



HAL
open science

Facteurs pronostiques et impact de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du carcinome mammaire de la femme jeune

Ondine Dufour

► **To cite this version:**

Ondine Dufour. Facteurs pronostiques et impact de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du carcinome mammaire de la femme jeune. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03508262

HAL Id: dumas-03508262

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03508262>

Submitted on 3 Jan 2022

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Facteurs pronostiques et impact de la chimiothérapie adjuvante dans le
traitement du carcinome mammaire de la femme jeune**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 17 Décembre 2021

Par Madame Ondine DUFOUR

Née le 24 décembre 1993 à Pertuis (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GONCALVES Anthony

Président

Monsieur le Professeur HOUVENAEGHEL Gilles

Assesseur

Madame le Docteur NICOARA Adriana

Assesseur

Monsieur le Docteur DE NONNEVILLE Alexandre

Directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Facteurs pronostiques et impact de la chimiothérapie adjuvante dans le
traitement du carcinome mammaire de la femme jeune**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 17 Décembre 2021

Par Madame Ondine DUFOUR

Née le 24 décembre 1993 à Pertuis (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GONCALVES Anthony

Président

Monsieur le Professeur HOUVENAEGHEL Gilles

Assesseur

Madame le Docteur NICOARA Adriana

Assesseur

Monsieur le Docteur DE NONNEVILLE Alexandre

Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVIN Robert
	ALDIGHERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		ENJALBERT Alain
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAUGERE Gérard
	AZORIN Jean-Michel		FAVRE Roger
	BAILLE Yves		FIECHI Marius
	BARDOT Jacques		FARNARIER Georges
	BARDOT André		FIGARELLA Jacques
	BERARD Pierre		FONTES Michel
	BERGOIN Maurice		FRANCES Yves
	BERLAND Yvon		FRANCOIS Georges
	BERNARD Dominique		FUENTES Pierre
	BERNARD Jean-Louis		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Paul		GALINIER Louis
	BERNARD Pierre-Marie		GALLAIS Hervé
	BERTRAND Edmond		GAMERRE Marc
	BISSET Jean-Pierre		GARCIN Michel
	BLANC Bernard		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Jean-Louis		GAUTHIER André
	BOLLINI Gérard		GERARD Raymond
	BONGRAND Pierre		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONNEAU Henri		GIUDICELLI Sébastien
	BONNOIT Jean		GOUDARD Alain
	BORY Michel		GOUIN François
	BOTTA Alain		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUBLI Léon		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		GUYS Jean-Michel
	BOUYALA Jean-Marie		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BREMOND Georges		HASSOUN Jacques
	BRICOT René		HEIM Marc
	BRUNET Christian		HOUEL Jean
	BUREAU Henri		HUGUET Jean-François
	CAMBOULIVES Jean		JAQUET Philippe
	CANNONI Maurice		JAMMES Yves
	CARTOUZOU Guy		JOUVE Paulette
	CAU Pierre		JUHAN Claude
	CHABOT Jean-Michel		JUIN Pierre
	CHAMLIAN Albert		KAPHAN Gérard
	CHARPIN Denis		KASBARIAN Michel
	CHARREL Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHAUVEL Patrick		LACHARD Jean
	CHOUX Maurice		LAFFARGUE Pierre
	CIANFARANI François		LAUGIER René
	CLAVERIE Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CLEMENT Robert		LEGRE Régis
	COMBALBERT André		LEVY Samuel
	CONTE-DEVOLX Bernard		LOUCHET Edmond
	CORRIOL Jacques		LOUIS René
	COULANGE Christian		LUCIANI Jean-Marie
	CURVALE Georges		MAGALON Guy
	DALMAS Henri		MAGNAN Jacques
	DE MICO Philippe		MALLAN- MANCINI Josette

PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain

MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	MATTEI Jean François	UNAL Daniel
	MERCIER Claude	VAGUE Philippe
	MICHOTEY Georges	VAGUE/JUHAN Irène
	MIRANDA François	VANUXEM Paul
	MONFORT Gérard	VERVLOET Daniel
	MONGES André	VIALETTES Bernard
	MONGIN Maurice	WEILLER Pierre-Jean
	MUNDLER Olivier	
	NAZARIAN Serge	
	NICOLI René	
	NOIRCLERC Michel	
	OLMER Michel	
	OREHEK Jean	
	PAPY Jean-Jacques	
	PAULIN Raymond	
	PELOUX Yves	
	PENAUD Antony	
	PENE Pierre	
	PIANA Lucien	
	PICAUD Robert	
	PIGNOL Fernand	
	POGGI Louis	
	POITOUT Dominique	
	PONCET Michel	
	POUGET Jean	
	PRIVAT Yvan	
	QUILICHINI Francis	
	RANQUE Jacques	
	RANQUE Philippe	
	RAOULT Didier	
	RICHAUD Christian	
	RIDINGS Bernard	
	ROCHAT Hervé	
	ROHNER Jean-Jacques	
	ROUX Hubert	
	ROUX Michel	
	RUFO Marcel	
	SAHEL José	
	SALAMON Georges	
	SALDUCCI Jacques	
	SAMBUC Roland	
	SAN MARCO Jean-Louis	
	SANKALE Marc	
	SARACCO Jacques	
	SARLES Jacques	
	SARLES - PHILIP Nicole	
	SASTRE Bernard	
	SCHIANO Alain	
	SCOTTO Jean-Claude	
	SEBAHOUN Gérard	
	SEITZ Jean-François	
	SERMENT Gérard	
	SOULAYROL René	
	TAMALET Jacques	
	TARANGER-CHARPIN Colette	
	THIRION Xavier	
	THOMASSIN Jean-Marc	

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHIARONI Jacques
<i>ALBANESE Jacques Surnombre</i>	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGEON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
	GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUY'S Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikael	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO Bernard	ROMANET Pauline
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SABATIER Renaud
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SARI-MINODIER Irène
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SECQ Véronique
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SOLER Raphael
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TOGA Isabelle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE
MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALI PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES
UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH) *Surnombre*
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
 FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
 CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
 JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)
 SOLER Raphael (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION

4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE 4703I

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 JARROT Pierre-André (MCU PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements :

Merci à mon jury,

Au Professeur Anthony Gonçalves de présider ce jury qui m'accompagne dans cette grande étape. Merci de votre enseignement et de m'avoir présenté le Docteur de Nonneville, je vous en suis très reconnaissante. Vos conseils sont toujours précieux et plein de justesse. J'espère avoir le plaisir de travailler dans votre équipe.

Au Professeur Gilles Houvenaeghel de m'avoir permis d'utiliser les données de votre méticuleux travail. Votre bonté transparaît dans nos quelques échanges.

Au Docteur Adriana Nicoara de m'offrir un peu de ton temps pour participer à ce jury. Tu es un modèle de bienveillance auquel je souhaite de tout cœur ressembler.

Au Docteur Alexandre de Nonneville, mon cher directeur, de m'avoir si bien accompagnée et guidée avec tant de précision et de pertinence. Merci pour tes encouragements constants, ta confiance, ta gourmandise et ton amitié.

Merci à ma famille,

À mon amour, Grégoire, d'avoir grandi avec moi et de m'avoir fait devenir qui je suis. De me comprendre, de m'apaiser et de m'aimer.

À ma Maman, de m'avoir transmis de ta force et de ta magie.

À mon Papa, d'être mon héros pour toujours.

À mes sœurs,
Plume, mon miroir depuis mon premier souvenir,
Lila, mon petit soleil illuminant de joie.

À Mimi, ma confidente, pour avoir tout construit.

À Grand-père, mon arbre guide, pour l'avoir fait avec elle.

À Dani, pour ta douceur, ta tendresse et ton courage.

À Manou et Papi, pour votre amour et les promenons-nous dans les bois.

À ma troisième sœur, Ophélie, pour ton rire, notre connivence.

À toute la Dufour and Co family, pour les chansons, les glaces et les parties de foot.

À la suite de Jacques et Dani, mes oncles tantes et cousins, pour tous les étés remémorés.

À Michèle et Jean Claude, mes voisins chéris, les roi et reine du chemin de Valcros.

À Nabila, de nous avoir élevées.

À Christine et Didier, pour leur affection sans mesure.

À Réjane et Jean, Marion et Aurélien, Camille et Arnaud pour leur gentillesse.

À Côme et Sibylle d'être nés.

À Thomas et Nathan, de rendre mes sœurs heureuses.

À Garrigues, Toudoux, Iris, Capucine, Bacon et Ébène ♥

À la colline.

Merci à mes amis,

À Julie, ma blonde de toujours, que j'aime tellement si fort.

À Anaïs, ma nanoushka depuis la nuit des temps, qui sait lire dans mes pensées.

À Cléa, mon acolyte, de m'avoir initiée aux voyages.

À Arthur, mon doudou réconfortant.

À Marie, mère de dieu, pour tous ces souvenirs indélébiles.

À Tanguy, mon meilleur ami, et presque tout est ainsi dit.

À ma Cam, mon chatonchouxfleur à dorer, que j'espère avoir près de moi toujours.

À Camillou, mon bébé chou que j'aime tant, d'être une aussi belle personne.

À Constance, ma poupée des îles, qui est tellement adorable.

À Victor, mon parigot, pour la puissance des moments que l'on passe avec toi.

À Loÿs, mpbl, de m'avoir tant rassurée et aidée.

À Caro, ma voisine de la ligne du love, pour ta vivacité et tes câlins.

À Chloé, ma polynésienne, pour autant m'inspirer !

À Justine, pour ta générosité et la contagiosité de ton rire.

À Tim, mon référent acrobatie et trampoline.

À Camille, ma partenaire des grands combats, pour ton écoute et tes conseils.

À Lyria et Roxane, mes grands choux, pour votre complémentarité parfaite.

À Charlotte, ma cointerne étoile dans le ciel, toujours brillante même dans les moments les plus sombres.

À Salomé, mon petit cœur en sucre, de me permettre d'être complètement moi.

À Mathilde, ma compagne de course et de bons restos, pour ta complicité.

À nos derniers colocs improvisés, JB et TT et leurs bébés végétaux.

À tous les amoureux et amoureuses de tous les gens cités, à Morgan, Flo, Marco, Romain, Sam, Raphounet, Lucie, Laulau, Olivier, Arthur, Arnaud le radiologue, Caro, Axel, Simon, Simon, Paul.

Merci pour ces moments délicieux passés à vos côtés, ces voyages grandioses et cet amour si fort.

Merci aux études de médecine,

À la rez et au CCM, d'avoir été mon premier petit chez moi et de m'avoir suivie dans ces belles études. Merci Marie pour les expéditions secrètes, merci Loÿs pour les cafés chers, merci Victor pour ton squelette, merci Tanguy pour tes apparitions et merci Greg pour le ciel étoilé.

À mon premier coloc, Tanguychéri, pour aller chercher le courrier quand il le fallait et pour avoir fait ma culture cinématographique.

À ma coloc de zouzs adorée, le 40 rue Saint Seb, Camille et Constante mes petits amours que je connaissais à peine et qui ont su m'adopter malgré mes talents pour le ménage. Câlines en tas et omelette avec vous.

À l'Alaskar, mon bus d'intégration pour tous ces moments fous et inoubliables ! Merci Léonard, Lucas pour la vidéo, merci Arthur pour le charisme, merci les fourrures et les chapkas.

À tous les copains de l'Airbus, pour avoir mis un peu de temps à m'accueillir mais l'avoir fait du fond du cœur. Tinh Thuy, Sarah, Chichi, Clo-clo, Camille, Alix, Robin, Louis, Grégoire, Clément, Cyril, Mallo, Loïc.

Aux +1 de qualité Aurianne, Virginie, Victor, Pierre, Bobo, Hugo, Jean-Baptiste.

Au tour de printemps et à la LCA dans la piscine. Merci à Loÿs et Laulau, merci à Greg toujours. Merci aux coquelicots.

À l'institut Sainte Catherine et au service de radiothérapie où j'ai débuté mon tout premier stage d'interne. Merci Mathou, sans toi jamais je n'aurais commencé Keep ! Merci Napoli Mia. Merci Laure, Amina, Charline, Vincent, Sophie. Merci à toutes les assistantes que j'admire pour leurs compétences.

À l'internat de la Timone, sa piscine et ses tireurs d'élite. Merci à Cam Taroux, Émilie mimi, Laura chérie et Marjojolie.

À l'institut Paoli-Calmettes, devenu au fil du temps un peu comme une grande maison, et au service d'oncologie digestive où j'ai su que je deviendrai oncologue. Merci à Manu et Benjamin pour avoir si bien accompagné la petite interne que j'étais.

À ma dernière coloc, aux soirées GOT et grandes discussions jusqu'au bout de la nuit. Merci à Perrine, Lucas et Baptiste.

Au service d'oncologie de la Timone, où j'ai appris l'art de la débrouille et découvert la vocation des soignants. Merci à Gabichon ma compagne de râleries, Pauline, Marine, Blandine, Marie, Vincent et merci à l'indécis !

Au service d'oncologie thoracique de l'hôpital Nord, mon semestre préféré, où j'ai tant appris et tant ri grâce à trois gros choux qui ont su rendre ce stage mémorable, chapoté par un duo de choc. Merci à Lyria, Roxane, Jean-Bapti, Arnaud et Arnaud. Poids créat 4ever, ABDN. Merci aussi au chef que j'admire.

Au service d'hématologie de l'IPC, où j'ai rencontré la plus merveilleuse des co-internes, avec qui j'ai même pu passer un mois de plus, et où j'ai appris l'art de la cuisine italienne. Merci à Charlotte, Laura, Valé. Merci au coronavirus, aux déjeuners sur l'herbe et aux apéros. Merci à Cécile, Victor, Sophie, Amel et Alexandre.

Au service d'onco-dermatologie de la Timone, où ce fut cours mais extrêmement riche pour ma formation. Merci à ma Salomé d'amour, Emily, Antoine. Merci au bloc, à la baignoire et aux asticots.

Au groupe de Master, pour m'avoir fait tant rire ! Merci Jacques, Eddy, Marie, Mathilde, Mathilde, Julie, Eva, Éléonore, Pauline... M2 Chinois LV1 le meilleur.

Au labo, à mes petites cellules qui ont réussi à pousser malgré ma maladresse, à Joana, Julie, Odile, Martin, Yousra pour tous ces bons moments.

Au service de neuro-oncologie de la Timone, où je continue de découvrir tant de nouvelles choses. Merci à Alex chéri même s'il vole tout mon chocolat.

À tous mes compagnons d'oncologie et d'ailleurs, Émilien, Étienne, Coline, Elsa, Rakan, Alice, Émilie, Ludovic, Élisabeth, Marine, Elsa, Galdric, Pierre, Guillemette, Bérénice, Damien, Julie, Dylan, Pauline, Clémence, Claire, Faustine et Raphaël. Merci aussi à Alice et Justine pour le WED en Corse. À Simon et Iana pour le foot et le Brésil.

À mes chefs, Elika la gentillesse brute, Marjorie, Marie, Maeva, mes Arnaud adorés, Laura chérie, Valério le plus beau, Ferdinand pour quelques jours, Maxime pour sa confiance, Florent pour son intelligence, Gladys, Nausicaa, Marie, Vincent.

À mes grands chefs, les Docteurs Antoine Arnaud, Alice Mege, Laurent Mineur, Nicolas Pourel, Lysian Cartier, Bruno Chauvet, Gaëtan De Rauglaude, Marc Alfonsi, Benoît Calderon, Simon Launay, Céline Delaunay, Marine Gilabert, Charlotte Dupuis, Jean-Laurent Deville, Marie Fichaux, Véronique Tuzzolini, Marjorie Baciuchka, Pascale Tomasini, Sabine Furst, Sylvie Hesse, Sandrine Monestier, Stéphanie Mallet, Émeline Tabouret, Maryline Barrie, Gregorio Petirena.

Aux Professeurs Florence Duffaud, Sébastien Salas, Fabrice Barlesi, Laurent Greillier, Norbert Vey, Didier Blaise, Jean-Jacques Grob, Caroline Gaudy, Philippe Soubeyran, Yolande Berthois, Nelson Dusetti, Juan Iovanna, Marie-Aleth Richard, Olivier Chinot, François Bertucci et Patrice Viens.

Merci à la grande famille de l'IPC pour ce beau sentiment d'appartenance. Merci à Brice, Joséphine, Domitille, Johan, Philippe, Myriam, Yassin, Cécile, Géraldine, Aurélien, Laura, Delphine... et tant d'autres !

Merci aux hématologues pour leur soutien. Merci à Benjamin, Julie, Marion, Aude, Marie, Thomas, Pauline, Cécile... Merci au feijoa.

Merci à Marseille, le soleil et la mer, à mon beau canapé sur lequel j'ai écrit cette thèse et au chocolat.

Merci à PS et à son propriétaire.

THÈSE ARTICLE

**Facteurs pronostiques et impact de la chimiothérapie adjuvante
dans le traitement du carcinome mammaire de la femme jeune**

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION ET CONTEXTE.....	3
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	7
2.1. POPULATION DE L'ÉTUDE	7
2.2. METHODE STATISTIQUE.....	10
3. ÉTUDE I : IMPACT DE L'ÂGE CHEZ LES FEMMES DE ≤ 35 ANS ATTEINTES DE CARCINOME MAMMAIRE TOUT SOUS-TYPE MOLÉCULAIRE	11
3.1. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE I.....	11
3.1.1. <i>Caractéristiques de la population ≤ 35 ans</i>	11
3.1.2. <i>Analyse de survie en univariée</i>	14
3.1.3. <i>Analyse de survie en multivariée</i>	16
3.1.4. <i>Analyse de survie en population matchée</i>	18
3.1.5. <i>Détails sur les récepteurs hormonaux et les sous-types moléculaires</i>	20
3.2. DISCUSSION DE L'ÉTUDE I	23
3.2.1. <i>Particularités des femmes de ≤ 35 ans</i>	24
3.2.2. <i>Analyse de survie et impact de l'âge jeune</i>	25
3.2.3. <i>Facteurs pronostiques chez les patientes ≤ 35 ans</i>	26
3.3. CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE I.....	27
4. ÉTUDE II : RÔLE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE CHEZ LES FEMMES DE ≤ 40 ANS ATTEINTES D'UN CARCINOME MAMMAIRE LUMINAL A	28
4.1. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE II	28
4.1.1. <i>Caractéristiques des femmes ≤ 40 atteintes d'un carcinome luminal A</i>	28
4.1.2. <i>Facteurs indépendamment associés à la prescription de chimiothérapie adjuvante</i>	29
4.1.3. <i>Analyse de survie en univariée</i>	30
4.1.4. <i>Analyse de survie en multivariée</i>	31
4.2. DISCUSSION DE L'ÉTUDE II.....	33
4.2.1. <i>Particularités des femmes de ≤ 40 ans atteintes d'un carcinome luminal A</i>	33
4.2.2. <i>Analyse de survie et impact de la chimiothérapie adjuvante</i>	34
4.2.3. <i>Conséquences de la chimiothérapie adjuvante</i>	35
4.3. CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE II.....	36
5. CONCLUSION GÉNÉRALE	37
ABRÉVIATIONS	38
BIBLIOGRAPHIE	39
RESUMÉ	44
SUMMARY	45
VERSION ANGLAISE DE L'ÉTUDE I.....	46

1. INTRODUCTION ET CONTEXTE

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente dans le monde pour les deux sexes et la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde et en France (1) (2). L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge. Néanmoins, il s'agit du premier cancer de la femme jeune (3) puisqu'il représente plus de 40 % de tous les cancers chez les femmes de moins de 40 ans (4).

Même si les facteurs de risque peuvent varier, l'incidence du cancer du sein chez les femmes jeunes varie peu d'un pays à l'autre et affecte de manière similaire les jeunes patientes des pays développés et des pays en développement, contrairement au cancer du sein chez les femmes ménopausées qui est prédominant dans les pays développés (lié à la diminution de l'activité physique et l'obésité) (3). Le cancer du sein chez les femmes pré ménopausées est également en lien avec des facteurs de risque non modifiables tels que les antécédents familiaux et les mutations génétiques (5) (6).

Les progrès technologiques et thérapeutiques ont permis une diminution marquée de la mortalité globale au cours du temps, cependant, si l'on observe la mortalité par tranche d'âge, il s'avère que les patientes les plus jeunes ne bénéficient pas de cette diminution. En effet, la mortalité chez les patientes pré ménopausées a tendance à rester relativement stable au fil des ans. Plusieurs hypothèses semblent expliquer cette baisse plus faible de la mortalité chez les patientes jeunes. Tout d'abord, un long délai diagnostique (7) et le manque d'accès au dépistage organisé (qui commence à 50 ans en France) ainsi qu'un statut socio-économique souvent bas (8). De plus, ces très jeunes patientes ont plus fréquemment des antécédents familiaux carcinologiques et présentent plus de mutations agressives, comme BRCA1/2 et p53, que les femmes plus âgées (5) (6). Il s'agit aussi de maladies qui récidivent ou rechutent plus fréquemment que chez les patientes plus âgées (9) (10). Ensuite, la distribution des sous-types moléculaires est très différente entre les patientes pré- et post-ménopausées, ce qui conduit à des tumeurs plus sévères (11) (12). En effet, chez les patientes jeunes de moins de 40 ans, il existe une part importante de tumeurs luminales B (définies comme possédant des récepteurs hormonaux ou RH positifs et un haut grade ou une surexpression de HER2) et triple négatives (RH négatifs et absence de surexpression de HER2) par rapport aux patientes plus âgées particulièrement affecté par des carcinomes luminaux A (RH positifs et de bas grade) (13) (14). Enfin, l'âge lui-même est également un facteur controversé de mauvais pronostic (15). Il n'y a pas de corrélation linéaire entre l'âge et la survie (16) (17) : les femmes plus jeunes ont un

mauvais pronostic, les patientes âgées de 45 à 50 ans ont la meilleure survie puis le pronostic s'aggrave progressivement avec l'âge. L'association indépendante entre jeune âge et pronostic est reconnue depuis longtemps (18) (19) (20) mais n'est pas le principal facteur péjoratif lorsque d'autres paramètres sont disponibles.

Le cancer du sein de la femme jeune représente un problème de santé publique avec une mortalité et une morbidité non négligeables. En effet, ce cancer fréquent et possédant un bon taux de survie dans la population plus âgée présente une plus mauvaise survie chez les femmes jeunes et probablement plus de conséquences indésirables à long terme chez les patientes qui survivent après un traitement adjuvant (notamment en termes de fertilité, de santé psychologique et de conséquences somatiques) (21). Nous avons besoin d'une meilleure compréhension du carcinome mammaire chez cette jeune population afin de pouvoir leur offrir les meilleures chances de survie tout en tenant compte de l'avenir de ces patientes.

Dans une première étude, nous nous intéresserons aux très jeunes patientes âgées de 35 ans ou moins. La définition du jeune âge dans le cancer du sein est controversée, le seuil d'âge variant entre 30 et 50 ans. Cependant, certaines études montrent que le risque de décès par carcinome mammaire pourrait augmenter de 5 % pour chaque réduction d'âge de 1 an à partir de 35 ans (22). Par conséquent, 35 ans semble être l'âge limite le plus pertinent pour définir les très jeunes femmes atteintes de cancer du sein. En général, les grands essais thérapeutiques excluent les très jeunes patientes ou extrapolent directement les résultats des patientes plus âgées. Pourtant, environ une femme sur quarante atteintes de ce cancer a moins de 35 ans (23). Certaines études s'intéressent spécifiquement à cette population de moins de 35 ans et fournissent des informations cruciales malgré le faible nombre de patientes. Certaines montrent en effet que ces patientes présentent un pronostic défavorable par rapport aux patientes âgées de plus de 35 ans (24) avec des maladies plus avancées et hormono-résistante (25) et un taux de récurrence élevé (15). Certaines confirment que la survie sans maladie (SSR) et la survie globale (SG) à cinq ans sont plus faibles chez les très jeunes que chez les patientes âgées de plus de 35 ans (8) (26). Enfin, certains auteurs ont également publié des revues avec différents seuils d'âge jeune (entre 35 et 45 ans) (27) (28) mais il manque encore des données explorant les facteurs pronostiques chez les jeunes patientes atteintes de carcinome mammaire et l'impact négatif indépendant de l'âge à lui seul reste débattu (29).

Cette première étude vise ainsi à compléter les données sur les très jeunes patientes en révélant les facteurs pronostiques communs et intrinsèques dans une large cohorte de patientes âgées de 35 ans ou moins, par rapport à un groupe témoin âgée de 36 à 50 ans. L'utilisation d'un score de propension permet de fournir des données statistiques robustes avec un nombre significatif de malades. Les patientes très jeunes présentent-elles des maladies plus graves ou est-ce l'âge qui est un facteur de mauvais pronostic ?

