avons pu avoir un aperçu sur les caractéristiques cliniques de ce type de cancer et la qualité de vie de ces jeunes patientes.

# *Conclusion*

En conclusion, notre étude a pour objectif principal l'évaluation de l'impact de la ménopause chimio-induite sur la qualité de vie et apprécier la gonadotoxicité ; nous avons obtenu dans notre travail que :

- l'âge moyen dans notre population d'étude est de 42,5 ans.
- le type histologique le plus fréquents et le carcinome canalaire infiltrant.
- le grade SBR II retrouvé chez la majorité de nos patientes.
- la majorité de nos patientes expriment les récepteurs hormonaux ( RP, RE).
- le profil le plus dominant dans notre série et Luminal B.

Notre travail nous a permis aussi de constater que l'AMH initiale (pré-chimiothérapie) semble être un bon facteur prédictif de la MCI chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein. Si ces résultats sont confirmés lors de l'analyse finale et par d'autres essais, l'AMH pourrait nous être utile pour évaluer le statut ménopausique des patientes et leur proposer une prise en charge plus adéquate, concernant La qualité de vie (QdV) est devenu un élément non négligeable à prendre en compte dans la prise en charge des patientes.

Nos résultat ont tendance à montrer une altération de la qualité de vie à ce stade l'étude de la QdV est de plus en plus privilégiée et nous donne nombreux perspective de recherche et nous espérons d'avoir une meilleure compréhension de la MCI et son impact sur la qualité de vie et le rôle d'AMH dans la prédiction de la ménopause, en fonction de ces résultat , une autre étude pourra être mise en place avec un échantillon plus représentatif, et une période plus longue et d'étudie d'autre paramètres tel que FSH et le stade TNM ,mais aussi les paramètres génétique tel que la BRCA,P53 ,PTEN .

**Aaronson, N., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. D., Duez, N., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., and de Haes, J.C. 1993.** The European-Organization-For-Research-And-Treatment-Of-Cancer QLQ-C30 - A Quality-Of-Life Instrument for Use in International Clinical-Trials in Oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* 85: 365–76.  
doi:10.1093/jnci/85.5.365.

**Ahmed, H.G., Ali, A.S., Almobarak, A.O.,** Frequency of breast cancer among Sudanese patients with breast palpable lumps, *Indian J. Cancer* 47 (1) (2010) 23–47,  
<http://dx.doi.org/10.4103/0019-509x.58854>.

**Ajura, A.J., Sumairi, I., Lau SH.,** L'utilisation de l'immunohistochimie dans un laboratoire de pathologie buccale, *Malais. J Pathol* 2007; 29: 101-5.

**Akdeniz, N., Akpolat, V., Kal, A., Erdemoglu, M., Kuyumcuoglu, U., Celik, Y.,** Risk factors for postmenopausal osteoporosis: anthropometric measurements, age, age at menopause and the time elapsed after menopause onset. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 125–9.

**Ali, A.M.G., Schmidt, M.K., Bolla, et al.,** Alcohol consumption and survival after a breast cancer diagnosis: a literature-based meta-analysis and collaborative analysis of data for 29,239 cases, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 23 (6) (2014) 934–945,  
<http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0901> (a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology).

**Almutlaq, B.A., Almuazzi, R.F., Almuhayfir, A.A., Alfouzan, A.M., Alshammari, B.T., AlAnzi, H.S., Ahmed, H.G., 2017.** Breast cancer in Saudi Arabia and its possible risk factors. *Journal of Cancer Policy* 12, 83–89. <http://doi.org-10.1016/j.jcipo.2017.03.004>.

**Alokail, M.S., Al-Daghri, N. A., Abdulkareem, et al.,** Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related neoplasia risk? *BMC Cancer* 13 (54) (2013), <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-13-54>.

**Anders, C.K., Fan, C., Parker, J.S., Carey LA, Blackwell KL, Klauber- De-More N et al (2011)** Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol* 29:e18–e20.



**Anderson, R.A., Mansi, J., Coleman, R.E., Adamson, D.J.A., and Leonard, R.C.F. 2017.** The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur. J. Cancer* 87(Supplement C): 58–64. doi:10.1016/j.ejca.2017.10.001.

**Anderson, R.A., Themmen, A.P.N., Qahtani, A.A., Groome, N.P., Cameron, D.A.,** Les effets de chimiothérapie et suppression à long terme des gonadotrophines dans la réserve ovarienne femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein. *Hum Reprod* . 2006; 21 (10): 2583-2592. doi: 10.1093 / humrep / del201

**ANAES. 1998.** Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Acta Endosc.* 28(2): 151–155. doi:10.1007/BF03019434.

**Association of Breast Surgery at Baso. 2009.** Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 35 Suppl 1: 1–22. doi:10.1016/j.ejso.2009.01.008.

