



**HAL**  
open science

# Prise en charge du cancer du sein avant 40 ans : quelle évolution en une décennie ? : étude rétrospective réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine : 2002-2012

Mariam Soussoko

## ► To cite this version:

Mariam Soussoko. Prise en charge du cancer du sein avant 40 ans : quelle évolution en une décennie ? : étude rétrospective réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine : 2002-2012. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297449

**HAL Id: hal-03297449**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297449>**

Submitted on 18 Oct 2021

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY 1

Faculté de médecine de Nancy

Année 2018

N°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Prise en charge du cancer du sein avant 40 ans : quelle évolution en une décennie ?  
Etude rétrospective réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine : 2002-2012.

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2018

Par

***SOUSSOKO Mariam***

Née le 1<sup>er</sup> avril 1986 à Strasbourg

Dirigée par Mme le Docteur Lesur Anne

Jury :

M. Le Professeur Marchal Frédéric .....Président

M. Le Professeur Judlin Philippe .....Membre

M. Le Professeur Weryha Georges.....Membre

Mme Le Docteur Lesur Anne .....Membre



**Président de l'Université de Lorraine**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** /

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUUEL

*Président du Conseil Scientifique :* Pr Jean-Michel HASCOET

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET  
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD  
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN  
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre  
LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre  
MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre  
PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU  
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND  
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE  
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER  
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD  
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

#### **48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

##### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

##### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

##### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

#### **49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER  
Professeure Louise TYVAERT

##### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

##### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

##### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

##### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

#### **50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

##### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

##### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

##### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

#### **51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

##### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

##### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

##### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

#### **52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

##### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

##### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

#### **53<sup>e</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

##### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

##### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>e</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>e</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>e</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>e</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER

**44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN -  
Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

**45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteur Frédéric CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>e</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>e</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)

**2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>e</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

**2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)**

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

**52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

**53<sup>e</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Docteur Cyril PERRENOT

**3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>e</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4<sup>e</sup> sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)**

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

**5<sup>e</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

## 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

### DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de*  
*Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A Notre Maître et Président du Jury,**

Monsieur le Professeur Frédéric Marchal,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Chirurgie viscérale et digestive,

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger

ce travail et nous vous en remercions.

Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect et de notre

reconnaissance.

**A notre Maître et Juge,**

Monsieur le Professeur Philippe Judlin,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Gynécologie-  
Obstétrique,

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Votre expérience chirurgicale est une source d'inspiration.

Nous vous remercions pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à  
notre égard.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond  
respect.

**A notre Maître et Juge,**

Monsieur le Professeur Georges Weryha,  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de d'Endocrinologie et de  
Gynécologie médicale,

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à  
notre égard.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond  
respect.

**A ma directrice de thèse,**

Madame le Docteur Lesur

Docteur en Gynécologie-Obstétrique et Sénologue

Je vous remercie de m'avoir encadrée et aidée à la rédaction de cette thèse,  
en plus de toutes les autres.

Votre soutien et votre expérience m'ont beaucoup aidée lors de mon  
semestre dans votre service et je vous remercie de m'avoir toujours  
encouragée.

Merci pour votre énergie de médecin passionnée !

**A Monsieur le Professeur Olivier Morel,**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Gynécologie-  
Obstétrique,

Je vous remercie de m'avoir orientée vers le Dr Elie Azria et l'Espace  
Ethique - Ile de France pour me permettre de me former auprès de  
personnes de qualité.

A mes autres chefs, PH et Professeurs qui m'ont tant appris au cours de mon internat.

A Monsieur le **Docteur Marc Espié** et à toute l'équipe !

Merci de m'avoir accueillie dans votre service,

Mon semestre au Centre des Maladies du Sein de l'hôpital Saint Louis a été très riche, formateur et votre manière à tous de transmettre vos enseignements m'ont beaucoup marquée.

Merci pour votre bonne humeur à tous et vos sourires !

Je vous remercie de m'avoir transmis le goût de la sénologie et de m'avoir tant appris !

A **Marie-Odile**, merci pour votre gentillesse et vos encouragements !

Je suis ravie d'avoir fait votre connaissance ... tardive !

A Monsieur le **Docteur Gunther**,

Pour votre bienveillance et votre gentillesse

A **Bogdan**,

Tu as été un exemple, un excellent modèle à suivre et l'occasion de me rendre compte qu'une salle de naissance pleine pouvait être gérée sereinement et dans la bonne humeur !

Merci aussi pour ces belles et longues journées au bloc !

A **Laurène**, pour m'avoir accompagnée et soutenue lors de mes premiers pas à l'UGO...

A **Marie**, pour ton énergie débordante, ta pédagogie et ta bienveillance !

A **Estelle, Emilie et Sophie**

A ma famille

**Maman, Papa**, aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude pour tout ce que vous m'avez donné  
Encouragée, guidée, soutenue.... Et bien plus encore  
Et surtout merci pour le plus beau des cadeaux

A mon **JM préféré**

... Le petit prince quoi !

Merci pour tout ce que j'ai appris grâce à toi et pour ta présence à mes côtés,  
Sache que je serai toujours là pour toi, je t'aime

A **Mami**, un grand merci pour ton soutien, nos escapades, et mes nuits blanches dans ton salon pour les séances de révisions et rédactions de mémoire...

A **Mamou**, A **Papi Caou**, je vous aime

A toute la grande famille, **les SI- et les SOU-** ;)

J'espère que nos cousinades seront plus nombreuses

A **Elise** pour ta précieuse aide, ton soutien, ta gentillesse et ta bienveillance lors de notre P1 et tous ces souvenirs inoubliables.

A **Adeline, Thomas, Myriam, Jonathan, Mickaël and Co** pour toutes ces longues années passées à vos côtés sur les bancs de la fac avec tant de plaisir ! A tous ces TPs et concours blancs loin derrière nous et aux escaliers de la BU qui nous auront accueillis de longs moments ! Mais aussi à toutes nos escapades et voyages !

A **Marine, Alex et Delphine** pour tous nos beaux et bons souvenirs ! Quatuor de chic et de choc !!! Vive les journées à la Bibal et à la BNU qui nous auront accueillies nuit et jour ! Mais bien plus encore !!!

A **Anais** alias « la princesse du Bénin » ...Excellents souvenirs à l'UGO avec BriBri, Coco et ... Cathy !!! mais surtout MERCI pour ta précieuse aide, tes encouragements, ta sérénité et surtout ta gentillesse !

A **Neemat** merci pour ta présence et ton soutien lors de mon premier semestre !

A **Sara, Isa, Olivia, Roxana** pour tous les bons moments et fous rires ! Que de bons souvenirs !

A **Oana**, merci pour ta gentillesse et ton accueil

A **Christine, Florence et Sophie** pour votre accueil chaleureux à Paris et les pique niques ! ... Semestre à Paris unforgettable !!!

A **Mme Denise Chrétien**, secrétaire si bienveillante à mon égard tout au long de ces années à Nancy

Un grand merci aux équipes de la **maternité de Nancy, de Metz, de Thionville, et les services de chirurgie générale de Toul et de l'Institut Louis Mathieu**, mais aussi à toute l'équipe du **Parcours sein de l'ICL** et ... à Ingrid et toute l'équipe des archives !

MERCI aussi à **Julia** pour ton aide, ta disponibilité, ton efficacité et ta gentillesse !

Enfin, un grand merci à **toutes les patientes**, qui m'avez tant appris et pour ces moments inoubliables passés ensemble, Et notamment Sandrine et Madame Levy.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## Table des matières

<b>I.</b>	<b>Introduction</b> .....	19
1.	Epidémiologie et définition de la « femme jeune » .....	19
2.	Contexte historique de l'étude .....	21
3.	Les Plans Cancer : quels objectifs ? .....	22
4.	Prise en charge thérapeutique loco-régionale et systémique .....	25
<b>II.</b>	<b>Article</b> .....	27
<b>III.</b>	<b>Conclusion</b> .....	56
1.	Une nouvelle approche diagnostique .....	56
2.	Evolution de la prise en charge du creux axillaire.....	57
3.	Essor des RPC.....	59
4.	Le rôle de l'IDEC.....	61
5.	Intérêt et prise en compte croissante de la qualité de vie ultérieure des femmes .....	63
<b>IV.</b>	<b>Bibliographie</b> .....	65

### Liste des abréviations

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BYC 4 : 4<sup>th</sup> ESO-ESMO Breast Cancer in Young Women International Conference

CANTO : Cancer Toxicities

GS : ganglion sentinelle

HAS : Haute Autorité de Santé

HER 2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine

IDEC : Infirmière coordinatrice

INCa : Institut National Du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MFK : Mastopathie fibrokystique

PPAC : Plan Personnalisé de l'Après Cancer

PPS : Plan Personnalisé de Soins

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE : Récepteurs aux Estrogènes

RP : Récepteurs à la Progestérone

SFSPM : Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

TDM : tomodensitométrie

## I. Introduction

### 1. Épidémiologie et définition de la « femme jeune »

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme [1]. Les progrès diagnostiques et thérapeutiques ont permis un diagnostic de ce cancer à un stade plus précoce ainsi qu'une diminution de la mortalité, même s'il reste la première cause de décès par cancer féminin [1]. C'est plus généralement une pathologie de la femme après la ménopause, habituellement diagnostiquée entre 55 et 64 ans, avec en 2017 seulement 19% des cas recensés chez les femmes âgées de 15 à 49 ans sur les 58 968 cas incidents [2]. Le cancer du sein du sous-groupe des femmes de moins de 40 ans représente environ 7% des cancers du sein [3] : il s'agit donc d'une entité rare. Pourtant, il mérite que l'on s'y intéresse de près en raison des enjeux médico- psychologiques majeurs liés au jeune âge de survenue.

Qu'est-ce qu'une femme jeune ?

La définition est loin d'être unique et le concept de « femme jeune » s'avère difficile à définir : est-ce être âgée de moins de 35 ans, 40 ans voire 50 ans ? ou est-ce simplement être pré-ménopausée ? Il semble que la quarantaine soit une période charnière : une période où « rien n'est vraiment impossible, mais où le temps est compté » [4]. Il est évident qu'avoir un cancer avant cet âge apparaît prématuré pour les femmes mais aussi pour les médecins. Dunn et al. [5], à la recherche d'une définition adéquate du concept de « femme jeune », ont sollicité une vingtaine de femmes de moins de 45 ans, traitées pour un cancer du sein afin de leur demander « leur » définition du concept. Les trois critères retenus étaient : *être en âge de procréer, avoir des enfants à l'école primaire et ne pas être ménopausée*. Par ailleurs, Suter et al., rappellent que la survenue d'un cancer du sein avant 40 ans diffère à la fois de celui des femmes ménopausées, mais aussi des femmes pré-ménopausées plus âgées [6].

La distinction basée sur le statut de la femme vis à vis de la ménopause ne nous a donc pas semblé pertinent dans la mesure où la fertilité devient précaire bien avant l'âge physiologique de la ménopause (la fonction ovarienne s'altère dès l'âge de 35 ans, la diminution du stock folliculaire s'accélère dès 38 ans) [7], et que la question de la fertilité était un paramètre important à prendre en compte chez cette population. Par conséquent, ceci nous a conduit à nous intéresser à une sous population des femmes pré-ménopausées : les femmes de 40 ans

et moins. Nous limiter à l'étude des femmes de moins de 35 ans ne nous aurait pas permis d'avoir un effectif suffisant de patientes à étudier, même s'il est vrai que ce *cut-off* a été retenu dans plusieurs études.

Le cancer de la femme jeune engendre des enjeux à la fois médicaux (diagnostiques et thérapeutiques) et psychologiques notamment dans la perspective de la « vie après le cancer », et constitue une problématique tout à fait particulière [8], qui font que ces femmes nécessitent une attention maximale. En effet les impacts sont divers et complexes : l'intégrité corporelle et la question de la reconstruction mammaire, la fertilité, la sexualité, la qualité de vie mais aussi la stigmatisation socio-professionnelle et l'accès aux prêts bancaires. Le défi est d'autant plus grand que leur prise en charge consiste à utiliser des données qui le plus souvent proviennent d'études portant sur des patientes plus âgées [9], en raison de la rareté de la pathologie.

Concernant les modalités diagnostiques chez les femmes jeunes, l'auto palpation de la lésion est la modalité la plus fréquente, en raison de l'absence de dépistage systématique avant l'âge de 40 ans, voire 50 ans en France [10,11]. Le retard à la consultation et donc au diagnostic s'explique, entre autres, par une moindre crainte vis à vis du risque de cancer chez les femmes à un âge jeune, tant du côté des femmes que des médecins. Un point commun récurrent des femmes jeunes confrontées au cancer du sein est d'avoir eu comme réponse au cours de l'errance diagnostique initiale de se rassurer car elles étaient trop jeunes et ne devaient donc pas avoir à s'inquiéter [12]. Le cancer du sein de la femme jeune, pathologie rare, a des impacts majeurs à la fois personnels, familiaux, professionnels et constitue une pathologie qui surprend souvent, indispose toujours, voire émeut les médecins qui y sont confrontés et dont la prise en charge a été faite à une époque, à tâtons, où chaque praticien gérait la situation à une échelle individuelle, probablement en lien avec l'absence de consensus vrai à une certaine époque. En effet, les recommandations européennes de la prise en charge du cancer du sein de la femme jeunes sont publiées en 2012 [13] et recommandations internationales en 2014 [9].

## 2. Contexte historique de notre étude

A la veille des années 2000, un malaise grandissant qui s'est progressivement installé face à la prise en charge des patients atteints de cancer, a été « officialisé » lors des 1ers Etats généraux des patients, organisés par la Ligue nationale contre le cancer en décembre 1998 [14]. Ce fût l'occasion d'une véritable libération de la parole des patients et de leurs proches. En effet, ces derniers ont dénoncé l'existence d'annonces parfois faites en plein couloir, voire par téléphone ou à la veille d'un week-end ; la relation asymétrique entre médecins et patients parfois décrite comme infantilisante, ou encore une information mal appréciée par les patients car biaisée par un recours à un jargon médical incompréhensible par un profane. Enfin, ils ont également souligné une hétérogénéité des soins, une lourdeur administrative et ont plaidé pour une prise en charge plus globale des malades en insistant sur le fait que leur vie, loin de se résumer à celle vécue à l'hôpital, englobait famille, proches, vie socio-professionnelle.

Parallèlement à ces revendications, les politiques réclamaient un cadre législatif, une traçabilité de l'efficacité de terrain et une évaluation des budgets. Dès lors toute une série d'entreprises dans la volonté de faire évoluer les choses s'en est suivie.

Dans le prolongement de la création de la Charte de Paris contre le cancer initiée par le Professeur Khayat et signé en 2000, le président Jacques Chirac a fait de la lutte contre le cancer un des chantiers de son mandat qui fut déclinée en plusieurs étapes [15] : la promulgation de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, la présentation du 1<sup>er</sup> Plan Cancer le 24 mars 2003, puis la création de l'Institut National du Cancer (INCa) en février 2004 et enfin, la publication le 22 février 2005 d'une circulaire relative à l'organisation des soins en cancérologie. Toutes ces mesures ont été prises dans une volonté d'améliorer la qualité des soins et établir des conditions plus favorables à une relation pérenne avec l'ensemble des équipes soignantes (écoute, empathie, consentement éclairé et décision partagée) afin aussi d'aboutir à une approche personnalisée prenant en compte la globalité de la personne en souffrance face à l'épreuve du cancer, mais aussi ses proches.