Dans une seconde étude, nous nous intéresserons plus particulièrement aux cancers de type luminal A atteignant les femmes de 40 ans ou moins. Environ 1 femme sur 300 sera diagnostiquée d'un carcinome mammaire avant l'âge de 40 ans et environ 7 % des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes de moins de 40 ans (30). Le jeune âge semble être particulièrement péjoratif chez les patientes atteintes de carcinome mammaire de type luminal (31). Les sous-types RH positifs sont singuliers chez ces jeunes patientes (32) et ne sont pas forcément associés à un meilleur pronostic comme peuvent l'être ceux chez les patientes plus âgées (33) (34). Le sous-type tumoral luminal A reste pourtant le plus représenté (35), même chez les femmes jeunes, et ces patientes sont alors plus à risque que leurs homologues plus âgées avec des tumeurs plus agressives et une survie plus faible (36).

Plusieurs recommandations européennes ont été émises pour faciliter la prise en charge de ces patientes aux maladies complexes (37) (38). Selon ces recommandations, l'âge en lui-même ne doit pas être un argument en faveur d'un traitement intensif, mais de nombreux critères doivent être pris en compte, comme chez les femmes plus âgées. Cependant, la chimiothérapie adjuvante (CTa) a longtemps été considérée comme obligatoire pour le traitement des jeunes patientes atteintes de cancer du sein localisé. Une étude danoise de Kroman et *al.* portant sur environ 10 000 patientes âgées de 50 ans ou moins atteinte de carcinome mammaire localisé montre que l'effet négatif du jeune âge se retrouve presque exclusivement chez celles qui n'ont pas été traitées par CTa (39). De ces résultats, il a été déduit que les jeunes femmes devraient être considérées à haut risque et devraient recevoir un traitement cytotoxique sur la base unique de l'âge. D'autres études ont observé que malgré une survie plus faible, les jeunes patientes tirent plus de bénéfices de la CTa que les patientes plus âgées (40). Ce bénéfice pourrait être dû à une aménorrhée chimio-induite, et ce quel que soit le statut des RH (41). Hors, paradoxalement, les très jeunes femmes de moins de 35 ans sont moins susceptibles de présenter une aménorrhée chimio-induite (42) et, même si elle est présente, l'effet hormonal de la CTa seule est souvent insatisfaisant (43). Malgré l'importance des autres

traitements adjuvants, il existe alors une forte tendance à utiliser la CTa en priorité chez ces patientes en raison de leur âge et quelles que soient les caractéristiques de la tumeur. La balance bénéfice-risque est pourtant essentielle pour le choix d'un traitement optimal, qui reste difficile à appréhender (44). En effet, il existe des séquelles potentielles à long terme de la CTa : troubles de la fertilité, ménopause précoce, symptômes ménopausiques et dysfonction sexuelle, ostéoporose, altération de l'image corporelle, prise de poids, maladie cardiovasculaire, neurotoxicité, déclin cognitif, détresse psychosociale, anxiété et cancers secondaires (21). Le traitement des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein localisé doit encore être optimisé.

Le sous-type tumoral où la question du bénéfice de la CTa se pose le plus est le luminal A puisque les patientes présentent un pronostic généralement bon, même en l'absence de traitement systémique cytotoxique. Cette seconde étude vise ainsi à définir la population de femmes jeunes atteintes de cancer luminal A traitées par CTa et d'en étudier l'impact sur la survie grâce à des données statistiques robustes chez un nombre significatif de patientes. Le but de cette évaluation serait d'appréhender au mieux la balance bénéfice risque d'un tel traitement cytotoxique. Quel est donc le bénéfice réel de la CTa chez ces jeunes patientes atteinte d'un carcinome mammaire luminal A de bon pronostic ?

Au total, les objectifs de mon travail de thèse s'articulent autour de deux études centrées sur le cancer du sein de la femme jeune :

Étude I : La première étude a pour objectif de générer une description des caractéristiques cliniques et histologiques chez les patientes 35 ans ou moins atteintes de carcinome mammaire précoce et d'évaluer l'impact intrinsèque de l'âge en lui-même sur le pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale.

Étude II : La seconde étude a pour objectif de générer des données d'efficacité de la CTa sur la survie sans récurrence et la survie globale chez les patientes âgées de 40 ans ou moins atteintes d'un carcinome mammaire localisé de type luminal A, où l'intérêt de la CTa est le plus débattu.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1. POPULATION DE L'ÉTUDE

Nos données ont été collectées rétrospectivement à partir d'une cohorte prospective multicentrique de 23 134 patientes opérées d'un carcinome mammaire localisé entre 1990 et 2014 dans l'un des 15 centres français participants. Les patientes incluses étaient éligibles dès lors qu'elles présentaient un carcinome mammaire invasif de stade clinique T0, T1 ou T2 (selon la 8^{ème} édition du TNM du cancer du sein), avec une taille tumorale inférieure à 3 centimètres, sans envahissement ganglionnaire macroscopique et avec une évaluation du statut ganglionnaire par technique du ganglion sentinelle ou curage axillaire. Les patientes étaient incluses au moment de l'évaluation ganglionnaire et exclues en cas de thérapies antérieures ou si le statut ganglionnaire restait inconnu. Une étude observationnelle a été élaborée en utilisant les données collectées entre 1990 et 2021 avec une mise à jour annuelle des données de survie complétées prospectivement. La dernière mise à jour date du 7 mai 2021.

À partir de cette cohorte, deux sélections de patientes ont été réalisées pour chacune de nos études :

Étude I : Pour la première étude, les patientes âgées de 50 ans ou moins ont été sélectionnées et divisées en deux groupes : un groupe comprenant les patientes de 35 ans ou moins comme population d'intérêt et un groupe comprenant les patientes de 36 à 50 ans comme groupe témoin de patientes pré ménopausées. Les patientes de plus de 50 ans ont été exclues ainsi que les patientes dont les statuts RH étaient inconnus. Les grades SBR (pour Scarff-Bloom-Richardson) inconnus ou non renseignés ont été retirés de l'analyse multivariée. La population de l'étude I est représentée par l'organigramme de la **Figure 1**.

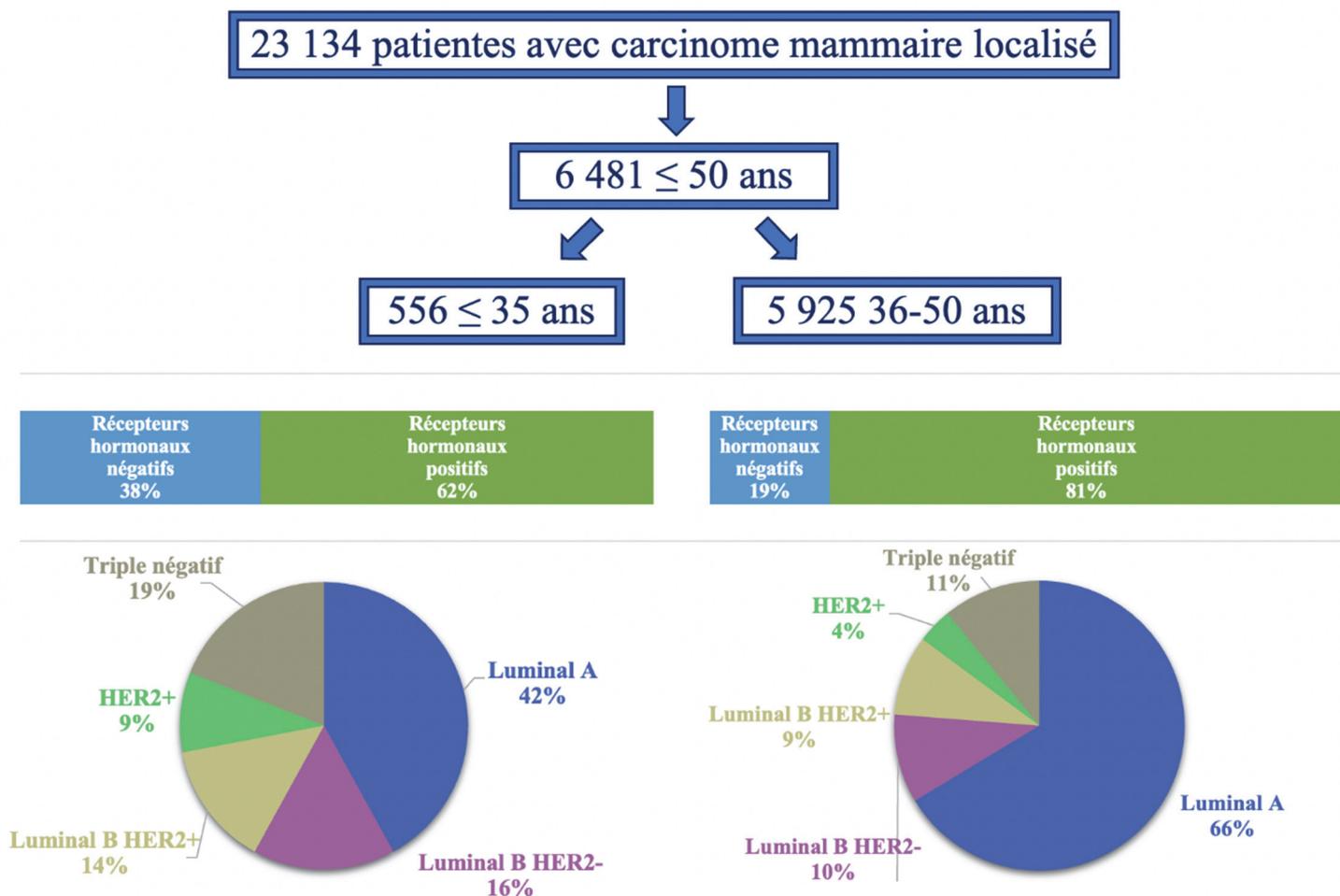


Figure 1. Organigramme représentant la population de l'étude I

Étude II : Pour la seconde étude, les patientes âgées de 40 ans ou moins atteintes d'une tumeur de type luminaire A ont été sélectionnées et divisées en deux groupes : un groupe avec des patientes traitées par CTa comme population d'intérêt et un groupe avec des patientes non traitées par CTa comme population témoin. Les tumeurs lumineuses A étaient définies par la positivité des RH en immunohistochimie (IHC), l'absence de HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) en IHC ou en amplification et un grade SBR bas (1 ou 2). Dans notre travail, la définition du sous type luminaire A était anatomopathologique et non déterminé par biologie moléculaire. Les patientes de plus de 40 ans ont été exclues ainsi que les patientes ayant reçu un traitement néo-adjuvant et dont les grades SBR étaient inconnus. Le type histologique et l'invasion lymphovasculaire (ILV) ont été retirés de l'analyse multivariée. La population de l'étude II est représentée par l'organigramme de la **Figure 1bis**.

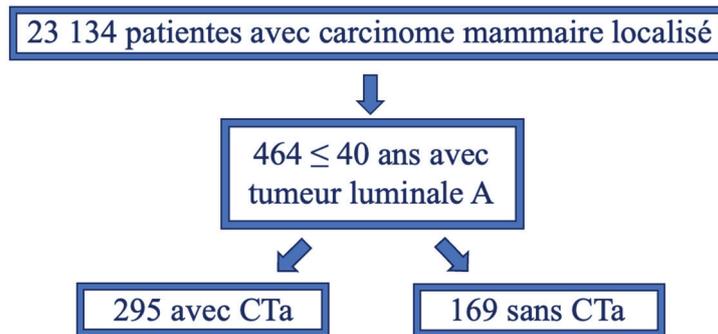


Figure 1bis. Organigramme représentant la population de l'étude II

Les critères d'exclusion pour les deux études comprenaient le type histologique inconnu et un éventuel traitement antérieur à la chirurgie inconnu.

Nous avons analysé les caractéristiques histopathologiques suivantes : période de diagnostic, taille tumorale, type histologique, grade SBR, RH, détails sur les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone avec un seuil de positivité de 10 %, statut HER2 déterminé selon les recommandations françaises par IHC et éventuelle technique d'hybridation in situ fluorescente, sous-types moléculaires, technique d'évaluation ganglionnaire, statut ganglionnaire final et ILV basée sur l'examen de lames colorées à l'hématoxyline-éosine. Cinq sous-types moléculaires ont été définis : luminal A (HER2 négatif, RH positifs, grade SBR 1 ou 2) ; luminal B HER2 négatif (HER2 négatif, RH positifs, grade SBR 3) ; luminal B HER2 positif (HER2 positif, RH positifs, tout grade) ; HER2 positif (non luminal, HER2 positif, RH négatifs) et triple négatif (basal-like, HER2 négatif, RH négatif).

Étude I : Pour la première étude, le statut ganglionnaire final a été classé en quatre groupes : aucune invasion (pN0), cellules tumorales isolées (pN0i+), invasion microscopique inférieure à 2 millimètres (pN1micro) et invasion macroscopique au-delà (pN1macro) (45). Cela permettait une caractérisation fine de l'atteinte ganglionnaire.

Étude II : Pour la seconde étude, le statut ganglionnaire final a été classé en deux groupes seulement : aucune invasion ou cellules tumorales isolées (pN0) et invasion microscopique à macroscopique (pN1). Cette classification plus restreinte permettait un gain de puissance et reflétait au mieux les pratiques cliniques.

Les traitements, y compris le type de chirurgie, la CTa, l'utilisation de trastuzumab (Herceptin) pour les tumeurs HER2 positives, la radiothérapie (RT) et l'hormonothérapie (HT)

ont été analysés. Les traitements adjuvants n'étaient pas standardisés selon les centres mais étaient conformes aux normes et recommandations européennes de l'époque. La survie sans récurrence ou SSR, définie comme le temps écoulé depuis la chirurgie jusqu'au premier événement (rechute, métastase ou décès,) et la survie globale ou SG, définie comme le temps écoulé depuis la chirurgie jusqu'au décès, ont été analysées.

Toutes les patientes incluses ont fourni un consentement éclairé écrit. Toutes les procédures impliquant une participation humaine ont été effectuées conformément aux normes éthiques françaises et à la déclaration d'Helsinki de 2008. Une autorisation d'utilisation de la base de données a été demandée et acceptée auprès du comité d'orientation stratégique de l'Institut Paoli-Calmettes en 2016 (ClinicalTrials.gov NCT02869607).

2.2. MÉTHODE STATISTIQUE

Pour décrire les caractéristiques des patientes et de leurs tumeurs, nous avons utilisé des méthodes statistiques descriptives standards (moyenne, écart type, médiane et rangs pour les variables quantitatives ; nombre et fréquence pour les variables catégorielles). Les décès sans preuve de récurrence ont été traités comme des événements concurrents dans les analyses d'incidence cumulative. Les facteurs associés à la SSR et à la SG ont été déterminés en analyse univariée et multivariée. La SSR et la SG ont été estimées à l'aide d'une méthode de Kaplan-Meier et comparées grâce au test du log-rank.

Étude I : Pour la première étude, des analyses multivariées réalisées selon un modèle de Cox ont été construites pour la cohorte totale, puis pour chaque cohorte d'âge. Afin d'évaluer davantage l'impact indépendant de l'âge sur la SSR et la SG, une analyse en population matchée cas-témoin a été réalisée en faisant correspondre 1 patiente de ≤ 35 ans et 3 patientes de 36 à 50 ans selon l'histologie, le grade, la taille de la tumeur, l'ILV, l'état ganglionnaire, les RH, l'HT et la CT. Les coefficients d'une régression logistique ajustés sur ces caractéristiques ont été utilisés pour calculer un score de propension pour chaque patiente. L'appariement au plus proche voisin 1 pour 3 sans remplacement a été effectué avec une coulisse de 0,2 (46) (47) (48).

Étude II : Pour la seconde étude, une régression logistique binaire a été élaborée afin de déterminer les facteurs indépendamment associés à la prescription de CTa. Une analyse multivariée réalisée selon un modèle de Cox et comprenant la CTa, l'HT, la RT, la taille tumorale, le grade SBR et le statut ganglionnaire a été construite.

Pour les analyses des deux études, le rapport de risque ou Hazard Ratio (HR) a été déterminé pour chaque paramètre avec un intervalle de confiance à 95 % [IC à 95 %] et une *p value*. Le niveau de signification a été fixé à une valeur *p* de 0,05. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, États-Unis) et R version 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

3. ÉTUDE I : IMPACT DE L'ÂGE CHEZ LES FEMMES DE ≤ 35 ANS ATTEINTES DE CARCINOME MAMMAIRE TOUT SOUS-TYPE MOLÉCULAIRE

3.1. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE I

3.1.1. Caractéristiques de la population ≤ 35 ans

Sur les 23 134 patientes de la base de données, une cohorte de 6 481 patientes âgées de 50 ans et moins a été extraite. Parmi elles, 556 étaient âgées de ≤ 35 ans et 5 925 de 36 à 50 ans. Les caractéristiques de ces deux populations sont décrites dans le **Tableau 1** et la **Figure 1**.

Par rapport au groupe des 36-50 ans, l'âge ≤ 35 ans était significativement associé à une taille tumorale plus importante (35 % de plus de 20 mm chez les patientes ≤ 35 ans contre 28 % dans la cohorte des 36-50 ans), un grade SBR plus élevé (43 % contre 23 % de grade 3), une atteinte ganglionnaire macroscopique (39 % contre 30 %) et une ILV (50 % contre 32 %). Les patientes de 35 ans ou moins avaient plus de tumeurs aux RH négatifs (38 % contre 19 %) et la surexpression de HER2 était plus fréquente (23 % contre 11 %). Le sous-type moléculaire luminal A était principalement représenté dans la cohorte des 36-50 ans (67% contre 42% des ≤ 35 ans) tandis que les ≤ 35 ans présentaient une proportion plus importante de tous les autres sous-types. En effet, les sous-types moléculaires observés chez les ≤ 35 ans comparé au 36-50 ans étaient, par ordre de fréquence, triple négatif (19 % contre 11 %), luminal B HER2 négatif grade 3 (16 % contre 10 %), luminal B HER2 positif (14 % contre 9 %) et HER2 positif (9 % contre 4 %) (également représenté sur la **Figure 1**). Le type histologique lobulaire était significativement plus fréquent dans le groupe des 36-50 ans (12% contre 5% des ≤ 35 ans). Les très jeunes patientes avaient significativement plus de curage ganglionnaire axillaire (45 %

contre 30 %), de mastectomie (31 % contre 23 %), de CT adjuvante (79 % contre 54 %), de CT néo-adjuvante (4 % contre 2 %) et de traitement par trastuzumab (11 % contre 5 %). L'HT était d'avantage utilisée chez les 36-50 ans (71 % contre 56 % des ≤ 35 ans) mais il n'y avait pas de différence concernant son utilisation chez les patientes aux RH positifs (86% d'HT chez les 36-50 ans et 88% chez les ≤ 35 ans). Il n'y avait pas de différence significative pour l'utilisation de l'HT entre les deux cohortes. Concernant les récurrences seules, elles étaient deux fois plus présentes chez les ≤ 35 ans (34 % contre 16 %) mais le type de récurrence n'était pas significativement différent entre les deux cohortes, avec la plupart du temps des récurrences métastatiques.

Caractéristiques UNIVARIÉE	Total n	patientes ≤35 ans (n = 556)		patientes 36 to 50 ans (n = 5925)		p value	
		total	n	%	total		n
Période	6481	556			5925		0,037
Avant 2005			334	60%		3287	56%
Après 2005			222	40%		2638	45%
Taille tumorale (mm)	6392	542			5850		<0,001
≤5			38	7%		397	7%
6 to 10			83	15%		1305	22%
11 to 20			230	42%		2525	43%
>20			191	35%		1623	28%
Type histologique	6100	527			5573		<0,001
Canalaire			493	94%		4775	86%
Lobulaire			28	5%		665	12%
Mixte			6	1%		133	2%
Grade SBR	6262	527			5735		<0,001
Grade 1			60	11%		1733	30%
Grade 2			240	46%		2675	47%
Grade 3			227	43%		1327	23%
Récepteur hormonaux	6481	556			5925		<0,001
Négatif			211	38%		1141	19%
Positif			345	62%		4784	81%
Récepteur œstrogène	5839	478			5361		<0,001
Négatif			180	38%		1003	19%
Positif			298	62%		4358	81%
Récepteur progestérone	5527	467			5060		<0,001
Négatif			185	40%		1217	24%
Positif			282	60%		3843	76%
HER2 surexprimé	4096	329			3767		<0,001
Non			252	77%		3334	89%
Oui			77	23%		433	11%
Sous-type moléculaire	4425	329			4096		<0,001
Luminal A			139	42%		2724	67%
HER2+			31	9%		160	4%
Triple négatif			61	19%		434	11%
Luminal B G3			52	16%		428	10%
Luminal B HER2+			46	14%		350	9%
GS +/- Curage ganglionnaire	6470	554			5916		<0,001
GS			155	28%		2376	40%
GS+Curage			152	27%		1768	30%
Curage			247	45%		1772	30%
Statut ganglionnaire final	6447	549			5898		<0,001
pN0			275	50%		3489	59%
pN0(++)			23	4%		166	3%
pN1mi			35	6%		474	8%
pN1macro			216	39%		1769	30%
Invasion lymphovasculaire	5599	491			5108		<0,001
Non			244	50%		3495	68%
Oui			247	50%		1613	32%
Type de chirurgie	6481	548			5835		<0,001
Tumorectomie			377	69%		4516	77%
Mastectomie			171	31%		1319	23%
Chimiothérapie adjuvante	6481	556			5925		<0,001
Non			93	17%		2617	44%
Oui			441	79%		3215	54%
Néo-adjuvante			22	4%		93	2%
Herceptin / trastuzumab	6137	536			5601		<0,001
Non			479	89%		5334	95%
Oui			57	11%		267	5%
Radiothérapie	6192	539			5653		0,352
Non			40	7%		423	7%
Oui			499	93%		5230	93%
Hormonothérapie	6476	556			5920		<0,001
Non			242	44%		1714	29%
Oui			314	56%		4206	71%
Récidive	6480	556			5924		<0,001
Non			369	66%		4996	84%
Oui			187	34%		928	16%
Type de récidive	1116	187			929		0,253
Axillaire			6	3%		39	4%
Métastatique			120	64%		516	56%
Autre			38	20%		235	25%
Contro latérale			16	9%		84	9%
Non précisé			7	4%		55	6%

Tableau 1. Caractéristiques histopathologiques et traitements de chaque population : les patientes âgées de ≤ 35 ans et celles de 36 à 50 ans

3.1.2. Analyse de survie en univariée

Le suivi médian de la cohorte totale, estimé par la méthode de Kaplan Meier inversé, était d'environ 71,9 mois [avec $p < 0,001$ et IC à 95 % 70,7-73,1]. La médiane de SSR à 10 ans est d'environ 194 mois [avec $p < 0,001$ et IC à 95 % 181-207] et la médiane de SG à 10 ans est d'environ 329 mois [avec $p < 0,001$ et IC à 95 % 288-370]. Les analyses de survie univariées sont représentées dans la **Figure 2**.

