

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU
Département de Pharmacie
N° D'ordre :



جامعة مولود معمري

كلية الطب
نيزي وزو
قسم الصيدلة

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵓⵎⵎⵓⵔ ⵏ ⵎⴰⵎⵎⵉⵔⵉ

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 17/07/2023

Sous le Thème

Étude rétrospective des effets indésirables de la chimiothérapie
adjuvante dans le cas du cancer du sein chez les jeunes femmes au
CLCC de Drâa Ben Khedda.

Réalisé par :

Ahras Kahina
Ait Yala Ourida
Nadji Abir Radja

Encadré par :

Dr Ouchfoun Yasmine
Dr. Kitous Nadia

Membre de jury :

Dr NAMANI Amina	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO Tizi-Ouzou	Présidente
Dr MIMOUN Nacera	AHU	Faculté de Médecine UMMTO Tizi-Ouzou	Examinatrice
Dr HIKEM Mehdi	AHU	Faculté de Médecine UMMTO Tizi-Ouzou	Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2022/2023



Étude rétrospective des effets indésirables de la chimiothérapie adjuvante dans le cas du cancer du sein chez les jeunes femmes au CLCC de Drâa Ben Khedda.

Retrospective study of adverse events of adjuvant chemotherapy for breast cancer in young women at the CLCC of Drâa Ben Khedda

Ahras Kahina¹
Ait Yala Ourida¹
Nadji Abir Radja¹
Dr. Kitous Nadia²
Dr. Ouchfoun Yasmine³

¹ Etudiantes en 6^{ème} année dans le département de Pharmacie, Faculté de Médecine Tizi-Ouzou

² Maitre assistante en Epidémiologie à la Faculté de Médecine, CHU Tizi-Ouzou,

³ Maitre assistante en oncologie à la Faculté de Médecine-Tizi-Ouzou, Médecin Oncologue au CLCC du DBK Tizi-Ouzou,

Abstract : Breast cancer (BC) is the most common female cancer, with over 2.2 million cases diagnosed worldwide in 2020. In Algeria, for the same year, 12,536 new cases were recorded, with an incidence of 22.9 cases per 100,000 women younger than 40 years old. BC in young women is more aggressive and required a multidisciplinary treatment approach. Adjuvant chemotherapy can have a significant impact on patients' quality of life. This is a cohort study of 20 patients with BC treated with adjuvant chemotherapy based on Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Docetaxel (AC-DOC) from January 2021 to March 2023 at The Centre of fight against Cancer of Draa Ben Khedda (CLCC - DBK).

Postchemotherapy clinical and hematological adverse events (AE) were collated from medical records and evaluated according to CTCAE grades. Common AE with AC were: nausea and vomiting for 15 patients (75%), neutropenia for 14 patients (70%), including 3 patients (15%) with grades III and IV, and febrile neutropenia for one patient (5%). Common AE with DOC were: fatigue for 9 patients (45%), mucositis for 6 patients (30%) including 2 grade III patients, peripheral sensory neuropathy for one patient (5%), febrile neutropenia for 3 patients (15%). These results are consistent with those reported in the literature.

Résumé : Le cancer du sein (CS) est le cancer féminin le plus fréquent avec plus de 2,2 millions cas diagnostiqués dans le monde en 2020. En Algérie, pour la même année, on a enregistré 12 536 nouveaux cas avec une incidence de 22,9 cas pcmf chez la femme ≤ 40 ans. Le CS de la femme jeune est plus agressif et nécessite une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire. La chimiothérapie adjuvante peut avoir un retentissement important sur la qualité de vie des patientes. Il s'agit d'une étude cohorte qui porte sur 20 patientes atteintes d'un CS traité par chimiothérapie adjuvante à base de Doxorubicine et Cyclophosphamide suivis de Docétaxel (AC-DOC) de Janvier 2021 à Mars 2023 au Centre de Lutte Contre le Cancer de Draa Ben Khedda (CLCC). Les effets indésirables (EI) cliniques et hématologiques post chimiothérapie sont colligés des dossiers médicaux et évalués selon les grades du CTCAE. Les EI fréquents sous AC étaient : les nausées et vomissements pour 15 patientes (75%), la neutropénie pour 14 patientes (70%) dont 3 patientes (15%) étaient de grades III et IV, la neutropénie fébrile pour une patiente (5%). Les EI fréquents sous DOC étaient : la fatigue pour 9 patientes (45%), les mucites pour 6 patientes (30%) dont deux patientes de grade III, la neuropathie périphérique sensitive pour une patiente (5%), la neutropénie fébrile pour 3 patientes (15%) . Ces résultats sont compatibles avec ceux qui ont été décrits dans la littérature.