Depuis plusieurs années, et notamment la publication des Plans Cancer, les centres experts en cancérologie sont guidés par les recommandations établies qui font évoluer en

permanence les référentiels des traitements. Les Plans Cancer successifs [16,17] qui avaient pour ambition d' avoir « une approche intégrée couvrant à la fois le champ de la recherche, de la prévention, de l'organisation des soins et de l'après-cancer » [18] ont mis l'accent sur la qualité de la prise en charge, et des mesures phares sont devenues incontournables en 2018 : annonce, réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), plan de traitement, préservation de la fertilité, avènement des soins de support, accès à l'innovation, optimisation de la recherche clinique, et qualité de vie de l'après-cancer...

La complexité de la prise en charge des femmes de moins de 40 ans, fait que celles-ci, ont le profil de patientes qui pourraient potentiellement bénéficier le plus des objectifs esquissés par ces plans, compte tenu de la disparité des traitements relevée dans cette tranche d'âge mais aussi des vulnérabilités spécifiques impactant tous les pans de la vie de ces femmes.

En effet, plusieurs enjeux co existent :

- 1) Permettre un égal accès aux thérapeutiques ainsi qu'à l'innovation mais aussi permettre une prise en charge spécifique adaptée à cette population
- 2) Développer davantage l'accès aux soins de supports telle que le soutien psychologique, la prise en charge de la douleur etc...
- 3) Accroître la prise en compte des effets secondaires. Un exemple clé concernant notre population d'étude concerne la préservation de la fertilité.

### **3. Les Plans Cancer : quels objectifs ?**

A partir de 2003, la lutte contre le cancer a été organisée autour de plans nationaux, avec en ligne de mire un dynamisme et une structuration de cette lutte en France et de la prise en charge des malades. C'est notamment par le biais du premier plan qu'a été mise en place la généralisation du programme de dépistage organisé du cancer du sein. Cela a aussi abouti à la création de l'Institut national du cancer en 2005, l'« agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer » [15,18]. La Professeure Agnès Buzyn, alors présidente de cet institut, rappelait en 2014 l'importance de ces plans successifs [18].

Le premier plan cancer, instauré en 2003 a permis de garantir une qualité et une sécurité minimale de soins apportés aux malades en France et a permis le développement d'une coordination des acteurs à différentes échelles en créant les réseaux régionaux de cancérologie, les centres de coordination ainsi que les cancéropôles [16,18].

Un des critères de qualité des établissements, comme le nôtre, prenant en charge des patients atteints de cancer est la tenue des réunions de concertation pluridisciplinaire. Tout praticien spécialisé en sénologie, qu'il travaille au sein d'un CHU, ou dans un centre régional de lutte contre le cancer, a souvent été formaté à l'exercice de réflexion en commun concernant les propositions thérapeutiques. En effet, des sortes de « comités d'organe » existaient mais il ne s'agissait pas d'une pratique relevant d'une injonction commune, comme cela est actuellement le cas et surtout une disparité nationale rendaient les prises en charge thérapeutique trop hétérogènes [19,20]. B. Hoerni, directeur de la Fondation Bergonié à Bordeaux donnaient en 1990 des explications quasi visionnaires : la plupart des décisions en cancérologie sont « délicates » et « aidées par une authentique concertation qui n'aboutit pas à se décharger des responsabilités mais à partager un projet constructif ».

Le plan cancer I avait pour objectif de permettre la généralisation des RCP. Cela permet notamment une homogénéisation des soins et ce, quels que soient l'institution ou le lieu géographique où les patientes sont prises en charge. La mesure 31 y était dédiée [16] et a d'ailleurs été détaillée dans la circulaire de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en oncologie [20]. Cette mesure précise l'objectif de faire bénéficier 100% des nouveaux patients atteints de cancer, d'une concertation pluridisciplinaire autour de leur dossier, et de remettre au patient le fruit de cette RCP sous la forme d'un plan personnalisé de soins (PPS). Les soins de supports, notamment la prise en charge de la douleur, le soutien psychologique et social font aussi partie intégrante de ce plan.

Ce premier plan avait déjà parmi ses objectifs de conforter l'accès aux tests de prédisposition génétique des cancers du sein (BRCA1 et 2) par le biais d'un réseau de laboratoires d'analyse qualifiés, et de renforcer le réseau des consultations dédiées permettant ainsi une égalité d'accès à ce type de consultations. Il était aussi question d'augmenter le parc d'appareils de diagnostic et de suivi des cancers (IRM, scanner, TEP), mais aussi de favoriser des diagnostics plus précoces et développer l'accès à l'innovation à la fois diagnostique et thérapeutique

[16,18]. Le versant social avait également toute sa place afin d'éviter « la double peine » : celle de cumuler la maladie et l'exclusion sociale.

Les objectifs du deuxième plan étaient tout aussi ambitieux avec notamment le concept novateur de « personnalisation des prises en charge ». Le plan cancer II (2009-2013) [17,18] a focalisé les objectifs sur le développement des innovations thérapeutiques et a permis de poser les bases de la lutte contre les inégalités face à la maladie qui constitue le projet du Plan cancer actuel 2014-2019 [18]. Dans l'axe *recherche* : augmenter de 50% la participation des malades aux essais cliniques ; dans l'axe *soins* : personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant, partager les données médicales entre professionnels de santé et faire bénéficier à au moins 80% des patients d'un PPS impliquant systématiquement le médecin traitant. On retrouve également le fait de faciliter l'accès au diagnostic et à la surveillance des cancers via l'imagerie et les TEP, mais aussi suivre de façon optimale les personnes à risque génétique. Enfin, dans l'axe *vivre pendant et après le cancer* : généraliser les actions d'évaluation sociale dans le cadre du dispositif d'annonce et intégrer un volet social dans le PPS. Dans la mesure 29, par exemple, il est notifié de délivrer une information spécifique aux malades atteints de cancer sur les facilités que leur offre la loi pour une insertion ou une réinsertion professionnelle [17]. Enfin, la qualité de vie des patients est davantage prise en compte avec le développement plus important des soins de support.

En 2013, une étude américaine [21] avait été menée auprès de femmes âgées de 18-42 ans afin d'identifier les problèmes spécifiques de ces femmes en cours de traitement pour un carcinome invasif et jusqu'à 4 ans après le traitement. Trois thèmes majeurs ont été identifiés à l'issue des groupes de discussion menés :

- ces femmes expriment un sentiment de différence vis-à-vis des patientes plus âgées traitées pour un cancer du sein
- elles sont confrontées à des défis et problématiques différentes, notamment dans la perspective de la période de « l'après cancer »

- les femmes expriment le souhait de bénéficier d'une assistance concrète, bénéficier de réseaux avec leurs pairs, d'outils pédagogiques, mais aussi avoir à leur disposition des cliniciens spécialisés.

Il nous a donc semblé intéressant et pertinent de nous pencher sur la question de l'évolution de la prise en charge globale de ces femmes dans notre centre.

**L'objectif principal** de ce travail est de comparer l'évolution de la prise en charge de deux populations de femmes de moins de 40 ans traitées tout ou partie à l'ICL pour un cancer du sein, sur une décennie de différence (2002-2004) et (2012-2014), avant et après la publication des Plans Cancer I et II, respectivement en 2003 et 2009, afin d'évaluer leur impact en termes d'accès aux soins : élaboration du diagnostic, gestion du temps pré-thérapeutique, parcours personnalisés de soins, soins de support et consultations spécifiques.

**L'objectif secondaire** est d'analyser l'évolution des profils épidémiologique et démographique ainsi que les caractéristiques tumorales cliniques et anatomopathologiques au cours de cette même décennie.

La tenue prochaine de la 4<sup>ème</sup> Conférence internationale du cancer du sein de la femme jeune à Lugano (BYC4) [22] est une preuve supplémentaire que le cancer du sein chez la femme jeune est particulier, et que la problématique est bien réelle et d'actualité. Enfin, les femmes aux États Unis depuis des années, et en France plus récemment revendiquent une spécificité particulière au sein de la cancérologie mammaire, à travers la création d'associations telles que « *Jeune et rose* » ( en écho à l'association Rose), qui est un site associatif consacré au cancer du sein chez la femme jeune ou encore l'organisation d'un *Téléthon* en octobre 2018.

Savoir s'il y a eu une évolution concrète de la prise en charge des femmes jeunes à l'ICL à travers le prisme de ces Plans sur la dernière décennie est donc importante.

#### 4. Prise en charge thérapeutique locorégionale et systémique

Le traitement du cancer du sein infiltrant localisé suit un déroulement séquentiel. Il comprend une série de traitements loco-régionaux que sont la chirurgie mammaire et axillaire ainsi que la radiothérapie externe [23]. A cette prise en charge peuvent s'ajouter des traitements systémiques

afin de traiter la maladie micro métastatique qui sont choisis en fonction des facteurs prédictifs et pronostiques : chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, hormonothérapie en cas tumeurs avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, voire thérapie ciblée en cas de sur expression du récepteur HER 2 [23,24]. Hormis, le type d'hormonothérapie qui diffère selon le statut ménopausique des patientes au diagnostic, les autres moyens sont actuellement similaires quel que soit l'âge [24]. Pourtant cela n'a pas toujours été le cas, et l'âge pouvait être source d'une thérapeutique plus agressive basée sur ce seul critère.

## II. Article

Prise en charge du cancer du sein avant 40 ans : quelle évolution en une décennie ? Étude rétrospective réalisée à l'Institut de cancérologie de Lorraine : 2002-2012

Breast cancer management before 40 years : what change in one decade? A retrospective study at the "Institut de cancérologie de Lorraine" : 2002-2012

Auteurs : Mariam Soussoko<sup>1</sup>, Julia Salleron<sup>2</sup>, Anne Lesur<sup>1</sup>

1 Institut de Cancérologie de Lorraine, Parcours Sein, 6 avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France.

2 Cellule Data Biostatistique, institut de cancérologie de Lorraine, 6 avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

## Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme [1]. C'est le plus généralement une pathologie de la femme après la ménopause, habituellement diagnostiquée entre 55 et 64 ans, voire plus, avec, en 2017, seulement 19% des cas recensés chez les femmes de moins de 50 ans, sur les 58 968 cas incidents. Le cancer du sein du sous-groupe des femmes de moins de 40 ans représente environ 7% des cancers du sein [3] : il s'agit donc d'une entité rare, ce qui explique que la plupart des études en cancérologie mammaire concernent les populations plus âgées. Pourtant, il mérite que l'on s'y intéresse de près, en raison des enjeux médico psychologiques forts liés au jeune âge de survenue. Dunn et al. [5], à la recherche d'une définition adéquate du concept de « femme jeune », ont sollicité une vingtaine de femmes de moins de 45 ans, traitées pour un cancer du sein afin de leur demander « leur » définition du concept. Les trois critères retenus étaient : être en âge de procréer, avoir des enfants à l'école primaire et ne pas être ménopausée. La fertilité devenant précaire bien avant l'âge de la ménopause, il nous a semblé plus pertinent de nous intéresser à une sous population des femmes pré-ménopausées : les femmes de 40 ans et moins, ce seuil étant par ailleurs retenu dans la majorité de études consacrées aux femmes jeunes [25,26,27].

En réalité, le cancer du sein de la femme jeune, rare et donc hétérogène, a des impacts majeurs à la fois personnels, familiaux, professionnels et constitue une pathologie qui surprend souvent, indispose toujours, voire émeut les médecins qui y sont confrontés et dont la prise en charge a été faite à une époque à tâtons, où chaque praticien gérait la situation à une échelle individuelle. Ce cancer place le médecin et les femmes face à de nouveaux challenges et une vulnérabilité spécifique liés à différents paramètres : l'intégrité corporelle et la question de la reconstruction mammaire, la fertilité, la sexualité, la qualité de vie, mais aussi la stigmatisation socio-professionnelle et l'accès aux prêts bancaires ; dans une population dont les femmes du même âge ne traversent aucune de ces problématiques, les isolant encore davantage [28].

A la veille des années 2000, un malaise grandissant qui s'était progressivement installé face à la prise en charge des patients atteints de cancer, a été « officialisé » lors des 1ers états généraux des patients organisés par la Ligue nationale contre le cancer (décembre 1998) [14] : ce fût l'occasion d'une libération de la parole des patients et de leurs proches. En effet, ces

derniers ont dénoncé les annonces diagnostiques faites en plein couloir ou par téléphone, la relation asymétrique voire infantilisante entre médecins et malades, ou encore une information biaisée par un recours à un jargon médical incompréhensible pour un profane. Enfin, ils ont également souligné l'hétérogénéité des soins, la lourdeur administrative et ont plaidé pour une prise en charge globale du malade, en rappelant aussi aux médecins, que leur vie ne se résumait pas à celle vécue à l'hôpital mais englobait famille, proches, vie professionnelle et sociale... Parallèlement à cela, les politiques réclamaient un cadre législatif, une traçabilité de l'efficacité de terrain et une évaluation des budgets. Dans la suite de la création de la Charte de Paris contre le cancer initiée par le Professeur Khayat et signée en 2000, le président Jacques Chirac a fait de la lutte contre le cancer un des chantiers de son mandat, qui fut déclinée en plusieurs étapes : la présentation du 1<sup>er</sup> Plan Cancer le 24 mars 2003, puis la création de l'INCa en février 2004 et la publication le 22 février 2005 d'une circulaire relative à l'organisation des soins en cancérologie [15]. Ces mesures ont été prises dans une volonté d'aboutir à des soins de qualité, à l'établissement de conditions favorables à une relation pérenne et vraie avec les équipes soignantes (écoute, empathie, équilibre dans la relation médecin-malade avec les concepts de consentement éclairé et décision partagée, possibilité de solliciter un second avis) mais aussi à une approche personnalisée prenant en compte la globalité de l'être souffrant et de ses proches. Les Plans Cancer I et 2 [16,17] qui ont eu pour ambition d' avoir « une approche intégrée couvrant à la fois le champ de la recherche, de la prévention, de l'organisation des soins et de l'après-cancer » [18] ont mis l'accent sur la qualité de la prise en charge et des mesures phares sont devenues incontournables en 2018 : annonce, réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), plan personnalisé de soins (PPS), accompagnement, préservation de la fertilité, accès à l'innovation, et qualité de vie de l'après-cancer... De ce fait, il nous a semblé intéressant d'évaluer dans quelle mesure la mise en application des plans cancers avait impacté la prise en charge des femmes de moins de 40 ans dont le profil et la prise en charge complexe correspondait aux patients qui pouvaient potentiellement en bénéficier le plus. Cette problématique du cancer du sein de la femme jeune est bien réelle et d'actualité puisqu'il a fait l'objet d'un congrès national entièrement dédié en 2010 organisé par la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM) [29] et qu'aura lieu début octobre la 4<sup>ème</sup> Conférence internationale du cancer du sein de la femme jeune à Lugano (BYC4) [22]. Par ailleurs, les femmes aux États Unis depuis des années [12], en France plus récemment,

revendiquent aussi une spécificité particulière au sein de la cancérologie mammaire, à travers la création d'associations telles que « *Jeunes et roses* » ou l'organisation d'un *Téléthon* en octobre 2018.