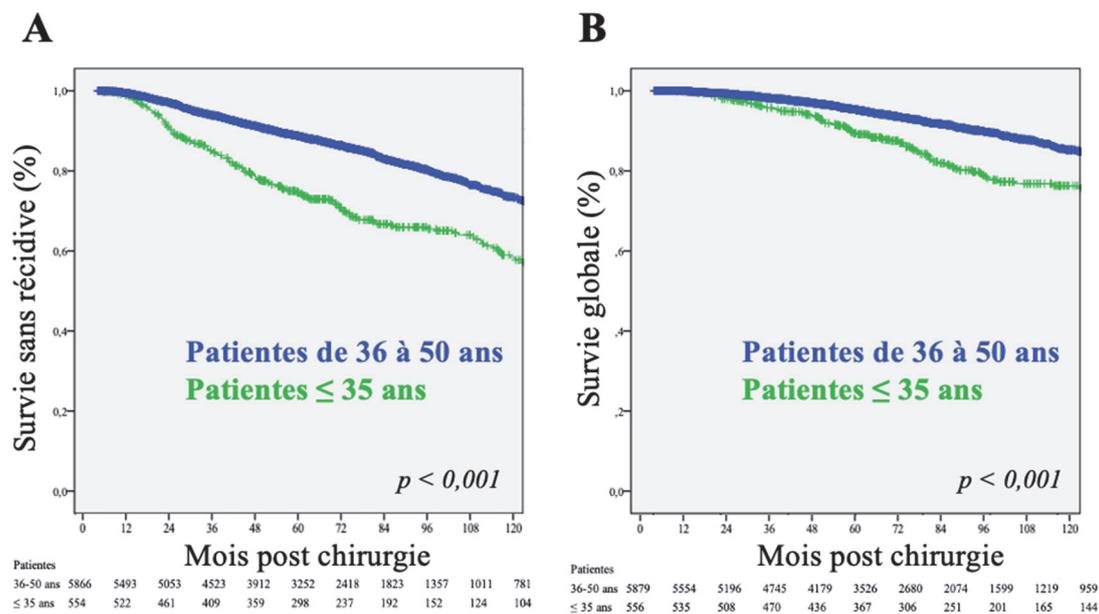


Figure 2. Estimation par Kaplan Meier de la SSR (A) et de la SG (B) selon l'âge en analyse univariée

Les décès ou les rechutes, en analyse univariée, étaient significativement plus importants chez les ≤ 35 ans avec 192 événements sur 556 patientes *versus* 1018 sur 5 924 patientes dans la cohorte des 36-50 ans (34 % *versus* 17 %). Dans la cohorte des ≤ 35 ans, la SSR à 5 ans (60 mois) était de 74 % [IC à 95 % 70,88-78,12] et la SSR à 10 ans (120 mois) était de 60 % [IC à 95 % 55,52-63,68] ($p < 0,001$). Dans la cohorte des 36-50 ans, la SSR à 5 ans était de 89 % [IC à 95 % 87,89-89,51] et la SSR à 10 ans était de 74 % [IC à 95 % 73,29-75,51] ($p < 0,001$). La SSR continue en analyse univariée était plus mauvaise chez les ≤ 35 ans que chez les 36-50 ans [HR 1,90, IC à 95 % 1,63-2,22, $p < 0,001$] (également représenté sur la **Figure 3** et le **Tableau 2**).

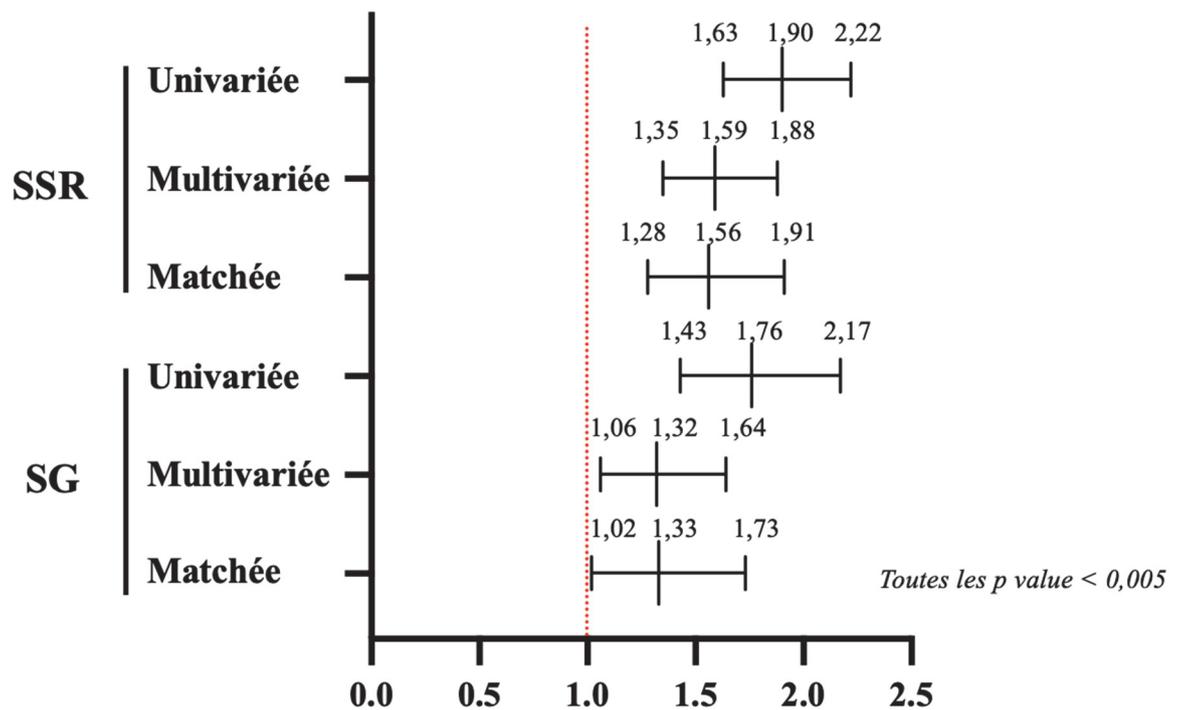


Figure 3. Impact de l'âge jeune sur la SSR et la SG : résumé des Hazard Ratio par Forest Plot

Analyses	SSR				SG			
	HR	min	max	p value	HR	min	max	p value
Univariée	1,90	1,63	2,22	< 0,001	1,76	1,43	2,17	< 0,001
Multivariée	1,59	1,35	1,88	< 0,001	1,32	1,06	1,64	0,014
Matchée	1,56	1,28	1,91	< 0,001	1,33	1,02	1,73	0,032

Tableau 2. Impact de l'âge jeune sur la SSR et la SG dans les différentes analyses : univariée, multivariée et en population matchée

Les décès, en analyse univariée, étaient significativement plus présents chez les ≤ 35 ans avec 106 événements sur 556 patientes *versus* 518 sur 5924 patientes dans la cohorte des 36-50 ans (19 % *versus* 9 %). Dans la cohorte des ≤ 35 ans, la SG à 5 ans était de 89 % [IC à 95 % 86,84-91,96] et la SG à 10 ans était de 76 % [IC à 95 % 72,76-79,83] ($p < 0,001$). Dans la cohorte des 36-50 ans, la SG à 5 ans était de 95 % [IC à 95 % 94,76-95,84] et la SG à 10 ans était de 86 % [IC à 95 % 84,81-86,59] ($p < 0,001$). La SG continue en analyse univariée était plus mauvaise chez les ≤ 35 ans que chez 36-50 ans [HR 1,76, IC à 95 % 1,43-2,17, $p < 0,001$] (également représenté sur la **Figure 3** et le **Tableau 2**).

3.1.3. Analyse de survie en multivariée

À l'aide d'une régression de Cox incluant l'âge, la CT, les RH, l'HT, le grade SBR, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'invasion lymphovasculaire et le type histologique, nous avons identifié les facteurs persistants indépendamment associés à la SSR et à la SG. Cette régression de Cox a été construite pour la cohorte totale puis pour chaque groupe d'âge et celle-ci est représentée dans le **Tableau 3**.

A

MULTIVARIÉE COHORTE TOTALE	SSR				SG			
	HR	95% IC		p value	HR	95% IC		p value
		min	max			min	max	
Âge	1,59	1,35	1,88	<0,001	1,32	1,06	1,64	0,014
Chimiothérapie	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Non	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Adjuvante	0,75	0,64	0,88	0,001	0,69	0,55	0,87	0,002
Néo-adjuvante	0,88	0,57	1,38	0,582	0,76	0,41	1,41	0,382
Récepteurs hormonaux	0,90	0,74	1,08	0,246	0,71	0,55	0,92	0,008
Hormonothérapie	0,62	0,52	0,74	<0,001	0,68	0,53	0,86	0,002
Grade SBR	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
1	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
2	1,42	1,19	1,69	<0,001	1,63	1,24	2,15	0,001
3	1,64	1,34	2,00	<0,001	2,36	1,76	3,18	<0,001
Taille (mm)	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
≤5	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
5 à 10	0,81	0,59	1,11	0,191	0,61	0,36	1,03	0,062
10 à 20	0,94	0,69	1,28	0,706	0,91	0,57	1,47	0,708
20 à 50	1,24	0,91	1,68	0,173	1,48	0,92	2,37	0,102
>50	2,30	1,60	3,29	<0,001	2,48	1,46	4,21	0,001
Statut GS ou final	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
pN0	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
pN0(i+)	0,95	0,62	1,44	0,793	0,73	0,34	1,56	0,415
pN1mi	0,79	0,58	1,08	0,132	0,85	0,52	1,39	0,505
pN1macro	1,47	1,26	1,71	<0,001	1,86	1,50	2,31	<0,001
Invasion lymphovasculaire	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Non	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Oui	1,41	1,23	1,62	<0,001	1,79	1,47	2,18	<0,001
Inconnue	1,10	0,91	1,33	0,317	1,28	0,98	1,67	0,072
Type Histologique	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Canalaire	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Lobulaire	0,91	0,73	1,13	0,382	0,94	0,68	1,29	0,688
Mixte	0,77	0,50	1,19	0,234	0,94	0,54	1,64	0,817
Autres	0,70	0,49	0,99	0,046	0,94	0,58	1,51	0,786

B

MULTIVARIÉE 36-50 ans SEULES	SSR				SG			
	HR	95% IC		p value	HR	95% IC		p value
		min	max			min	max	
Chimiothérapie	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Non	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Adjuvante	0,74	0,62	0,88	0,001	0,54	0,54	0,89	0,004
Néo-adjuvante	1,11	0,68	1,80	0,678	0,41	0,41	1,67	0,591
Récepteurs hormonaux	0,97	0,79	1,18	0,724	0,77	0,59	1,02	0,065
Hormonothérapie	0,58	0,48	0,70	<0,001	0,66	0,51	0,86	0,002
Grade SBR	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
1	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
2	1,42	1,18	1,70	<0,001	1,66	1,24	2,22	0,001
3	1,76	1,42	2,17	<0,001	2,54	1,85	3,48	<0,001
Taille (mm)	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
≤5	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
5 à 10	0,91	0,64	1,30	0,602	0,82	0,44	1,52	0,523
10 à 20	1,03	0,73	1,45	0,864	1,19	0,66	2,12	0,565
20 à 50	1,37	0,97	1,94	0,070	1,91	1,07	3,40	0,028
>50	2,59	1,74	3,88	<0,001	3,40	1,81	6,40	<0,001
Statut GS ou final	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
pN0	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
pN0(i+)	0,98	0,61	1,58	0,932	0,70	0,29	1,71	0,431
pN1mi	0,83	0,59	1,16	0,268	0,87	0,51	1,47	0,590
pN1macro	1,49	1,25	1,76	<0,001	1,88	1,48	2,39	<0,001
Invasion lymphovasculaire	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Non	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Oui	1,35	1,16	1,57	<0,001	1,70	1,37	2,11	<0,001
Inconnue	1,01	0,82	1,24	0,958	1,17	0,87	1,57	0,289
Type Histologique	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Canalaire	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Lobulaire	0,80	0,64	1,02	0,071	0,85	0,60	1,21	0,371
Mixte	0,82	0,53	1,26	0,362	0,99	0,56	1,73	0,960
Autres	0,68	0,46	1,01	0,057	1,02	0,61	1,70	0,938

C

MULTIVARIÉE ≤ 35ans SEULES	SSR				SG			
	HR	95% IC		p value	HR	95% IC		p value
		min	max			min	max	
Chimiothérapie	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Non	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Adjuvante	0,71	0,46	1,11	0,136	0,59	0,32	1,08	0,085
Néo-adjuvante	0,35	0,12	1,05	0,062	0,41	0,11	1,56	0,192
Récepteurs hormonaux	0,50	0,28	0,89	0,019	0,45	0,22	0,92	0,029
Hormonothérapie	0,21	0,69	2,21	0,476	0,91	0,44	1,87	0,796
Grade SBR	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
1	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
2	1,302	0,720	2,352	0,383	1,41	0,59	3,39	0,445
3	1,267	0,687	2,335	0,448	1,77	0,73	4,28	0,205
Taille (mm)	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
≤5	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
5 à 10	0,34	0,15	0,75	0,008	0,18	0,06	0,58	0,004
10 à 20	0,59	0,29	1,20	0,146	0,37	0,14	0,96	0,041
20 à 50	0,69	0,34	1,37	0,287	0,63	0,25	1,55	0,310
>50	1,07	0,45	2,56	0,881	0,70	0,22	2,19	0,538
Statut GS ou final	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
pN0	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
pN0(i+)	1,01	0,40	2,56	0,976	0,92	0,21	3,93	0,909
pN1mi	0,52	0,20	1,31	0,165	0,60	0,14	2,60	0,497
pN1macro	1,54	1,07	2,20	0,019	1,91	1,16	3,14	0,011
Invasion lymphovasculaire	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Non	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Oui	1,66	1,16	2,38	0,005	2,21	1,32	3,69	0,003
Inconnue	1,77	1,07	2,94	0,027	1,75	0,85	3,59	0,130
Type Histologique	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Canalaire	Catégorie de référence				Catégorie de référence			
Lobulaire	3,48	1,89	6,39	<0,001	2,20	0,84	5,75	0,107
Mixte	0,00	0,00	0,00	0,952	0,00	0,00	0,00	0,967
Autres	0,82	0,35	1,90	0,643	0,61	0,14	2,54	0,495

Tableau 3. Analyse multivariée de la SSR et de la SG dans la cohorte totale (A), celle des 36 à 50 ans (B) et celle des patientes ≤ 35 ans (C).

Dans la cohorte totale, l'âge ≤ 35 ans était significativement associé à une moins bonne SSR [HR 1,59, IC à 95 % 1,35-1,88, $p < 0,001$] et à une moins bonne SG [HR 1,32, IC à 95 % 1,06-1,64, $p = 0,014$] (également représentée dans la **Figure 3** et le **Tableau 2**). Les caractéristiques de mauvais pronostic, tels qu'un haut grade, une grande taille tumorale supérieure à 50 mm, une atteinte macroscopique des ganglions lymphatiques (pN1macro) et une ILV, étaient significativement associées à une SSR et une SG plus mauvaises. À l'inverse, la présence d'un traitement adjuvant, comme l'HT et la CT, était associée à une meilleure SSR et une meilleure SG. Par ailleurs, la positivité des RH n'était significativement associée qu'à une meilleure SG et non à une meilleure SSR. Les autres paramètres n'étaient pas significativement associés à la survie.

Dans la cohorte des 36-50 ans seules, les mêmes caractéristiques de mauvais pronostic étaient associées de manière significative à une SSR et une SG plus mauvaises. De la même manière, la présence d'un traitement adjuvant était associée à une meilleure SSR et une meilleure SG. Dans cette cohorte, la positivité des RH n'était pas significativement associée à une meilleure survie. Les mêmes autres paramètres n'étaient pas significativement associés à la survie.

Enfin, dans la cohorte des ≤ 35 ans seules, nous avons observé une plus mauvaise SSR et une plus mauvaise SG associées de façon significative uniquement avec l'atteinte ganglionnaire macroscopique (pN1macro) et l'ILV. Le type lobulaire n'était associé qu'à une plus mauvaise SSR. Les petites tailles tumorales étaient associées à une meilleure survie. Contrairement à la cohorte des 36-50 ans, la positivité des RH était significativement associée à une meilleure SSR et une meilleure SG. Les paramètres non significativement associés à la survie étaient le grade SBR, l'HT, la CT adjuvante et les mêmes autres paramètres que pour la cohorte totale.

3.1.4. Analyse de survie en population matchée

Pour obtenir une analyse de survie en population matchée avec 1 cas pour 3 témoins, nous avons analysé les différentes survies dans une population comprenant 457 patientes ≤ 35 ans pour 1368 patientes âgées de 36 à 50 ans appariée selon l'histologie, le grade, la taille tumorale, l'ILV, le statut ganglionnaire, les RH, l'HT et la CT adjuvante. L'analyse de survie univariée dans la population appariée est représentée dans la **Figure 4**.

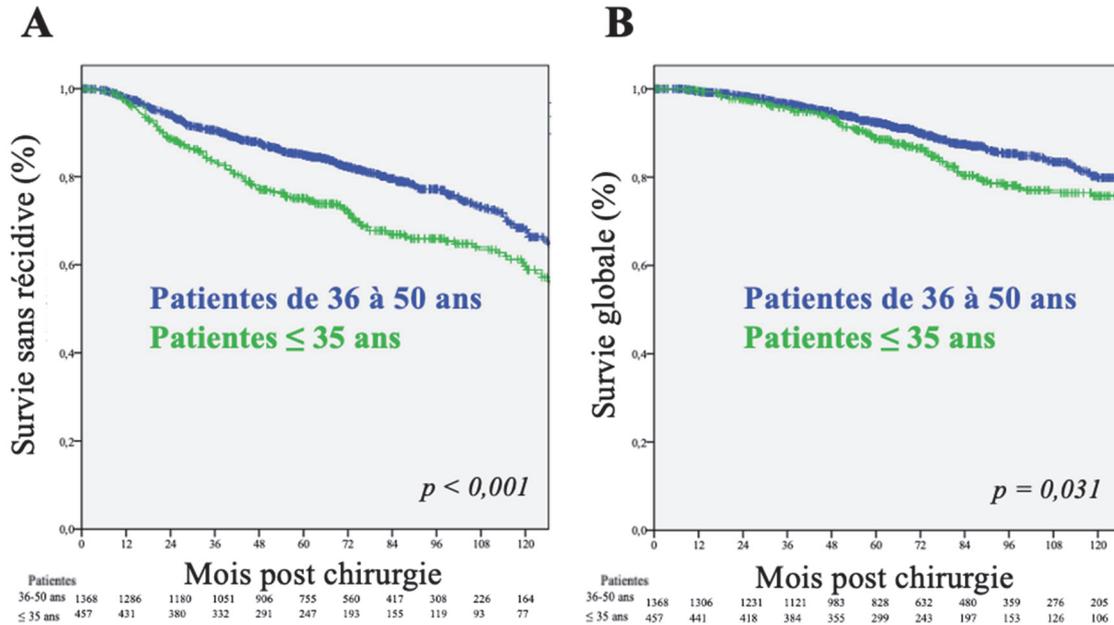


Figure 4. Estimation par Kaplan Meier de la SSR (A) et de la SG (B) selon l'âge dans la population matchée

Nous avons observé un total de 429 décès ou récurrences (soit 24 %), dont 252 décès (soit 14 %), sur les 1825 patientes de la population appariée. Il y a eu 33 % de décès ou de récurrences (153 sur 457) dans la cohorte des ≤ 35 ans contre 20 % (276 sur 1368) dans la cohorte des 36-50 ans. Il y a eu 19 % de décès (87 sur 457) dans la cohorte ≤ 35 ans contre 12 % (165 sur 1368) dans la cohorte des 36-50 ans. Dans la cohorte des ≤ 35 ans, la SSR à 5 ans était de 75% [IC à 95 % 71,13-79,06] et la SSR à 10 ans était de 60% [IC à 95 % 55,20-64,20] (*p* < 0,001). Dans la cohorte des 36-50 ans, la SSR à 5 ans était de 85% [IC à 95 % 83,36-86,64] et la SSR à 10 ans était de 68% [IC à 95 % 65,86-70,14] (*p* < 0,001). Dans la cohorte des ≤ 35 ans, la SG à 5 ans était de 89% [IC à 95 % 85,91-91,69] et la SG à 10 ans était de 76% [IC à 95 % 71,77-79,63] (*p* = 0,031). Dans la cohorte des 36-50 ans, la SG à 5 ans était de 92% [IC à 95 % 91,18-93,62] et la SG à 10 ans était de 80% [IC à 95 % 77,96-81,64] (*p* = 0,031).

Dans l'analyse multivariée, où les covariables ont été intégrées dans le score d'appariement, l'impact pronostique défavorable de l'âge était maintenu pour la SSR [HR 1,56, IC à 95 % 1,28-1,91, *p* < 0,001] et pour la SG [HR 1,33, IC à 95 % 1,02- 1,73, *p* = 0,032] (représenté sur la **Figure 3** et le **Tableau 2**).

3.1.5. Détails sur les récepteurs hormonaux et les sous-types moléculaires

Nous nous sommes ensuite concentrés sur la cohorte des patientes ≤ 35 ans et avons observé les caractéristiques de cette population selon leurs RH, car il s'agit d'un critère pronostique majeur, et selon leur sous-type moléculaire, même si nous ne disposons pas de toutes les données. Les résultats sont représentés dans le **Tableau 4**.

Caractéristiques	Total	ER- (211)		ER+ (345)		p value	Total	LumA (139)		HER2+ (31)		TN (61)		LumB G3 (52)		LumB HER2+ (46)		p value
		n	%	n	%			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Période	556	211		345		<0,001	329	139		31		61		52		46		0,048
Avant 2005		156	74%	178	52%			45	32%	10	32%	32	52%	21	40%	13	28%	
Après 2005		55	26%	167	48%			94	68%	21	68%	29	48%	31	60%	33	72%	
Taille tumorale (mm)	542	208		334		0,799	321	133		30		61		52		45		0,43
≤ 5		16	8%	22	7%			9	7%	4	13%	6	10%	4	8%	2	4%	
6 to 10		29	14%	54	16%			24	18%	5	17%	5	8%	4	8%	9	20%	
11 to 20		92	44%	138	41%			60	45%	13	43%	26	43%	22	42%	15	33%	
>20		71	34%	120	36%			40	30%	8	27%	24	39%	22	42%	19	42%	
Type histologique	556	211		345		0,075	329	139		31		61		52		46		0,084
Canalaire		184	87%	309	90%			119	86%	31	100%	53	87%	49	94%	45	98%	
Lobulaire		9	4%	19	6%			10	7%	0	0%	1	2%	1	2%	1	2%	
Mixte		1	0%	5	1%			4	3%	0	0%	1	2%	0	0%	0	0%	
Autres		17	8%	12	3%			6	4%	0	0%	6	10%	2	4%	0	0%	
Grade SBR	527	194		333		<0,001	323	137		30		58		52		46		< 0,001
1		18	9%	42	13%			30	22%	1	3%	6	10%			1	2%	
2		55	28%	185	56%			107	78%	12	40%	7	12%			20	43%	
3		121	62%	106	32%			17	57%	17	57%	45	78%	52	100%	25	54%	
Récepteur hormonaux	556	211		345			329	139		31		61		52		46		< 0,001
Négatif		211	100%							31	100%	61	100%			46	100%	
Positif				345	100%			139	100%					52	100%	46	100%	
Récepteur œstrogène	478	163		315		<0,001	326	139		30		60		51		46		< 0,001
Négatif		163	100%	17	5%			3	2%	30	100%	60	100%	1	2%	2	4%	
Positif				298	95%			136	98%					50	98%	44	96%	
Récepteur progestérone	467	161		306		<0,001	318	135		30		60		48		45		< 0,001
Négatif		161	100%	24	8%			6	4%	30	100%	60	100%	8	17%	4	9%	
Positif				282	92%			129	96%					40	83%	41	91%	
HER2 surexprimé	329	92		237		<0,001	329	139		31		61		52		46		< 0,001
Non		61	66%	191	81%			139	100%			61	100%	52	100%	46	100%	
Oui		31	34%	46	19%					31	100%							
GS +/- Curage ganglionnaire	554	209		345		<0,001	329	139		31		61		52		46		0,015
GS		42	20%	113	33%			64	46%	8	26%	27	44%	18	35%	17	37%	
GS+Curage		35	17%	117	34%			60	43%	14	45%	16	26%	20	38%	21	46%	
Curage		132	63%	115	33%			15	11%	9	29%	18	30%	14	27%	8	17%	
Statut ganglionnaire final	549	208		341		0,002	324	135		31		60		52		46		0,018
pN0		117	56%	158	46%			69	51%	13	42%	35	58%	19	37%	23	50%	
pN0(+)		4	2%	19	6%			10	7%	1	3%	2	3%	5	10%	1	2%	
pN1mi		5	2%	30	9%			20	15%	3	10%	2	3%	1	2%	5	11%	
pN1macro		82	39%	134	39%			36	27%	14	45%	21	35%	27	52%	17	37%	
Invasion lymphovasculaire	491	187		304		0,646	297	125		27		58		47		40		0,268
Non		88	47%	156	51%			79	63%	16	59%	36	62%	20	43%	20	50%	
Oui		99	53%	148	49%			46	37%	11	41%	22	38%	27	57%	20	50%	
Type de chirurgie	548	209		339		0,002	322	137		29		61		49		46		0,008
Tumorectomie		162	78%	215	63%			71	52%	14	48%	43	70%	29	59%	34	74%	
Mastectomie		47	22%	124	37%			66	48%	15	52%	18	30%	20	41%	12	26%	
Chimiothérapie adjuvante	556	211		345		0,005	329	139		31		61		52		46		0,001
Non		47	22%	46	13%			26	19%	2	6%	3	5%	0	0%	2	4%	
Oui		160	76%	281	81%			106	76%	27	87%	56	92%	48	92%	37	80%	
Néo-adjuvante		4	2%	18	5%			7	5%	2	6%	2	3%	4	8%	7	15%	
Herceptin / trastuzumab	536	206		330		0,163	308	125		27		60		51		45		< 0,001
Non		188	91%	291	88%			125	100%	10	37%	60	100%	51	100%	9	20%	
Oui		18	9%	39	12%					17	63%					36	80%	
Radiothérapie	539	203		336		0,575	315	135		30		55		52		43		0,091
Non		13	6%	27	8%			18	13%	5	17%	5	9%	5	10%	1	2%	
Oui		190	94%	309	92%			117	87%	25	83%	50	91%	47	90%	42	98%	
Hormonothérapie	547	202		345		<0,001	326	139		30		59		52		46		< 0,001
Non		202	100%	40	12%			11	8%	30	100%	59	100%	3	6%	4	9%	
Oui				305	88%			128	92%					49	94%	42	91%	
Type de récidive	187	88		99		0,08	81	24		10		16		23		8		0,386
Axillaire		1	1%	5	5%			1	4%	1	10%	0	0%	1	4%	1	13%	
Métastatique		59	67%	61	62%			15	63%	6	60%	8	50%	17	74%	5	63%	
Autre		17	19%	21	21%			4	17%	2	20%	4	25%	3	13%	2	25%	
Contro latérale		5	6%	11	11%			4	17%	0	0%	1	6%	2	9%	0	0%	
Non précisé		6	7%	1	1%			0	0%	1	10%	3	19%	0	0%	0	0%	

Table 4. Caractéristiques des patientes ≤ 35 ans selon les récepteurs hormonaux et le sous-type moléculaire tumoral

Parmi les 556 patientes de ≤ 35 ans, 211 présentaient des RH négatifs et 345 présentaient des RH positifs. Selon la négativité des récepteurs hormonaux (RH-) ou la positivité (RH+), les paramètres significativement différents étaient : la période de diagnostic, le grade SBR, le statut HER2, le traitement ganglionnaire, le statut ganglionnaire final, le type de chirurgie, la CT adjuvante et l'HT. Les paramètres non significativement différents étaient : la taille de la tumeur, l'ILV, l'utilisation du trastuzumab, la RT et le type de récurrence. Dans le groupe RH+, les récepteurs aux œstrogènes (disponibles chez 315 patientes) représentaient 95 % et les récepteurs à la progestérone (disponibles chez 306 patientes) représentaient 92 %. Si nous détaillons certains résultats, nous observons que le groupe RH- avait plus de grade SBR 3 (62 % contre 32 % de RH+), plus de HER2 surexprimé (34 % contre 19 %) mais avec une part de données manquantes, plus de curage ganglionnaire axillaire (63 % contre 33 %), et plus d'absence d'envahissement ganglionnaire (pN0) (56 % contre 46 %). Dans le groupe RH+, nous avons observé plus de mastectomies (37 % contre 22 % des RH-) et la CT adjuvante était un peu plus utilisée (81 % contre 76 %).