**Barbieri, R.L., 2014.** The Endocrinology of the Menstrual Cycle. In *Human Fertility: Methods and Protocols*. Edited by Z. Rosenwaks and P.M. Wassarman. Springer New York, New York, NY. pp. 145–169. doi:10.1007/978-1-4939-0659-8\_7.

**Bloom, J.R., Stewart, S.L., Johnston, M., and Banks, P. 1998.** Intrusiveness of illness and quality of life in young women with breast cancer. *Psychooncology*. 7(2): 89–100. doi:10.1002/(SICI)1099-1611(199803/04)7:2<89::AID-PON293>3.0.CO;2-E.

**Bray, Ren, F., Masuyer, J.S., Ferlay, E.J.,** Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008, *Int. J. Cancer* 132 (5) (2013) 1133–1145.

**Broeders, M., Moss, S., Nyström, L., Njor, S., Jonsson, H., Paap, E., Massat, N., Duffy, S., Lyng, E., and Paci, E. 2012.** The Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality in Europe: A Review of Observational Studies. *J. Med. Screen.* 19(1\_suppl): 14–25. doi:10.1258/jms.2012.012078.

**Brooks, J.D., John, E.M., Mellemkjaer, L., Lynch, C.F., Knight, J.A., Malone, K.E., et al.,** Body mass index, weight change, and risk of second primary breast cancer in the WECARE study: influence of estrogen receptor status of the first breast cancer, *Cancer Med.* (October (3)) (2016), <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.890>

**BRUCHON-SCHWEITZER M. (2002)**, « Psychologie de la santé, Modèles, concepts et méthodes », Paris, édition Dunod.

**Cauchi, J.P., Camilleri, L., Scerri, C.**, Environmental and lifestyle risk factors of breast cancer in Malta—a retrospective case-control study, *EPMA J.* 7 (20)(2016), <http://dx.doi.org/10.1186/s13167-016-0069-z.e>, Collection 2016.

**Chene, G., de Rochambeau, B., Le Bail-Carval, K., Beaufils, E., Chabert, P., Mellier, G., and Lamblin, G. 2016.** État des lieux de la salpingectomie prophylactique en France. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 44(7): 377–384. doi:10.1016/j.gyobfe.2016.05.003.

**Chevallier, B., Roche, H., Olivier, J.P., Chollet, P., and Hurteloup, P. 1993.** Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am. J. Clin. Oncol.* 16(3): 223–228.

**Cherel, P.** expression en imagerie des cancers du sein **Mammographie, échographie, IRM. Chapitre 14. 197-256.** Imagerie du sein © 2012 Elsevier Masson SAS.

**Chollet, P., Abrial, C., Durando, X., Thivat, E., Tacca, O., Mouret-Reynier, M.-A., Leheurteur, M., Kwiatkowski, F., Dauplat, J., Penault-Llorca, F., and Penault-Llorca, F. 2008.** A new prognostic classification after primary chemotherapy for breast cancer: residual disease in breast and nodes (RDBN). *Cancer J. Sudbury Mass* 14(2): 128–132. doi:10.1097/PPO.0b013e31816bdea2.

**Couturaudet, B., Fitoussi, A.**, Chirurgie du cancer du sein et reconstruction mammaire, 2e édition. Chapitre 1, Anatomie 1-10. 2017, Elsevier Masson.

**Dall, G., Risbridger, G., Britt, K.**, Mammary stem cells and parity-induced breast cancer protection – new insights, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (February (22)) (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.018>, pii:S0960-0760(16)30029-2.

**Delozier, T., Julien, J.P., Juret, P., Veyret, C., Couëtte, J.E., Graic, Y., Ollivier, J.M., and de Ranieri, E. 1986.** Adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer: preliminary results of a randomized trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 7(2): 105–109.

**Dennerstein, L., Dudley, E.C., Hopper, J.L., Guthrie, J.R., and Burger, H.G. 2000.** A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* 96(3): 351–358.

**Dezellus A, Barriere P, Campone M, et al.** Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2017; 79(Supplement C):72-80. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.035

**Dixon, J.M., Anderson, T.J., Page, D.L., Lee, D., Duffy, L.W.** Infiltrating lobular carcinoma. *Histopathology* 1982; 6:149–61. Randomized trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 7(2): 105–109.

**Driancourt Ma, Thatcher Ww, Terqui M, Andrieu D.** Dynamics of ovarian follicular development in cattle during the œstrous cycle, early pregnancy and in response to PMSG. *Domest. Anim. Endocrinol.* 1991, 8: 209-221.

**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 1988.** Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N. Engl. J. Med.* 319(26): 1681–1692. Doi: 10.1056/NEJM198812293192601.

**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 2011.** Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378(9793): 771–784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.

**EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale, P., Taylor, C., Correa, C., Cutter, D., Duane, F., Ewertz, M., Gray, R., Mannu, G., Peto, R., Whelan, T., Wang, Y., Wang, Z., and Darby, S. 2014.** Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: metaanalysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* 383(9935): 2127–2135. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8.