MOTS CLÉS : Femme jeune, cancer du sein, chimiothérapie adjuvante , Doxorubicine, Cyclophosphamide, Docétaxel, effets indésirables.

KEYWORDS : Young women, breast cancer, adjuvant chemotherapy, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel, side effects.

Introduction

Le cancer du sein (CS) est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde, plus de 2,2 millions de cas ont été recensés en 2020 selon l'OMS et constitue la première cause de décès par cancer.

En Algérie, 12 536 nouveaux cas sont enregistrés en 2020 avec 4116 cas de décès [1]. Contrairement aux pays occidentaux où le cancer du sein survient à un âge plus avancé, l'âge moyen de survenue en Algérie est de 48 ans avec une incidence de plus en plus élevée chez les femmes de moins de 40 ans (22,9 nouveaux cas pour 100 000 femmes en 2020)[2].

Le CS de la femme jeune est susceptible de présenter des caractéristiques plus agressives que chez la femme âgée, avec des taux élevés de récurrence [3]. Les armes thérapeutiques incluent la chirurgie, la radiothérapie et le traitement systémique. Le choix du traitement médical adjuvant repose sur des facteurs pronostiques et prédictifs liés à la patiente : état général ou *performance status* (PS) et la présence de comorbidités; ainsi que des facteurs liés à la maladie : le stade de la maladie selon la classification pTNM de l'OMS (Pathologic - Tumor -Node - Metastasis)(la VIII^e édition)[4], l'expression des récepteurs hormonaux(RH), le statut HER2 et la présence de facteurs de mauvais pronostic (la différenciation tumorale; le grade histopronostique d' Elston- Ellis (EE), les embolies vasculaires, l'envahissement ganglionnaire et l'indice de prolifération ki67)[5]. Il existe 3 sous types moléculaires de CS selon l'expression de RH et du HER 2 : le luminal, le triple négatif (TN) et le HER2. Devant cette biologie complexe, des protocoles de chimiothérapie adjuvante sont recommandés par le groupe de Consensus International afin de prévenir les récurrences et d'améliorer le pronostic [6]. La Doxorubicine (DOX) (également connue sous le nom d'Adriamycine) associée au Cyclophosphamide (CYC) , suivis de Docétaxel (DOC) constitue l'un des protocoles thérapeutiques standards de la chimiothérapie adjuvante (4AC-4T)[7, 8]. Ces molécules sont à l'origine d'effets indésirables (EI) cliniques tels que les nausées, les vomissements, les mucites, le syndrome main-pied, la neuropathie périphérique et hématologiques tels que l'anémie et la

leucopénie associée ou non à une neutropénie [9, 10]. Ainsi, la gestion de ces EI chez les jeunes patientes atteintes du cancer du sein implique des considérations particulières. Peu de données sur le profil de tolérance chez les jeunes femmes traitées par ces molécules sont disponibles en Algérie. L'objectif de l'étude était d'évaluer les EI post-cures de chimiothérapie adjuvante sous protocole 4AC-4T chez les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein suivies au Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Draa Ben Khedda (DBK).