**L'objectif principal** de notre étude était d'analyser les changements réels de prise en charge à une décennie d'intervalle, avant et après la publication de deux premiers Plans Cancer, et d'évaluer leur impact en termes d'accès aux soins (élaboration du diagnostic, gestion du temps pré-thérapeutique, parcours personnalisés de soins, soins de support et consultations spécifiques), à partir des données de deux populations de femmes jeunes traitées tout ou partie à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL). **L'objectif secondaire** était d'analyser l'évolution des profils épidémiologique et démographique ainsi que les caractéristiques tumorales cliniques et anatomopathologiques.

## Matériel et Méthodes

Cette étude unicentrique et rétrospective s'est déroulée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine à Nancy. La population de notre étude était divisée en 2 groupes de femmes de moins de 40 ans, atteintes d'un cancer du sein localisé ou métastatique d'emblée, en fonction de la période de traitement. Les groupes 1 et 2 correspondaient respectivement aux femmes prises en charge au cours de la période **2002-2004** (P1) et **2012-2014** (P2). Les référentiels de l'ICL ont évolué entre ces deux périodes, basés sur les recommandations internationales actualisées.

**Les critères d'exclusion** étaient : un antécédent personnel de cancer du sein, une métastase mammaire d'un autre cancer, le sexe masculin et l'âge supérieur à 40 ans. L'exclusivité de la prise en charge dans notre centre n'était pas un critère d'exclusion, (sous réserve d'être en possession des éléments diagnostiques et thérapeutiques).

Les **critères d'évaluation principaux** étaient l'organisation du Parcours à travers la séquence pré thérapeutique diagnostique, l'annonce, la tenue de RCP, puis le déroulé de la séquence thérapeutique. Les **critères d'évaluation secondaires** étaient le profil démographique (statut marital, professionnel et familial), les facteurs de risque

gynécologiques, les modalités diagnostiques, le TNM lors de la 1<sup>ère</sup> consultation, le type histologique des tumeurs. Un état des lieux à 2 ans concernant la reconstruction mammaire, le statut professionnel et le relais éventuel avec les gynécologues libéraux a été réalisé. Pour chaque patiente incluse dans notre étude, nous avons recueilli de façon rétrospective les données démographiques suivantes : âge, statut familial, parité, IMC, antécédents familiaux de cancer mammaire ou ovarien, les antécédents personnels de maladie cardio vasculaire ou thrombo embolique, la date des dernières règles au diagnostic et le type de contraception utilisée. Les caractéristiques cliniques et histologiques de chaque tumeur ont été relevées. Nous avons consulté les dossiers papiers et informatiques de l'ensemble des patientes ainsi que l'intégralité des compte rendus anatomo-pathologiques (cytoponction, micro biopsie, macro biopsies, biopsie-exérèse, et les pièces opératoires). Concernant la prise en charge thérapeutique, différents paramètres ont été pris en compte : la date du premier examen clinique ou radiologique, du diagnostic histologique, de la première consultation au centre, du premier temps thérapeutique (1<sup>ère</sup> séance de chimiothérapie ou acte chirurgical). Les séquences thérapeutiques, l'inclusion dans un protocole de recherche clinique, le recours à une consultation d'oncogénétique, la réalisation d'une consultation en oncofertilité, la reconstruction mammaire et enfin la reprise d'une activité professionnelle à 2 ans ont été relevés.

Les paramètres numériques ont été décrits par la médiane et l'intervalle interquartile ou la moyenne et l'écart-type et ont été comparés entre les deux périodes par un test de Mann-Whitney ou par un test de Student en fonction de la normalité de la distribution. Les paramètres qualitatifs ont été décrits par la fréquence et le pourcentage et ont été comparés par le test du Chi-deux ou du Fisher Exact. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4. Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

## Résultats

Sur les périodes de l'étude : 216 patientes répondant aux critères d'inclusion ont été prises en charge à l'ICL dont 108 en période 1 (P1 : 2002-2004) et 108 en période 2 (P2 : 2012-2014).

### *Caractéristiques générales*

Parmi les **216 patientes incluses** dans l'analyse, 123 patientes (57%) ont été prises en charge de façon exclusive dans notre centre : 50 patientes (46,3%) en P1 et 73 patientes (67,7%) en P2 ( $p=0.002$ ). Les autres ont été prises en charge au moins partiellement ailleurs : initialement ou au cours de la séquence thérapeutique.

Sur les périodes d'inclusion, la distribution de l'âge au diagnostic, le statut familial, les catégories socioprofessionnelles représentées étaient comparables. L'âge moyen au diagnostic était de 35,7 ans (22-40), la majorité des femmes était en couple mais près d'un quart d'entre elles étaient célibataires (23,6% en P1 et 19,4% en P2). Sur le plan gynécologique, il n'y avait pas de différence significative concernant la parité ( $p= 0,065$ ), la situation hormonale au diagnostic ( $p= 0,403$ ) ou l'antécédent de contraception hormonale ( $p=0,188$ ). Environ 40% des femmes présentaient un antécédent familial de cancer du sein, quelle que soit la période. L'antécédent familial de cancer de l'ovaire était rare. Le seul paramètre qui différait de façon significative entre les deux périodes d'inclusion était l'**IMC** (indice de masse corporelle), avec 4 patientes obèses soit 4,1% en P1 et 17 patientes obèses en P2 soit 16,2%. Les patientes étaient aussi plus souvent en surpoids en P2 (13,4% en P1 vs 21% en P2,  $p=0,004$ ). Les caractéristiques générales des patientes sont résumées dans le *Tableau 1*.

Tableau 1 Caractéristiques épidémiologiques et démographiques

	Total P1/P2	P1 n (%)	P2 n (%)	<i>p-value</i>
Âge Moyen	35,7 (22-40 ans)	36,1 (22-40ans)	35,3 (23-40 ans)	0.152
. 20-25 ans	6 (2,8%)	2 (1,8%)	4 (3,7%)	
. 25-30 ans	10 (4,6%)	5 (4,6%)	5 (4,6%)	
. 30-35 ans	69 (31,9%)	31 (28,7%)	38 (35,2%)	
. 35-40 ans	131 (60,6%)	70 (64,8%)	61 (56,5%)	
Statut familial au dg				0.474
. en couple	153 (73,2%)	74 (69,8%)	79(76,7%)	
. célibataire	45 (21,5%)	25(23,6%)	20(19,4%)	
. divorcée/séparée	11 (5,3%)	7(6,6%)	4(3,9%)	
. <i>données manquantes</i>	7			
Catégorie socio -professionnelle				0.314
. Agriculteurs/artisans	5 (3%)	4(4,7%)	1(1,2%)	
. Cadres/professions interm	76 (46,1%)	41(48,2%)	35(43,7%)	
. Employés/ouvriers	84 (50,9%)	40(47,1%)	44(55%)	
. <i>Données manquantes</i>	51			
IMC				0.004
. maigre	18 (8,9%)	7 (7,2%)	11(10,5%)	
. normal	128 (63,4%)	73 (75,3%)	55(52,4%)	
. surpoids	35 (17,3%)	13 (13,4%)	22(20,9%)	
. obésité	21 (10,4%)	4 (4,1%)	17(16,2%)	
Parité				0.065
. 0	45 (20,8%)	17(15,7%)	28 (25,9%)	
. 1 et plus	171 (79,2%)	91(84,4%)	80 (74,1%)	
Age moyen 1 <sup>ère</sup> G	25,9 (16-38)	26,2 (17-38)	25,6 (16-37)	
Situation hormonale au dg				0.403
. 0 contraception	91 (48,4%)	41(43,2%)	50 (53,8%)	
. CO	50 (26,6%)	28(29,5%)	22 (23,7%)	
. DIU cuivre	28 (14,9%)	17(17,9%)	11 (11,8%)	
. DIU horm/implant	19 (10,1%)	9(9,5%)	10 (10,8%)	
. <i>Données manquantes</i>	28	13	15	
ATCD contraception hormonale	165 (88,7%)	88 (91,7%)	77 (85,6%)	0.188
ATCD familiaux				
. Cancer du sein	85 (39,9%)	42 (39,6%)	43 (40,2%)	0.933
. Cancer de l'ovaire	4 (1,9%)	1 (0,9%)	3 (2,8%)	0.621

### *Modalités diagnostiques et caractéristiques cliniques*

Le mode d'entrée dans la maladie était comparable ( $p=0.144$ ) entre les deux périodes : la constatation d'une anomalie clinique par la patiente elle-même (94%) : **auto-palpation d'une masse mammaire** (76,4%) ou **mastodynies** (10,2%). Le diagnostic a été fait grâce à l'imagerie (sans autre signe d'appel) chez seulement 12 patientes en P1 (11,1%) et 6 patientes en P2 (5,6%). Le diagnostic établi par un médecin lors d'un examen systématique était rare et concernait uniquement 3,7% des patientes en P1 et 7,41% en P2, soit respectivement 8 et 4 patientes. Les différentes situations diagnostiques sont détaillées dans le *Tableau 2*.

**Tableau 2 Modalités diagnostiques**

	Total	P1 n(%)	P2 n(%)	<i>p-value</i>
Par la patiente	186 (94%)	88 (81,5%)	98 (90,7%)	<i>0,144</i>
Par le médecin	12 (5,9%)	8 (7,4%)	4 (3,7%)	
Par imagerie	18 (8,3%)	12 (11,1%)	6 (5,6%)	
Si par la patiente,				
. autopalpation sein	165 ( 76,4%)	81 (75%)	84 (77,8%)	
. autopalpation adp	7 (3,2%)	5 ( 4,6%)	2 (1,8%)	
. écoulement	7 (3,2%)	1 (0,9%)	6 (5,6%)	
. mastodynies	22 (10,2%)	9 (8,3%)	13 (12%)	
. signe mamelon	9 (4,2%)	3 ( 2,8%)	6 (5,6%)	
. signe cutané	6 ( 2,9%)	2 (1,8%)	4 (3,7%)	
. métastase	3 (1,4%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	
Si par imagerie				
. suivi MFK	2 (11,1%)	2 (16,7%)	0	
. inquiétude patiente	1 (5,6%)	0	1 (16,7%)	
. haut risque	3 (16,7%)	1 (8,3%)	2 (33,3%)	
. atcd fam	7 (38,9%)	6 (50%)	1 (16,7%)	
. métastase	5 (27,8%)	3 (25%)	2 (33,3%)	

Concernant les caractéristiques cliniques, on notait dans les 2 groupes une large prédominance de tumeurs classées T1 et T2. Le taux de tumeurs classées T1 s'élevait à 41,5% en P1 et 39,2% en P2. 29 patientes présentaient une tumeur T2 en P1 (30,9% et 38 patientes en P2 (39,2%). 11% seulement des tumeurs n'étaient pas palpables au diagnostic. Les tumeurs localement avancées (T3 et T4) étaient moins fréquentes et il n'y eu que 3 mastites inflammatoires. Des adénopathies étaient palpables chez 24 patientes en P1 (22,4%) et 17 patientes en P2 (15,7%),  $p=0,237$ , essentiellement en axillaire. Les patientes d'emblées métastatiques étaient rares dans les deux périodes, ne représentant que 6,2% en P1 et 6,7% en P2,  $p= 0,904$ .

### ***Caractéristiques anatomopathologiques***

Les deux populations étudiées étaient comparables sur le plan histologique. Il y avait peu de carcinomes in situ exclusifs (8,5% en P1 et 1,9% en P2) et en cas de carcinome infiltrant, on retrouvait une **majorité de type canalaire** (83,4% en P1 et 99% en P2), présentant dans près **d'un tiers des cas des récepteurs hormonaux négatifs**. En ce qui concerne le statut HER2, sa recherche n'était pas systématique dans la période P1 (uniquement pour les patientes incluses dans des essais cliniques imposant sa recherche), ce qui ne permet pas de comparer les deux périodes. Le statut HER2 était positif chez 21,9% des cas en P1 et 26,2% des cas en P2 ( $p=0,513$ ) et notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux périodes concernant le taux de tumeurs triple négatives ( $p=0,170$ ). De même, le coefficient de prolifération Ki 67 n'était pas recherché en 2002-2004, contrairement à ce qui est effectué dans la période P2. En revanche, le score mitotique était disponible (74,1% en P1 vs 90,7% versus en P2,  $p=0,001$ ) et plus fréquemment élevé dans les 2 périodes d'inclusion ( $p=0,073$ ). Notre étude n'a pas mis en évidence de différence en termes d'envahissement ganglionnaire, retrouvé dans 44,2% des cas en P1 et 47,6% en P2,  $p= 0,629$ . La maladie de Paget a été rarement diagnostiquée, chez seulement 6 patientes et exclusivement en P2. L'ensemble des caractéristiques histologiques sont décrites dans le *Tableau 3*.