**Elaine, N., Marieb.** Anatomie et physiologie humaines. Éditions du nouveau pédagogique 1992.

**Ellis, I.O., Galea, M., Broughton, N., Locker, A., Blamey, R.W., and Elston, C.W. 1992.** Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 20(6): 479–489. doi:10.1111/j.1365-2559.1992.tb01032.x.

**Elkum,N., Al-Tweigeri,T., Ajarim,D., Al-Zahrani,A., Amer,S.M.B., Aboussekhra,A.** Obesity is a significant risk factor for breast cancer in Arab women, *BMC Cancer* 14 (2014) 788, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-14-788>.

**Elston, C.W., and Ellis, I.O. 1991.** Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19(5): 403–410.

**Fahlén,M.,Zhang,H.,Löfgren,L.,Masironi,B.,Schoultz,V.O.N.E.,Schoultz,V.O.N.B.O.,Sahlin,L.** Expression of estrogen receptors in relation to hormone levels and the Nottingham Prognostic Index, *Anticancer Res.* 36 (6) (2016)2839–2847.

**Feng, Spezia, Huang, Yuan, Zeng, Zhang, Ji, Liu, and Huang. 2018.** Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis - ScienceDirect. Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304218300680#bib74> [accessed 29 October 2018].

**Ferlay, J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., et al.** Incidence du cancer et profils de mortalité en Europe: estimations pour 40 pays en 2012. *European Journal of Cancer.* 2013; 49 (6): 1374-1403. doi: 10.1016 / j.ejca.2012.12.027.

**Fernandes,G.C.,Michelli,R.A.,Galvão, H.C.,Paula,A.E., Pereira,R.,Andrade,C.E.,et al.,** Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry, *Oncotarget* (October (12)) (2016), <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12610>.

**Ferlay,J.,Soerjomataram,I.,Ervik,M.,Dikshit,R.,Eser,S., Mathers,C.,Rebelo,M.,Parkin, D.M.,Forman,D., Bray,F.** GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet], International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2013 (Available from <http://globocan.iarc.fr>).

**Fondation ARC. 2018. Cancers du sein : le diagnostic |** Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Available from [/cancer/cancer-sein/diagnostic-cancer](http://www.fondationarc.org/fr/cancer/cancer-sein/diagnostic-cancer) [accessed 22 November 2018].

**Gajdos, C., Tartter, P.I., Bleiweiss, I.J., Bodian, C., Brower ST.** Cancer du sein de stade 0 à III chez les jeunes femmes 11 Pas d'intérêts concurrents déclarés. *Journal de l'American College of Surgeons* .2000; 190 (5): 523-529. doi: 10.1016 / S1072-7515 (00) 00257-X.

**Ganz, P.A., Greendale, G.A., Petersen, L., Kahn, B., and Bower, J.E. 2003.** Breast Cancer in Younger Women: Reproductive and Late Health Effects of Treatment. *J. Clin. Oncol.* 21(22): 4184–4193. doi:10.1200/JCO.2003.04.196.

**Gerdes, J., Lemke, H., Baisch, H., Wacker, H.H., Schwab, U., and Stein, H. 1984.** Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J. Immunol. Baltim.Md* 1950 133(4): 1710–1715.

**Giuliano, A.E., Connolly, J.L., Edge, S.B., Mittendorf, E.A., Rugo, H.S., Solin, L.J., Weaver, D.L., Winchester, D.J., and Hortobagyi, G.N. 2017.** Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA.Cancer J. Clin.* 67(4): 290–303. doi:10.3322/caac.21393.

**Giacchetti S., Hamy A., Delalogue S., Brain E., Berger F., Sigal-Zafrani B., Mathieu M., Bertheau P., Guinebretière J., Saghatchian M., Lerebours F., mazouni C., Tembo O., Espie M., Reyat F., Marty M. Asselain B et Pierga J., 2017.** Long-term outcome of the REMAGUS 02 trial, a multicenter randomised phase II trial in locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status. *European Journal of Cancer*, 75, p323-332.

**Globocan 2018**, the global cancer observatory .all rights reserved – May 2019.

**Gold, E.B., Bromberger, J., Crawford, S., et al.** Facteurs associés à l'âge au naturel ménopause dans un échantillon multiethnique de femmes de la quarantaine. *Am J Epidemiol* 2001;153 (9): 865–74.3.

**Goodwin, P.J., Ennis, M., Pritchard, K.I., Trudeau, M., and Hood, N. 1999.** Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 17(8): 2365–2370. doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2365.

**Gracia, C.R., Sammel, M.D., Freeman, E., Prewitt, M., Carlson, C., Ray, A., Vance, A., and Ginsberg, J.P. 2012.** Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil. Steril.* 97(1): 134-140.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.10.040.

**Hall, J.E.**, Neuroendocrine changes with reproductive aging in women. *SeminReprod Med* 2007;25(5):344–51.

**HamdiCherif, M et al., J Cancer Res Ther** 2015, 3(9):100-104 .

**Hanahan, D., and Weinberg, R.A. 2000.** The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1): 57–70.

**Hanahan, D., and Weinberg, R.A. 2011.** Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144(5): 646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.