Matériel et Méthodes

Population de l'étude

C'est une étude cohorte longitudinale de type historique qui porte sur les EI aigües et subaigües de la chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, âgées de moins de 40 ans, traitées dans le service d'Oncologie Médicale du CLCC de DBK entre Janvier 2021 et mars 2023. Le Protocole de chimiothérapie adjuvante comprend quatre cures de Doxorubicine associée au Cyclophosphamide (4AC) suivies de quatre cures de Docétaxel (4T), répondant ainsi aux critères d'inclusion de notre étude.

Traitement

Toutes les femmes ont reçu de la DOX (60 mg/m² de surface corporelle), administrée par injection intraveineuse lente pendant une période de 5 à 15 minutes et du CYC (600 mg/m² de surface corporelle) par perfusion intraveineuse pendant 30 à 60 minutes, en quatre cures espacées de 21 jours. Ce traitement est suivi de quatre cures de DOC (100 mg/m² de surface corporelle) en perfusion intraveineuse pendant 1 heure tous les 21 jours.

Collecte des données

Les données ont été colligées rétrospectivement des dossiers médicaux des patientes, comprenant : l'âge, le statut socio-économique, les antécédents physiologiques et médico-chirurgicaux, les caractéristiques des tumeurs, le protocole thérapeutique, les effets indésirables et leur gestion.

Méthode d'analyse

Les données ont été analysées sur le logiciel SPSS.22. Les résultats sont exprimés sous forme de fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives et sous forme de

moyenne +/- écart-type pour les variables quantitatives. Les courbes de survie (Kaplan-Meier) ont été élaborées à partir du logiciel sus-cité.

Définition des variables

Les EI sont évalués après chaque cure de chimiothérapie pour chaque patiente. Ils sont classés selon le mode de survenue (aigu, subaigu et chronique) et le grade de sévérité évalué selon l'échelle des critères terminologiques communs des EI : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) de l'Institut Américain du Cancer- Version 5 (**Tableau I**).

Termes du CTCAE: Un événement indésirable est un signe, symptôme ou maladie non désirée, inattendu (incluant les paramètres biologiques), associé chronologiquement à la prise d'un traitement, à qui il peut être lié ou non. Un EI est un terme unique représentant un événement spécifique utilisé pour le rapport médical et les analyses scientifiques.

Grades: les grades font référence à la sévérité de l'EI. Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique et ce, pour chaque terme.

Grade I : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant pas de traitement.

Grade II : Modéré ; nécessitant un traitement local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.

Grade III : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

Grade IV : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.

Grade V : Décès lié à l'effet indésirable.

Tableau I : Effets indésirables classés en grade de sévérité selon CTCAE [11]

CTCAE V.5.0 Terme	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
Affections hématologiques					
Anémie	(Hb) < LIN ¹ -10,0 g/dL	Hb < 10,0 -8,0 g/dL	Hb < 8,0 - 6,5 g/dl	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Globules Blancs diminués	< LIN- 3000/mm ³	<3000-2000mm ³	<2000-1000mm ³	<1000 mm ³	--
Nombre de Neutrophiles diminué	<LIN- 1500mm ³	<1500-1000mm ³	<1000-500 mm ³	<500mm ³	--
Neutropénie Fébrile	--	--	NAN ² <1000/mm ³ avec une T° >38,3° C ou une T° constante ≥ 38 ° C pendant plus d'une heure.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Affections gastro-intestinales					
Nausées	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises orales sans perte de poids significative , déshydratation ou malnutrition	Apport calorique ou hydrique inadéquat par voie orale nécessitant une alimentation par sonde, NPT ³ , ou hospitalisation	--	--
Vomissements	1 - 2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h	3 - 5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h	≥ 6 épisodes (espacés de 5min) en 24h ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une NPT ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Mucites	Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Douleur modérée ; pas de modification de la prise alimentaire ; nécessitant une modification diététique	Douleur sévère ; interférant avec la prise alimentaire orale	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Syndrome main-pied	Changements cutanés minimes ou dermatite sans douleur	Modifications de la peau avec douleur ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Changements cutanés graves avec douleur ; limitation des soins personnels	-	-
Troubles généraux					
Fatigue	Fatigue cédant avec le repos	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
Affections du système nerveux					
Neuropathie périphérique sensitive	Asymptomatique Perte des réflexes tendineux profonds ou paresthésie	Symptômes modérés interférant avec les activités Instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