Tableau 3 Caractéristiques histologiques

	Total 216	P1 108(50%)	P2 108(50%)	<i>p-value</i>
Maladie de Paget	6 (2,8%)	0	6 (5,6%)	0,014
In situ seul	11 (5,2%)	9(8,5%)	2 (1,9%)	0,015 0,015
Infiltrant seul	64 (30%)	37 (34,9%)	27 (25,2%)	
Infiltrant + in situ (présence de contingent in situ)	138 (64,8%)	60 (56,6%)	78(72,9%)	
Histologie infiltrant**	202 (93,9%)	97 (89,8%)	105 (98,1%)	0,010
. CCI	188( 94,5%)	84 (83,4%)	104 (99%)	NC
. CLI	3 (1,5%)	3 (3,2%)	0	
. CCI+CLI	3 (1,5%)	3 (3,2%)	0	
. autres	5 (2,5%)	4 (4,2%)	1 (1%)	
Emboles**	65 (32,8%)	35 (37,2%)	30 (28,8%)	0,209
Récepteurs hormonaux**				0,864
. RH- (RP- et RE-)	58 (29%)	27 (28,4%)	31 (29,5%)	
. RH + (RP+ et/ou RE+)	143	68 (70.1%)	75 (71.4%)	
. <i>Données manquantes</i>	2	2	0	
Tumeur de type triple négatives**	43(21,9%)	16(17,6%)	27(25,7%)	0,170
. <i>Données manquantes</i>	6	6	0	
Statut HER 2 **				0,513
. Sur exprimé	43 (24,4%)	16 (21,9%)	27(26,2%)	
. Non surexprimé	133	57(78,1%)	76(73,8%)	
. <i>Données manquantes</i>	26	24	2	
Ki 67 fait**	100 (46,3%)	2 (1,8%)	98(90,7%)	<0,001
Score mitotique fait**	178 (82,4%)	80 (74,1%)	98 (90,7%)	0,001
. 1	34 (19,1%)	15(18,7%)	19 (19,4%)	0,073
. 2	45 (25,3%)	14 (17,5%)	31 (31,6%)	
. 3	99 (55,6%)	51 (63,7%)	48 (49,0%)	
N+**	. 92 (46,0%)	42 (44,2%)	50(47,6%)	0,629
Rupture capsulaire *	. 36 (46,7%)	19 (50%)	17 (43,6%)	0,573
. <i>Données manquantes</i>	4	1	3	

\* parmi les 81 curages positifs

\*\* parmi les infiltrants

### ***Bilans pré-thérapeutique et bilan d'extension, RCP et consultations spécifiques***

- Bilan sénologique réalisé : la mammographie était contributive dans 81% des cas en P1 et 91% en P2 ( $p=0.034$ ). Concernant l'échographie mammaire, elle était contributive dans 85% en P1 et 93% en P2 ( $p=0.137$ ). **L'IRM pré-thérapeutique** était réalisée ponctuellement en P1 dans 14,6% des cas, et dans 81,5% des cas en P2 ( $p<0,001$ ). On notait une prescription plus importante dans le cadre du traitement néo adjuvant : 10% en P1 et 17,1% en P2, mais elle est surtout réalisée à titre systématique dans le cadre du bilan d'extension local devant le jeune âge des patientes (60% en P1 et 58,6% en P2), sans qu'il y ait de discordance radio clinique ou intra radiologique, ou encore une taille tumorale mal définie par la mammographie et l'échographie. Une échographie post-IRM était majoritairement réalisée en P2 : 20% en P1 versus 74,4% en P2,  $p<0,001$ . En revanche il n'y avait pas de différence significative en termes de modification de prise en charge imputée à l'IRM : 46,1% en P1 vs 32,5% en P2,  $p=0,360$ .
- Prélèvements réalisés : le recours à la cytoponction mammaire était moins fréquent en P2 (44,9% vs 29,6%,  $p=0,021$ ), contrairement aux **micro biopsies** réalisées seulement dans 51,4% des cas en P1 et 89,8% en P2 ( $p<0,001$ ). Pour 39 patientes (36,4%), une **biopsie-exérèse diagnostique** a été réalisée en P1 alors que ce prélèvement n'était réalisé que chez 6 patientes en P2 (5,6%),  $p= 0,001$ . La cytoponction ganglionnaire était faite dans 13,1% et 49,1% des cas en P1 et P2 respectivement ( $p<0,001$ ) (cf. *Tableau 4*).

**Tableau 4 Bilan diagnostique : prélèvements histologiques**

	Total	P1 n(%)	P2 n(%)	<i>p-value</i>
Cyto-ponction mammaire	80 (37,2%)	48 (44,9%)	32 (29,6%)	0.021
Micro biopsie	152 (70,7%)	55 (51,4%)	97 (89,8%)	<0.001
Macro biopsie	14 (6,5%)	5 (4,7%)	9 (8,3%)	0.277
Biopsie-exérèse diagnostique	45 (20,9%)	39 (36,4%)	6 (5,6%)	<0.001
Cyto-ponction ganglionnaire	67 (31,2%)	14 (13,1%)	53 (49,1%)	<0.001

- Le bilan d'extension a évolué entre les 2 périodes de façon significative avec notamment un recours beaucoup plus fréquent au Petscan (1,1% en P1 vs 36% en P2) et à la tomodensitométrie (TDM) (22,2% en P1 vs 50% en P2), ( $p < 0,001$ ). Concernant les marqueurs tumoraux, ils ont été dosés au diagnostic dans environ un tiers des cas sans différence significative (32,2% en P1 et 27% en P2,  $p = 0,430$ )
- Les **RCP** qui étaient ponctuelles en P1 (4 RCP pré- et 22 RCP post-thérapeutiques) sont devenues quasi-systématiques en P2 avec 87% de RCP pré-thérapeutiques (94) et 96% de RCP post thérapeutiques (104) ( $p < 0,001$ ) (cf. Tableau 5)

Tableau 5 Prise en charge thérapeutique globale, essais cliniques et consultations spécialisées

	Total	P1 n(%)	P2 n(%)	<i>p</i> - <i>value</i>
Consultation oncogénétique	132 (61,7%)	40 (37,4%)	92 (86,8%)	<0,001
. Mutation identifiée	20 (15,1%)	7 (17,5%)	13 (14,1%)	
. Résultat non obtenu dans les 2 ans	39 (29,5%)	16 (40%)	23(25%)	
Consultation onco fertilité	14 (7,6%)	1 (1,3%)	13 (13,3%)	<0.001
. Non souhaitée	1	0	1 (1%)	
IDEC	89 (42,2%)	3 (2,9%)	86 (80,4%)	<0.001
PPS établi	103 (48,6%)	1 (0,95)	102 (95,3%)	<0.001
RCP				
. Pré ttt	98 (45,6%)	4 (3,7%)	94 (87%)	<0.001
. Post ttt	126 (58,9%)	22 (20,8%)	104 (96,3%)	<0.001
. Avis au cours de la PEC	70 (32,7%)	19 (17,9%)	51 (47,2%)	<0.001
Essai clinique	92 (42,8%)	31 (29%)	61 (56,5%)	<0.001
Consultation psychologue	67 (32,8%)	21( 20,8%)	46 (44,7%)	<0.001

- Le recours à une **consultation en oncogénétique** a évolué entre P1 et P2 puisque le taux de consultation réalisée a doublé en 10 ans : 37,4% en P1 versus 86,8% en P2,  $p < 0,001$ . En revanche, pour respectivement 13 et 17 patientes en P1 et P2, les résultats n'étaient pas disponibles dans les 2 années suivant le diagnostic. Au total, 13 mutations BRCA1, 3 mutations BRCA2 et 5 variants BRCA non connus ont été identifiés. 7 au cours de P1 et 14 au cours de P2.
- Le recours aux **IDEC**, aux **psychologues** et à la **consultation dédiée à l'onco fertilité** a également pris de l'ampleur en P2,  $p < 0,001$  (cf. *tableau 6*). 13 patientes ont bénéficié d'une consultation en onco fertilité en P2 soit (13,3%) contre 1 patiente en P1. Les inclusions dans des essais thérapeutiques ont doublé entre les 2 périodes pour atteindre 56,5% en 2012-2014, alors que seules 31 patientes ont participé à un essai clinique en P1 soit 29% ( $p < 0,001$ ). Les patientes ont bénéficié d'au moins une consultation auprès d'un psychologue dans 44,7% des cas en P1 et 20,8% en P2,  $p < 0,001$ .

### Séquences thérapeutiques et prise en charge globale

- Le taux de **chimiothérapie néo adjuvante** a évolué de façon significative entre les 2 périodes : 47,1% en P1 vs 52,9% en P2,  $p < 0,001$ . En revanche, le taux de chimiothérapie adjuvante est resté stable (59,6% en P1 et 60,2% en P2,  $p = 0,932$ ). Par ailleurs, les protocoles prescrits n'étaient pas les mêmes avec une majorité de FEC100 ou FEC 60 en P1, et une majorité de traitement séquentiel associant anthracyclines et taxanes en P2, notamment le protocole 3 FEC-3 TXT. Les résultats sont détaillés dans le *Tableau 6*.
- Le recours aux agonistes de la LHRH dans le cadre de la gonado protection était quasi inexistant en P1 (3 patientes) à peine plus importante en P2 (7 patientes).
- Concernant le statut HER2, l'ensemble des patientes HER2 positif ont bénéficié d'un traitement par Trastuzumab en P2. En P1, parmi les 16 patientes présentant des tumeurs HER 2+, 9 patientes ont bénéficié d'un traitement par Trastuzumab, dont 5 au cours d'un essai clinique, les 7 autres n'ont pas eu de traitement ciblé parmi lesquelles 3 participaient à un essai clinique.
- Nous avons distingué trois alternatives chirurgicales dans notre étude : une chirurgie première, une chirurgie réalisée après chimiothérapie néo-adjuvante et une chirurgie réalisée après biopsie exérèse, cette dernière étant beaucoup plus fréquente en P1 ( $p < 0,001$ ). Les taux de **mastectomies partielles** sont restés stable, ce qui est concordant avec l'absence de modification de présentation clinique et des caractéristiques histologiques dans nos deux populations d'étude. Cette stabilité dans le temps est aussi retrouvée pour les taux de reprise chirurgicale, mammaire ( $p = 0,893$ ) ou ganglionnaire ( $p = 0,357$ ). En revanche, **l'exploration axillaire par la méthode du ganglion sentinelle** a augmenté de façon significative entre les deux périodes en cas de chirurgie première : 4,4% de GS seul en P1 versus 39,1% en P2 ( $p < 0,001$ ) et 2,2% de GS puis curage en P1 versus 15,9% en P2 ( $p = 0,026$ ). En P2, la technique OSNA® a été utilisée, une technique spécifique (*One Step Nucleic Acid Amplification*) qui permet d'obtenir immédiatement les résultats, grâce à une analyse intégrale du ganglion lymphatique prélevé et ne nécessitant donc plus de seconde chirurgie [30].
- Le taux de curages ganglionnaires d'emblée réalisés en cas de chirurgie 1<sup>ère</sup> a diminué de façon significative entre les 2 périodes d'inclusion. Les résultats sont détaillés dans

le *Tableau 6*. Le taux de curage négatif atteignait en P1 58,1% puis 43,2% en P2 ( $p=0,057$ ).

L'évolution du traitement adjuvant par radiothérapie et hormonothérapie est présentée dans le *Tableau 6*. Respectivement 92 (88,5%) et 98 (90,7%) patientes ont bénéficié de radiothérapie externe en P1 et P2 ( $p=0,58$ ). Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les zones d'irradiation.

- Nous avons relevé 68 patientes en (63%) et 75 patientes en P2 (69%) présentant une tumeur avec récepteurs hormonaux positifs. Le **Tamoxifène** était l'hormonothérapie la plus prescrite au cours des 2 périodes : 78% en P1 et 94% en P2 ( $p=0,257$ ). Six patientes ont interrompu de façon complète et 5 de façon temporaire leur hormonothérapie. Cinq patientes n'ont pas souhaité initier une hormonothérapie malgré l'indication théorique. L'association à une suppression ovarienne était ponctuelle : 9 patientes en P1, 1 seule en P2. L'association anti-aromatase – suppression ovarienne n'a été prescrite que chez 2 patientes, et exclusivement en P1.

Tableau 6 Séquences thérapeutiques

	Total 216	P1 108(50%)	P2 108(50%)	p-value
Chirurgie totale *	203 (94,0%)	99 (91,7%)	104 (96,3%)	0,153
Chirurgie 1 <sup>ère</sup>	114 (56,2%)	45(45,4%)	69 (66,2%)	
Chirurgie après chimio néo adj	54 (26,6%)	23(23,3%)	31(29,8%)	<0,001
Chirurgie après biopsie exérèse	35(17,2%)	31(31,3%)	4(3,8%)	
Reprise chir mammaire	26 (12,81%)	13(13,13)	13(12,5%)	0,893
Reprise chir ganglionnaire	4(1,98%)	3(3,03%)	1(0,96)	0,357
Chirurgie 1 <sup>ère</sup>				
. MP	66 (57,9%)	25(55,6%)	41 (59,4%)	0,683
. GS puis curage	12 (10,5%)	1 (2,2%)	11 (15,9%)	0,026
. GS seul	29 (25,4%)	2(4,4%)	27 (39,1%)	<0,001
. Curage seul	67 (58,8%)	38(84,4%)	29(42,0%)	<0,001
Reprise chir mammaire	19(16,7%)	9 (20,0%)	10 (14,5%)	0,441
Reprise chir ganglionnaire	2 (1,8%)	1(2,3%)	1 (1,5%)	NC
Chirurgie après chimio néo adj				
. MP	23(42,6%)	10(43,5%)	13(41,9%)	0,909
. GS puis curage	2(3,7%)	2 (8,7%)	0	NC
. GS seul	1(1,8%)	0	1 (3,2%)	NC
. Curage seul	50(92,6%)	21 (91,3%)	29 (93,5%)	NC
Reprise chir mammaire	4(7,4%)	1 (4,8%)	3 (11,1%)	NC
Reprise chir ganglionnaire	0	0	0	NC
Chirurgie après biopsie exérèse				
. MP	22(62,9%)	18(58,1%)	4(100%)	0,273
. GS puis curage	0	0	0	NC
. GS seul	2(5,7%)	1(3,2%)	1(25,0%)	NC
. Curage seul	30(85,7%)	27(87,1%)	3(75,0%)	NC
Reprise chir mammaire	3(8,6%)	3 (9,7%)	0	NC
Reprise chir ganglionnaire	2(5,7%)	2 (6,3%)	0	NC
Chimio adjuvante	127 (59,9%)	62 (59,6%)	65 (60,2%)	0,932
• 6 FEC 60	13 (10,2%)	13 (21,0%)	0	<0,001
• 6 FEC 75	0	0	0	
• 6 FEC 100	42 (33,1%)	34 (54,8%)	8 (12,3%)	<0,001
• 3FEC-3TXT	56 (44,1%)	1 (1,8%)	55 (84,6%)	<0,001
• Autres	14 (11,0%)	12(19,3%)	2 (3,1%)	<0,001
• Autres essai clin	1 (0,8%)	1(1,6%)	0	NC
Chimio néo adj	51 (23,9%)	24 (47,1%)	27 (52,9%)	<0,001
• 6 FEC 100	9 (17,65)	9 (37,5)	0	<0,001
• 3FEC-3TXT	18 (35,29)	4 (16,7%)	14 (51,8%)	0,009
• Carbo-TXT	1(2,0%)	0	1 (3,7%)	NC
• Autres	23(45,1%)	9(37,5%)	14(51,8%)	0,304
• Autres, essai clin	3(5,9%)	3(12,5%)	0	NC
Radiothérapie	190 (89,6%)	92 (88,5%)	98 (90,7%)	0,586
. Sein restant/boost	100 (52,63)	45 (48,91)	55 (56,12)	0,532
. Paroi	80 (42,11)	41 (44,57)	39 (39,80)	0,532
. Creux axillaire	5 (2,63)	1(1,09)	4(4,08)	0,197
. CMI	122 (64,21)	60(65,22)	62(63,27)	0,779
. Sus clav	134 (70,53)	60(65,22)	74(75,51)	0,112
Hormonothérapie**	115(80,4%)	52(76,0%)	63(84%)	0,257
. Tam	109 (87,2%)	44 (78,6%)	65 (94,2%)	
. TAM+OS	10 (8,0%)	9 (16,1%)	1 (1,4%)	0,006
. AI+OS	2 (1,6%)	2 (3,6%)	0	
. OS seule	4 (3,2%)	1 (1,8%)	3 (4,4%)	
Refus HT	5 (4,0%)	3 (5,3%)	2 (2,9%)	NC
Interruption HT :				
. Complète	6(5,3%)	4 (8,0%)	2 (3,2%)	NC
. temporaire	5(4,4%)	0	5 (7,9%)	NC

\* chirurgie 1 ère + reprise après Biopsie exérèse + chirurgie après chimio néoadjuvante

\*\* Parmi les tumeurs RH+

### *Aménorrhée chimio induite*

Les **dates des dernières règles** au diagnostic étaient peu disponibles dans les dossiers, sans évolution significative entre les deux périodes d'inclusion. En P1, les données ne sont renseignées que dans 41 dossiers (34%) et en P2 présentes dans 69 dossiers (60%). La **situation hormonale** n'était pas renseignée pour 81% des patientes en P1 et 79% des patientes en P2 ( $p=0,695$ ) après chimiothérapie néo-adjuvante. Enfin, à l'issue de la chimiothérapie adjuvante, ce statut est indisponible dans 55% et 59% des cas respectivement en P1 et P2 ( $p=0,513$ ).