Les sous-types moléculaires tumoraux étaient disponibles chez 329 patientes de ≤ 35 ans : 139 étaient luminal A ; 31 étaient HER2 positifs ; 61 étaient triples négatifs ; 52 étaient luminal B HER2 négatif SBR grade 3 ; et 46 étaient luminal B HER2 positif. Selon le sous-type moléculaire, les paramètres significativement différents étaient : la période, le grade SBR, les RH, les récepteurs aux œstrogènes, les récepteurs à la progestérone, le statut HER2, le traitement ganglionnaire, le statut ganglionnaire final, le type de chirurgie, la CT adjuvante, l'utilisation du trastuzumab et l'HT. Les paramètres non significativement différents étaient : la taille de la tumeur, l'ILV, la RT et le type de récurrence. Nous avons observé que le sous-groupe luminal A présentait moins de curage ganglionnaire axillaire (11 % contre 29 %, 30 %, 27 % et 17 %) et moins de CTa (76 % contre 87 %, 92 %, 92 % et 80 %). La CTa était majoritairement utilisée dans le sous-groupe triple négatif (92 %). Le sous-groupe HER2 a présenté plus de mastectomies (52 %). Le sous-groupe triple négatif présentait plus de grade SBR 3 (78 %). Le sous-groupe Luminal B HER2 négatif présentait plus d'atteinte ganglionnaire macroscopique (52 %) et d'ILV (57 %).

Pour les analyses de survie en univariée, nous avons décidé de nous limiter à la survie à 5 ans, plus fiable compte tenu du suivi. Les analyses de survie en univariée selon les RH chez les patientes ≤ 35 ans sont représentées sur la **Figure 5**.

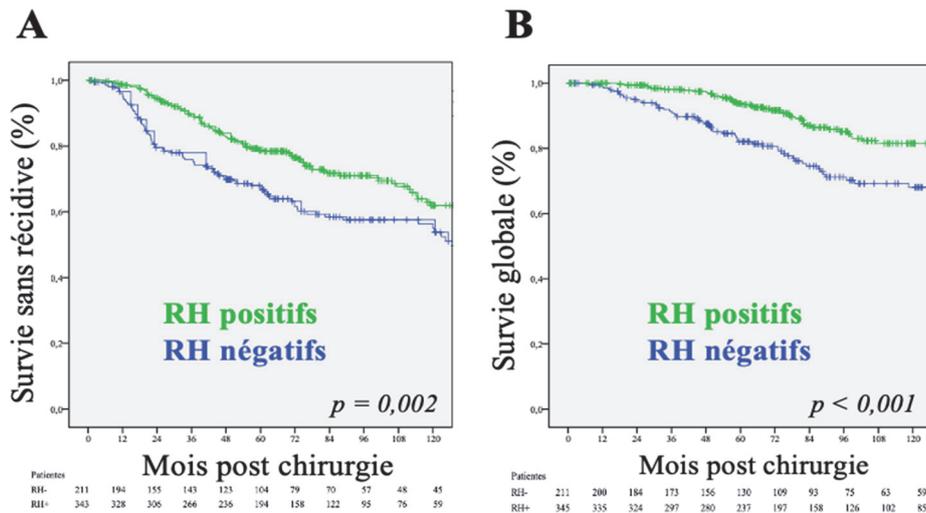


Figure 5. Estimation par Kaplan Meier de la SSR (A) et de la SG (B) chez les patientes ≤ 35 ans selon les récepteurs hormonaux (RH) tumoraux

Le nombre d'évènements était plus important dans le groupe RH- (décès ou rechutes dans 43 % des RH- contre 30 % des RH+ et décès dans 29 % des RH- contre 13 % de RH+). Le groupe RH+ présentait une meilleure SSR à 5 ans [HR 0,79, IC à 95 % 75,40-82,20] que le groupe RH- [HR 0,67, IC à 95 % 63,40-71,20] avec une valeur $p = 0,002$. Le groupe RH+ présentait une meilleure SG à 5 ans [HR 0,94, IC à 95 % 91,79-95,80] que le groupe RH- [HR 0,82, IC à 95 % 78,91-85,29] avec une valeur $p < 0,001$.

Les analyses de survie en univariée selon le sous-type moléculaire chez les ≤ 35 ans sont représentées dans la **Figure 6**.

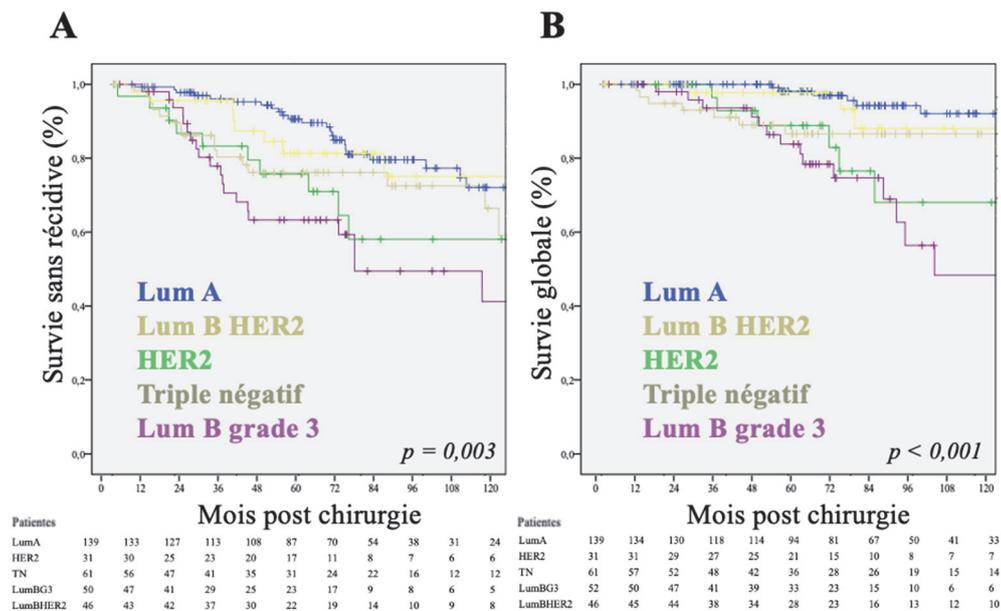


Figure 6. Estimation par Kaplan Meier de la SSR (A) et de la SG (B) chez les patientes ≤ 35 ans selon les sous-types moléculaires tumoraux

Le sous-groupe luminal B HER2 négatif grade 3 présentait plus de décès (27% contre 6% chez les luminal A, 23% chez les HER2, 12% chez les triple négatif et 7% chez les luminal B HER2 positif) et plus de décès ou de rechutes (46 % contre 18 % chez les luminal A, 32 % chez les HER2, 28 % chez les triple négatif et 17 % chez les luminal B HER2 positif). Les sous-types moléculaires par ordre de la meilleure SSR à 5 ans étaient : luminal A à 91 % [IC à 95 % 87,45-93,75], luminal B HER2 positif à 81 % [IC à 95 % 77,09-85,51], triple négatif à 76% [IC à 95 % 71,49-80,71], HER2 positif à 76% [IC à 95 % 71,06-80,33] et luminal B HER2 négatif grade 3 à 63% [IC à 95 % 58,09-68,51] avec une valeur p totale = 0,003.

Les sous-types moléculaires par ordre de la meilleure SG à 5 ans étaient : luminal A à 98% [IC à 95 % 96,62-99,57], luminal B HER2 positif à 98% [IC à 95 % 96,08-99,32], HER2 positif à 89% [IC à 95 % 85,39-92,21], triple négatif à 87% [IC à 95 % 82,92-90,28] et luminal B HER2 négatif grade 3 à 84% [IC à 95 % 79,82-87,78] avec une valeur p totale < 0,001. Ces résultats concordaient avec ceux concernant les RH et soulignaient l'impact péjoratif du sous-groupe luminal B HER2 négatif grade 3 sur le pronostic.

3.2. DISCUSSION DE L'ÉTUDE I

Le carcinome mammaire constitue un problème de santé publique avec une mortalité importante chez les très jeunes femmes (données disponibles d'après GLOBOCAN 2020 dans le monde : incidence 118 713 et mortalité 19 302 patientes entre 20 et 35 ans). Pour analyser la population particulière que représente les patientes très jeunes, nous avons décidé de fixer le seuil d'âge de notre étude à 35 ans. Nos résultats montrent que les patientes âgées de 35 ans ou moins ont des présentations tumorales plus sévères et une survie plus faible, que ce soit en analyse multivariée ou en population appariée, par rapport aux patientes âgées de 36 à 50 ans. Des RH négatifs, deux fois plus présents dans la cohorte ≤ 35 ans, sont également associés à une survie plus faible. Le sous type moléculaire le plus péjoratif reste le sous type luminal B HER2 négatif grade SBR 3, associé à la moins bonne survie.

3.2.1. Particularités des femmes de ≤ 35 ans

Nos résultats permettent de mieux définir les caractéristiques des patientes ≤ 35 ans de patientes atteintes de carcinome mammaire localisé. Celles-ci présentent des pathologies moins favorables au diagnostic et sont traitées de façon plus agressive que les patientes plus âgées. Ces présentations plus péjoratives sont aussi liées à la biologie particulière des tumeurs de ces très jeunes patientes chez lesquelles la distribution des sous-types moléculaires est différente de la population globale.

En effet, nos résultats montrent que les très jeunes patientes possèdent des tumeurs plus volumineuses, des grades SBR plus élevés, une ILV plus souvent présente, des RH plus souvent négatifs, une surexpression de HER2 plus importante et des ganglions plus souvent atteints. Les très jeunes patientes ont également un taux plus élevé de curage ganglionnaire axillaire, de mastectomie et de traitement par trastuzumab et par CTa. Ces résultats sont cohérents avec des études similaires qui montrent de plus mauvais facteurs pronostiques et des traitements plus agressifs chez les jeunes patientes atteintes de carcinome mammaire (36) (49). De plus, un traitement agressif améliorerait la survie selon certains auteurs (50) (51).

Contrairement aux patientes de 36 à 50 ans chez qui le sous-type luminal A est nettement prédominant (67 %), les patientes ≤ 35 ans sont plus souvent atteintes par des sous-types moléculaires triple négatif (19 %), luminal B (30 %) et HER2 positif (9 %). Ceci explique la plus faible utilisation de l'HT dans le groupe des patientes ≤ 35 ans. Nous n'avons pas retrouvé de différence de traitement par RT entre les deux groupes de patientes, les indications ne dépendant pas du sous-type moléculaire. La distribution différente des sous-types moléculaires des jeunes patientes par rapport aux plus âgées se retrouve également dans d'autres études avec plus de tumeurs triple négative (23 % et 21 %) et luminale B (18 % et 25 %) chez les patientes jeunes (35) (14).

Les patientes très jeunes présentent ainsi des maladies plus agressives, tant sur le plan clinique que moléculaire. L'agressivité clinique peut en partie s'expliquer par le retard diagnostique (7) chez des patientes souvent symptomatiques en début de traitement dont les cancers sont plus avancés que ceux de leurs homologues plus âgées diagnostiquées grâce au dépistage organisé, qui débute à l'âge de 50 ans en France. Une limite de notre étude pourrait d'ailleurs être la proportion non négligeable de patientes porteuses d'une mutation prédisposant au cancer du sein comme BRCA, qui se voient proposer la possibilité d'un dépistage individuel basé sur les antécédents familiaux (5) (6). L'agressivité moléculaire soulève en perspectives, comme certains auteurs l'ont proposé avec des signatures génomiques, qu'il serait utile d'exploiter la particularité de l'expression génique chez les jeunes patientes afin d'optimiser leur traitement (52) (53).

3.2.2. Analyse de survie et impact de l'âge jeune

Les résultats bruts des caractéristiques des deux populations nous montrent une tendance à un pronostic plus défavorable chez les patientes très jeunes ≤ 35 ans. Ceci est confirmé en analyse univariée avec une meilleure SSR et une meilleure SG dans la cohorte des 36 à 50 ans. La survie univariée à 10 ans chez les 36 à 50 ans (74% en SSR et 86% en SG) est presque la même qu'à 5 ans chez les ≤ 35 ans (74% en SSR et 89% en SG).

En analyse multivariée, cette différence persiste. Un jeune âge ≤ 35 ans est significativement associé à une survie plus faible en SSR [HR 1,59, $p < 0,001$] et en SG [HR 1,32, $p = 0,014$], au même titre que les critères cliniques de mauvais pronostic et l'absence de traitement adjuvant. Cependant, il y a des particularités dans chaque cohorte. Premièrement, dans la cohorte totale, la positivité des RH n'est significative que pour une meilleure SG et non pour la SSR. L'amélioration de la SSR en cas de RH positifs deviendrait probablement significative si le suivi était plus long. Deuxièmement, dans la cohorte des 36 à 50 ans, les RH positifs ne sont pas significativement associés à une meilleure survie même s'il existe une certaine tendance. Cette cohorte est toutefois principalement composée de patientes atteintes de tumeurs aux RH positifs ce qui ne permet pas de conclure. Troisièmement et inversement, dans la cohorte des ≤ 35 ans, les RH positifs sont toujours significativement associées à une meilleure survie et constituent donc un réel paramètre de bon pronostic dans notre analyse mais ne doivent pas être considérés isolément. Étonnamment, le grade SBR, l'HT et la CTa ne sont significativement pas associés à la survie même si les Hazard Ratios sont en faveur d'une survie plus faible pour les grades élevés et d'une meilleure survie avec un traitement par HT et par CTa. Ceci est probablement dû à un manque de puissance. Ce manque de puissance pourrait également impacter les autres facteurs attendus comme pronostiques. Ainsi, la CT néo-adjuvante n'est pas associée à une meilleure survie mais l'analyse nécessiterait une cohorte plus importante pour le démontrer comme il est possible de le voir dans d'autres études (54). Toutes ces informations sont cohérentes avec d'autres études sur cette population où les patientes ≤ 35 ans présentent une plus mauvaise survie avec une tendance majeure dans les stades précoces (stades 1 et 2 avec de petites tumeurs) (55). Certains auteurs ont constaté que le très jeune âge de moins de 35 ans est le deuxième facteur de risque le plus puissant après le statut ganglionnaire (56) (57).

L'impact pronostique défavorable de l'âge ≤ 35 ans est maintenu dans l'analyse cas-témoin de la population appariée pour la SSR et pour la SG en analyse univariée et multivariée. Comme cela a également été montré dans d'autres études utilisant un score de propension (58). Il est ainsi possible de considérer qu'un âge de 35 ans ou moins représente un facteur indépendant de mauvais pronostic dans les carcinomes mammaires localisés.

3.2.3. Facteurs pronostiques chez les patientes ≤ 35 ans

Se concentrer sur la positivité ou la négativité des RH dans la cohorte des patientes ≤ 35 ans est intéressant pour comprendre leur valeur sur la survie. En effet, les données brutes sur les décès et les récidives montrent une plus grande tendance à ces événements parmi le groupe RH négatifs. Cette valeur péjorative de RH négatifs est confirmée en analyse univariée et en analyse multivariée dans la cohorte des patientes ≤ 35 ans seules. Ceci est cohérent avec certaines études chez les patientes jeunes, qui rejoignent les conclusions des études chez les patientes plus âgées, dans lesquelles la négativité des RH pourrait être liée à un risque plus élevé de récurrence (31). La positivité des RH serait donc un bon facteur pronostique dans cette population de même que le sous-type moléculaire luminal A. Néanmoins, les tumeurs aux RH positifs sont singulières chez ces jeunes patientes (32) et non forcément associées au meilleur pronostic comme chez les patientes plus âgées selon certaines études (33) (34). Selon ces auteurs et d'autres études, le risque de décès augmente régulièrement au fil du temps pour les patientes atteintes de tumeurs aux RH positifs, contrairement aux patientes atteintes de tumeurs aux RH négatifs, où le risque de décès est le plus souvent précoce après le diagnostic chez les patientes jeunes (59). Une limite de notre travail serait alors le manque de suivi à long terme des patientes qui restreint à 5 ans les analyses de survie selon les RH et le sous type moléculaire.

Le sous-type le plus défavorable dans notre analyse en termes de survie reste le luminal B HER2 négatif SBR 3 (63% en SSR et 84% en SG) suivi du sous type triple négatif (76% en SSR et 87% en SG). Cela pourrait s'expliquer par le fait que le grade SBR prédomine sur le statut RH et HER2. Cela concorde également avec le fait que des RH positifs ne sont pas toujours liés à un meilleur pronostic. D'autre part, la surexpression de HER2, contrairement à la négativité des RH, ne semble pas être associée aux récurrences précoces (60). De plus, les avancées thérapeutiques concernant les sous-types HER2 positifs (comme le trastuzumab) ont conduit à une nette amélioration de la survie chez ces patientes. Le sous-type triple négatif a toujours un pronostic défavorable, mais de nouvelles approches voient le jour (platine, immunothérapie, inhibiteur de PARP). Il serait donc cohérent d'envisager l'optimisation maximale du traitement des très jeunes patientes présentant un carcinome mammaire de sous-type luminal B HER2 négatif SBR grade 3.

L'analyse multivariée dans la cohorte des patientes ≤ 35 ans retrouve que le type histologique lobulaire est associé à une moins bonne SSR mais n'a pas d'impact sur la SG. Ce résultat s'explique probablement par le taux élevé de récurrence locale et la possibilité de tumeur multifocale au diagnostic qui pourrait interférer avec les analyses de survie. De plus, le type

lobulaire est plus présent dans le groupe des 36-50 ans, bien qu'en faible nombre (665 sur 5925 *versus* 28 sur 527 du groupe ≤ 35 ans), et il serait intéressant d'analyser les différences de pronostic entre les patientes jeunes et leurs homologues plus âgées dans une cohorte plus importante afin d'appréhender l'agressivité de ce type de tumeur.

Les études s'intéressant à cette population de patientes très jeunes sont rares et fournissent des informations cruciales malgré le faible nombre de patientes. Il apparaît essentiel de proposer des études prospectives dédiées aux patientes très jeunes afin de répondre à de nombreuses questions en suspens et ainsi d'optimiser leur prise en charge.

3.3. CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE I

Les carcinomes mammaires localisés chez les très jeunes patientes, définies comme âgées de moins de 35 ans, présentent plus de critères de mauvais pronostic que chez les patientes pré ménopausées plus âgées. Nos résultats montrent que les carcinomes mammaires touchant les patientes de ≤ 35 ans ont deux fois plus de RH négatifs que les carcinomes mammaires des patientes de 36 à 50 ans. La distribution des sous-types moléculaires chez ces très jeunes patientes est donc différente de celle des patientes plus âgées. Le sous-type luminal A est moins important et les autres sous-types (triple négatif, luminal B HER2 négatif grade SBR 3, luminal B HER2 positif et HER2 positif) sont plus représentés de la même façon que dans d'autres études. Nous avons également montré qu'un âge de 35 ans ou moins est associé à des caractéristiques cliniques moins favorables au diagnostic du cancer du sein et à des stratégies de traitement plus agressives. Ces patientes présentent donc des tumeurs plus sévères.

La valeur pronostique péjorative du jeune âge en lui-même est démontrée par nos résultats et persiste indépendamment lors de l'ajustement avec d'autres facteurs pronostiques et les traitements. L'impact de l'âge sur le pronostic défavorable est également maintenu dans l'analyse avec contrôle en population appariée. Le jeune âge constituerait donc un facteur pronostique en soi et devrait peser dans les choix thérapeutiques des patientes atteintes de carcinome mammaire précoce.

4. ÉTUDE II : RÔLE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE CHEZ LES FEMMES DE ≤ 40 ANS ATTEINTES D'UN CARCINOME MAMMAIRE LUMINAL A

4.1. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE II

4.1.1. Caractéristiques des femmes ≤ 40 atteintes d'un carcinome luminal A

Parmi les 23 134 patientes de notre base de données, 464 patientes âgées de 40 ans ou moins et atteinte d'une tumeur de type luminal A ont été retenues pour l'analyse. Parmi elles, 295 ont reçu un traitement par CTa et 169 n'en ont pas reçu. Les caractéristiques des patientes sont décrites dans le **Tableau 1bis**.

Critères	Caractéristiques de la population luminaire A ≤ 40		Caractéristiques de la population selon l'utilisation de la CTa				Total	p value
	effectif	% pop	Sans CTa (n 169)		Avec CTa (n 295)			
			effectif	% critère	effectif	% critère		
Période							426	0,025
≤2006	244	57%	80	50%	164	61%		
≥2007	182	43%	79	50%	103	39%		
Âge							464	< 0,001
≤ 35 ans	132	28%	26	15%	106	36%		
35,1 à 40 ans	332	72%	143	85%	189	64%		
Taille T							373	< 0,001
< 30mm	311	83%	126	95%	185	77%		
≥ 30mm	62	17%	6	5%	56	23%		
Type histologique							463	0,185
canalaire	388	84%	134	80%	254	86%		
lobulaire	34	7%	15	9%	19	6%		
mixte	12	3%	4	2%	8	3%		
autres	29	6%	15	9%	14	5%		
Grade SBR							459	< 0,001
1	153	33%	94	57%	59	20%		
2	306	66%	70	43%	236	80%		
Traitement ganglionnaire							464	< 0,001
GS seul	228	49%	125	74%	103	35%		
GS + curage	172	37%	33	20%	139	47%		
Curage seul	64	14%	11	7%	53	18%		
Statut GS ou final							459	< 0,001
pN0	285	62%	152	90%	133	46%		
pN1	174	38%	17	10%	157	54%		
Invasion lymphovasculaire							464	< 0,001
Non	279	60%	121	72%	158	54%		
Oui	138	30%	26	15%	112	38%		
Inconnu	47	10%	22	13%	25	8%		
Récepteurs aux oestrogènes							463	0,869
Négatif	13	3%	5	3%	8	3%		
Positif	450	97%	163	97%	287	97%		
Récepteurs à la progestérone							434	0,180
Négatif	26	6%	6	4%	20	7%		
Positif	408	94%	147	96%	261	93%		
Type de chirurgie							464	< 0,001
Tumorectomie	313	68%	132	80%	181	62%		
Mastectomie	145	32%	33	20%	112	38%		
Radiothérapie							440	0,019
Non	56	12%	28	18%	28	10%		
Oui	384	83%	130	82%	254	90%		
Hormonothérapie							464	< 0,001
Non	52	11%	33	20%	19	6%		
Oui	412	89%	136	80%	276	94%		
Récidive							464	0,301
Non	393	85%	147	87%	246	83%		
Oui	71	15%	22	13%	49	17%		
Type de récidive							71	0,026
Axillaire	6	9%	5	25%	1	2%		
Métastatique	34	50%	8	40%	26	54%		
Controlatérale	10	15%	2	10%	8	17%		
Autres	18	26%	5	25%	13	27%		
Age médian au diagnostic	37,87		38		37			< 0,001

Tableau 1bis. Caractéristiques histopathologiques et traitements de la population et selon l'utilisation de CTa

La plupart des patientes étaient âgées de plus de 35 ans (72 %) et l'âge médian au diagnostic était de 37,87 ans. Les patientes ≤ 40 ans atteintes de tumeurs de type luminal A présentaient principalement de petites tumeurs < 30 mm (83 %), de type canalaire (84 %), avec un statut ganglionnaire pN0 (62 %) et l'absence d'ILV (60 %). Les grades SBR 2 étaient deux fois plus présents (66%). Les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone étaient presque toujours positifs (97 % et 94 %). Les traitements principalement utilisés étaient la tumorectomie (68 %), la RT (83 %) et l'HT (89 %). Les rechutes étaient en majorité métastatiques (50%).