**Han, W., Kim, S.W., Park, I.A, Kang,D.,Youn,Y.K.,et al** (2004) Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 4:82

**Hansen,K.R., Hodnett, G.M., Knowlton, N., Craig, L.B.** Corrélation des tests de réserve ovarienne avec nombre de follicules primordiaux déterminé histologiquement. *Fertilité et stérilité* .2011; 95 (1): 170-175.doi: 10.1016 / j.fertnstert.2010.04.006.

**Harlow,S.D.,Gass,M.,Hall,J.E., Lobo, R., Maki,P., Rebar,R.W., et al.,** Executive summary of the stages of reproductive aging workshop+ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 97 (2012) 1159–1168.

**Hehenkamp, W.J., Volkers, N.A., Broekmans, F.J., et al.** Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod* 2007;22:1996–2005.

**Henderson, J.A., and Ferguson, T.,2018.** Breast, Examination. In *StatPearlsStatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459179/> [accessed 2 November 2018].

**Hennequin, C., Barillot, I., Azria, D., Belkacémi, Y., Bollet, M., Chauvet, B., Cowen, D., Cutuli, B., Fourquet, A., Hannoun-Lévi, J.M., Leblanc, M., and Mahé, M.A. 2016.** [Radiotherapy of breast cancer]. *Cancer Radiother. J. Soc. FrancaiseRadiother. Oncol.* 20 Suppl: S139-146. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.025.

**Henry NL, Xia R, Schott AF, McConnell D, Banerjee M, Hayes DF.** Prediction of Postchemotherapy Ovarian Function Using Markers of Ovarian Reserve. *The Oncologist.* 2014;19(1):68-74. doi:10.1634/theoncologist.2013-0145.

**INCa. 2016.** Antécédents familiaux - Facteurs de risque | Institut National Du Cancer. Available from <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux> [accessed 10 June 2018].

**INCa. 2018.** INCA - Les cancers en France. Available from [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/) [accessed 7 January 2019].

**Institut National Du Cancer. (n.d.).** Anatomie du sein - Cancer du sein. Available from <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein> [accessed 7 January 2019].

**Institut National contre le Cancer,** Cancer du sein chez l'homme.

**Jahanmohan, J.P., n.d.** Les cancers du sein agressifs: conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif 177. Médecine humaine et pathologie .Université Clermont Auvergne,2019.

**Johnson,K.C., Miller,A.B.,Collishaw,N.E., Palmer, J.R.,Hammond, S.K.,Salmon, A.G., Cantor,K.P., Miller, M.D.,Boyd,N.F.,Millar,J., et al.,** Tob. Control 20 (1)(2011) e2, <http://dx.doi.org/10.1136/tc.2010.035931>.

**Karim,S.M.,Baeshen,W.,Neamatullah,S.N., Bin,B.,** Oral contraceptives,abortion and breast cancer risk: a case control study in Saudi Arabia, AsianPac. J. Cancer Prev. 16 (9) (2015) 3957–3960.

**Kelly, K.M., Dean, J., Comulada, W.S., and Lee, S.-J. 2010.** Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. Eur. Radiol. 20(3): 734–742. doi:10.1007/s00330-009-1588-y.

**Kim, H.J., Han, W., Yi, O.V., Shin, H.C., Ahn, S.K., Koh,B.S.,et al (2011)** Young age is associated with ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery and radiation therapy in patients with HER2-positive/ER-negative subtype. Breast Cancer Res Treat 130:499–505.

**Krag, D.N., Anderson, S.J., Julian, T.B., Brown, A.M., Harlow, S.P., Costantino, J.P., Ashikaga, T., Weaver, D.L., Mamounas, E.P., Jalovec, L.M., Frazier, T.G., Noyes, R.D., Robidoux, A., Scarth, H.M., and Wolmark, N. 2010.** Sentinel-lymph-node resection

compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with (Dixon, 1982) breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 11(10): 927–933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2.

**Kroman, N., Tutt, A., Jensen, M.B., et al.** Facteurs influençant l'effet de l'âge sur le pronostic du sein cancer: étude de population Commentaire: il reste encore beaucoup à apprendre sur les relations entre biologie tumorale, pronostic et résultats du traitement dans le cancer du sein précoce. *BMJ* .2000; 320 (7233): 474-479. doi: 10.1136 / bmj.320.7233.474

**Lal, S., McCart Reed, A.E., de Luca, X.M., and Simpson, P.T. 2017.** Molecular signatures in breast cancer. *Methods San Diego Calif* 131: 135–146. doi:10.1016/j.ymeth.2017.06.032.

**Lansac, J., et Ouldamer, L.** Gynécologie pour le praticien, cancer du sein. Chapitre 19, 276-300 © 2018, Elsevier Masson SAS.]