### *Évolution à 2 ans*

Le nombre de **reconstruction mammaire** était relativement stable entre les 2 périodes, avec une augmentation non significative de cette chirurgie en P2 (20,4% versus 26,7% en P2,  $p=0,294$ ). Le **suivi alterné** auprès du gynécologue en ville a augmenté en P2, mais sans différence significative (10,9% vs 14,9%,  $p=0,394$ ). En cas d'arrêt de travail, 37 patientes ont repris une **activité professionnelle** en P1 soit 74% et 19 patientes en P2 soit 61,3%. Parmi l'ensemble des patientes en activité au diagnostic la notion de reprise du travail n'était pas indiquée dans les dossiers dans 16,9% des cas en P1 et 36,7% en P2 représentant respectivement 10 et 18 dossiers.

### **Discussion**

Sur le plan épidémiologique et démographique, nous n'avons pas retrouvé de différence entre les 2 périodes d'inclusion, de même que pour les caractéristiques cliniques et histologiques tumorales. En revanche, cette étude a permis de montrer qu'il existe indéniablement des changements dans la globalité de la prise en charge, notamment du point de vue des bilans pré-thérapeutiques, évaluation axillaire, organisations de RCP pré et post thérapeutiques, consultations auprès d'IDEC et éclosion des soins de supports.

Grâce à l'implémentation des Plans Cancer et le fait que, comme tous les Centres Régionaux de Lutte contre le Cancer, l'ICL possédait une charte de qualité qui valorisait la pluridisciplinarité et établissait des référentiels, il y a eu une évolution progressive des protocoles d'investigations et de traitements à suivre. Entre les 2 périodes, les différences

majeures se situaient d'une part dans la prise en charge axillaire, et d'autre part dans les modalités de l'hormonothérapie.

- En P1, lors d'une mastectomie partielle pour cancer du sein infiltrant, le curage axillaire inférieur était indiqué en cas de N0 et un curage des 3 étages était réalisé en cas de N1. Le curage était systématique lors d'une mastectomie totale. Si une hormonothérapie était indiquée, elle consistait en une association agonistes de la LHRH pendant 3 ans et Tamoxifène si les patientes n'étaient pas en aménorrhée. Une ovariolyse était indiquée en cas de CI au Tamoxifène pour les tumeurs N- et discutée en plus du Tamoxifène en cas d'envahissement ganglionnaire. Mais cela correspondait à une période charnière où on commençait à ne plus imposer de castration.
- P2, la technique du ganglion sentinelle avait toute sa place : pour un cancer infiltrant, le traitement chirurgical envisageable était une mastectomie partielle associée à un GS ou un curage en cas de tumeur opérable d'emblée (la mastectomie totale était une option thérapeutique). En cas de tumeur non opérable d'emblée, la mastectomie totale était indiquée et la chimiothérapie néo adjuvante était une option envisageable. Par ailleurs, la connaissance du statut HER 2 permettait la prescription d'un an de Trastuzumab en l'absence de CI. Concernant l'hormonothérapie, le standard était la prescription de Tamoxifène pendant 5 ans, la suppression ovarienne chimique ou chirurgicale étant discutée en RCP en cas de CI. La prescription d'analogues était discutée en cas de kystes fonctionnels symptomatiques. En cas d'aménorrhée chimio induite définitive, à l'issue de 2-3 ans de Tamoxifène, un relais par inhibiteur de l'aromatase pendant 2 ou 3 ans était une option. Les protocoles d'irradiation ne variaient pas sensiblement en fonction de l'âge des patientes. Le critère âge inférieur à 40 ans n'étant pris en compte qu'en cas de pN- et de tumeur interne concernant l'irradiation de la CMI et sus claviculaire.

### ***Différences entre les 2 périodes***

L'organisation des thérapeutiques a été complètement refondue, avec notamment une tenue quasi systématique des réunions de concertation pluridisciplinaires. Une tendance globale s'est dessinée au cours de la décennie concernant la prise en charge : on souhaite

d'emblée mieux poser le diagnostic d'optimiser les traitements. La meilleure connaissance des critères histologiques lors de la phase pré thérapeutique permet de mieux coordonner le parcours de soins, de personnaliser la prise en charge (mesure notable du Plan Cancer II) et de la rendre plus adaptée et plus homogène. Elle permet aussi de limiter les disparités à la fois nationales et locales au sein d'une même région.

### *Optimisation du diagnostic et évolution du temps pré-thérapeutique*

On observe une modification du temps pré thérapeutique par le biais des RCP entre autres, ce qui a modifié la prise des décisions thérapeutiques. En effet, une structuration des modes d'entrée dans notre centre a été établie au fil des années.

Alors qu'en P1, les femmes n'étaient pas toujours orientées vers le bon interlocuteur d'emblée, deux voies d'entrées distinctes et articulées ont vu progressivement le jour :

- en cas d'anomalie palpée ou de la présence d'une anomalie radiologique suspecte, un rendez-vous est organisé auprès d'un radiologue afin de compléter le bilan sénologique et réaliser les prélèvements adéquats
- en cas de diagnostic déjà posé à l'extérieur du centre, une orientation directe vers un clinicien ou un chirurgien est organisée.

Il ne s'agit plus d'opérer une « un nodule » afin de savoir ce dont il s'agit ou dans l'optique de prouver que ce n'était rien d'inquiétant. Un point commun récurrent des femmes jeunes confrontées au cancer du sein est d'avoir entendu au cours de l'errance diagnostique initiale une phrase qui se voulait rassurante mais qui était loin d'être adaptée : le fait d'être trop jeune et de n'avoir donc pas à s'inquiéter [4,12].

En dix ans, on observe une **diminution significative du taux de cytoponction mammaire et surtout de biopsie-exérèse chirurgicale**, alors que le taux de micro biopsie passe de 51 à 89% entre P1 et P2 ( $p < 0,001$ ). On distingue parallèlement, une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) du taux de cytoponction ganglionnaire qui atteint 49% en 2012-2014, pour 13% effectuées en 2002-2004. Un bilan d'imagerie plus complet est réalisé pour optimiser le bilan pré thérapeutique avant la mise en place du 1<sup>er</sup> traitement. L'option chirurgicale optimale est mieux choisie, fort d'un diagnostic plus clairement établi initialement. Le taux d'IRM pré thérapeutique a augmenté entre P1 et P2 passant de 15 à 81% ( $p < 0,001$ ). Cette

augmentation de taux d'IRM pré thérapeutique s'explique en partie par une prescription plus importante dans le cadre du traitement néo adjuvant (10 à 12%), mais elle est surtout réalisée à titre systématique, devant le jeune âge des patientes. L'IRM permet d'augmenter le taux de découverte de lésion ipsi et/ ou contolatérales de 12% avant le traitement chirurgical [31,32], ce qui n'est pas négligeable. Dans notre série, l'IRM pré thérapeutique a d'ailleurs modifié la prise en charge dans 32% en P1 et 46% des cas en P2 ( $p=0,360$ ) ce qui concorde avec ce que rapporte Biglia et al. (qui suite à une IRM pré opératoire, rapporte la réalisation de prélèvements complémentaires chez 14% des patientes de sa série et près de 20% ayant eu un mastectomie totale au lieu d'une chirurgie conservatrice) [33]. Cet examen permet de mettre en évidence d'autres lésions synchrones, en particulier en cas de seins denses à la mammographie [34], mais les corollaires inhérents à ces indications sont la tenue de RCP, des radiologues experts en sénologie, la possibilité d'un protocole IRM qui soit optimal mais aussi la possibilité de réaliser des prélèvements sous IRM [35].

Notre étude a aussi permis de mettre en évidence une modification en termes de bilan d'extension avec une amélioration de l'évaluation à distance de la maladie. **Le profil des bilans d'extension** a évolué de façon significative en 10 ans, avec la place prépondérante qu'a prise le PET scan, qui était un des objectifs établis par les Plans Cancer, prescrit dans un tiers des cas en P2 contre 1% en P1 ( $p<0,01$ ). La tomodensitométrie remplace souvent les radiographies du thorax et échographies hépatiques réalisées en P1. La question du bilan d'extension reste inhomogène car sa prescription est aussi praticien-dépendante, malgré des recommandations des référentiels, d'où l'intérêt des RCP pré thérapeutiques.

### ***Prise en charge loco-régionale et systémique***

Une des grandes différences observées dans notre étude est le **taux de curage qui a diminué de façon significative** entre P1 et P2 ( $p<0,001$ ). En P1 l'indication de curage était plus systématique chez la femme jeune. L'absence de modifications en termes de reprise ganglionnaire est probablement due au fait que les curages sont quasi systématiques en P1 et plus adaptés en P2 ne nécessitant donc pas de reprise. En revanche, l'exploration axillaire par la méthode du **ganglion sentinelle** a augmenté de façon significative entre les deux périodes ( $p<0,001$ ). L'objectif du GS est de déterminer les situations dans lesquelles le risque d'envahissement ganglionnaire est minime et donc sursoir à ce geste agressif. Les indications

du ganglion sentinelle ont évolué au fil des années [36,37], aboutissant à une désescalade thérapeutique progressive, pour s'abstenir de curage axillaire secondaire dans certains cas validés en RCP [36]. L'évolution du GS s'intègre dans la tendance générale, que ce soit le chirurgien ou le législateur de la prise en compte de la morbidité engendrée par le curage axillaire, notamment le risque de lymphœdème.

Le taux de **chimiothérapie néo adjuvante** a évolué entre les 2 périodes (47,1% en P1 vs 52,94% en P2,  $p < 0,001$ ). Ce taux est probablement corrélé à l'efficacité des RCP pré thérapeutiques ainsi qu'à la qualité de la prise en charge diagnostique initiale. En plus de l'évolution des indications de chimiothérapie, nous avons également constaté une évolution des schémas utilisés avec une large prédominance de l'association anthracyclines et taxanes de façon séquentielle en P2, en accord avec les référentiels validés [23].

### ***Soins de support et nouveau rôle de l'IDEC***

Enfin, un intérêt croissant pour une prise en charge plus globale de la patiente se développe avec notamment les consultations auprès des infirmier(e)s de coordinations ou IDEC, et la prise en compte d'une certaine vulnérabilité pour déployer les soins de support : prise en charge psychologique adaptée, prise en compte de la gonado toxicité par l'essor des consultations en onco fertilité, et exploration d'une cause génétique. D'autres soins de support voient aussi le jour tels que la socio esthétique ou l'organisation de séances de sport adaptées. Plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt du sport en prévention tertiaire. Dans notre population nous avons relevé en P2 plus de femmes en surpoids et obèses, ce taux majoré d'obèses atteignant 16%, et concordant avec les taux d'une série récente [25], comparativement à la période P1 durant laquelle les patientes avaient un IMC le plus souvent normal et dont les chiffres (4% d'obèses et 13% en surpoids) concordent avec ceux de la série des Nurses' Health Study [38].

Travailler à offrir une meilleure qualité de l'annonce et « faire de chaque patiente une actrice plus engagée dans son parcours thérapeutique » [39] constitue le cœur de la mesure 40 du Plan cancer I. Annoncer l'ensemble de ce qui va être initié pour « rendre la maladie acceptable et lui survivre » [39], c'est là tout l'intérêt du **PPS issu de la RCP** donné aux

patientes et établi dans 80% des cas en P2 versus 48% en P1 ( $p < 0,01$ ). Le dispositif d'annonce tel qu'il existe en P2 est donc fortement lié au recours nouveau aux RCP. Les réunions de concertation pluridisciplinaire qui étaient ponctuelles en P1 sont devenues quasi-systématiques en P2. Il est important de rappeler que l'annonce a été également modifiée de façon prégnante par la réalisation systématique de prélèvements par biopsies en lieu et place des biopsies exérèses. Enfin, **la place de l'IDEC** au sein du Parcours s'est également métamorphosée. Alors qu'en 2002-2004, sa présence est quasi nulle, son rôle devient prépondérant pendant la période 2012-2014. Bien que son concours ne soit pas systématique, des mesures ont depuis été prises pour que les IDEC puissent assister aux RCP afin de mieux cibler les patientes nécessitant un tel accompagnement. La place de l'IDEC dans le cadre de la prise en charge apparaît grâce au plan cancer I et faisait suite aux résultats des 1ers Etats généraux des patients et anciens patients, organisés par la Ligue contre le cancer en 1998, qui avait révélé le vide et le sentiment d'« abandon » existant entre la consultation d'annonce et l'initiation du parcours de soin.

En 2004-2006, en tant que centre pilote, l'ICL a participé à une expérimentation dirigée par l'INCa pour évaluer le rôle d'une IDE dans le cadre du dispositif d'annonce qui est scindé en 4 temps : le temps médical, le temps d'accompagnement soignant, l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support, et enfin, un temps d'articulation avec la médecine de ville.

Le taux d'**inclusion dans un essai thérapeutique** a doublé entre les deux périodes d'étude ce qui correspond exactement à l'objectif fixé par les Plans cancer. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec précaution, car la participation aux essais cliniques implique différents facteurs non évaluables dans notre étude, tels que le nombre d'essais disponibles au temps T et la réactivité des médecins pour inclure des patients. Les résultats significatifs de notre étude sont à pondérer car non ajustés sur ces facteurs confondants. En plus des essais cliniques ciblés sur les molécules et prises en charge thérapeutique, on voit par ailleurs apparaître progressivement des essais ciblés sur **la qualité de vies des patientes** [40,41,42].

Les patientes étaient plus souvent en couple au diagnostic, avec 70% de couples en P1 et 77% en P2. Notre centre a participé activement à l'essai Kalikou 2, dont l'objectif était d'établir une échelle de qualité de vie subjective pour la femme jeune atteinte d'un cancer du sein et

son partenaire afin de déterminer et identifier les problèmes spécifiques et d'optimiser la prise en charge [40]. Les difficultés interviennent en décalé entre patientes et conjoints : les conjoints ont plus de mal en début de prise en charge, et se sentent plus sereins à la fin des traitements, alors que les femmes traversent une période de grande solitude et d'interrogations ensuite. Cela souligne l'importance de prendre la patiente dans sa globalité de femme, en couple ou non, de capacité de séduction et de remise en confiance et d'adapter les offres des soins de support aux demandes : consultations spécifiques d'oncosexualité ou suivi psychologique spécialisé [43].