Les patientes ayant reçu une CTa présentaient des caractéristiques pronostiques plus défavorables telles qu'un très jeune âge ≤ 35 ans (36 % contre 15 % dans le groupe sans CTa), une tumeur de grande taille ≥ 30 mm (23 % contre 5 %), un grade SBR 2 (80 % contre 43 %), une ILV (38 % contre 15 %) et une atteinte ganglionnaire pN1 (54 % contre 10 %). Les patientes traitées par CTa étaient également davantage traitées par mastectomie (38 % contre 20 %), RT (90 % contre 82 %) et HT (94 % contre 80 %). Les récurrences de type métastatique et controlatérale étaient majoritaires dans le groupe avec CTa (76 % et 80 % de ce type de récurrence) tandis que la récurrence axillaire était majoritaire dans le groupe sans CTa (83 %). Le type histologique, les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et la rechute seule n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

4.1.2. Facteurs indépendamment associés à la prescription de chimiothérapie adjuvante

Les facteurs indépendamment associés à l'utilisation de CTa étaient une grande taille tumorale ≥ 30 mm [HR 5,29, 95 % IC 2,04-13,71, $p = 0,001$], un grade SBR 2 [HR 6,11, 95 % IC 3,34-11,19, $p < 0,001$] et un traitement par HT [HR 4,43, IC à 95 % 1,91-10,27, $p = 0,001$]. La période de diagnostic à partir de 2007 était indépendamment associée à une moindre utilisation de CTa [HR 0,27, IC à 95 % 0,15-0,50, $p < 0,001$]. La présence d'ILV et le traitement par RT n'étaient pas significativement associées à la prescription de CTa mais les Hazard Ratios étaient en faveur de l'utilisation de CTa. Ces facteurs ont été déterminés par une régression logistique binaire et sont représentés dans le **Tableau 2bis**.

Régression logistique binaire	HR	IC 95%		p value
		min	max	
Période	0,27	0,15	0,50	< 0,001
Taille	5,29	2,04	13,71	0,001
Grade SBR	6,11	3,34	11,19	< 0,001
Invasion lymphovasculaire	1,72	0,91	3,24	0,095
Radiothérapie	1,65	0,70	3,90	0,251
Hormonothérapie	4,43	1,91	10,27	0,001

Tableau 2bis. Facteurs indépendamment associés à la prescription de CTa

4.1.3. Analyse de survie en univariée

Le suivi médian de la cohorte totale, estimé par une méthode de type Kaplan Meier inversé, était d'environ 72,3 mois [IC à 95 % 68,71-75,94, $p = 0,002$]. Les analyses univariées sont représentées dans la **Figure 2bis**.

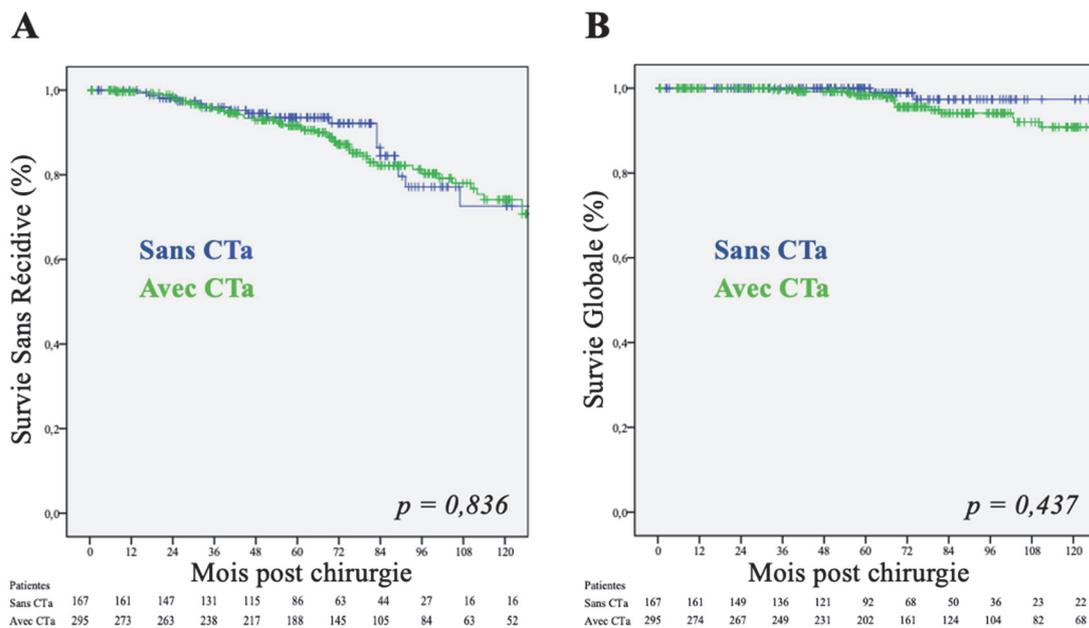


Figure 2bis. Estimation par Kaplan Meier de la SSR (A) et de la SG (B) selon l'utilisation de CTa en analyse univariée

Les décès ou récurrences, en analyse univariée, étaient plus importants dans le groupe traité par CTa avec 51 événements sur 295 patientes contre 22 sur 169 patientes dans le groupe sans CTa (17 % contre 13 %) mais la différence n'était pas significative. Dans le groupe avec CTa, la SSR à 5 ans (60 mois) était de 92 % [IC à 95 % 88,43-94,76] et la SSR à 10 ans (120 mois) était de 74% [IC à 95 % 69,10-79,10] ($p = 0,836$). Dans le groupe sans CTa, la SSR à 5 ans était de 94% [IC à 95 % 89,89-97,31] et la SSR à 10 ans était de 73% [IC à 95 % 65,83-79,36] ($p = 0,836$). Finalement, en univariée, il n'existait pas de différence significative de SSR entre les deux groupes ($p = 0,836$) et la moyenne de la SSR était d'environ 167 mois avec CTa [IC à 95 % 154-180] et 156 mois sans CTa [IC à 95 % 135-178]. Les médianes des SSR n'ont pas été atteintes.

Les décès, en analyse univariée, étaient plus présents dans le groupe avec CTa avec 18 événements sur 295 patientes contre 5 sur 169 patientes dans le groupe sans CTa (6 % contre 3 %) mais la différence n'était pas significative. Dans le groupe avec CTa, la SG à 5 ans était de 98% [IC à 95 % 96 ;82-99 ,78] et la SG à 10 ans était de 91% [IC à 95 % 87,50-94,10] ($p = 0,437$). Dans le groupe sans CTa, la SG à 5 ans était totale de 100% [IC à 95 % 98,20-100,00] et la SG à 10 ans était de 97% [IC à 95 % 94,99-99,81] ($p = 0,437$). Finalement, en univariée, il n'existait pas de différence significative de SG entre les deux groupes ($p = 0,437$) et la SG moyenne était d'environ 205 mois avec CTa [IC à 95 % 194-216] et 199 mois sans CTa [IC à 95 % 181-218]. Les médianes des SG n'ont pas été atteintes.

4.1.4. Analyse de survie en multivariée

À l'aide d'une régression de Cox comprenant la taille tumorale, le grade SBR, le statut ganglionnaire, l'HT, la RT et la CTa, nous avons identifié les facteurs persistants indépendamment associés à la SSR et à la SG. Cette analyse multivariée est représentée dans le **Tableau 3bis** et la **Figure 3bis**.

MULTIVARIÉE	SSR				SG			
	HR	IC 95%		p value	HR	IC 95%		p value
		min	max			min	max	
Taille								
< 30mm	catégorie de référence				catégorie de référence			
≥ 30 mm	2,40	1,28	4,52	0,007	5,04	1,70	14,95	0,004
Grade SBR								
1	catégorie de référence				catégorie de référence			
2	1,51	0,82	2,76	0,184	1,51	0,53	4,25	0,437
Statut GS ou final								
pN0	catégorie de référence				catégorie de référence			
pN1	1,17	0,59	2,31	0,648	10,57	2,41	46,40	0,002
Radiothérapie								
Non	catégorie de référence				catégorie de référence			
Oui	0,89	0,36	2,16	0,791	0,15	0,03	0,62	0,009
Hormonothérapie	1,18	0,53	2,64	0,686	0,87	0,22	3,37	0,835
Chimiothérapie	0,57	0,27	1,22	0,147	0,21	0,05	0,84	0,028

Tableau 3bis. Analyse multivariée de la SSR et de la SG

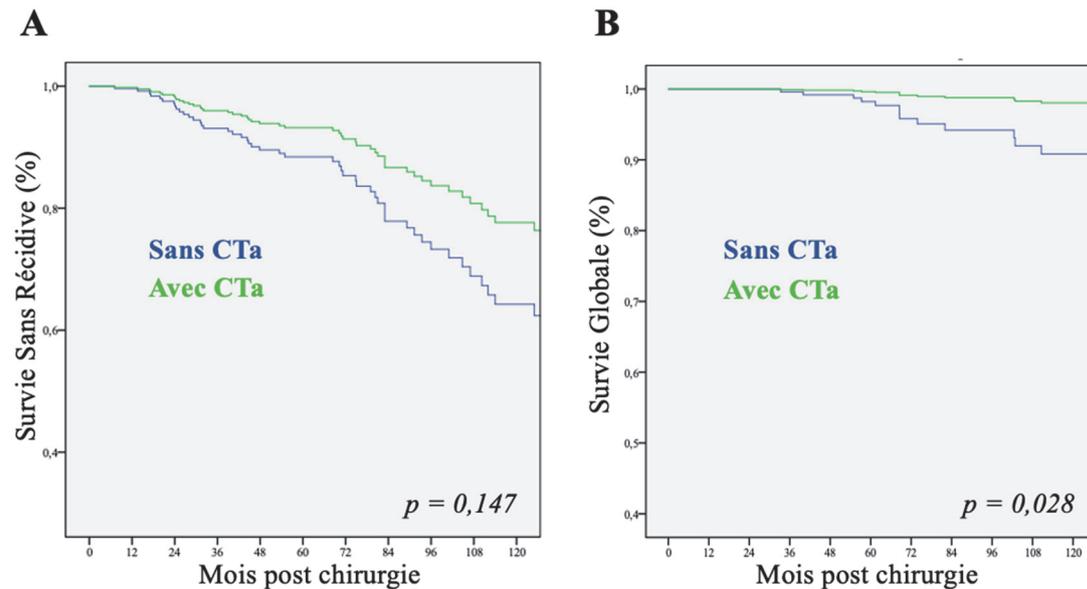


Figure 3bis. Estimation par Kaplan Meier de la SSR (A) et de la SG (B) selon l'utilisation de CTa en analyse multivariée

Une grande taille tumorale était indépendamment associée à une moins bonne SSR [HR 2,40, IC à 95 % 1,28-4,52, $p = 0,007$] et à une moins bonne SG [HR 5,04, IC à 95 % 1,70-14,95, $p = 0,004$]. Le grade SBR n'était significativement pas associé à la survie, mais les Hazard Ratios étaient en faveur d'une plus mauvaise survie avec un grade SBR 2 [HR 1,51, IC à 95 % 0,82-2,76, $p = 0,184$ pour la SSR ; HR 1,51, IC à 95 % 0,53-4,25, $p = 0,437$ pour la SG]. L'atteinte des ganglions lymphatiques était indépendamment associée à une moins bonne SG [HR 10,57, IC à 95 % 2,41-46,40, $p = 0,002$] mais pas de manière significative pour la SSR [HR 1,17, IC à 95 % 0,59-2,31, $p = 0,648$]. L'utilisation de la RT était indépendamment associée à une meilleure SG [HR 0,15, IC à 95 % 0,03-0,62, $p = 0,009$] mais pas de manière significative pour la SSR [HR 0,89, IC à 95 % 0,36-2,16, $p = 0,791$]. L'utilisation de l'HT n'était pas significativement associée à la survie dans notre population de patientes atteintes de tumeurs de type luminal A. Enfin, nous avons observé un effet bénéfique de l'utilisation de CTa sur la SG [HR 0,21, IC à 95 % 0,05-0,84, $p = 0,028$], mais pas sur la SSR [HR 0,57, IC à 95 % 0,27-1,22, $p = 0,147$].

4.2. DISCUSSION DE L'ÉTUDE II

Les patientes jeunes atteintes de carcinomes mammaires luminal A présentent globalement un bon pronostic. Selon nos résultats, les patientes traitées par CTa sont porteuses de tumeurs plus sévères. Toutefois, après correction des facteurs confondants, un traitement par CTa apporte un réel bénéfice sur la survie de toutes les femmes jeunes.

4.2.1. Particularités des femmes de ≤ 40 ans atteintes d'un carcinome luminal A

Nos résultats permettent de mieux définir la population ≤ 40 ans de patientes atteintes de carcinome mammaire localisé de type luminal A. Celles-ci présentent globalement de bons critères pronostiques à l'exception d'un taux de grade SBR 2 important. Cela concorde avec le fait que les patientes atteintes d'un cancer de type luminal A ont généralement des tumeurs de bon pronostic (35). D'autre part, les jeunes patientes sont souvent diagnostiquées plus tardivement en raison de l'absence de dépistage organisé, ce qui pourrait expliquer la proportion de grade SBR 2 (7) (61). Les caractéristiques de notre population semblent être un peu plus agressives que celles des populations plus âgées d'autres études avec des patientes atteintes du même sous-type luminal A (36). Les traitements adjuvants (CT, HT et RT) semblent être plus souvent utilisés que dans la population plus âgée avec la même tumeur (40). Notre cohorte présente un taux important de rechutes métastatiques à distance, ce qui est cohérent avec les études qui considèrent que le jeune âge est fortement corrélé avec la récurrence et la rechute (9) (18). D'après nos données en analyse univariée, les patientes traitées par CTa ont un risque plus élevé de récurrence à distance alors que les patientes non traitées par CTa ont tendance à récidiver plutôt de manière locorégionale. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la CTa est majoritairement associée à un traitement local tel que la RT. Selon certains auteurs, une thérapie locorégionale plus agressive est justifiée chez les patientes jeunes (62) (63). De même, certaines études recommandent une chirurgie plus agressive afin d'éviter les récurrences chez les jeunes patientes atteintes de carcinome mammaire localisés (49) (10).

De manière cohérente, les facteurs indépendamment associés à la prescription de CTa sont le grade SBR, la taille de la tumeur et l'HT. L'utilisation moindre de CTa à partir de 2007 peut s'expliquer par les stratégies de désescalade thérapeutiques employées ces dernières années (64).

4.2.2. *Analyse de survie et impact de la chimiothérapie adjuvante*

Les résultats de nos analyses de survie montrent une très bonne survie générale, cohérente avec le bon pronostic des carcinomes mammaires de type luminal A.

En analyse univariée, nos résultats semblent en faveur d'une survie plus favorable dans le groupe sans CTa avec moins d'événements et de meilleures SSR et SG à 5 ans. Cependant, la différence en termes de nombre d'événements n'est pas significative et les courbes de la SSR ont tendance à s'inverser à 10 ans. En effet, les patientes traitées par CTa présentaient des maladies plus graves liées à des survies moins favorables. Il existe donc un biais dans l'analyse de survie et la prise en compte de facteurs confondants est nécessaire pour évaluer l'impact indépendant de la CTa.

En analyse multivariée, à l'inverse, nos résultats semblent en faveur d'une meilleure survie dans le groupe avec CTa et les courbes s'inversent. Après correction des facteurs de confusion, il existe un bénéfice significatif de l'utilisation de CTa pour la SG des patientes de 40 ans ou moins atteintes de carcinome mammaire luminal A [HR 0,21, IC à 95 % 0,05-0,84, $p = 0,028$]. Concernant la SSR, nos résultats n'ont pas atteint la signification statistique. Toutefois, la valeur de l'Hazard Ratio montre une tendance forte au bénéfice de la CTa [HR 0,57, IC à 95 % 0,27-1,22]. Les autres variables indépendamment associées à la SG étaient la taille de la tumeur, l'atteinte des ganglions lymphatiques et le traitement par RT. Seule la grande taille tumorale était associée de manière indépendante à une plus mauvaise SSR dans cette cohorte. Le grade SBR n'était pas significativement associé à la survie même s'il existait une tendance à une diminution de la survie avec les grades 2. L'absence d'association significative entre la survie et l'HT pouvait être masquée par l'utilisation importante de l'HT dans les deux groupes de notre étude (89% des patientes traitées).

Ces résultats concordent avec ceux d'autres études qui montrent que les jeunes femmes de 40 ans ou moins bénéficient de la CTa avec une réduction d'environ 30 % du risque de décès (40). La réduction du risque grâce à la CTa est observée pour tous les sous-types et, selon certains auteurs, est indépendante du statut RH (21). Ce bénéfice de survie est encore plus important après restriction des analyses uniquement aux patientes présentant une atteinte ganglionnaire (21). L'âge des patientes et l'atteinte des ganglions lymphatiques pourraient être des prédicteurs de survie indépendants et significatifs (57). L'indication de CTa selon ces critères est également retrouvée dans l'étude RXPONDER lorsque le score de récurrence est intermédiaire ou faible (65). La décision thérapeutique doit donc être personnalisée pour ces jeunes patientes, et ce même dans les sous-types luminaux de bons pronostics. En effet, des

études montrent que la survie diminue régulièrement au fil du temps pour les patientes atteintes de tumeur aux RH positifs contrairement aux patientes atteintes de tumeur avec RH négatifs où le risque de décès culmine à deux ans (33). Nous devons donc identifier les sous-groupes qui bénéficieraient le plus d'un traitement par CTa. Les signatures génomiques et transcriptomiques peuvent également jouer un rôle dans la décision thérapeutique (53) (66) (67).

De plus, les patientes ayant reçu une CT néo adjuvante ont été exclues de notre étude mais l'analyse de leur survie pourrait être intéressante pour confirmer le bénéfice de la CTa. En effet, la réponse après CT néo adjuvante pourrait être fortement associée à une amélioration de la survie chez les jeunes patientes (54).

4.2.3. Conséquences de la chimiothérapie adjuvante

Dans notre étude, nous ne disposons pas d'informations sur les effets secondaires et la qualité de vie des patientes. Cependant, les effets à court et à long terme du cancer et de son traitement ne doivent pas être négligés. Les conséquences physiques, telles que la dysfonction cardiaque post-anthracycline, la neurotoxicité ou les cancers secondaires qu'ils soient hématologiques ou non (68) (69), et les conséquences psychologiques, telles que les troubles anxio-dépressifs doivent être identifiées et prises en charge. Une attention particulière doit être portée à la fertilité de ces jeunes patientes et à leur éventuel désir de grossesse. Concernant l'impact sur la fertilité, la majorité des patientes préfèrent un traitement oncologique à risque plutôt que l'abstention thérapeutique (70) mais il est conseillé de toujours proposer un traitement pour préserver la fonction reproductive (71). Des recommandations de bonnes pratiques sont disponibles sur la préservation de la fertilité des patientes (72) (73) et sur la prise en charge de la grossesse (74). Le cancer du sein pendant la grossesse reste une situation très particulière à prendre en charge avec une équipe pluridisciplinaire (75). Une période de cinq ans sans traitement est généralement recommandée avant d'envisager une grossesse (76).

Lorsqu'une aménorrhée chimio-induite est présente, les patientes sont plus susceptibles d'avoir une ménopause précoce par la suite (77) ainsi que toutes les conséquences somatiques et psychosociales qui en découlent. Certains articles ont montré que l'ajout d'une suppression ovarienne aux traitements adjuvants réduit le risque de ménopause précoce post CTa (78). Dans notre étude, nous n'avons pas pu obtenir suffisamment d'informations sur le statut hormonal des patientes. L'effet endocrine de la CTa est connu et l'aménorrhée semble être protectrice dans tous les sous-types confondus, probablement en tant que marqueur d'imprégnation de la CTa. De plus, la survie pourrait être améliorée par l'aménorrhée et ce indépendamment du statut

RH (41). En effet, chez les femmes jeunes, les RH positifs sont différents de ceux des femmes plus âgées (32). Les patientes plus jeunes ont des taux moyens de récepteurs aux œstrogènes plus faibles, des taux moyens de récepteurs à la progestérone plus élevés et une prolifération plus importante (79). C'est peut-être pour cette raison que les effets endocriniens de la CTa semblent insuffisants chez les patientes jeunes (43). Celles-ci ont un risque de mortalité à long terme spécifique au carcinome mammaire plus élevé lorsque les RH sont positifs (34). Certaines thérapies hormonales complémentaires semblent nécessaires. Dans notre étude, nous n'avons pas eu accès à la notion de suppression ovarienne chez les patientes. De plus, les femmes jeunes sont plus à risque d'avoir une mauvaise observance face à l'HT (42) (80). Les effets secondaires doivent être pris en charge soigneusement.

Les patientes doivent être parfaitement informées des risques à long terme et intégrées dans la prise de décision thérapeutiques.

4.3. CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE II

Les patientes âgées de 40 ans ou moins atteintes de carcinomes mammaires de type luminal A et traitées par CTa ont des caractéristiques cliniques moins favorables au diagnostic et des stratégies de traitement plus agressives. Elles sont donc atteintes par des tumeurs plus sévères. Cependant, en analyse multivariée et après correction des facteurs confondants chez ces patientes, il existe un avantage significatif d'un traitement par CTa en termes de SG pour les femmes jeunes. Concernant la SSR, il existe une tendance forte au bénéfice d'une CTa mais celle-ci n'a pas atteint le seuil de significativité. La taille tumorale et le statut ganglionnaire semblent être des facteurs importants pour guider la stratégie thérapeutique.

Des analyses plus larges ou méta-analyses seraient justifiées étant donné l'incidence de ce type de cancer et la nécessité d'identifier les sous-groupes qui bénéficieraient le plus des traitements systémiques. L'optimisation du traitement pourrait également limiter le risque iatrogène chez ces jeunes patientes atteintes de carcinomes mammaire luminal A de bon pronostic.

5. CONCLUSION GÉNÉRALE

Le cancer du sein localisé de la femme jeune suscite un intérêt particulier du fait de ses taux de mortalité et de morbidité plus importants que chez les femmes plus âgées. En effet, les patientes jeunes présentent des maladies globalement plus agressives avec des facteurs pronostiques plus péjoratifs.

Chez les patientes âgées de 35 ans ou moins, il existe une répartition des sous-types moléculaires tumoraux différente de celle de la population plus âgée. Dans notre étude, la proportion des sous-types luminaux B, triple négatif et HER2 est presque doublée en comparaison aux patientes pré-ménopausées âgées de 36 à 50 ans. Le taux de tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs est également doublé chez les très jeunes patientes de 35 ans ou moins comparé à leurs homologues plus âgées. Ces caractéristiques moléculaires expliquent en grande partie la moins bonne survie des très jeunes patientes. L'âge jeune en lui-même possède un impact négatif sur la survie et ce de façon indépendante des autres facteurs pronostiques et des traitements. Le choix de la thérapeutique des patientes se doit alors de prendre en compte l'âge jeune comme un facteur de mauvais pronostic à part entière quels que soient le sous-type moléculaire et le stade au diagnostic.