**Ledger, W.L.** Clinical utility of measurement of anti-mullerian hormone in reproductive endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5144–54.

**Lee, S.J., Schover, L.R., Partridge, A.H., Patrizio, P., Wallace, W.H., Hagerty, K., Beck, L.N., Brennan, L.V., Oktay, K., and American Society of Clinical Oncology. 2006.** American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 24(18): 2917–2931. doi:10.1200/JCO.2006.06.5888.

**Lee, H.B., Han, W., (2014)** .Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer* 17(4):301–307.

**Leidy, N.K., Revicki, D.A., and Genesté, B., 1999.** Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2(2): 113–127. doi:10.1046/j.1524-4733.1999.02210.

**Lew, J.Q., Freedman, N.D., Leitzmann, M.F., Brinton, L.A., Hoover, R.N., Hollenbeck, A.R., et al.,** Alcohol and risk of breast cancer by histologic type and hormone receptor status in postmenopausal women: the NIH-AARP Diet and Health Study, *Am. J. Epidemiol.* 170 (2009) 308–317



**Liebens, F., Carly, B., Pastijn, A., Fastrez, M., Vandromme, J.** Désir d'un enfant et cancer du sein. *Acta Chirurgica Belgica* .2008; 108 (1): 83-87. doi: 10.1080 / 00015458.2008.11680181

**Lisabeth, L., Beiser, A., Brown, D., Murabito, J., Kelly-Hayes, M., Wolf, P.,** Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke* 2009; 40: 1044–9.

**Livasy, C.A., Karaca, G., Nanda, R., Tretiakova, M.S., Olopade, O.I., Moore, D.T., and Perou, C.M. 2006.** Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 19(2): 264–271. doi:10.1038/modpathol.3800528.

**Luporsi, E., André, F., Spyrtos, F., Martin, P.-M., Jacquemier, J., Penault-Llorca, F., Tubiana-Mathieu, N., Sigal-Zafrani, B., Arnould, L., Gompel, A., Egele, C., Poulet, B., Clough, K.B., Crouet, H., Fourquet, A., Lefranc, J.-P., Mathelin, C., Rouyer, N., Serin, D., Spielmann, M., Haugh, M., Chenard, M.-P., Brain, E., de Cremoux, P., and Bellocq, J.-P. 2012.** Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res. Treat.* 132(3): 895–915. doi:10.1007/s10549-011-1837-z.

**Lynch, B.M., Neilson, H.K., Friedenreich, C.M.,** Physical activity and breast cancer prevention, in: K.S. Courneya, C.M. Friedenreich (Eds.), *Physical Activity and Cancer*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2011.

**Mills, 2013.** Performing a clinical breast exam : *Nursing* 2013. Available from [https://journals.lww.com/nursing/Citation/2013/09000/Performing\\_a\\_clinical\\_breast\\_exam.21.aspx](https://journals.lww.com/nursing/Citation/2013/09000/Performing_a_clinical_breast_exam.21.aspx) [accessed 5 November 2018].

**Nielsen, T.O., Hsu, F.D., Jensen, K., Cheang, M., Karaca, G., Hu, Z., Hernandez-Boussard, T., Livasy, C., Cowan, D., Dressler, L., Akslen, L.A., Ragaz, J., Gown, A.M., Gilks, C.B., Rijn, M. van de, and Perou, C.M. 2004.** Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 10(16): 5367–5374. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.

**Ossewaarde, M.E., Bots, M.L., Verbeek, A.L.M., Peeters, P.H.M., van der Graaf, Y., Grobbee, D.E., and van der Schouw, Y.T. 2005.** Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiol.Camb. Mass* 16(4): 556–562.

**Passildas, J., Collard, O., Savoye, A.-M., Dohou, J., Ginzac, A., Thivat, E., Durando, X., Kwiatkowski, F., Penault-Llorca, F., Abrial, C., and Mouret-Reynier, M.-A. 2019.** Impact of Chemotherapy-induced Menopause in Women of Childbearing Age With Non-metastatic Breast Cancer - Preliminary Results From the MENOCOR Study. *Clin. Breast Cancer* 19(1): e74–e84. doi:10.1016/j.clbc.2018.10.003.

**Penault-Llorca, F., Cayre, A., Bouchet Mishellany, F., Amat, S., Feillel, V., Le Bouedec, G., Ferrière, J.-P., De Latour, M., and Chollet, P. 2003.** Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. *Int. J. Oncol.* 22(6): 1319–1325.

**Piccart-Gebhart, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C.H., Steger, G., Huang, C.-S., Andersson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Láng, I., Nitz, U., Iwata, H., Thomssen, C., Lohrisch, C., Suter, T.M., Rüschoff, J., Suto, T., Greaorex, V., Ward, C., Strahle, C., McFadden, E., Dolci, M.S., Gelber, R.D., and Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2005.** Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 353(16): 1659–1672. doi:10.1056/NEJMoa052306.