¹ LIN = Limite inférieure de la normale ; ² NAN = Nombre absolu de neutrophiles ; ³ NPT = Nutrition parentérale totale

Résultats

Caractéristiques démographiques

Notre étude porte sur 20 patientes, d'un âge moyen de 36,65 +/- 2,75 allant de 30 à 40 ans ; Dont 18 femmes mariées (90%). 3 femmes étaient nullipares (16,7%), 13 femmes (72,2%) ont allaité (1 à 6ans).

4 patientes étaient sous contraception orale (20 %) 12 patientes ont présenté des antécédents de néoplasie (60%).

Le délai moyen de consultation de sénologie dans notre population d'étude est de 45 jours (5 jours - 120 jours).

Caractéristiques clinico-pathologiques

Le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant (90%). Le grade histopronostique EE le plus retrouvé était le grade II : 12 patientes (60%), le grade III : 6 patientes (30%) et le grade I : 2 patientes (10%). La tumeur était classée en T1 et T2:15 patientes (75%) et en T3 : 5 patientes (25%). Les récepteurs hormonaux étaient exprimés chez 18 patientes (90%), ainsi la classification moléculaire était comme suit : Luminal B chez 17 patientes (85%), Luminal A chez une patiente(5%) et le triple négatif chez deux patientes(10%)(Tableau II).

Tableau II : Caractéristiques de la population d'étude- CLCC de Draa Ben Khedda-Janvier 2021-mars 2023

Caractéristiques épidémiologiques	N	%
Age	36,65 ± 2,75 ans	
	30ans - 40ans	
Célibataires	2	10
Mariées	18	90
Femmes au foyer	15	75
Nulliparité	3	16,7
Contraception orale	4	20
Allaitement	13	72,2
Antécédents de néoplasie	12	60
Le délai de consultation de sénologie	45 ± 32	
	5 J- 120 J	
Caractéristiques clinico-pathologiques		
Tumeur		
T1	5	25
T2	10	50
T3	5	25
Statut ganglionnaire		
N0	6	30
N1	10	50
N2	3	15
N3	1	5

Grade EE		
Grade 1	2	10
Grade 2	12	60
Grade 3	6	30
Récepteurs hormonaux		
RH+	18	90
RH-	2	10

Effets indésirables

- *Sous AC (DOX/CYC)*

Toxicité non hématologique

Nausées

3 patientes (15%) ont présenté des nausées après la 1^{ère} cure d'AC, 4 patientes (20%) après la 2^{ème} cure, 6 patientes (30%) après la 3^{ème} cure et 1 patiente (5%) après la 4^{ème} cure.

Vomissements

7 patientes (35%) ont présenté des vomissements après la 1^{ère} cure d'AC, 6 patientes (30%) après la 2^{ème} et la 3^{ème} cure et 2 patientes (10%) après la 4^{ème} cure.

Mucites

1 cas de mucites (5%) a été noté après la 1^{ère} cure d'AC, un cas de grade III après la 2^{ème} cure. 2 (10%) cas après la 3^{ème} cure.

Toxicité hématologique

Leucopénie

Parmi les 20 patientes, 8 patientes (40%) ont présenté une leucopénie après la 1^{ère} cure d'AC, 9 patientes (45%) après la 2^{ème} cure dont une patiente (5%) était de grade III, 10 patientes (50%) après la 3^{ème} cure et 6 patientes (30%) après la 4^{ème} cure.

Neutropénie

Après la 1^{ère} cure d'AC, 6 patientes (30%) ont présenté une neutropénie dont un cas (5%) de neutropénie de grade IV.