Chez les patientes atteintes d'un carcinome mammaire luminal A, dont le pronostic est le meilleur, il peut s'avérer complexe de décider de la stratégie thérapeutique la plus adaptée. Compte tenu des risques et toxicités à court et long termes d'un traitement par chimiothérapie adjuvante chez les patientes jeunes, son bénéfice devait être clairement évalué. Nos résultats montrent que la chimiothérapie adjuvante a un impact positif sur la survie globale des patientes âgées de 40 ans ou moins atteintes d'un carcinome mammaire localisé de type luminal A. Concernant la survie sans récurrence, il existe une tendance forte au bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante sans que celle-ci n'ait atteint le seuil de significativité. Des études complémentaires et méta-analyses semblent nécessaires pour identifier le ou les sous-groupes de patientes qui bénéficieraient de ce traitement systémique afin d'optimiser les indications de chimiothérapie adjuvante et a fortiori de limiter les risques iatrogéniques.

Les patientes jeunes, du fait de leur histoire de la maladie particulière et des aspects biologiques propres de leurs tumeurs, nécessitent des programmes de recherche qui leur sont dédiés. Une prise en charge optimale pourra ainsi être donnée aux jeunes patientes atteintes de carcinomes mammaires localisés.

ABRÉVIATIONS

Dans l'ordre d'apparition :

RH, récepteurs hormonaux
HER2, Human Epidermal growth factor Receptor 2
SSR, survie sans récurrence
SG, survie globale
CTa, chimiothérapie adjuvante
SBR, grade Scarff-Bloom-Richardson
IHC, immunohistochimie
ILV, invasion lymphovasculaire

Sous type moléculaires :

Luminal A, HER2 négatif, RH positifs, grade SBR 1 ou 2
Luminal B HER2 négatif, HER2 négatif, RH positifs, grade SBR 3
Luminal B HER2 positif, HER2 positif, RH positifs, tout grade
HER2 positif, non luminal, HER2 positif, RH négatifs
Triple négatif, basal-like, HER2 négatif, RH négatif

Pour l'étude I :

pN0, aucune invasion
pN0i+, cellules tumorales isolées
pN1micro, invasion microscopique inférieure à 2 millimètres
pN1macro, invasion macroscopique au-delà (

Pour l'étude II :

pN0, aucune invasion ou cellules tumorales isolées
pN1, invasion microscopique à macroscopique (pN1).

RT, radiothérapie
HT, hormonothérapie
HR, Hazard Ratio
IC à 95 %, intervalle de confiance à 95 %
RH+, récepteurs hormonaux positifs
RH-, récepteurs hormonaux négatifs

BIBLIOGRAPHIE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
3. Assi HA, Houry KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghier NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis.* juin 2013;5 Suppl 1:S2-8.
4. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol.* juin 2009;36(3):237-49.
5. Goffin JR, Chappuis PO, Bégin LR, Wong N, Brunet J-S, Hamel N, et al. Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma: 10-year follow up data. *Cancer.* 1 févr 2003;97(3):527-36.
6. de Sanjosé S, Léoné M, Berez V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. *Int J Cancer.* 10 sept 2003;106(4):588-93.
7. Ruddy KJ, Gelber S, Tamimi RM, Schapira L, Come SE, Meyer ME, et al. Breast cancer presentation and diagnostic delays in young women. *Cancer.* 2014;120(1):20-5.
8. Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res.* juill 2003;113(1):109-13.
9. Narod SA. Breast cancer in young women. *Nat Rev Clin Oncol.* août 2012;9(8):460-70.
10. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: Long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer.* 1 févr 2006;42(3):351-6.
11. Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 27 août 2014;16(4):427.
12. Keegan THM, Press DJ, Tao L, DeRouen MC, Kurian AW, Clarke CA, et al. Impact of breast cancer subtypes on 3-year survival among adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res.* 16 oct 2013;15(5):R95.
13. Morrison DH, Rahardja D, King E, Peng Y, Sarode VR. Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. *Br J Cancer.* 10 juill 2012;107(2):382-7.
14. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res.* 27 mars 2012;14(2):R55.
15. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim S-W, Youn Y-K, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer.* 17 nov 2004;4:82.
16. Adami H-O, Malker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med.* 28 août 1986;315(9):559-63.
17. Chen H, Zhou M, Tian W, Meng K, He H. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. *PLOS ONE.* 31 oct 2016;11(10):e0165409.
18. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 24 avr 1993;341(8852):1039-43.

19. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994;(16):35-42.
20. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1994;12(5):888-94.
21. Freedman RA, Partridge AH. Adjuvant therapies for very young women with early stage breast cancer. *The Breast.* oct 2011;20:S146-9.
22. Han W, Kang SY, Korean Breast Cancer Society. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2010;119(1):193-200.
23. Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, Michaelson JS, Specht MC, Gadd MA, et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg.* oct 2009;198(4):538-43.
24. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2010;21(10):1974-81.
25. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2002;13(2):273-9.
26. Peng R, Wang S, Shi Y, Liu D, Teng X, Qin T, et al. Patients 35 years old or younger with operable breast cancer are more at risk for relapse and survival: a retrospective matched case-control study. *Breast Edinb Scotl.* déc 2011;20(6):568-73.
27. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updat Surg.* sept 2017;69(3):313-7.
28. Reyna C, Lee MC. Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. *J Multidiscip Healthc.* 2014;7:419.
29. Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-DeMore N, et al. Breast Carcinomas Arising at a Young Age: Unique Biology or a Surrogate for Aggressive Intrinsic Subtypes? *J Clin Oncol.* 1 janv 2011;29(1):e18-20.
30. Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. *Curr Treat Options Oncol.* 27 nov 2019;20(12):86.
31. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2016;34(27):3308-14.
32. Bacchi LM, Corpa M, Santos PP, Bacchi CE, Carvalho FM. Estrogen receptor-positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: a pathological and immunohistochemical study. *Breast Edinb Scotl.* avr 2010;19(2):137-41.
33. Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI, et al. Prospective Observational Study of Breast Cancer Treatment Outcomes for UK Women Aged 18–40 Years at Diagnosis: The POSH Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 3 juill 2013;105(13):978-88.
34. Fu J, Zhong C, Wu L, Li D, Xu T, Jiang T, et al. Young Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Have a Higher Long-Term Risk of Breast Cancer Specific Death. *J Breast Cancer.* mars 2019;22(1):96-108.
35. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kereakoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1 févr 2012;131(3):1061-6.

36. Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol*. 1 sept 2009;100(3):248-51.
37. 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*. 1 déc 2012;48(18):3355-77.
38. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol*. 1 juin 2020;31(6):674-96.
39. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*. 19 févr 2000;320(7233):474-8.
40. Dixon JM, Hortobagyi G. Treating young patients with breast cancer. *BMJ*. 19 févr 2000;320(7233):457-8.
41. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*. 3 juin 2010;362(22):2053-65.
42. Francis PA. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast Edinb Scotl*. août 2011;20(4):297-302.
43. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber R, Collins J, Thürlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *The Lancet*. 27 mai 2000;355(9218):1869-74.
44. Sainsbury R, Haward B. Optimum treatment for young women with breast cancer needs to be determined. *BMJ*. 1 juill 2000;321(7252):53.
45. Houvenaeghel G, de Nonneville A, Cohen M, Chopin N, Coutant C, Reyal F, et al. Lack of prognostic impact of sentinel node micro-metastases in endocrine receptor-positive early breast cancer: results from a large multicenter cohort☆. *ESMO Open*. 10 mai 2021;6(3):100151.
46. Little RJ, Rubin DB. Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: concepts and analytical approaches. *Annu Rev Public Health*. 2000;21:121-45.
47. Rosenbaum PR. Modern Algorithms for Matching in Observational Studies. *Annu Rev Stat Its Appl*. 2020;7(1):143-76.
48. de Nonneville A, Jauffret C, Gonçalves A, Classe J-M, Cohen M, Reyal F, et al. Adjuvant chemotherapy in lobular carcinoma of the breast: a clinicopathological score identifies high-risk patient with survival benefit. *Breast Cancer Res Treat*. juin 2019;175(2):379-87.
49. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated Breast Cancer Mortality in Young Women (<40 Years) Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early Stage Disease. *J Am Coll Surg*. mars 2009;208(3):341-7.
50. Chung W-P, Lee K-T, Chen Y-P, Hsu Y-T, Loh Z-J, Huang C-C, et al. The prognosis of early-stage breast cancer in extremely young female patients. *Medicine (Baltimore)*. 8 janv 2021;100(1):e24076.
51. Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K, Hamed H, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. *Cancer*. 1 févr 2002;94(3):606-14.
52. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. *J Clin Oncol*. 10 juill 2008;26(20):3324-30.

53. Azim HA, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, et al. Elucidating Prognosis and Biology of Breast Cancer Arising in Young Women Using Gene Expression Profiling. *Clin Cancer Res.* 1 mars 2012;18(5):1341-51.
54. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 1 oct 2017;15(10):1216-23.
55. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. *PLOS ONE.* 11 nov 2009;4(11):e7695.
56. Dubsy PC, Gnant MFX, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer.* avr 2002;3(1):65-72.
57. Martínez MT, Oltra SS, Peña-Chilet M, Alonso E, Hernando C, Burgues O, et al. Breast Cancer in Very Young Patients in a Spanish Cohort: Age as an Independent Bad Prognostic Indicator. *Breast Cancer Basic Clin Res [Internet].* 20 févr 2019 [cité 30 janv 2021];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383086/>
58. Zhong W, Tan L, Jiang WG, Chen K, You N, Sanders AJ, et al. Effect of younger age on survival outcomes in T1N0M0 breast cancer: A propensity score matching analysis. *J Surg Oncol.* 2019;119(8):1039-46.
59. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet Lond Engl.* 25 mars 2017;389(10075):1195-205.
60. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, Focant F, Scullion M, Holmes E, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2013;31(21):2692-8.
61. Partridge AH, Hughes ME, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB, Theriault RL, et al. The Effect of Age on Delay in Diagnosis and Stage of Breast Cancer. *The Oncologist.* 2012;17(6):775-82.
62. Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* janv 2011;21(1):26-34.
63. Meattini I, Lambertini M, Desideri I, De Caluwé A, Kaidar-Person O, Livi L. Radiation therapy for young women with early breast cancer: Current state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol.* mai 2019;137:143-53.
64. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 févr 2001;19(4):980-91.
65. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes D, et al. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) ± chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *Cancer Res.* 15 févr 2021;81(4 Supplement):GS3-00.
66. Hironaka-Mitsuhashi A, Matsuzaki J, Takahashi R, Yoshida M, Nezu Y, Yamamoto Y, et al. A tissue microRNA signature that predicts the prognosis of breast cancer in young women. *PLOS ONE.* 15 nov 2017;12(11):e0187638.

67. Swain SM, Nunes R, Yoshizawa C, Rothney M, Sing AP. Quantitative Gene Expression by Recurrence Score in ER-Positive Breast Cancer, by Age. *Adv Ther.* 2015;32(12):1222-36.
68. Brown LM, Chen BE, Pfeiffer RM, Schairer C, Hall P, Storm H, et al. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* déc 2007;106(3):439-51.
69. Partridge AH, Winer EP. Long-Term Complications of Adjuvant Chemotherapy for Early Stage Breast Cancer. *Breast Dis.* 1 janv 2004;21(1):55-64.
70. Senkus E, Gomez H, Dirix L, Jerusalem G, Murray E, Van Tienhoven G, et al. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psychooncology.* févr 2014;23(2):173-82.
71. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Haggerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2006;24(18):2917-31.
72. Letourneau JM, Melisko ME, Cedars MI, Rosen MP. A changing perspective: improving access to fertility preservation. *Nat Rev Clin Oncol.* janv 2011;8(1):56-60.
73. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of Fertility in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 26 févr 2009;360(9):902-11.
74. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* déc 2005;16(12):1855-60.
75. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* déc 2010;46(18):3158-68.
76. Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh S-F, Ekblom A, Hsieh C-C. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control CCC.* mai 2002;13(4):299-305.
77. Partridge A, Gelber S, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Winer E. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* juill 2007;43(11):1646-53.
78. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA.* 20 juill 2011;306(3):269-76.
79. Shak S, Baehner FL, Stein M, Chen I, Yoshizawa C, Watson D, et al. Abstract P3-10-01: Quantitative Gene Expression Analysis in a Large Cohort of Estrogen-Receptor Positive Breast Cancers: Characterization of the Tumor Profiles in Younger Patients (≥ 40 yrs) and in Older Patients (≥ 70 yrs). *Cancer Res.* 15 déc 2010;70(24 Supplement):P3-10-01-P3-10-01.
80. Rosenberg SM, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *Breast Edinb Scotl.* nov 2015;24 Suppl 2:S154-158.

RÉSUMÉ : Facteurs pronostiques et impact de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du carcinome mammaire de la femme jeune

Le carcinome mammaire est le premier cancer de la femme jeune. Il suscite un intérêt particulier du fait de ses taux de mortalité et de morbidité plus importants que chez les femmes plus âgées. En effet, les patientes jeunes présentent des maladies globalement plus agressives avec une moins bonne survie et probablement plus de conséquences indésirables des traitements. Notre travail vise à une meilleure compréhension du carcinome mammaire chez cette jeune population afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

À partir des données issues d'une large cohorte nationale multicentrique de patientes opérées d'un cancer du sein localisé, nous avons réalisé deux études centrées sur les femmes jeunes :

Étude I : La première étude a analysé les facteurs pronostiques communs et intrinsèques d'une cohorte de 556 patientes âgées de 35 ans ou moins, par rapport à un groupe témoin de 5 925 patientes âgées de 36 à 50 ans, et a évalué le rôle de l'âge en termes de survie sans récurrence (SSR) et de survie globale (SG). Chez les patientes âgées de 35 ans ou moins, il existait une répartition des sous-types moléculaires tumoraux différente de celle de la population plus âgée avec une proportion de sous-types luminaux B, triple négatif et HER2 plus importante (30 %, 19 % et 9 % contre 19 %, 11 % et 4 %) ainsi qu'un taux de tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs presque doublé (38 % contre 19 %). L'âge jeune en lui-même possédait un impact négatif sur la survie et ce de façon indépendante des autres facteurs pronostiques et des traitements en analyse multivariée (HR 1,59, IC à 95 % 1,35-1,88, $p < 0,001$ pour la SSR ; HR 1,32, IC à 95 % 1,06-1,64, $p = 0,014$ pour la SG) ainsi qu'en analyse en population matchée (HR 1,56, IC à 95 % 1,28-1,91, $p < 0,001$ pour la SSR ; HR 1,33, IC à 95 % 1,02-1,73, $p = 0,032$ pour la SG).

Étude II : La seconde étude a analysé l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante (CTa) sur la SSR et la SG dans une cohorte de 464 patientes âgées de 40 ans ou moins atteintes d'un carcinome mammaire localisé de type luminal A de très bon pronostic, où l'intérêt de la CTa est le plus débattu. Le sous-type luminal A était défini par la positivité des récepteurs hormonaux en immunohistochimie (IHC), l'absence de HER2 (en IHC ou en amplification) et un grade SBR bas (1 ou 2). Les 295 patientes (64 %) traitées par CTa présentaient des critères pronostiques plus défavorables tels qu'un âge très jeune de moins de 35 ans, une grande taille tumorale, un grade SBR 2, une invasion lymphovasculaire et un envahissement ganglionnaire. Après correction des facteurs confondants en analyse multivariée, nos résultats montraient que la CTa avait un impact positif indépendant sur la SG (HR 0,21, IC à 95 % 0,05-0,84, $p = 0,028$) mais la forte tendance au bénéfice de la CTa sur la SSR n'avait pas atteint le seuil de significativité (HR 0,57, IC à 95 % 0,27-1,22, $p = 0,147$).

L'âge jeune est donc un facteur de mauvais pronostic à part entière quels que soient le sous-type moléculaire et le stade au diagnostic du carcinome mammaire. Toutefois, des études complémentaires et méta-analyses semblent nécessaires pour identifier le ou les sous-groupes de patientes qui bénéficieraient de traitement systémique afin d'optimiser les indications de CTa et a fortiori de limiter les risques iatrogéniques.

Les patientes jeunes, du fait de leur histoire de la maladie particulière et des aspects biologiques propres de leurs tumeurs, nécessitent des programmes de recherche qui leur sont dédiés. Une prise en charge optimale pourra ainsi être donnée aux jeunes patientes atteintes de carcinomes mammaires localisés.

Mots-clés : cancer du sein, femme jeune, chimiothérapie adjuvante.

SUMMARY: Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer in young women

Breast cancer is the first cancer in young women. It is of particular interest because of its higher mortality and morbidity rates than in older women. Indeed, young patients present overall more aggressive diseases with poorer survival and probably more undesirable consequences of the treatments. Our work aims to a better understanding of breast cancer in this young population in order to optimize their therapeutic management.

Using data from a large national multicenter cohort of patients with early breast cancer who underwent primary surgery, we carried out two studies focusing on young women:

Study I: The first study analyzed the common and intrinsic prognostic factors of a cohort of 556 patients aged 35 or younger, compared to a control group of 5,925 patients aged 36 to 50, and assessed the role of age in terms of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). In patients aged 35 years or less, there was a distribution of tumor molecular subtypes different from that of the older population with a higher proportion of luminal B, triple negative and HER2 subtypes (30%, 19% and 9% against 19%, 11% and 4%) as well as a rate of tumors with negative endocrine receptors almost doubled (38% against 19%). Young age itself had a negative impact on survival, independently of other prognostic factors and treatments in multivariate analysis (HR 1.59, 95%CI 1.35-1.88, $p < 0.001$ for DFS; HR 1.32, 95%CI 1.06-1.64, $p = 0.014$ for OS) as well as in matched population analysis (HR 1.56, 95%CI 1.28 -1.91, $p < 0.001$ for DFS; HR 1.33, 95%CI 1.02-1.73, $p = 0.032$ for OS).

Study II: The second study analyzed the efficacy of adjuvant chemotherapy (aCT) on DFS and OS in a cohort of 464 patients aged 40 years or less with very good prognosis luminal A subtype early breast cancer, where the interest of aCT is the most debated. The luminal A subtype was defined by endocrine receptor positivity in immunohistochemistry (IHC), absence of HER2 (in IHC or amplification) and a low SBR grade (1 or 2). The 295 patients (64%) treated with aCT had more unfavorable prognostic criteria such as very young age under 35 years, large tumor size, SBR grade 2, lymphovascular invasion and lymph node involvement. After correcting for confounding factors in multivariate analysis, our results showed that aCT had an independent positive impact on OS (HR 0.21, 95%CI 0.05-0.84, $p = 0.028$) but the strong trend favoring aCT use observed for DFS did not reach statistical significance (HR 0.57, 95%CI 0.27-1.22, $p = 0.147$).

Young age is therefore a factor of poor prognosis, regardless of the molecular subtype and stage at diagnosis of early breast cancer. However, further analysis or meta-analysis seem necessary to identify subgroups of patients who would benefit most from systemic treatment in order to optimize the indications for aCT and limit the iatrogenic risks.

Young patients, because of their history of the disease and the specific biological aspects of their tumors, require dedicated research programs. Optimal management can thus be given to young patients with early breast cancer.

Keywords: breast cancer, young woman, adjuvant chemotherapy.

VERSION ANGLAISE DE L'ÉTUDE I

Original Article

Early breast cancer in women aged 35 years or younger: a French population-based case control-matched analysis

Ondine Dufour¹, Gilles Houvenaeghel², Jean-Marc Classe³, Monique Cohen², Christelle Faure⁴, Chafika Mazouni⁵, Marie-Pierre Chauvet⁶, Eva Jouve⁷, Emile Daraï⁸, Anne-Sophie Azuar⁹, Pierre Gimbergues¹⁰, Anthony Gonçalves¹, and Alexandre de Nonneville¹

1. Institut Paoli-Calmettes, CRCM, Département d'Oncologie Médicale, CNRS, Aix-Marseille Université, Marseille, France
2. Institut Paoli-Calmettes, CRCM, Département de Chirurgie Oncologique, CNRS, Aix-Marseille Université, Marseille, France
3. Institut René Gauducheau, Site hospitalier Nord, St Herblain, France
4. Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, Lyon, France
5. Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, Villejuif, France
6. Centre Oscar Lambret, 3 rue Frédéric Combénal, Lille, France
7. Centre Claudius Regaud, 20-24 rue du Pont St Pierre, Toulouse, France
8. Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, Paris, France
9. Hôpital de Grasse, Chemin de Clavary, Grasse, France
10. Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, Clermont Ferrand, France

ABSTRACT

Background:

There is a scarcity of data exploring prognostic factors in young patients with breast cancer (BC), and the independent negative impact of age is still debated. We aimed to assess shared and intrinsic prognostic factors in a large cohort of patients aged ≤ 35 , compared to a control group aged 36 to 50.

Methods:

Patients ≤ 50 were retrospectively identified from a large multicentric cohort of 23,134 early BC patients who underwent primary surgery between 1990 and 2014. Multivariate Cox analysis aiming to identify factors associated with disease-free and overall survival (DFS and OS) were built. To further assess the independent impact of age, 1 to 3 case control analysis was performed by matching ≤ 35 and 36 to 50 according to histology, grade, tumor size, lymphovascular invasion (LVI), nodal status, endocrine receptors (ER), endocrine therapy (ET) and chemotherapy (CT).

Results:

On 6,481 patients included, 556 were aged ≤ 35 , and 5,925 from 36 to 50. Age ≤ 35 was significantly associated with larger tumors, higher grade, ER negativity, macroscopic lymph node involvement (pN1macro), LVI, and higher rates of mastectomy and CT use. In multivariate analysis, age ≤ 35 was associated with worse DFS [HR 1.59, 95% CI 1.35-1.88; $p < 0.001$], and OS [HR 1.32, 95% CI 1.06-1.64; $p = 0.014$], as were higher grade, large tumor, LVI, pN1macro, ER negativity, and absence of ET or CT. Adverse prognostic impact of age ≤ 35 was maintained in the case control-matched analysis for DFS [HR 1.56, 95%CI 1.28-1.91, $p < 0.001$], and OS [HR 1.33, 95%CI 1.02-1.73, $p = 0.032$]. When considering patients ≤ 35 for multivariate analysis, only ER, tumor size, nodal status and LVI remained statistically significantly associated with OS and DFS.

Conclusions:

An age ≤ 35 is associated with less favorable features at BC diagnosis, and more aggressive treatment strategies. Our results support the poor prognosis value of young age, which independently persisted when adjusting for other prognostic factors and treatments, as well as in the control-matched analysis.

Keywords: early breast cancer, very young patient, under 35 years old, prognostic of young age, impact of age, young breast cancer.

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most frequent malignancy in the world for both sex and the leading cause of cancer death in women (1). The incidence of BC increases with age, but one in forty patients is under the age of 35, making it the leading cancer in young women (2). Technological and therapeutic advances have led to a significant decrease in overall mortality over time. However, if mortality is examined by age group, it appears that cancer-related death in premenopausal patients tends to remain relatively stable over time. The association between young age and prognosis has been recognized for a long time (3)(4)(5) but its independent value is still debated (6). According to European recommendations, treatment decisions in young women should not be motivated by their age but rather by the presentation of their BC, to ensure adequate treatment and to avoid the overtreatment that often occurs when decisions are motivated only by age (7)(8). These recommendations assume that prognostic factors that are recognized in older women are equally valid and robust in younger women. While the most common definition is 40 for young women, we decided to focus on very young women under 35 to try to answer three questions: what is the presentation of BC in patients ≤ 35 years compared to older pre-menopausal patients? Is very young age by itself an independent prognostic factor? And are the prognostic factors classically identified in BC also evident in this population? For this purpose, we compared patients ≤ 35 years with a group of patients aged 36 to 50 extracted from a large retrospective multi-institutional cohort.