**Qu, X., Cheng, Z., Yang, W., et al.** Controlled clinical trial assessing the effect of laparoscopic uterine arterial occlusion on ovarian reserve. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:47–52.

**Rajendran, Shafer's** textbook of oral pathology, 6 èmeédition, Elsevier,Inde, 2009, p.932

**Richardson, S.J., Senikas, V., Nelson, J.F.,**Follicular depletion during the menopausaltransition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J ClinEndocrinolMetab* 1987;65:12317.

**Russell,R.C.,Bulstrode, C.J., Williams Bailey,N.S.** Love's short practice of surgery, Chapter on Breast Cancer, in: N. Williams, C. Bulstrode, O'Connell(Eds.), 23rd ed., Arnold, London, 2000.

**Saggu,S.,Rehman,H., Abbas,Z.K., Ansari,A.A.,** Recent incidence anddescriptiveepidemiologicalsurvey of breast cancer in SaudiArabia, SaudiMed. J. 36 (10) (2015) 1176–1180, <http://dx.doi.org/10.15537/smj.2015.10.12268>.

**Sardanelli, F., Boetes, C., Borisch, B., Decker, T., Federico, M., Gilbert, F.J., Helbich, T., Heywang-Köbrunner, S.H., Kaiser, W.A., Kerin, M.J., Mansel, R.E., Marotti, L., Martincich, L., Mauriac, L., Meijers-Heijboer, H., Orecchia, R., Panizza, P., Ponti, A., Purushotham, A.D., Regitnig, P., Del Turco, M.R., Thibault, F., and Wilson, R. 2010.** Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 46(8): 1296–1316. doi:10.1016/j.ejca.2010.02.015.

**Santoro, N., Epperson, C.N., and Mathews, S.B. 2015.** Menopausal Symptoms and Their Management.Endocrinol.Metab.Clin. North Am. 44(3): 497–515. doi:10.1016/j.ecl.2015.05.001.

**Schmidt, M.E., Wiskemann, J.,Steindorf, K.,**Qualité de vie, problèmes et besoins des personnes sans maladiesurvivantes du cancer du sein 5 ans après le diagnostic. Qual Life Res . Mai 2018: 1-10.doi: 10.1007 / s11136-018-1866-8

**Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S., and Cardoso, F. 2015.** Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 26(suppl 5): v8–v30. doi:10.1093/annonc/mdv298.

**Sever, R., andBrugge. 2015.** Signal Transduction in Cancer. Available from <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/4/a006098.short> [accessed 29 October 2018].

**Sezik, M., Ozkaya, O., Demir, F., Sezik, H.T., and Kaya, H. 2007.** Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: Effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow. J. Obstet. Gynaecol. Res. 33(6): 863–869. doi:10.1111/j.1447-0756.2007.00669.x.

**Shapiro, S., 1977.** Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 39(6): 2772–2782. doi:10.1002/1097-0142(197706)39:63.0.CO;2-K.

**Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J., and Norton, L. 2001.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 344(11): 783–792. doi:10.1056/NEJM200103153441101.

**Sowers, M.R., Eyvazzadeh, A.D., McConnell, D., Yosef, M., Jannausch, M.L., Zhang, D.** Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93 (2008) 3478–3483.

**Sprangers, M.A., Groenvold, M., Arraras, J.I., Franklin, J., teVelde, A., Muller, M., Franzini, L., Williams, A., de Haes, H.C., Hopwood, P., Cull, A., and Aaronson, N.K. 1996.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J. Clin. Oncol.* 14(10): 2756–2768. doi:10.1200/JCO.1996.14.10.2756.

**Spitzer, W.O.,** State of science 1986: Qualité de vie et état fonctionnel comme variables cibles pour recherche. *Journal des maladies chroniques* . 1987; 40 (6): 465-471. doi: 10.1016 / 0021-9681 (87) 90002-6.

**Symmans, W.F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., Assad, L., Poniecka, A., Hennessy, B., Green, M., Buzdar, A.U., Singletary, S.E., Hortobagyi, G.N., and Pusztai, L. 2007.** Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25(28): 4414–4422. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823.

**Tallec, V.J.-L., n.d .2018.** Traitements anti-cancéreux Toxicités « usuelles » 93.

**Trapp, E., Steidl, J., Rack, B., Kupka, M.S., Andergassen, U., Jückstock, J., Kurt, A., Vilsmaier, T., de Gregorio, A., de Gregorio, N., Tzschaschel, M., Lato, C., Polasik, A., Tesch, H., Schneeweiss, A., Beckmann, M.W., Fasching, P.A., Janni, W., Müller, V., 2017.** Anti-Müllerian hormone (AMH) levels in premenopausal breast cancer patients treated with taxane-based adjuvant chemotherapy – A translational research project of the SUCCESS A study. *The Breast* 35, 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.07.007>

**UICC. 2016.** TNM Classification of Malignant Tumours - Google Livres. Available from [https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=pnKRDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT7&dq=uicc+tnm+classification+\(8th+ed.\).+2016&ots=cONo3VopLj&sig=X\\_lPBcNPsh41\\_VvmsnpIP25WME#v=onepage&q=uicc%20tnm%20classification%20\(8th%20ed.\).%202016&f=false](https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=pnKRDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT7&dq=uicc+tnm+classification+(8th+ed.).+2016&ots=cONo3VopLj&sig=X_lPBcNPsh41_VvmsnpIP25WME#v=onepage&q=uicc%20tnm%20classification%20(8th%20ed.).%202016&f=false) [accessed 5 November 2018].