La question de la **fertilité** se pose également dans cette population : le taux de patientes nullipares au diagnostic est plus important en P2, mais sans différence significative. Préserver la fertilité pour pallier cette carence due à la **gonadotoxicité** garde donc toute son importance, car à l'annonce de la pathologie, l'existence d'un projet parental est fréquent, retrouvé chez 31,9% des femmes de moins de 45 ans et jusqu'à 75,1% des femmes des moins de 35 ans (hommes et femmes) en couple et sans enfant [44]. Cette problématique n'a été que récemment prise en compte. Une seule patiente a bénéficié d'une consultation en P1, et 13 patientes soient 13% des patientes en P2. L'information des patientes au sujet des risques inhérents aux traitements : aménorrhée, ménopause précoce, infertilité faisaient déjà partie des recommandations de l'ASCO en 2006 mais en 2012, l'Agence de Biomédecine attestait dans un rapport fertilité et cancer que l'accès à ces techniques n'était pas une réalité pour toutes les patientes[45]. Une étude prospective a été menée en PACA et Corse de 2005-2011 portant sur 319 femmes âgées de 18 à 40 ans afin d'évaluer leur satisfaction concernant l'information reçue au sujet de l'impact du cancer et de son traitement sur leur sexualité et leur fertilité. Près de 50% des patientes n'étaient pas satisfaites de l'information donnée concernant leur fertilité [42], défaut d'information également retrouvé dans l'étude VICAN2 [44].

Enfin, le cancer de la femme jeune pose nécessairement la question des **antécédents familiaux**, voire l'exploration d'une étiologie génétique. En termes d'antécédents carcinologiques familiaux ovariens et mammaires, il n'y avait pas de différence significative entre les deux périodes concernant les antécédents carcinologiques familiaux ovariens et mammaires (40% dans les 2 périodes,  $p=0,933$ ), ce qui est comparable aux résultats de la série de Collins et al. qui retrouve 47% des patientes présentaient un antécédent familial de

carcinome mammaire. Dans l'étude POSH, les patientes ne rapportaient aucun antécédent familial dans 65.9% des cas et un antécédent de carcinome mammaire ou ovarien dans seulement 34.1% des cas au moins au 1er ou 2d degré [46]. Une des limites de cette question est un biais de rappel, mais plusieurs auteurs ont mis en évidence une fiabilité concernant les antécédents des parents proches [46] car les patientes se renseignent souvent davantage à l'occasion du diagnostic.

Les antécédents de **mutations génétiques** connues au diagnostic, étaient très rares puisque sur les 2 périodes, on n'en comptait que 7, mais cela concorde avec le fait qu'un diagnostic de cancer du sein avant l'âge de 40 inaugure souvent la recherche et la potentielle existence d'une mutation familiale [47] et montre bien que l'absence d'antécédent familial chez une femme jeune ne doit pas faire sursoir à l'hypothèse de cancer du sein [48]. L'augmentation importante du taux de consultation génétique dans notre étude sur 10 ans (37% en 2002-2004 versus 86% en 2012-2014) reste cependant moindre que ceux de Rosenberg et al. qui rapporte en 2007, 70% de femmes testées, leur taux atteignant 97 et 95% en 2012 et 2013 [47].

## **Similitudes entre les deux périodes**

### ***Démographie et épidémiologie***

Les deux groupes étaient exactement identiques sur le plan numérique avec 108 patientes dans chaque groupe. Mouret de l'Institut Curie, a constaté une stabilité de l'incidence du cancer du sein chez les moins de 40 ans, de 6,9% sur la période 1980-2008 [49], mais nos effectifs ne reflètent pas nécessairement ces données épidémiologiques car le recrutement de notre centre a pu néanmoins varier au cours de la décennie. L'âge moyen des femmes de notre étude était de 36,1 et 35,3 ans respectivement, en P1 et P2. La distribution de l'âge au diagnostic n'a pas évolué, avec une prédominance des 30-35 ans et 35-40 ans, comparable avec les données de la littérature [26,27,48,50]. Les patientes étaient comparables en termes de statut familial au diagnostic, de la parité et des catégories socio professionnelles les plus représentées.

### *Présentation clinique*

Notre étude ne met pas en évidence d'évolution de la présentation au diagnostic en une décennie. Le T clinique était majoritairement des T1, T2. Les tumeurs localement avancées (T3 et T4) étaient moins fréquentes. Les patientes présentaient des adénopathies palpables dans 16 % des cas en P2 et 22% en P1 ( $p= 0,237$ ), et nous n'avons pas mis en évidence de différence en termes d'envahissement ganglionnaire, retrouvé dans 44,2% des cas en P1 et 47,6% en P2,  $p= 0,629$ . Gnerlich et al. [27] ont retrouvé dans leur série, davantage de tumeurs de haut grade, dont la taille était supérieure ou égale à 2 cm, avec plus d'envahissement ganglionnaire chez les femmes jeunes. La principale modalité diagnostique dans deux périodes d'inclusion est la **découverte par la patiente d'une masse mammaire**.

### *Histologie*

Les types histologiques les plus fréquemment retrouvés n'ont pas évolué entre nos deux périodes d'études. La grande majorité des tumeurs sont des carcinomes infiltrants de type canalaire (83% en P1 et 99% en P2). Il n'y avait que 3% de lobulaires en P1, aucun en P2. Des emboles sont présents dans un tiers des cas ( $p=0,209$ ). Les caractéristiques histologiques tumorales chez les femmes jeunes sont le plus souvent des tumeurs de type RH négatifs, triple négative ou dont le statut HER2 est positif. [26,27,48]. Contrairement à ces données, notre étude montre plus de tumeurs avec RH positifs dans les 2 périodes (71%), et de type HER2 positif dans 21 et 27% des cas ( $p=0.513$ ). 16 patientes présentaient une tumeur de type triple négative en P1, soit 18% et 27 patientes en P2 soit 26%, ce qui concorde avec les résultats de la cohorte Collins et al. (21% de tumeurs triple négatives) [51]. Mais cette comparaison n'a pas de valeur statistique compte tenu de la disparité de recherche du statut HER2 entre nos deux périodes d'étude. P1 correspondant à une époque charnière, puisque c'est seulement à partir de 2005 que le Trastuzumab est utilisé dans le cadre du traitement adjuvant après avoir fait ses preuves dans le contexte métastatique [52]. Notre centre a participé l'étude PACS 04 portant sur le traitement par trastuzumab en traitement adjuvant des patientes présentant une tumeur N+ avec surexpression d'HER2 afin d'évaluer la survie sans récurrence, sur une cohorte de 310 patientes qui avaient bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines +/- taxotère, et randomisées dans 2 bras : trastuzumab 1

an ou témoin [53]. En 2012, le statut HER2 est au contraire recherché de façon systématique, car les implications thérapeutiques sont clairement établies.

### ***Traitement loco-régional et systémique***

Compte tenu de la similitude clinique et histologiques tumorales de nos deux populations, il n'est pas étonnant d'observer une stabilité du taux de mastectomie partielles au cours de la décennie.

Le tamoxifène constitue depuis de nombreuses années l'hormonothérapie de référence chez les femmes pré-ménopausées [54] et en 2001, la conférence de St Gallen confirmait l'indication de chimiothérapie et hormonothérapie en adjuvant en cas de RH positifs [55]. L'association aux agonistes de la LHRH était alors prescrite en cas d'absence d'aménorrhée chimio induite ou chez les femmes de moins de 40 ans. Dans notre série, l'association tamoxifène - suppression ovarienne était plus fréquente en 2002-2004 : 9 patientes en P1 soit 16% et seulement 1% en P2 (1,45%). En cas de tumeurs avec RH positifs, nos référentiels en 2002-2004, recommandaient cette association pendant 3 ans chez les patientes de moins de 40 ans, si elles n'étaient pas en aménorrhée. Dans sa méta analyse en 2011, l'EBCTCG montre les avantages du tamoxifène et notamment la réduction du risque de récurrence et de mortalité à 15 ans, quels que soient l'âge, le recours à une chimiothérapie ou le statut ganglionnaire [56]. La question du bénéfice d'une aménorrhée durable ou de la prescription d'un agoniste suscitait et suscite encore un questionnement permanent. L'impact de l'aménorrhée chimio-induite sur le pronostic est sujet de controverses. Certaines études n'ont pas rapporté de bénéfices, contrairement à d'autres qui ont effectivement mis en évidence un avantage, mais sans qu'un rôle pronostique indépendant soit authentifié [57]. L'importance du retentissement d'une prescription d'agonistes notamment sur la qualité de vie est un paramètre important à prendre en compte notamment dans notre jeune population d'étude quand on constate la difficulté de certaines patientes à tolérer la castration chimique (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, diminution de la libido, sècheresse vulvo vaginale etc...) [58], sans parler effets délétères osseux métaboliques, et cardiovasculaire de tels traitements. Le recours aux agonistes de la LHRH dans le cadre de la gonado protection était quasi inexistant en P1, et la prescription de ce traitement a été à

peine plus fréquente en P2, probablement en rapport avec la publication en 2012 des résultats négatifs de la 1<sup>ère</sup> étude randomisée de P.N.Munster et al. notamment [59].

### ***Évolution à 2 ans***

Sur les 108 patientes en activité au diagnostic, la question d'une **reprise du travail** n'est pas mentionnée dans les dossiers dans 17 et 38% des cas respectivement en P1 et P2 ( $p=0,229$ ), il n'y a donc pas eu d'amélioration significative. Cependant, il est possible que cette question ait été abordée en consultation sans que cela ait été tracé, le résultat en termes de données exploitables est donc précaire. Cette question est pourtant centrale car le cancer est un pourvoyeur connu de fragilité sociale. Deux ans après le cancer, 25% des personnes atteintes par cette pathologie connaît une diminution de revenus et deux tiers d'entre eux l'attribuent à l'impact direct de leur maladie [44]. La reprise professionnelle n'est pas systématique et est souvent source de précarisation. Burgmann et al. rappelle que la reprise du travail constitue une orientation positive de la **période de l' « après cancer »** et un paramètre socio financier source d'amélioration de la qualité de vie ultérieure [60].

La question de la traçabilité se pose car il est impossible d'affirmer que l'absence de donnée traduit une absence d'évocation de la question lors des consultations de suivi. Le recueil systématique de certaines données peut participer à la prise en compte de la qualité de vie dans la perspective de la période de l'« après-cancer », potentiellement prolongée dans cette jeune population. L'importance de la relation nouée entre l'équipe d'un centre de référence et les interlocuteurs de ville (gynécologues libéraux concernant notre population de femmes jeunes) est majeure compte tenu de la surveillance partagée ultérieure de ces femmes [39]. Cette approche pragmatique semble délicate à établir si seulement deux tiers des gynécologues sont authentifiés dans les dossiers médicaux. Cela explique notamment l'absence d'évolution en termes de suivi alterné avec le gynécologue de ville entre nos deux périodes d'études (10,87% en P1 et 14,95% en P2,  $p= 0,394$ ), alors même que P2 correspond à une période au cours de laquelle des carnets de surveillance avaient été conçus pour faciliter et optimiser cette surveillance alternée.

Enfin, la reconstruction mammaire est un paramètre important dans la perspective de « l'après cancer ». Dans l'étude de Nègre et al. [61], le taux de reconstruction mammaire atteignait seulement 17,6% en 2008-2009 après mastectomie totale, et le délai était de 3 ans ou moins dans 91% des cas. Plusieurs éléments peuvent expliquer l'absence de différence significative en termes de chirurgie reconstructrice après mastectomie totale entre nos deux périodes (20% en P1 versus 27% en P2,  $p=0,294$ ) : notre recueil était limité à 2 ans après le diagnostic et le recours à cette chirurgie a donc pu être sollicité ultérieurement, le délai de reconstruction est variable en fonction des capacités financières des femmes, du souhait de chacune, du vécu de la maladie du regard porté sur son corps et des traitements. Il existe d'ailleurs depuis plusieurs années, une tendance pour certaines femmes, mêmes jeunes, à revendiquer un droit à ne pas se faire reconstruire. Par ailleurs, plus de 65% des femmes en France ne sont pas reconstruites à 5 ans [61].

### **Limitations**

Dans notre étude, plusieurs biais sont à relever et doivent pondérer l'analyse de nos résultats. Il est important de relever que seulement 46% des femmes en P1 et 68% en P2 ont été prises en charge de façon exclusive à l'ICL, les autres patientes ont été prises en charge dans d'autres structures initialement et/ou au cours de la période d'étude. Ceci est à prendre en compte dans l'interprétation des résultats car cela biaise l'homogénéité de notre population, mais nous avons préféré privilégier la taille de l'effectif. Il est possible que le niveau d'expertise de notre centre qui est spécialisé dans la lutte contre le cancer incite plus fréquemment à nous adresser cette population particulière. Par ailleurs, il s'agit d'une étude uni centrique, rétrospective et l'effectif étudié est faible. Analyser les changements réels de prise en charge, à partir des données nécessite une amélioration de la traçabilité de ce qui est proposé dans l'intimité des consultations. Un nombre important de données manquantes nous a conduit à exclure certaines variables que nous avons pourtant recherchées : le tabagisme actif, l'allaitement, les dates des dernières règles au diagnostic, à l'issue de la chimiothérapie, la iatrogénie telle que la fatigue, les troubles de la concentration et de la mémorisation, et l'alopécie résiduelle à 2 ans. Ce manque de données constitue un biais de recueil qui grève la qualité de nos résultats mais nous permet d'identifier certains points de

leviers importants pour lesquels des modifications pourraient nous permettre d'améliorer davantage la prise en charge globale des patientes.

## CONCLUSION

Les caractéristiques épidémiologiques et démographiques n'ont pas évolué en une décennie. En revanche, notre étude a permis de mettre en évidence une vraie évolution en termes de prise en charge globale : élaboration du diagnostic, de séquences thérapeutiques (chimiothérapie néo adjuvante et prise en charge axillaire), recours aux soins de support, personnalisation de la prise en charge, mises en place sous l'impulsion des plans cancers I et II. La prise en charge initiale est transformée, il ne s'agit plus d'opérer une « boule dans le sein » afin de déterminer de quoi il s'agit mais plutôt d'affiner le diagnostic en pré-opératoire afin d'optimiser le traitement proposé, grâce à la réalisation des micro biopsies. La mise en place de RCP pré et post thérapeutique permet d'homogénéiser la prise en charge, contribue à l'égalité des soins et permet d'optimiser le choix du 1<sup>er</sup> traitement. Par ailleurs, le curage systématique, n'est plus la règle, et la technique du ganglion sentinelle a une place prépondérante. Le recours aux soins de support et aux consultations spécialisées participe à la mise en place d'un nouveau paradigme qui replace ces femmes au centre de la prise en charge. L'expérience prouve que même dans un centre comme le nôtre qui était historiquement rôdé à une prise en charge « codifiée » du cancer, une vraie amélioration a été possible grâce à la mise en application des recommandations de ces plans, différence qui ne cesse de s'accroître au cours du temps, malgré la persistance de certains manquements. C'est d'ailleurs le manque d'informations parfois drastique dans les dossiers qui a conduit à conceptualiser l'étude CANTO [41]. Un congrès international aura lieu prochainement entièrement dédié aux femmes jeunes en vue de nouvelles recommandations [22]. Une sensibilisation des équipes médicales (radiologues, oncologues, chirurgiens, gynécologues spécialisés en médecine de la reproduction, gynécologues libéraux, ainsi que l'ensemble des acteurs para médicaux) qui prennent en charge ces femmes dans le cadre du parcours est à poursuivre afin de poursuivre l'amélioration de la prise en charge et du vécu de la maladie.