PATIENTS AND METHODS

Study Design and Data Source

Our data were extracted retrospectively from a multicentric database comprising 23,134 patients who underwent primary surgery for early BC, from 15 different French academic centers between 1990 and 2014. Data concerning relapse and vital status of patients were collected and updated annually (last follow-up update May 7, 2021). Patients included were eligible if they have invasive BC with clinical stage T0 to T2 (TNM breast cancer 8th edition), with tumor size < 3 centimeters, without macroscopic node invasion and with node evaluation by sentinel lymph node biopsy (SLNB) or axillary lymph node dissection (ALND). Patients were included at the time of lymph node staging and were excluded in case of prior therapies or if node status was unknown. From this cohort, patients aged ≤ 50 years were selected and divided in two groups: one with patients aged ≤ 35 years as population of interest and one with

patients aged 36 to 50 years as a control group of premenopausal patients. We analyzed the following characteristics: diagnostic period, tumor size, histological type, Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grade, endocrine receptors (ER) with details of estrogen and progesterone receptors with a positivity threshold of 10%, Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) status determined according to French guidelines, molecular subtypes, SLNB or ALND, final lymph node status, and lymphovascular invasion (LVI). Five molecular subtypes were defined: luminal A (HER2 negative or HER2-, ER positive or ER+, SBR grade 1 or 2); luminal B HER2-negative (HER2-, ER+, SBR grade 3); luminal B HER2-positive (HER2 positive or HER2+, ER+, all grades); HER2-positive (non-luminal, HER2+, ER negative or ER-); triple negative (basal like, HER2-, ER-). Final lymph node status was categorized in four detailed groups: no invasion (pN0), isolated tumor cells (pN0i+), microscopic invasion <2 millimeters (pN1micro) and macroscopic invasion beyond (pN1macro) (9). Treatments, including surgery type, chemotherapy (CT), trastuzumab treatment, radiation therapy (RT) and endocrine therapy (ET) were analyzed. The adjuvant treatments were not standardized according to the centers but complied with European standards and recommendations of the time. Disease Free Survival (DFS) defined as time to surgery to first event (relapse, metastasis, or death) and Overall Survival (OS) defined as time to surgery to death were analyzed. Patients older than 50 were excluded as well as patients with unknown ER, histological type, and CT prior treatment. Unknown SBR grades and ungraded were removed from multivariate analysis. All procedures involving human participants were done in accordance with the French ethical standards and the 2008 Helsinki declaration. An authorization to use the database was obtained from the strategic orientation committee of the Paoli-Calmettes Institute (ClinicalTrials.gov NCT02869607).

Statistical Analysis

Standard descriptive statistics (mean, standard deviation, median and ranges for quantitative variables, and counts and frequency for categorical variables) were used to describe patient and tumor characteristics. Deaths with no evidence of recurrence were treated as competing events in cumulative incidence analyses. Factors associated with DFS, and OS were determined in univariate and multivariate analysis. DFS and OS were estimated using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. Multivariate Cox analysis were built for the total cohort and for the ≤ 35 patients. Hazard ratio (HR) was determined for each parameter with a 95% confidence interval [95%CI] and a *p value*. To further assess the independent impact of age on DFS and OS, a 1 to 3 case control analysis was performed by

matching ≤ 35 to 36 to 50 patients. Coefficients of a logistic regression adjusted on histology, grade, tumor size, LVI, nodal status, ER, ET and CT were used to compute a propensity score for each patient. Nearest-neighbor 1:3 matching without replacement was performed with a caliper of 0.2 (10) (11) (12). All statistical tests were two-sided. The level of significance was set at a p value of 0.05. Statistical analyses were performed with SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) and R version 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

BC presentation in patients ≤ 35 years compared to older pre-menopausal patients

From the 23,134 patients in the database, a cohort of 6,481 patients aged 50 years old and younger was extracted. Among them, 556 were aged ≤ 35 years and 5,925 from 36 to 50. The characteristics of these two populations are described in **Figure 1** and **Table 1**.

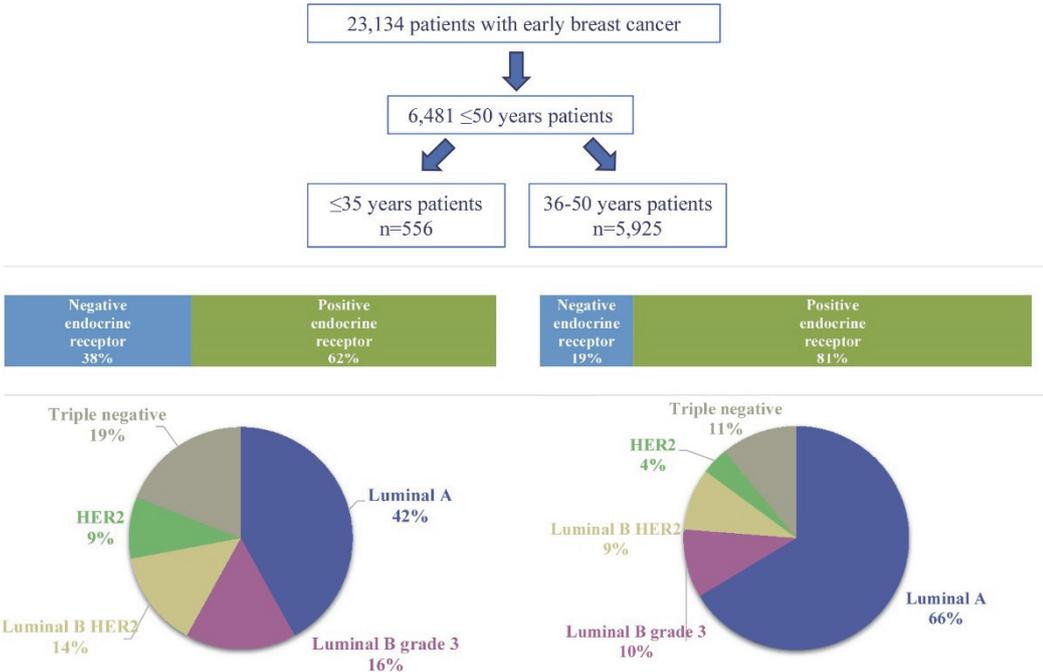


Figure 1. Flow chart of the population

UNIVARIATE Characteristics	Total n	≤35 years old (n = 556)			36 to 50 years old (n = 5925)			p value
		total	n	%	total	n	%	
Period	6481	556			5925			0.037
Before 2005			334	60%		3287	56%	
After 2005			222	40%		2638	45%	
Tumor size	6392	542			5850			<0.001
≤5 mm			38	7%		397	7%	
6 to 10mm			83	15%		1305	22%	
11 to 20mm			230	42%		2525	43%	
>20mm			191	35%		1623	28%	
Histological type	6100	527			5573			<0.001
Ductal			493	94%		4775	86%	
Lobular			28	5%		665	12%	
Mixed			6	1%		133	2%	
SBR grade	6262	527			5735			<0.001
Grade 1			60	11%		1733	30%	
Grade 2			240	46%		2675	47%	
Grade 3			227	43%		1327	23%	
Endocrine receptor	6481	556			5925			<0.001
Negative			211	38%		1141	19%	
Positive			345	62%		4784	81%	
Estrogen receptor	5839	478			5361			<0.001
Negative			180	38%		1003	19%	
Positive			298	62%		4358	81%	
Progesterone receptor	5527	467			5060			<0.001
Negative			185	40%		1217	24%	
Positive			282	60%		3843	76%	
HER2 overexpressed	4096	329			3767			<0.001
No			252	77%		3334	89%	
Yes			77	23%		433	11%	
Molecular subtype	4425	329			4096			<0.001
Luminal A			139	42%		2724	67%	
HER2+			31	9%		160	4%	
Triple negative			61	19%		434	11%	
Luminal B G3			52	16%		428	10%	
Luminal B HER2+			46	14%		350	9%	
SLNB and/or ALND	6470	554			5916			<0.001
SLNB			155	28%		2376	40%	
SLNB+ALND			152	27%		1768	30%	
ALND			247	45%		1772	30%	
Final lymph node status	6447	549			5898			<0.001
pN0			275	50%		3489	59%	
pN0(i+)			23	4%		166	3%	
pN1mi			35	6%		474	8%	
pN1macro			216	39%		1769	30%	
Lymphovascular invasion	5599	491			5108			<0.001
No			244	50%		3495	68%	
Yes			247	50%		1613	32%	
Surgery type	6481	548			5835			<0.001
Lumpectomy			377	69%		4516	77%	
Mastectomy			171	31%		1319	23%	
Adjuvant chemotherapy	6481	556			5925			<0.001
No			93	17%		2617	44%	
Yes			441	79%		3215	54%	
Neo-adjuvant			22	4%		93	2%	
Herceptin / trastuzumab	6137	536			5601			<0.001
No			479	89%		5334	95%	
Yes			57	11%		267	5%	
Radiotherapy	6192	539			5653			0.352
No			40	7%		423	7%	
Yes			499	93%		5230	93%	
Endocrine therapy	6476	556			5920			<0.001
No			242	44%		1714	29%	
Yes			314	56%		4206	71%	
Relapse	6480	556			5924			<0.001
No			369	66%		4996	84%	
Yes			187	34%		928	16%	
Relapse type	1116	187			929			0.253
Axillary			6	3%		39	4%	
Metastatic			120	64%		516	56%	
Others			38	20%		235	25%	
Controlateral			16	9%		84	9%	
Unspecified			7	4%		55	6%	

Table 1. Histopathological characteristics and treatments of the two populations: ≤35 and 36-50 years patients

Compared to the 36-50 group, patients ≤ 35 had significantly larger tumor (35% of above 20 mm in patients ≤ 35 versus 28% in the 36-50 cohort), higher SBR grade (43% versus 23% grade 3), more pN1macro (39% versus 30%), and more LVI (50% versus 32%). Patients under 35 had more ER negative tumors (23% versus 11%), and HER2 overexpression was more common (14% versus 7%). Molecular subtypes distribution was different according to age group ($p < 0.001$): Luminal A molecular subtype was principally represented in the 36-50 cohort (67% versus 42% of ≤ 35), while ≤ 35 patients presented more than other subtypes with, in order of frequency, triple negative (19% versus 11%), luminal B HER2-negative grade 3 (16% versus 10%), luminal B HER2-positive (14% versus 9%) and HER2-positive (9% versus 4%) (**Figure 1**). Lobular histological type was significantly more frequent in the 36-50 group (12% versus 5% in ≤ 35 patients). Age ≤ 35 years was also significantly associated to more aggressive treatments: mastectomy (31% versus 23%), adjuvant CT (79% versus 54%), neo-adjuvant CT (4% versus 2%), trastuzumab treatment (11% versus 5%), and ALND (45% versus 30%). No difference was observed in ET use among ER+ patients (88% in ≤ 35 versus 86% in 36-50 patients). There was no significant difference for the use of RT between the two cohorts.

Prognostic value of age ≤ 35 - Univariate survival analysis

Median follow up was of 71.9 months [95%CI 70.7-73.1]. DFS events (deaths or relapses) occurred in 192 patients of the ≤ 35 cohort and in 1,018 patients of the 36-50 cohort (34% versus 16%; $p < 0.001$), but the type of relapse was not significantly different. In univariate analysis, patients ≤ 35 presented worse 5-year and 10-year DFS than 36-50 patients: 74% [95%CI 70.88-78.12] versus 89% [95%IC 87.89-89.51]; $p < 0.001$, and 60% [95%IC 55.52-63.68] versus 74% [95%IC 73.29-75.51]; $p < 0.001$, respectively (**Figure 2**). HR for continuous DFS was unfavorable for ≤ 35 patients [HR 1.90, 95%CI 1.63-2.33, $p < 0.001$] (**Table 2, Figure 3**). OS events were more frequent in ≤ 35 patients with 106 events versus 518 in the 36-50 patients (19% versus 9%; $p < 0.001$). In univariate analysis, patients ≤ 35 presented worse 5-year and 10-year OS than 36-50 patients: 89% [95%IC 86.84-91.96] versus 95% [95%IC 94.76-95.84]; $p < 0.001$, and 76% [95%IC 72.76-79.83] versus 86% [95%IC 84.81-86.59]; $p < 0.001$, respectively. HR for continuous OS was unfavorable for ≤ 35 patients [HR 1.76, 95%CI 1.43-2.17, $p < 0.001$] (**Table 2, Figure 3**).

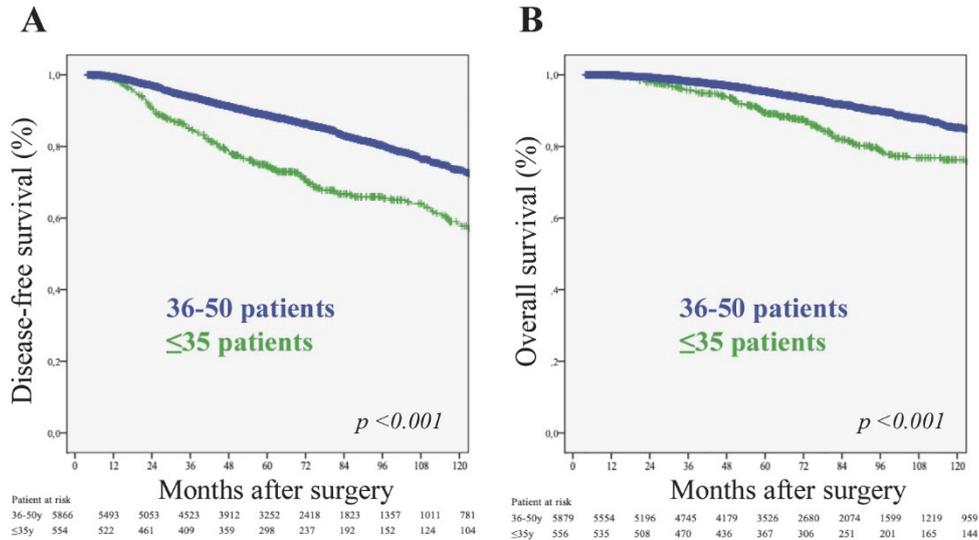


Figure 2. Kaplan Meier of univariate analysis of DFS (A) and OS (B) in both cohorts

Analysis	DFS				OS			
	HR	min	max	p value	HR	min	max	p value
Univariate	1.9	1.63	2.22	<0.001	1.76	1.43	2.17	<0.001
Multivariate	1.59	1.35	1.88	<0.001	1.32	1.06	1.64	0.014
Matched	1.56	1.28	1.91	<0.001	1.33	1.02	1.73	0.032

Table 2. Impact of young age on DFS and OS in the different analysis: univariate, multivariate and matched multivariate

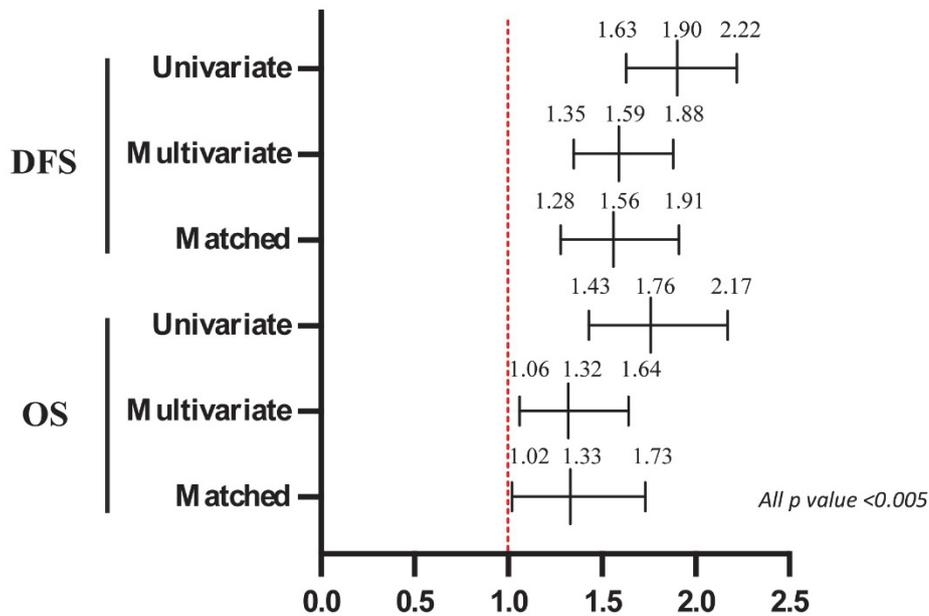


Figure 3. Impact of young age on DFS and OS: summary of Hazard Ratio by Forest plot

Prognostic value of age ≤ 35 - Multivariate survival analysis

In a multivariate analysis including age, CT, ER, ET, SBR grade, tumoral size, lymph node involvement, LVI and histological type, age ≤35 was significantly associated with worse DFS [HR 1.59, 95%CI 1.35-1.88, $p<0.00$] and OS [HR 1.32, 95%CI 1.06-1.64, $p=0.014$] (**Table 2, Figure 3**). Other independent prognostic factors were high grade, large tumor size, pN1macro, LVI, and ER negativity (for OS only). Conversely, presence of adjuvant treatment as ET and CT was associated with better DFS and OS (**Table 3**).

Prognostic value of age ≤ 35 - Matched population

In the 1 to 3 matched cohorts (457 patients ≤35 for 1368 patients aged 36-50), Log-rank tests stratified on the pairs revealed statistically significant unfavorable impact of age ≤35 on both DFS and OS. 5-year and 10-year DFS in ≤35 *versus* 36-50 patients were respectively of 75% [95%IC 71.13-79.06] *versus* 85% [95%IC 83.36-86.64], and 60% [95%IC 55.20-64.20] *versus* 68% [95%IC 65.86-70.14], $p<0.001$; and 5-year and 10-years OS were of 89% [95%IC 85.91-91.69] *versus* 92% [95%IC 91.18-93.62] and 76% [95%IC 71.77-79.63] *versus* 80% [95%IC 77.96-81.64], $p=0.031$ (**Figure 4**). HR for young age was 1.56 [95%CI 1.28-1.91; $p<0.001$] for DFS and 1.33 [95%CI 1.02-1.73; $p=0.032$] for OS (**Table 2, Figure 3**).

Focus on ≤35 cohort analysis

The cohort of patients ≤ 35 years old was then analyzed according to ER status and molecular subtypes (**Table 4**). Among the 556 patients, 211 presented ER-negative (ER-) tumors and 345 ER-positives (ER+). Molecular subtype was available in 329 patients: 139 luminal A; 31 HER2-positive; 61 triple negative; 52 luminal B HER2-negative; and 46 luminal B HER2-positive. Period of diagnostic, SBR grade, HER2 status, lymph node treatment, lymph node status, surgery type, adjuvant CT and ET were significantly different according to ER status and molecular subtype. ER, estrogen receptor, progesterone receptor, and trastuzumab were significantly different according to molecular subtype.

ER- patients had higher SBR grade (62% grade 3 *versus* 32% in ER+ patients), more HER2 overexpression (34% *versus* 19%), more ALND (63% *versus* 33%), and more pN0 (56% *versus* 46%). In the ER+ group, we observed more mastectomy (37% *versus* 22% of ER-) and adjuvant CT (81% *versus* 76%).

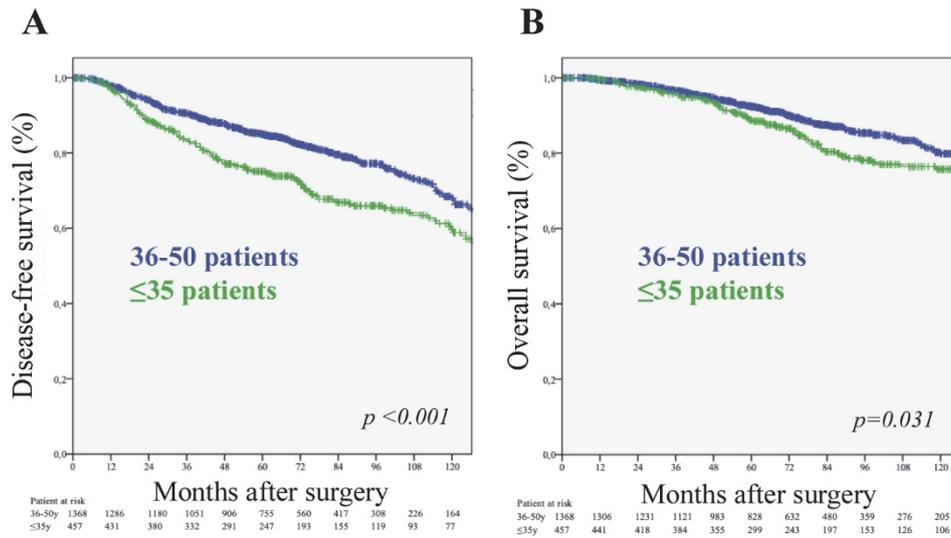


Figure 4. Kaplan Meier of univariate analysis of DFS (A) and OS (B) in the matched population

Characteristics	Total	ER- (211)	ER+ (345)	p value	Total	LumA (139)	HER2+ (31)	TN (61)	LumB G3 (52)	LumB HER2+ (46)	p value		
	n	n	%		n	n	n	n	n	n			
Period	556	211		345	<0.001	329	139	31	61	52	46	0.048	
Before 2005		156	74%	178	52%	45	32%	10	32%	21	40%	13	28%
After 2005		55	26%	167	48%	94	68%	21	34%	31	60%	33	72%
Tumor size in mm	542	208		334	0.799	321	133	30	61	52	45	0.43	
≤5		16	8%	22	7%	9	7%	4	13%	4	8%	2	4%
6 to 10		29	14%	54	16%	24	18%	5	17%	4	8%	9	20%
11 to 20		92	44%	138	41%	60	45%	13	43%	22	42%	15	33%
>20		71	34%	120	36%	40	30%	8	27%	24	39%	19	42%
Histological type	556	211		345	0.075	329	139	31	61	52	46	0.084	
Ductal		184	87%	309	90%	119	86%	31	100%	53	87%	49	94%
Lobular		9	4%	19	6%	10	7%	0	0%	1	2%	1	2%
Mixed		1	0%	5	1%	4	3%	0	0%	1	2%	0	0%
Other		17	8%	12	3%	6	4%	0	0%	2	4%	0	0%
SBR grade	527	194		333	<0.001	323	137	30	58	52	46	<0.001	
1		18	9%	42	13%	30	22%	1	3%	6	10%	1	2%
2		55	28%	185	56%	107	78%	12	40%	7	12%	0	0%
3		121	62%	106	32%	0	0%	17	57%	45	78%	25	54%
Endocrine receptor	556	211		345	0	329	139	31	61	52	46	<0.001	
Negative		211	100%	0	0%	0	0%	31	100%	61	100%	0	0%
Positive		0	0%	345	100%	139	100%	0	0%	0	0%	46	100%
Estrogen receptor	478	163		315	<0.001	326	139	30	60	51	46	<0.001	
Negative		163	100%	17	5%	3	2%	30	100%	1	2%	2	4%
Positive		0	0%	298	95%	136	98%	0	0%	50	98%	44	96%
Progesterone receptor	467	161		306	<0.001	318	135	30	60	48	45	<0.001	
Negative		161	100%	24	8%	6	4%	30	100%	60	100%	4	9%
Positive		0	0%	282	92%	129	96%	0	0%	40	83%	41	91%
HER2 overexpressed	329	92		237	<0.001	329	139	31	61	52	46	<0.001	
No		61	66%	191	81%	139	100%	0	0%	52	100%	0	0%
Yes		31	34%	46	19%	0	0%	31	100%	0	0%	46	100%
SLNB and/or ALND	554	209		345	<0.001	329	139	31	61	52	46	0.015	
SLNB		42	20%	113	33%	64	46%	8	26%	27	44%	17	37%
SLNB+ALND		35	17%	117	34%	60	43%	14	45%	16	26%	20	46%
ALND		132	63%	115	33%	15	11%	9	29%	18	30%	8	17%
Final lymph node status	549	208		341	0.002	324	135	31	60	52	46	0.018	
pN0		117	56%	158	46%	69	51%	13	42%	35	58%	23	50%
pN0(+)		4	2%	19	6%	10	7%	1	3%	2	3%	5	10%
pN1mi		5	2%	30	9%	20	15%	3	10%	2	3%	1	2%
pN1macro		82	39%	134	39%	36	27%	14	45%	21	35%	17	37%
Lymphovascular invasion	491	187		304	0.646	297	125	27	58	47	40	0.268	
No		88	47%	156	51%	79	63%	16	59%	36	62%	20	50%
Yes		99	53%	148	49%	46	37%	11	41%	22	38%	20	50%
Surgery type	548	209		339	0.002	322	137	29	61	49	46	0.008	
Lumpectomy		162	78%	215	63%	71	52%	14	48%	43	70%	34	74%
Mastectomy		47	22%	124	37%	66	48%	15	52%	18	30%	12	26%
Adjuvant chemotherapy	556	211		345	0.005	329	139	31	61	52	46	0.001	
No		47	22%	46	13%	26	19%	2	6%	3	5%	2	4%
Yes		160	76%	281	81%	106	76%	27	87%	56	92%	37	80%
Neo-adjuvant		4	2%	18	5%	7	5%	2	6%	2	3%	4	8%
Herceptin / trastuzumab	536	206		330	0.163	308	125	27	60	51	45	<0.001	
No		188	91%	291	88%	125	100%	10	37%	60	100%	9	20%
Yes		18	9%	39	12%	0	0%	17	63%	0	0%	36	80%
Radiotherapy	539	203		336	0.575	315	135	30	55	52	43	0.091	
No		13	6%	27	8%	18	13%	5	17%	5	10%	1	2%
Yes		190	94%	309	92%	117	87%	25	83%	50	91%	42	98%
Endocrine therapy	547	202		345	<0.001	326	139	30	59	52	46	<0.001	
No		202	100%	40	12%	11	8%	30	100%	59	100%	3	6%
Yes		0	0%	305	88%	128	92%	0	0%	49	94%	42	91%
Relapse type	187	88		99	0.08	81	24	10	16	23	8	0.386	
Axillary		1	1%	5	5%	1	4%	1	10%	1	4%	1	13%
Metastatic		59	67%	61	62%	15	63%	6	60%	8	50%	5	63%
Other		17	19%	21	21%	4	17%	2	20%	4	25%	3	25%
Contra lateral		5	6%	11	11%	4	17%	0	0%	1	6%	2	9%
Unknown		6	7%	1	1%	0	0%	1	10%	3	19%	0	0%

Table 4. Characteristics of ≤35 patients according to endocrine receptors and molecular subtypes

Triple negative subgroup presented more SBR 3 grade (78%). Luminal B HER2-negative subgroup present more pN1macro (52%) and LVI (57%). HER2-positive subgroup presented more mastectomy (52%). CT was in majority used in triple negative subgroup (92% of cases).