**vanderVoort, D.J.M., van der Weijer, P.H.M., and Barentsen, R. 2003.** Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos.Int.* 14(6): 525–530. doi:10.1007/s00198-003-1408-1.

**Valagussa, P., De Candis, D., Antonelli, G., and Bonadonna, G. 1996. VIII.** Women's health perception and breast cancer: issues of fertility, hormone substitution, and cancer prevention. *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer* 140: 277–283.

**Vanlemmens, L., Fournier, E., Boinon, D., Machavoine, J.L., Christophe, V.** Qualité de vie des femmes jeunes ayant un cancer du sein localisé et de leur partenaire: nécessité de développement de questionnaires spécifiques pour la patiente et le partenaire. *Bulletin du Cancer* . 2012; 99 (6): 685-691. doi: 10.1684 / bdc.2012.1598.

**van Wayenburg, C.A., van der Schouw, Y.T., van Noord, P.A., and Peeters, P.H. 2000.** Age at menopause, body mass index, and the risk of colorectal cancer mortality in the Dutch Diagnostisch Onderzoek Mammacarcinoom (DOM) cohort. *Epidemiol.Camb.Mass* 11(3): 304–308.

**Villarreal-Garza, C., Bargallo-Rocha , J.E., Soto-Perez-de-Celis ,E., et al.** Résultats concrets chez les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein traitées par chimiothérapie néoadjuvante. *Traitement du cancer du sein* .2016; 157 (2): 385-394. doi: 10.1007 / s10549-016-3811-2.

**Wenness A, Grambach J, Koss J, et al.** Reduced ovarian reserve in young early breast cancer patients: preliminary data from a prospective cohort trial. *BMC Cancer*. 2017;17. doi:10.1186/s12885-017-3593-x

**White, M.C., Holman, D.M., Boehm, J.E., Peipins, L.A., Grossman, M. Henley, S.J.** Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship, *Am. J. Prev. Med.* 46 (3 0 1) (2014) S7–S15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.029>.

**Wiklund, I.** Méthodes d'évaluation de l'impact des plaintes climatériques sur la qualité de vie. *Maturitas* .1998; 29 (1): 41-50. doi: 10.1016 / S0378-5122 (98) 00027-9.

**Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Allison, K.H., Harvey, B.E., Mangu, P.B., Bartlett, J.M.S., Bilous, M., Ellis, I.O., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R.B., Press, M.F., Spears, P.A., Vance, G.H., Viale, G., McShane, L.M., and Dowsett, M. 2018.** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 36(20): 2105–2122. doi:10.1200/JCO.2018.77.8738.

**Yin, S., Njai, R., Barker, L., Siegel, P.Z., and Liao, Y. 2016.** Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model. *Popul. Health Metr.* 14. doi:10.1186/s12963-016-0091-3.

**Zhou, E.S., Falk, S.J., and Bober, S.L. 2015.** Managing premature menopause and sexual dysfunction. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 9(3): 294–300. doi:10.1097/SPC.0000000000000156.



11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée :	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Avez-vous été fatigué(e) ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur Certaines choses, par exemple, pour lire le journal Ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir De certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical Vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical Vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales				



(Par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ? 1 2 3 4

28. Votre état physique ou votre traitement médical

Vous ont-ils causé des problèmes financiers ? 1 2 3 4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre

1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation :

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais Excellent

**Annexe 2**

**EORTC QLQ - BR23**

Les patientes rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il

Vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affectée par l'un de ces symptômes ou Problèmes.

Au cours de la semaine passée :

	Pas du Tout	un peu	beaucoup	assez
31. Avez-vous eu la bouche sèche ?		1.	2.	3. 4
32. La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel ?		1	2	3 4
33. Est-ce que vos yeux étaient irrités, larmoyants ou douloureux ?		1	2	3 4
34. Avez-vous perdu des cheveux ?		1	2	3 4
35. Répondez à cette question uniquement si vous avez perdu des Cheveux : la perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée ?		1	2	3 4
36. Vous êtes-vous sentie malade ou souffrante ?		1	2	3 4
37. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ?		1	2	3 4
38. Avez-vous eu mal à la tête ?		1	2	3 4
39. Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait De votre maladie ou de votre traitement ?		1	2	3 4
40. Vous êtes-vous sentie moins féminine du fait De votre maladie ou de votre traitement ?		1	2	3 4
41. Avez-vous trouvé difficile de vous regarder nue ?		1	2	3 4