*Conflit d'intérêt : aucun.*

### III. Conclusion

Nous avons montré que les caractéristiques épidémiologiques et démographiques n'ont pas particulièrement évolué en 10 ans à l'inverse des stratégies de prises en charge mises en place sous l'impulsion des plans cancers I et II, qui ont permis d'améliorer la qualité des soins données à cette population particulière, en termes de prise en charge globale, que ce soit dans la gestion du parcours pré-thérapeutique et l'élaboration diagnostique mais aussi le traitement du creux axillaire ou la contribution des soins de support.

La question de la prise en charge du cancer du sein chez la femme jeune est centrale dans la mesure où elle conditionne toute la période de l'« après cancer », qui en raison du jeune âge sera une période prolongée et constitue donc un défi à la fois médical et sociétal [62].

#### 1. Une nouvelle approche diagnostique

L'approche diagnostique s'est véritablement métamorphosée en une décennie. Il ne s'agit plus d'opérer une « boule, une grosseur, un nodule » afin de savoir ce dont il s'agit ou dans l'optique de prouver que ce n'était rien d'inquiétant, mais plutôt d'explorer les choses de façon complète avant de débiter toute la séquence thérapeutique, afin qu'elle soit plus adaptée. Nous avons observé une différence significative concernant les prélèvements réalisés à visée diagnostique.

En une décennie, on observe une diminution significative du taux de cytoponction mammaire et surtout de biopsie-exérèse, alors que le taux de micro biopsie passe de 51 à 89% entre P1 et P2. On distingue parallèlement, une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) du taux de cytoponction ganglionnaire qui atteint 49% en 2012-2014 alors que seulement 13% de cytoponctions ganglionnaires ont été faites en 2002-2004. Par un recours plus important à l'IRM mammaire, l'objectif est de réaliser un bilan d'imagerie plus complet qui permet d'optimiser le bilan pré thérapeutique et de l'affiner avant le choix et la mise en place du 1er traitement. A la différence des femmes âgées de 50 à 74 ans, qui bénéficient d'un programme de dépistage national qui a été mis en place en 1994 et secondairement généralisé en 2004 à

toute la France, les femmes plus jeunes, âgées de moins de 40 ans n'en bénéficient pas hormis l'existence de facteurs de risques connus, alors même que la survenue d'un cancer du sein à cet âge est souvent inaugurale dans la famille [47]. Il n'y a pas nécessairement d'histoire familiale évocatrice ou d'antécédents suscitant une quelconque inquiétude, tels qu'un antécédent personnel de lésion à risque ou un antécédent d'irradiation thoracique pour un lymphome de Hodgkin par exemple.

## 2. Évolution de la prise en charge du creux axillaire

La prise en charge du cancer du sein est multidisciplinaire et séquentielle [23]. Les chirurgies mammaire et axillaire font partie du traitement loco régional. Le traitement conservateur est systématiquement proposé lorsque les conditions carcinologiques le permettent. En revanche, en cas de contre-indication à un traitement conservateur, ou si la patiente le souhaite, une mammectomie est réalisée [23,24]. Le type de chirurgie dépend de la taille tumorale, du nombre de lésions et de la taille du sein. Une évolution de ce traitement a eu lieu notamment grâce à la chimiothérapie néo adjuvante qui permet de préserver le sein lorsque cela est possible [23]. Notre étude a montré une vraie modification de la prise en charge du creux axillaire avec une diminution significative du nombre de curages axillaires réalisés.

L'exploration et l'évaluation chirurgicale du creux axillaire a une importance capitale dans le choix du traitement chirurgical complémentaire, mais aussi du traitement systémique, l'envahissement ganglionnaire constituant un facteur pronostic majeur [23, 63].

Ces dernières décennies, une désescalade thérapeutique progressive sur le versant ganglionnaire a été possible [64]. Ce traitement était initialement très invasif et source d'une morbidité non négligeable car il correspondait à la réalisation d'un curage axillaire systématique, avec notamment le risque de lymphœdème inhérent à cette chirurgie, mais aussi les risques de lymphocèles, paresthésies et douleurs [65].

Afin de limiter la morbidité et restreindre les indications d'un geste aussi invasif, la technique du GS a vu le jour [63]. Son indication a évolué de façon progressive au fil des années dont

l'historique a été présenté par Barranger et al. en 2013 [37] : en 1834, Sapey décrit l'interconnexion lymphatique entre la glande mammaire et la plaque aérolo mamelonnaire, en 1960 Gould et al. décrivent le GS dans le cancer de la parotide. Ce n'est qu'en 1990 que Giuliano et al. appliquent la technique au cancer du sein.

L'intérêt de la procédure du ganglion sentinelle est d'éviter la réalisation d'un curage axillaire aux patientes qui ne présente pas d'envahissement axillaire au niveau des GS. Plusieurs étapes successives vont révolutionner les indications de curage axillaire avec la publication d'essais remettant en cause ces indications en cas d'envahissement des GS qu'ils soient micro métastatiques [66], voire macro métastatiques [67], permettant ainsi de limiter le recours au curage axillaire, après validation en RCP, tout en maintenant une sécurité carcinologique pour des patientes sélectionnées.

### 3. Essor des RCP

On observe aussi une modification du temps pré thérapeutique notamment par le biais d'une nouvelle structuration des modes d'entrée dans notre centre qui a été établie au fil des années. Alors qu'en P1, les femmes n'étaient pas toujours orientées vers le bon interlocuteur d'emblée, deux voies d'entrées distinctes et articulées ont vu progressivement le jour :

- en cas d'anomalie palpée ou de la présence d'une anomalie radiologique suspecte, un rendez-vous est organisé auprès d'un radiologue afin de compléter le bilan sénologique et réaliser les prélèvements adéquats
- en cas de diagnostic déjà posé à l'extérieur du centre, une orientation directe vers un clinicien ou un chirurgien est organisée.



Les plans cancer ont largement participé à l'évolution de la prise en charge de ces femmes et notamment le recours généralisé aux RCP. Du diagnostic au traitement, différentes spécialités sont convoquées dans la cadre de la multidisciplinarité : radiologues, anatomopathologistes, gynécologues, chirurgiens, radiothérapeutes, et oncologues. C'est grâce au plan cancer I que les mesures 31 et 40, mesures clé du dispositif d'annonce ont pu permettre la généralisation de ce fonctionnement collectif et multidisciplinaire dans le cadre du 1<sup>er</sup> temps du dispositif à savoir le temps médical.

Dans le cadre du parcours de soin, la présentation du dossier de toutes les patientes doit devenir un impératif. Un des éléments majeurs de ces RCP est l'aboutissement, à l'issue de

ces réunions du Programme Personnalisé de Soins (PPS).

Chaque type de RCP pré ou post thérapeutique a une finalité différente :

- La RCP pré-thérapeutique a pour objectif d'émettre la meilleure proposition thérapeutique première en fonction du diagnostic posé et en tenant compte des caractéristiques cliniques et tumorales. C'est aussi le moment de synthétiser l'ensemble des données personnelles, familiales et socio-professionnelles. De ce recours quasi systématique aux RCP pré-thérapeutiques découle une autre conséquence : l'annonce ne se résume plus à une seule annonce diagnostic mais amorce le plan de traitement futur. Cette RCP permet en effet aussi une annonce qui soit de qualité dans la mesure où le diagnostic fiable a été posé, ceci permettant de faire des propositions thérapeutiques plus adaptées. C'est aussi l'occasion d'inclure les patientes dans des essais cliniques, mais surtout de proposer et présenter le plan personnalisé de soin.
- La RCP post thérapeutique a quant à elle pour objectif d'optimiser les propositions des traitements adjuvants ou du type de chirurgie en cas de chimiothérapie néo adjuvante et de discuter la question des ganglions sentinelles et chirurgie axillaire secondaire.

La mise en place de RCP pré et post thérapeutique permet d'homogénéiser la prise en charge en luttant contre la disparité en contribuant à l'égalité des soins empêchent une médecine réalisée parfois au sein d'un seul « colloque singulier », un « entre-soi » qui peut conduire à un manque de clarté, d'égalité et de systématisation dans la prise en charge. Il persiste évidemment la possibilité de reconsidérer la décision collégiale en consultation pour évaluer la faisabilité du traitement proposé [20].

Les fiches RCP ont véritablement évolué au fil du temps et constitue un outil à part entière qui sert l'organisation de la coordination des soins et de la gestion du parcours en s'inscrivant dans le cadre du dossier communiquant en cancérologie. Ce dossier permet d'optimiser à la fois la qualité de la prise en charge mais aussi de faciliter le partage d'information dans le cadre du parcours des patients en intra hospitalier, et ce dès 2007 [68]. L'importance de ces supports d'informations, en plus des programmes personnalisés de soins et la question de la

traçabilité qui est soulignée dans le plan cancer II, permet d'améliorer le partage d'information dans le cadre du lien entre la ville et l'hôpital, car ce dossier est également accessible aux médecins libéraux. Cela permet ainsi de contribuer à l'interaction primordiale et nécessaire entre médecins hospitaliers et de ville [41], gynécologues concernant notre population d'étude, dans le cadre de la prise en charge globale et la perspective de l'après-cancer.

La poursuite de l'augmentation du taux de recours aux RCP pré et post thérapeutiques et le perfectionnement de la qualité et de la précision des fiches RCP deviennent de nouveaux challenges à relever [20]. La HAS avait défini un certain nombre d'items indispensables à remplir pour garantir une qualité minimale des informations recueillies en vue de la présentation du dossier en RCP [69]. En effet, cette qualité du contenu va permettre de renforcer celle des propositions émises par les équipes multidisciplinaires fortes d'informations plus précises et permettre aussi d'améliorer le recueil de données épidémiologiques.

La pertinence des items à relever est variable et doit être adaptée à chaque population afin de répondre à l'exigence établie de prise en charge personnalisée. La trame varie nécessairement en fonction de la population. Chez la femme jeune : connaître la situation hormonale, le type de contraception utilisé, le contexte socio professionnel et familial, le souhait éventuel de grossesse ultérieure, le rapport à la maladie et à l'entourage, le souhait ou le refus de mener une enquête génétique semblent être primordiaux.

#### **4. Le rôle de l'IDEC**

Nous avons également retrouvé une différence très significative en termes de consultation IDEC ou infirmière coordinatrice. La place l'IDEC dans le cadre de la prise en charge remonte au plan cancer I et faisait suite aux résultats des 1ers Etats généraux des patients et anciens patients qui avaient notamment dénoncé le vide dans lequel les patients se trouvaient et se sentaient parfois « esseulés », entre la consultation d'annonce effectuée par le médecin et l'initiation du parcours thérapeutique [14], sans avoir de point de chute auprès de leur médecin traitant qui n'était pas nécessairement informés de l'avancée du traitement.

En 2004, une étude pilote a été menée sous l'égide de l'INCa afin de tester le rôle d'une IDE dans le cadre du dispositif d'annonce qui est scindé en 4 temps :

- le temps médical correspondant à une ou plusieurs consultations dédiées à l'annonce du diagnostic
- le temps d'accompagnement soignant
- l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support tels que l'assistant social, le psychologue, nutritionniste ou kinésithérapeute...
- et enfin, un temps d'articulation avec la médecine de ville

Lors de cette expérimentation, les équipes de notre centre ont fait le constat que de nombreux patients revenaient vers l'infirmière de ce dispositif tout au long du parcours thérapeutique. A l'époque il n'y avait qu'une seule infirmière par jour dédiée à ce poste et une plaquette d'information intitulée « *Pour en reparler* » était incluse de façon systématique à l'ouverture de tout nouveau dossier administratif. En raison, des moyens organisationnels et financiers, il était initialement impossible d'accueillir dans cette consultation spécifique IDEC, l'ensemble des nouveaux patients pris en charge dans notre centre. Ultérieurement, la plupart des établissements de santé pilotes l'ont poursuivie dans leurs parcours de soin, et en 2010, notre centre a mené une deuxième expérimentation. Les équipes du centre ont décidé dans le cadre d'un projet d'établissement, d'orienter cette expérimentation de façon exclusive pour les patientes prises en charge pour un cancer du sein. La consultation se faisait à la demande des patientes et ses objectifs variaient en fonction de la complexité de la situation médicale et socio-familiale.

L'expérimentation du temps d'accompagnement soignant (2004/2006) puis l'expérimentation du parcours de soin et du rôle de l'IDEC (2010/2011), correspondaient exactement à ce qui allait être aussi recommandé par les experts de la 1<sup>ère</sup> Conférence internationale du cancer du sein de la femme jeune (BYC 1) [9] et qui soulignaient l'importance pour ces femmes, de bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire et d'informations adéquates avant l'initiation des traitements. Ces experts insistaient aussi sur l'importance des infirmières spécialisées au sein des équipes pour orienter de façon adaptée les patientes vers des spécialités spécifiques concernant la fertilité, l'aspect psychologique, la sexologie ...

## 5. Intérêt et prise en compte croissante de la qualité de vie ultérieure des femmes

Une considération progressive des effets secondaires chroniques et la question de la qualité de vie ultérieure et à long terme est venue s'ajouter à la prise en compte qui existe depuis longtemps, des effets secondaires aigus ou immédiats [70] tels que ceux engendrés par la chimiothérapie (prévention des vomissements entre autres) ou la radiothérapie.

Il est à présent question du syndrome climatérique et de l'infertilité liés à l'insuffisance ovarienne précoce due à la gonado toxicité de la chimiothérapie, des conséquences cognitives, osseuses, cardio-vasculaires, voire sexuelles. On constate dès lors, l'essor de nombreuses publications concernant des aspects de la vie qui n'étaient pas pris en compte auparavant telle que la sexualité par exemple ou les troubles cognitifs [42,43,71]. En effet, l'impact sur le plan cognitif de la chimiothérapie, par exemple, est fréquemment rapporté par les femmes au cours des consultations de suivi, qui affirment présenter des troubles de la mémoire ou de l'attention, la nécessité de devoir tout noter, plainte relevée chez près de la moitié des patients de l'étude Livestrong 2010 [72].

La conception d'une étude telle que CANTO (Cancer TOxicities) [41] est peut-être la plus grande preuve de l'intérêt grandissant pour la prise en compte et l'amélioration de la qualité de vie de femmes parallèlement à un constat, celui de ne pas en savoir suffisamment sur ce que les femmes vivent au quotidien, de façon plus triviale, en quoi consiste leur « vraie » vie hors des murs de l'hôpital. Cette étude de cohorte prospective portant sur plus de 10 000 femmes traitées pour un cancer du sein non métastatique (la première patiente a été incluse en mars 2012), poursuit 4 objectifs principaux :

- acquérir une base de données des information sur les toxicités chroniques rapportées par les femmes
- établir l'incidence de ces toxicités, ainsi que leurs caractéristiques biologiques et manifestations cliniques
- évaluer leur impact social et économique sur la qualité de vie des patientes
- identifier des marqueurs biologiques liés à l'apparition des toxicités afin d'établir des tests permettant d'identifier une population à haut risque de développer des effets secondaires tardifs.