Univariate analyses of survival in ≤ 35 patients according to ER are represented in **Figure 5**. ER+ group presented a better 5-year DFS [HR 0.79; 95%CI 75.40-82.20] and OS [HR 0.94; 95%CI 91.79-95.80] than 5-year DFS [HR 0.67; 95%CI 63.40-71.20] and OS [HR 0.82; 95%CI 78.91-85.29] in ER- group; $p=0.002$ for DFS; $p<0.001$ for OS.

Univariate analyses of survival in ≤ 35 patients according to molecular subtype are represented in **Figure 6**. The 5-year HR for DFS were: 0.91 [95%CI 87.45-93.75] for luminal A; 0.81 [95%CI 77.09-85.51] for luminal B HER2-positive; 0.76 [95%CI 71.49-80.71] for triple negative; 0.76 [95%CI 71.06-80.33] for HER2-positive; and 0.63 [95%CI 58.09-68.51] for luminal B HER2-negative; $p=0.003$. The 5-year HR for OS were: 0.98 [95%CI 96.62-99.57] for luminal A; 0.98 [95%CI 96.08-99.32] for luminal B HER2-positive; 0.89 [95%CI 85.39-92.21] for HER2-positive; 0.87 [95%CI 82.92-90.28] for triple negative; and 0.84 [95%CI 79.82-87.78] for luminal B HER2-negative; $p<0.001$.

In a new multivariate analysis based on the same parameters focused on ≤ 35 patients, we observed a significative association with worse DFS and OS for pN1macro, ER-, and LVI. Lobular type was associated with a worse DFS. SBR grade, ET, and adjuvant CT were not independently associated with DFS and OS (**Table 5**).

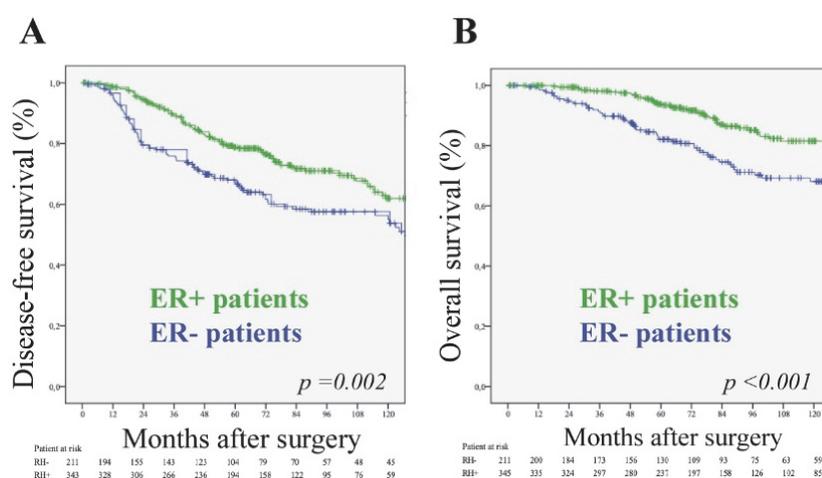


Figure 5. Kaplan Meier of univariate analysis of DFS (A) and OS (B) in the ≤ 35 cohort according to endocrine receptors (ER)

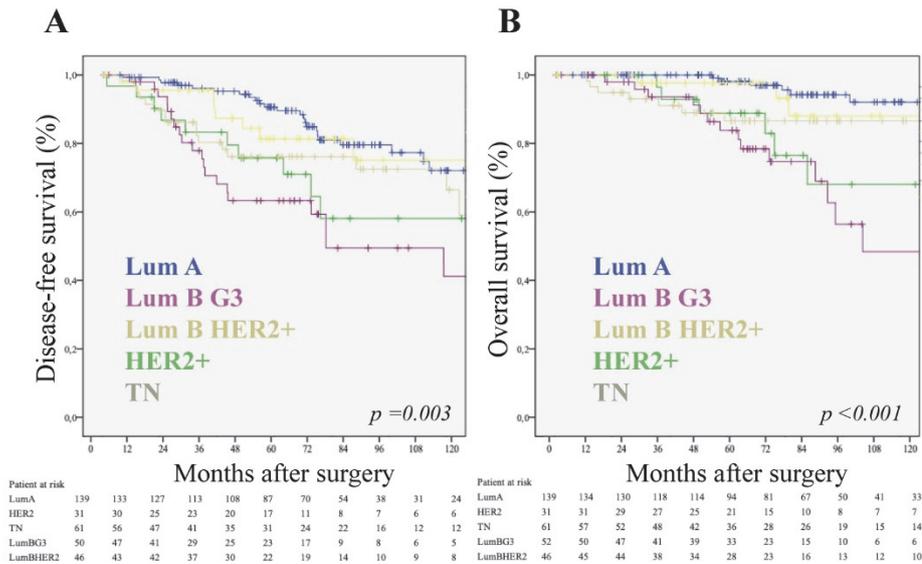


Figure 6. Kaplan Meier of univariate analysis of DFS (A) and OS (B) in the ≤ 35 cohort according to molecular subtypes

≤ 35 ONLY	DFS				OS			
	HR	95% CI min	95% CI max	p value	HR	95% CI min	95% CI max	p value
Chemotherapy								
No	Reference category				Reference category			
Adjuvant	0.71	0.46	1.11	0.136	0.59	0.32	1.08	0.085
Neo-adjuvant	0.35	0.12	1.05	0.062	0.41	0.11	1.56	0.192
Endocrine receptor	0.50	0.28	0.89	0.019	0.45	0.22	0.92	0.029
Endocrine therapy	0.21	0.69	2.21	0.476	0.91	0.44	1.87	0.796
SBR grade								
1	Reference category				Reference category			
2	1.30	0.72	2.35	0.383	1.41	0.59	3.39	0.445
3	1.27	0.69	2.34	0.448	1.77	0.73	4.28	0.205
Size (mm)								
≤ 5	Reference category				Reference category			
5 to 10	0.34	0.15	0.75	0.008	0.18	0.06	0.58	0.004
10 to 20	0.59	0.29	1.20	0.146	0.37	0.14	0.96	0.041
20 to 50	0.69	0.34	1.37	0.287	0.63	0.25	1.55	0.310
>50	1.07	0.45	2.56	0.881	0.70	0.22	2.19	0.538
Lymph node involvement								
pN0	Reference category				Reference category			
pN0(i+)	1.01	0.40	2.56	0.976	0.92	0.21	3.93	0.909
pN1mi	0.52	0.20	1.31	0.165	0.60	0.14	2.60	0.497
pN1macro	1.54	1.07	2.20	0.019	1.91	1.16	3.14	0.011
Lymphovascular invasion								
No	Reference category				Reference category			
Yes	1.66	1.16	2.38	0.005	2.21	1.32	3.69	0.003
Unknown	1.77	1.07	2.94	0.027	1.75	0.85	3.59	0.130
Histological type								
Ductal	Reference category				Reference category			
Lobular	3.48	1.89	6.39	<0.001	2.20	0.84	5.75	0.107
Mixed	0.00	0.00	0.00	0.952	0.00	0.00	0.00	0.967
Others	0.82	0.35	1.90	0.643	0.61	0.14	2.54	0.495

Table 5. Multivariate analysis of DFS and OS in the ≤ 35 cohort

DISCUSSION

Our results showed that the patients aged 35 or younger had more severe tumor presentations and had a poorer survival, whether in multivariate or in matched population, than patients aged between 36 and 50.

Special populations

Patients ≤ 35 with early BC present less favorable features at diagnosis and more aggressive treatment strategies. These more bad presentations are also linked to a particular biology with a distribution of molecular subtypes different.

Indeed, they have larger tumor, higher SBR grade, and more LVI, ER-, HER2 overexpressed, and pN1macro. They also have higher rate of ALND, mastectomy, trastuzumab and CT use. These results are consistent with similar studies which show poorer prognostic factors (13), with more advanced and endocrine unresponsive diseases (14), and more aggressive treatments in young patient with BC (15) (16). Moreover, an aggressive treatment would improve survival (17) (18).

Unlike 36-50 women in whom luminal A subtype is mainly predominant (67%), ≤ 35 patients are more often affected by triple negative (19%), luminal B (30%) and HER2-positive (9%) molecular subtype. This explains the lower use of ET in ≤ 35 group. We did not find any difference in RT use, the indications not depending on molecular subtype. The different distribution of molecular subtypes is also found in others studies with more triple negative (23% and 21%) and luminal B (18% and 25%) tumor (19) (20).

Very young patients thus present more aggressive diseases, both clinically and molecularly. The clinical aggressiveness can in part be explained by the diagnostic delay (21), with patients often symptomatic, whose cancers are more advanced than their older counterparts detected by organized screening that begins at age of 50 in France. A limit of our study could be the non-negligible proportion of patient with predisposing mutation like BRCA and their individual screening based on family history (22). Molecular aggressiveness raises in perspective, as some authors have proposed with genomic signatures, that it would be useful to exploit the particularity of gene expression in young patients to optimize their treatment (23) (24).

Survival analysis and impact of age

The ≤ 35 cohort present a poorer prognosis with worse DFS and OS than in 36-50 cohort. Univariate survival at 10 years in 36-50 group (0.74 for DFS and 0.85 for OS) is almost the same as that at 5 years in ≤ 35 group (0.74 for DFS and 0.89 for OS). In multivariate analysis this difference persists. Young age ≤ 35 is significantly associated with poorer survival in DFS (HR1.59; $p < 0.001$) and OS (HR1.32; $p = 0.014$), in the same way as the clinical criteria of poor prognosis (tumor size, grade, pN1macro, LVI) and the absence of adjuvant treatment. ER+ is only significant for a better OS and not for DFS but would likely become significant if follow-up was longer. Thereby, neo-adjuvant CT is not associated with better survival but the analysis would require a larger cohort to demonstrate it as can be seen in others studies (25). All this information is consistent with other studies on this population where patients ≤ 35 present worse survival (26) (27), with a major tendency in the early stages (stages 1 and 2 with small tumors) (28). Some found that very young age under 35 is the second most powerful risk factor after lymph node status (29) (30).

Adverse prognostic impact of age ≤ 35 is maintained in the case-control matched analysis for DFS and OS in univariate and multivariate analysis. As has been shown in other studies using a propensity score (31), we can therefore consider age 35 or younger as an independent factor of poor prognosis in early BC.

In fact, this common cancer with good survival rate in older population present worse survival in very young women and probably more long-term adverse consequences in patients who survive following adjuvant treatment (especially in term of fertility, psychologic health, and long-term somatic consequences) (32).

Prognosis factors

Focus on ER positivity or negativity in the ≤ 35 cohort show the poor value of ER- on survival. This is consistent with some studies in young patients, which agree with findings in older patients, in which ER- may be linked to higher risk of recurrence (33). Multivariate analysis in the ≤ 35 cohort show that ER+ are significantly associated with a better survival. Nevertheless, the ER+ subtype is singular in these young patients (34) and not always associated with better prognosis as in older patients (35) (36). In fact, the risk of death increases steadily over time for patients with ER+ tumors, unlike patients with ER- tumors, where this risk is mostly early after diagnosis (37). A weakness of our work would then be the lack of long-term follow-up of limited to 5 years for analysis according to ER and molecular subtype.

The most unfavorable subtype in our analysis in term of survival remains the luminal B HER2-negative (HR 0.63 in DFS and HR 0.84 in OS) followed by triple negative subtype (HR 0.76 in DFS and HR 0.87 in OS). The explanation could be that SBR grade predominates over ER and HER2 status. It also supports that ER+ does not always mean a good prognosis. Otherwise, the overexpression of HER2, unlike ER-, does not appear associated with early recurrence (33). It is therefore advisable to optimize as much as possible the treatment of young patients with luminal B HER2-negative subtype.

Multivariate analysis in ≤ 35 cohort show peculiarly that SBR grade, ET and adjuvant CT are not significantly associated with survival even if the HR are in favor of poorer survival for high grade and better survival for ET and CT use. This is probably due to a lack of power which could also impact other factors expected as prognosis. Lobular type is associated with a worse DFS but has no impact on OS in ≤ 35 cohort. This result is probably explained by the high rate of local recurrence and possibility of multifocal tumor at diagnosis which could interfere with survival analyzes. Furthermore, lobular type is more present in 36-50 group, although in small numbers (665 on 5.925 versus 28 on 527 of ≤ 35 group), and it would be interesting to analyze the differences in prognosis between both group in a larger cohort to understand its aggressiveness.

Studies interested in this young population are rare and provide crucial information despite the small number of patients. To help with their care, few authors have published reviews with different young age thresholds (between 35 and 45 years) (38) (39).

CONCLUSIONS

Early BC in very young patients, defined as under 35 years old, presents more criteria of poor prognosis than in older premenopausal patients with twice more negative ER than BC of 36-50 patients. The distribution of molecular subtypes is therefore different: luminal A subtype is less important, and other subtypes (triple negative, luminal B and HER2-positive) are more represented as we can observe in studies about young patients. Age ≤ 35 years is also associated with less favorable clinical features at BC diagnosis, and more aggressive treatment strategies. These patients therefore present with more severe tumors.

The poor prognosis value of young age itself is demonstrated and persists independently when adjusting for other prognostic factors and treatments, as well as in the control-matched analysis. Young age would thus constitute a prognostic factor in itself and should weigh in the therapeutic choices for patients with early BC. Prospective trials dedicated to young patients are key to answering many of the outstanding questions to ensure appropriate treatment.

Abbreviations:

BC, Breast Cancer; SLNB, Sentinel Lymph Node Biopsy; ALND, Axillary Lymph Node Dissection; SBR grade, Scarff-Bloom-Richardson grade; ER, endocrine receptors; HER2, Human Epidermal growth factor Receptor 2; LVI, lymphovascular invasion; luminal A (HER2 negative, ER positive, SBR grade 1 or 2); luminal B HER2-negative (HER2 negative, ER positive, SBR grade 3); luminal B HER2-positive (HER2 positive, ER positive, all grades); HER2-positive (non-luminal, HER2 positive, ER negative); triple negative (basal like, HER2 negative, ER negative); ER+, positive endocrine receptor; ER- negative endocrine receptor; HER2+, HER2 positive; HER2-, HER2 negative; pN0, no invasion; pN0i+, isolated tumor cells; pN1mi, microscopic invasion under 2 millimeters; pN1macro, macroscopic invasion beyond; CT, chemotherapy; RT, radiation therapy; ET, endocrine therapy; DFS, Disease Free Survival; OS, Overall Survival; HR, Hazard Ratio; 95%CI, confidence interval at 95%; ER-, Endocrine Receptor Negative; ER+, Endocrine Receptor Positive; LumA, Luminal A subtype; LumB G3, Luminal B HER2-negative SBR grade 3 subtype; LumB HER2+, Luminal B HER2-positive subtype; HER2+, HER2-positive subtype; TN, Triple Negative subtype.

Declaration of interest statement

No conflict of interest declared.

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
3. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 24 avr 1993;341(8852):1039-43.
4. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994;(16):35-42.
5. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1994;12(5):888-94.
6. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim S-W, Youn Y-K, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer.* 17 nov 2004;4:82.
7. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso M-J, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast Edinb Scotl.* oct 2017;35:203-17.
8. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol.* 1 juin 2020;31(6):674-96.
9. Houvenaeghel G, de Nonneville A, Cohen M, Chopin N, Coutant C, Reyat F, et al. Lack of prognostic impact of sentinel node micro-metastases in endocrine receptor-positive early breast cancer: results from a large multicenter cohort☆. *ESMO Open.* 10 mai 2021;6(3):100151.
10. Little RJ, Rubin DB. Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: concepts and analytical approaches. *Annu Rev Public Health.* 2000;21:121-45.
11. Rosenbaum PR. Modern Algorithms for Matching in Observational Studies. *Annu Rev Stat Its Appl.* 2020;7(1):143-76.
12. de Nonneville A, Jauffret C, Gonçalves A, Classe J-M, Cohen M, Reyat F, et al. Adjuvant chemotherapy in lobular carcinoma of the breast: a clinicopathological score identifies high-risk patient with survival benefit. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2019;175(2):379-87.
13. Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2010;21(10):1974-81.
14. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2002;13(2):273-9.
15. Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (≤ 40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol.* 2009;100(3):248-51.
16. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated Breast Cancer Mortality in Young Women (<40 Years) Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early Stage Disease. *J Am Coll Surg.* mars 2009;208(3):341-7.

17. Chung W-P, Lee K-T, Chen Y-P, Hsu Y-T, Loh Z-J, Huang C-C, et al. The prognosis of early-stage breast cancer in extremely young female patients. *Medicine (Baltimore)*. 8 janv 2021;100(1):e24076.
18. Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K, Hamed H, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. *Cancer*. 1 févr 2002;94(3):606-14.
19. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kereakoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1 févr 2012;131(3):1061-6.
20. Keegan THM, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res BCR*. 27 mars 2012;14(2):R55.
21. Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-DeMore N, et al. Breast Carcinomas Arising at a Young Age: Unique Biology or a Surrogate for Aggressive Intrinsic Subtypes? *J Clin Oncol*. 1 janv 2011;29(1):e18-20.
22. de Sanjosé S, Leóné M, Béréz V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. *Int J Cancer*. 10 sept 2003;106(4):588-93.
23. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2008;26(20):3324-30.
24. Azim HA, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, et al. Elucidating Prognosis and Biology of Breast Cancer Arising in Young Women Using Gene Expression Profiling. *Clin Cancer Res*. 1 mars 2012;18(5):1341-51.
25. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 1 oct 2017;15(10):1216-23.
26. Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res*. juill 2003;113(1):109-13.
27. Peng R, Wang S, Shi Y, Liu D, Teng X, Qin T, et al. Patients 35 years old or younger with operable breast cancer are more at risk for relapse and survival: a retrospective matched case-control study. *Breast Edinb Scotl*. déc 2011;20(6):568-73.
28. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. *PLOS ONE*. 11 nov 2009;4(11):e7695.
29. Dubsy PC, Gnant MFX, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. avr 2002;3(1):65-72.
30. Martínez MT, Oltra SS, Peña-Chilet M, Alonso E, Hernando C, Burgues O, et al. Breast Cancer in Very Young Patients in a Spanish Cohort: Age as an Independent Bad Prognostic Indicator. *Breast Cancer Basic Clin Res [Internet]*. 20 févr 2019 [cité 30 janv 2021];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383086/>
31. Zhong W, Tan L, Jiang WG, Chen K, You N, Sanders AJ, et al. Effect of younger age on survival outcomes in T1N0M0 breast cancer: A propensity score matching analysis. *J Surg Oncol*. 2019;119(8):1039-46.
32. Freedman RA, Partridge AH. Adjuvant therapies for very young women with early stage breast cancer. *The Breast*. oct 2011;20:S146-9.

33. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, Focant F, Scullion M, Holmes E, et al. Effect of Age on Breast Cancer Outcomes in Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Results From a Herceptin Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 10 juin 2013;31(21):2692-8.
34. Bacchi LM, Corpa M, Santos PP, Bacchi CE, Carvalho FM. Estrogen receptor-positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: a pathological and immunohistochemical study. *Breast Edinb Scotl*. avr 2010;19(2):137-41.
35. Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI, et al. Prospective Observational Study of Breast Cancer Treatment Outcomes for UK Women Aged 18–40 Years at Diagnosis: The POSH Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 3 juill 2013;105(13):978-88.
36. Fu J, Zhong C, Wu L, Li D, Xu T, Jiang T, et al. Young Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Have a Higher Long-Term Risk of Breast Cancer Specific Death. *J Breast Cancer*. mars 2019;22(1):96-108.
37. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet Lond Engl*. 25 mars 2017;389(10075):1195-205.
38. Reyna C, Lee MC. Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. *J Multidiscip Healthc*. 2014;7:419.
39. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updat Surg*. sept 2017;69(3):313-7.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au 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 seront 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.

Résumé : Facteurs pronostiques et impact de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du carcinome mammaire de la femme jeune

Le carcinome mammaire est le premier cancer de la femme jeune. Il suscite un intérêt particulier du fait de ses taux de mortalité et de morbidité plus importants que chez les femmes plus âgées. En effet, les patientes jeunes présentent des maladies globalement plus agressives avec une moins bonne survie et probablement plus de conséquences indésirables des traitements. Notre travail vise à une meilleure compréhension du carcinome mammaire chez cette jeune population afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

À partir des données issues d'une large cohorte nationale multicentrique de patientes opérées d'un cancer du sein localisé, nous avons réalisé deux études centrées sur les femmes jeunes :

Étude I : La première étude a analysé les facteurs pronostiques communs et intrinsèques d'une cohorte de 556 patientes âgées de 35 ans ou moins, par rapport à un groupe témoin de 5 925 patientes âgées de 36 à 50 ans, et a évalué le rôle de l'âge en termes de survie sans récurrence (SSR) et de survie globale (SG). Chez les patientes âgées de 35 ans ou moins, il existait une répartition des sous-types moléculaires tumoraux différente de celle de la population plus âgée avec une proportion de sous-types luminaux B, triple négatif et HER2 plus importante (30 %, 19 % et 9 % contre 19 %, 11 % et 4 %) ainsi qu'un taux de tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs presque doublé (38 % contre 19 %). L'âge jeune en lui-même possédait un impact négatif sur la survie et ce de façon indépendante des autres facteurs pronostiques et des traitements en analyse multivariée (HR 1,59, IC à 95 % 1,35-1,88, $p < 0,001$ pour la SSR ; HR 1,32, IC à 95 % 1,06-1,64, $p = 0,014$ pour la SG) ainsi qu'en analyse en population matchée (HR 1,56, IC à 95 % 1,28-1,91, $p < 0,001$ pour la SSR ; HR 1,33, IC à 95 % 1,02-1,73, $p = 0,032$ pour la SG).

Étude II : La seconde étude a analysé l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante (CTa) sur la SSR et la SG dans une cohorte de 464 patientes âgées de 40 ans ou moins atteintes d'un carcinome mammaire localisé de type luminal A de très bon pronostic, où l'intérêt de la CTa est le plus débattu. Le sous-type luminal A était défini par la positivité des récepteurs hormonaux en immunohistochimie (IHC), l'absence de HER2 (en IHC ou en amplification) et un grade SBR bas (1 ou 2). Les 295 patientes (64 %) traitées par CTa présentaient des critères pronostiques plus défavorables tels qu'un âge très jeune de moins de 35 ans, une grande taille tumorale, un grade SBR 2, une invasion lymphovasculaire et un envahissement ganglionnaire. Après correction des facteurs confondants en analyse multivariée, nos résultats montraient que la CTa avait un impact positif indépendant sur la SG (HR 0,21, IC à 95 % 0,05-0,84, $p = 0,028$) mais la forte tendance au bénéfice de la CTa sur la SSR n'avait pas atteint le seuil de significativité (HR 0,57, IC à 95 % 0,27-1,22, $p = 0,147$).

L'âge jeune est donc un facteur de mauvais pronostic à part entière quels que soient le sous-type moléculaire et le stade au diagnostic du carcinome mammaire. Toutefois, des études complémentaires et méta-analyses semblent nécessaires pour identifier le ou les sous-groupes de patientes qui bénéficieraient de traitement systémique afin d'optimiser les indications de CTa et a fortiori de limiter les risques iatrogéniques.

Les patientes jeunes, du fait de leur histoire de la maladie particulière et des aspects biologiques propres de leurs tumeurs, nécessitent des programmes de recherche qui leur sont dédiés. Une prise en charge optimale pourra ainsi être donnée aux jeunes patientes atteintes de carcinomes mammaires localisés.

Mots-clés : cancer du sein, femme jeune, chimiothérapie adjuvante.