---

42. Votre corps vous a-t-il déplu ? 1 2 3 4

43. Vous êtes-vous inquiétée de votre santé pour l'avenir ? 1 2 3 4

Au cours des quatre dernières semaines

44. Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressée à la sexualité ? 1 2 3 4

45. Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque

(Avec ou sans rapport) ? 1 2 3

4

46. Répondez à cette question uniquement si vous avez eu

Une activité sexuelle : dans quelle mesure l'activité

Sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir ? 1 2 3 4

Au cours de la semaine passée :

47. Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule ? 1 2 3 4

48. Avez-vous eu la main ou le bras enflé ? 1 2 3 4

49. Avez-vous eu du mal à lever le bras ou à le déplacer

Latéralement ? 1 2 3 4

50. Avez-vous ressenti des douleurs dans la région

Du sein traité ? 1 2 3 4

51. La région de votre sein traité était-elle enflée ? 1 2 3 4

52. La région de votre sein traité était-elle particulièrement

Sensible ? 1 2 3 4

53. Avez-vous eu des problèmes de peau dans la région de votre

Sein traité (démangeaisons, peau qui pèle, peau sèche) ? 1 2 3 4

### Annexe 3

**Tableau 1 : Grade histologique SBR (Elston and Ellis 1991)**

Paramètres	Score	Grade tumoral total
Formation de tubes		La somme des différents scores obtenus aboutit à un total de 3 à 9 à partir duquel la tumeur est classée en 3 grades.
<b>Majoritaire (&gt; 75%)</b>	1	
<b>Modérée (10-75%)</b>	2	
<b>Faible ou nulle (&lt; 10%)</b>	3	
Pléomorphisme nucléaire		<b>Grade I : 3, 4, 5</b>
<b>Variations de taille et de forme des noyaux très discrètes</b>	1	
<b>Variations de taille et de forme des noyaux modérées</b>	2	
<b>Variations importantes de taille et de forme des noyaux</b>	3	<b>Grade III : 8, 9</b>
Index mitotique		
<b>Moins de 10 mitoses (pour 10 champs x400)</b>	1	
<b>Entre 10 et 20 mitoses (pour 10 champs x400)</b>	2	
<b>Plus de 20 mitoses (pour 10 champs x400)</b>	3	

## Annexe 4

**Tableau 2 :** Classification TNM clinique (cTNM) d'après la 8ème édition de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (UICC 2016 ; Giuliano et al., 2017).

T-Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Tumeur <i>in situ</i> : carcinome intra-canaux, ou carcinome lobulaire <i>in situ</i> , ou malade de Paget du mamelon sans tumeur décelable
T1	Tumeur $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Tumeur $\leq 0,1$ cm
T1a	Tumeur $> 0,1$ et $\leq 0,5$ cm
T1b	Tumeur $> 0,5$ et $\leq 1$ cm
T1c	Tumeur $> 1$ et $\leq 2$ cm
T2	Tumeur $> 2$ cm et $\leq 5$ cm
T3	Tumeur $> 5$ cm
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Extension à la peau œdème (y compris la « peau d'orange »), ou ulcération cutanée du sein, ou nodule de perméation limité au même sein
T4c	A la fois T4a et T4b
T4d	Cancer inflammatoire
N-Ganglion	
Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles
N2	Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure anatomique ou adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes
N2a	Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure

N2b	Adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes en l'absence d'adénopathie axillaire cliniquement évidente
Nx3	Adénopathie sous claviculaire homolatérale OU adénopathie mammaire interne homolatérale cliniquement apparente associée à une adénopathie axillaire homolatérale cliniquement patente OU adénopathie sus claviculaire homolatérale associée ou non à une adénopathie axillaire ou mammaire interne
N3a	Adénopathies sous claviculaires associées à des adénopathies axillaires homolatérales
N3b	Adénopathies mammaires internes associées à des adénopathies axillaires homolatérales
N3c	Adénopathies sus claviculaires homolatérales
<b>M-Métastase</b>	
Mx	Détermination impossible de l'extension métastatique
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

**Tableau 3 :** Stade tumorale en fonction du TNM clinique d'après la 8ème édition de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (UICC 2016 ; Giuliano et al., 2017).

STADES	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1 mi	M0
IB	T1	N1 mi	M0
IIA	T0	N1	M0
IIA	T1	N1	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
IIIA	T2	N2	M0

---

---

<b>IIIA</b>	T3	N1	M0
<b>IIIA</b>	T3	N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0	M0
<b>IIIB</b>	T4	N1	M0
<b>IIIB</b>	T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	T quelconque	N3	M0
<b>IV</b>	T quelconque	N quelconque	M1

---

Annexe 5 :



Figure 17 : photo représente le cône.



Figure 18 : photo représente la cartouche.



Figure 19 : photo représente l'instrument vidas