Les résultats de cette étude dont la publication est prévue pour l'été 2020, seront très probablement d'un grand apport pour travailler à améliorer la qualité de vie de l'après-cancer.

Enfin, une étude américaine intitulée The Young and Strong study [73] dont les données sont en cours d'analyse, a été menée afin d'obtenir un certain nombre d'informations pour améliorer la communication entre les femmes et leurs médecins mais aussi, souligner encore l'ensemble des problèmes qui sont spécifiques aux femmes jeunes confrontées à un cancer du sein.

Tout ceci sous-entend nécessairement l'existence d'un travail en réseau associant les équipes de radiologues, d'oncologues, de chirurgiens, mais aussi des gynécologues spécialisés en médecine de la reproduction, les gynécologues de ville, ainsi que l'ensemble des acteurs para médicaux à travers la mise en place du Parcours sein qui permettra de poursuivre l'amélioration de la prise en charge et du vécu de ces femmes jeunes confrontées à un cancer du sein.

On perçoit à travers notre étude, la volonté et la recherche d'une excellence sur le plan de la prise en charge à la fois chirurgicale et médicale, mais aussi sur le plan de la personnalisation de la prise en charge en accordant de l'importance aux besoins physiques, psychiques, socio-professionnels qui sont également au cœur des objectifs du Plan Cancer III à travers les concepts de parcours de soin, d'accompagnement, et de prise en charge personnalisée.

#### IV. Bibliographie

1. Épidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 9 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
2. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 [cité 6 mars 2018]. Disponible sur:<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017-Tumeurs-solides>
3. Partridge AH, Hughes ME, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB, et al. The effect of age on delay in diagnosis and stage of breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(6):775-82.
4. Lesur A., Esoute M, How young is young in 2010 ? Defining the young woman. 32e journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM). Edimark santé, novembre 2010
5. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psychooncology*. 2000 Mar-Apr;9(2):137-46.
6. Suter MB, Pagani O. Should age impact breast cancer management in young women? Fine tuning of treatment guidelines. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jun 22;10:1758835918776923.
7. Bénard J, Grynberg M. Physiologie ovarienne. *EMC - Gynécologie* 2015;11(1):1-9

8. Espié M, Cottu PH. Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions. *Pathol Biol.* sept 2003;51(7):391-2.
9. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim Jr. HA, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast.* 2014 Jun;23(3):209-20.
10. Tlemsani C, Delaloue S. Identification et prise en charge d'un haut risque de cancer du sein. État des lieux 2014. *Oncologie.* 2014 oct;16(9-10):413-8.
11. Houdebine S, Doutriaux I, Geffroy D, Labbe C, Nenciu D, Meingan P, et al. Dépistage du cancer du sein. *Médecine Nucl.* 2014 oct;38(5):283-92.
12. Murphy B. *Fighting for Our Future : How Young Women Find Strength, Hope, and Courage While Taking Control of Breast Cancer.* 1 edition. New York: McGraw-Hill Education; 2003. 366 p.
13. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Dec;48(18):3355-77.
14. Ligue nationale contre le cancer. *Les malades prennent la parole : le livre blanc des 1ers Etats Généraux des malades du cancer.* Paris : Ramsay, 1999. 261p.
15. Les dates clés Disponibles sur : <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Qui-sommes-nous/Dates-cles>

16. Le Plan cancer 2003-2007 - Les Plans cancer de 2003 à 2013 [Internet]. [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>
17. Le Plan cancer 2009-2013 - Les Plans cancer de 2003 à 2013 [Internet]. [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>
18. Buzyn A. Les apports des plans cancer à la cancérologie. *Oncologie* 2014;16(1):4-6.
19. Sauvagnac C, Beckendorf V, Lesur A. Des traitements standard aux cas particuliers: la place des comités de décision thérapeutique en cancérologie. *Bull Cancer* 1999 ; 86(9) : 767-72
20. Lesur A, Rios M. Réunion de concertation pluridisciplinaire sous toutes ses formes : présent et avenir... *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* juin 2012; 41(4):311-2.
21. Ruddy KJ, Greaney ML, Sprunck-Harrild K, Meyer ME, Emmons KM, Partridge AH. Young Women with Breast Cancer: A Focus Group Study of Unmet Needs. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2013 Dec 1;2(4):153-160
22. BYC 4 Disponible sur : [https://www.eso.net/en/education/future-events/4th-esoesmo-breast-cancer-in-young-women-international-conference-\(bcy4\)/3-1456-0-](https://www.eso.net/en/education/future-events/4th-esoesmo-breast-cancer-in-young-women-international-conference-(bcy4)/3-1456-0-)
23. Espié M, Giacchetti S., Boursstyn E., Hennequin C., Cuvier C et al. Prise en charge thérapeutique des cancers du sein infiltrants localisés. *EMC - Gynécologie* 2013;8(3):1-21.

24. Ribnikar D, Ribeiro JM, Pinto D, Sousa B, Pinto AC, Gomes E, et al. Breast Cancer Under Age 40: a Different Approach. *Curr Treat Options Oncol*. 2015 Apr;16(4):16.
25. Fleurier C, Pilloy J, Chas M, Cirier J, Jourdan ML, Arbion F, et al. Presentation and outcome of breast cancer under 40 years - A French monocentric study. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018 Feb;46(2):105-111.
26. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast*. 2004 Aug;13(4):297-306.
27. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg*. 2009 Mar;208(3):341-7.
28. Lesur A. La femme jeune face au cancer du sein... insoutenable juxtaposition, *Les nouvelles d'Europa Donna* 2010 déc;19:6-7.
29. La femme jeune face au cancer, 32e journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM). *Edimark santé*, novembre 2010
30. Klingler S, Marchal F, Rauch P, Kenouchi O, Chrétien AS, et al. Using one-step nucleic acid amplification (OSNA) for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients avoids second surgery and accelerates initiation of adjuvant therapy. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2305-9.
31. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1773-83.

32. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):427-37.
33. Biglia N, Bounous VE, Martincich L, Panuccio E, Liberale V, et al. Role of MRI (magnetic resonance imaging) versus conventional imaging for breast cancer presurgical staging in young women or with dense breast. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Mar;37(3):199-204.
34. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Oct;183(4):1149-57.
35. Prise en charge du cancer du sein infiltrant de la femme pré ménopausée. *Oncologie*. 1 nov 2009;11(11):507-32
36. L. Vincent, F. Margueritte, J. Uzan, C. Owen, J. Seror, et al. Review of national and international guidelines for sentinel lymph node biopsy and complementary axillary dissection in breast cancer *Bull Cancer* 2017, 104 : 356-362
37. Barranger E, Delpech Y. Du curage axillaire au ganglion sentinelle: historique, technique et indications. *Oncologie* 2013;15(6):294 8.
38. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health*. 1997 Feb;6(1):49-62.
39. Lesur A, Le vécu de l'oncosénologue. *La lettre du sénologue*, 2007;37 :16-17

40. The subjective quality of life of young patients with breast cancer and their partners.: *Journal of Clinical Oncology*: Vol 32, No 15\_suppl [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.9569](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9569)
41. UNICANCER - L'étude CANTO : améliorer la qualité de vie des femmes porteuses d'un cancer du sein [Internet]. [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/letude-canto>
42. Ben Charif A, Bouhnik A-D, Rey D, et al. Satisfaction with fertility- and sexuality-related information in young women with breast cancer—ELIPPSE40 cohort. *BMC Cancer*. 2015;15:572.
43. Miaja M, Platas A, Martinez-Cannon BA. Psychological Impact of Alterations in Sexuality, Fertility, and Body Image in Young Breast Cancer Patients and Their Partners. *Rev Invest Clin*. 2017 Jul-Aug;69(4):204-209.
44. L'étude VICAN 2 - La vie deux ans après un diagnostic de cancer [Internet]. [cité 9 sept 2017]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/vie-apres-cancer/etude-VICAN-2>
45. Rapport fertilité et cancer -2012 [cité 9 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr>
46. Eccles BK, Copson ER, Cutress RI, Maishman T, Altman DG, et al. Family history and outcome of young patients with breast cancer in the UK (POSH study). *Br J Surg*. 2015 Jul;102(8):924-35.

47. Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Gelber S, Schapira L, Come S, et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Testing in Young Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):730-6.
48. McAree B, O'Donnell ME, Spence A, Lioe TF, McManus DT, Spence R a. J. Breast cancer in women under 40 years of age: a series of 57 cases from Northern Ireland. *Breast.* 2010 Apr;19(2):97-104.
49. Mouret-Fourme E, Stevens D, Jouanneau I, et al. Cancer du sein de la femme jeune : prise en charge et suivi à l'hôpital René Huguenin (Institut Curie/Saint Cloud entre 1980 et 2008). *La femme jeune face au cancer, 32èmes journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM).* Edimark santé, 2010 ;42-55.
50. Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe J-L. Breast cancer in women thirty years old or less. *Cancer Radiother.* 2003 Jun;7(3):153-9.
51. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Feb;131(3):1061-6.
52. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
53. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon J-L, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6129-34.

54. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1451-67
55. Kerbrat P, Roché H. Traitement adjuvant du cancer du sein: 7e Conférence Internationale Saint-Gallen, 21-24 février 2001. *La Lettre du Sénologue* numéro spécial:7-11.
56. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), *The Lancet* 2011; 378, 771 – 784
57. Vanhuyse M, Fournier C, Bonnetterre J. Chemotherapy induced amenorrhea : influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2005 Aug;16(8):1283-8.
58. Lesur A, Soussoko M. Chimiothérapie adjuvante sous analogues de la LH-RH : faut-il proposer l'association dans le traitement adjuvant ou néo-adjuvant du cancer du sein ?. *La lettre du Gynécologue* # 414 juin 2018.
59. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lucevic M, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 10;30(5):533-8.
60. Burgmann M, Hermelink K, Farr A, van Meegen F, Heiduschk A, Engel J, et al. Evaluation of Reproductive Concerns and Biographical Impact of Breast Cancer in Young Patients. *Breast Care (Basel)*. 2018 Apr;13(2):126-130.
61. Nègre G, Balcaen T, Sinna R, Chazard E. En France, une minorité de femmes bénéficient d'une reconstruction mammaire après mastectomie pour cancer du sein. *Rev d'Épidémiologie Santé Publique*. 2018;66:S19.

62. Serin D. L'après cancer : une nouvelle vie pour les anciens malades, un défi sociétal ? *Oncologie* (2011) 13: 259
63. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet Lond Engl.* 28 juin 1997;349(9069):1864-7.
64. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Sep 5. pii: S1470-2045(18)30380-2.
65. D. Ivens, A.L. Hoe, T.J. Podd, C.R. Hamilton, I. Taylor, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer.* 1992 Jul; 66(1): 136–138.
66. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micro metastases (IBCSG 23-01) : a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 ;14(4) :297-305.
67. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* sept 2010;252(3):426-32; discussion 432-433.

68. Le dossier communicant de cancérologie - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 3 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>
69. RCP | Portail ProInfosCancer [Internet]. [cité 3 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.proinfoscancer.org/fr/page/rcp-1>
70. O'Sullivan CC, Ruddy KJ. Management of Potential Long-Term Toxicities in Breast Cancer Patients. *Curr Breast Cancer Rep.* déc 2016;8(4):183-92.
71. Rosenberg SM, Tamimi RM, Gelber S, Ruddy KJ, Bober SL, Kereakoglow S, et al. Treatment-related amenorrhea and sexual functioning in young breast cancer survivors. *Cancer.* 1 août 2014;120(15):2264-71.
72. Schmidt JE, Beckjord E, Bovbjerg DH, Low CA, Posluszny DM, Lowery AE, et al. Prevalence of perceived cognitive dysfunction in survivors of a wide range of cancers: results from the 2010 LIVESTRONG survey. *J Cancer Surviv Res Pract.* avr 2016;10(2):302-11.
73. Greaney ML, Sprunck-Harrild K, Ruddy KJ, Ligibel J, Barry WT, Baker E, et al. Study protocol for Young & Strong: a cluster randomized design to increase attention to unique issues faced by young women with newly diagnosed breast cancer. *BMC Public Health.* 2015 Jan 31;15:37.

---

**RESUMÉ DE LA THÈSE :**

**Introduction :** Le cancer du sein, premier cancer féminin, est une entité rare chez la femme jeune. En raison des enjeux qu'il engendre, à la fois médicaux et psychologiques notamment dans la perspective de la « vie après le cancer », il constitue une problématique particulière. Les Plans Cancer successifs ont mis l'accent sur la qualité de la prise en charge et des mesures phares sont devenues incontournables en 2018 (annonce, RCP, plan de traitement, préservation de fertilité, qualité de vie de l'après-cancer...). L'objectif de notre étude était d'analyser les changements réels de prise en charge, à partir des données de deux populations de femmes jeunes traitées à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) à une décennie d'intervalle, avant et après la publication des deux premiers Plans.

**Méthodes :** Il s'agissait d'une étude unicentrique et rétrospective. La population de l'étude était divisée en deux groupes de femmes âgées de moins de 40 ans, en fonction de la période de leur prise en charge : 2002-2004 (P1) et 2012-2014 (P2). Nous avons analysé les profils démographique et épidémiologique des patientes, les caractéristiques histologiques tumorales, les principales séquences diagnostiques et thérapeutiques, le recours aux consultations d'oncofertilité et d'oncogénétique, ainsi qu'aux soins de support.

**Résultats :** 216 patientes ont été incluses. L'âge moyen était de 35,7 ans (22-40), sans différence épidémiologique significative, hormis un taux majoré d'obésité en P2. Les biopsies pré opératoires sont devenues quasi systématiques et le taux de RCP pré-thérapeutique a augmenté sur la décennie de 3,8% à 87% ( $p < 0,001$ ). Le taux de mastectomies partielles est resté stable. En revanche, le taux de ganglions sentinelles a augmenté de 4,4% en P1 à 31,9% en P2 ( $p < 0,001$ ) en cas de chirurgie 1ère, parallèlement à une diminution du taux de curages axillaires. Le recours aux IDEC, aux psychologues et aux consultations dédiées à l'oncofertilité et l'oncogénétique a également pris de l'ampleur.

**Conclusion :** Les stratégies de prise en charge des femmes jeunes de moins de 40 ans dans notre centre ont évolué sous l'impulsion des Plans Cancers I et II et ont permis d'améliorer la qualité des soins. L'étude de leur impact sur le pronostic ainsi qu'une réflexion quant à une amélioration plus conséquente de la prise en charge et du vécu de la maladie de ces femmes jeunes sont à mener.

---

**TITRE EN ANGLAIS :**

Breast cancer management before 40 years : what change in one decade? A retrospective study at the "Institut de cancérologie de Lorraine" : 2002-2012

---

**THÈSE :** GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE – ANNÉE 2018

---

**MOTS CLÉS :** cancer du sein, femme jeune, prise en charge, RCP

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LÈS NANCY Cedex

---