Après la 2^{ème} cure, 6 patientes (30%) ont présenté une neutropénie dont 2 cas (15%) de grade III.

Après la 3^{ème} cure, 10 patientes (50%) ont présenté une neutropénie dont un cas (5%) de grade III.

Après la 4^{ème} cure, 7 patientes (35%) ont présenté une neutropénie avec 1 cas (5%) de grade III.

Neutropénie fébrile

Une patiente (5%) a présenté une neutropénie fébrile de grade IV après la 2^{ème} cure d'AC.

Anémie

Une anémie était présente chez 3 patientes (15%) après la 1^{ère} cure d'AC, 2 patientes (10%) après la 2^{ème} cure, 1 patiente (5%) après la 3^{ème} cure et 4 patientes (20%) après la 4^{ème} cure. (Tableau III)

Tableau III : Effets indésirables post-cures -CLCC de Draa Ben Khedda-Janvier 2021- Mars 2023

Effets indésirables post-cures (%)		Tous les grades	Grade III	Grade IV
Post C1	Leucopénie	8 (40%)	0	0
	Neutropénie	6 (30%)	0	1
	Anémie	3 (15%)	0	0
	Nausées	3 (15%)	0	0
	Vomissements	7 (35%)	0	0
	Mucites	1 (5%)	0	0
Post C2	Leucopénie	9 (45%)	1	0
	Neutropénie	6 (30%)	2	0
	Neutropénie fébrile		0	1
	Anémie	2 (10%)	0	0
	Nausées	4 (20%)	0	0
	Vomissements	6 (30%)	0	0
Post C3	Mucites	1 (5%)	1	0
	Leucopénie	10 (50%)	1	0
	Neutropénie	10 (50%)	0	0
	Anémie	1 (5%)	0	0
	Nausées	6 (30%)	0	0
	vomissements	6 (30%)	0	0
Post C4	Mucites	2 (10%)	0	0
	Leucopénie	6 (30%)	0	0
	Neutropénie	7 (35%)	1	0
	Anémie	4 (20%)	0	0
	Nausées	1 (5%)	0	0
	vomissements	2(10%)	0	0

- *Sous DOC*

Toxicité non hématologique

Nausées et Vomissements

Après la 5^{ème} cure, deux patientes (10%) ont présenté des nausées et 3 patientes (15%) ont présenté des vomissements dont une (5%) était de grade III. Après la 6^{ème} cure, une patiente (5%) a présenté des vomissements.

Fatigue

Deux patientes (10%) ont présenté une fatigue en post cure 7.

Mucites

Après la 5^{ème} cure, 5 patientes (25%) ont présenté des mucites de grades non avancés et 2 patientes (10%) ont présenté un grade III et un grade IV de mucites après la 6^{ème} cure.

Syndrome-main-pied

Le syndrome main-pied est décrit chez deux patientes (10%) après la 6^{ème} cure.

Neuropathie périphérique sensitive

Une patiente (5%) a présenté une neuropathie périphérique après la 7^{ème} cure

Toxicité hématologique

Leucopénie

Une leucopénie est observée après la 5^{ème} cure chez 3 patientes (15%), dont une seule (5%) était de grade IV. Après la 7^{ème} cure, une patiente (5%) a présenté une leucopénie.

Neutropénie

Une neutropénie est survenue après la 5^{ème} cure chez 3 patientes (15%).

Neutropénie fébrile

Une neutropénie fébrile de grade IV est survenue chez 3 patientes (15%) après la 5^{ème} cure.

Anémie

Une anémie de grade I et II est observée en post cure 5 et 6 chez 6 patientes (30%), et en post cure 7 chez 2 patientes (10%) (Tableau IV).

Tableau IV : Effets indésirables post-cure DOC - CLCC de Draa Ben Khedda-Janvier 2021- Mars 2023-

Effets indésirables en (%)	postcure	Tous les grades	Grade III	Grade IV
Post-C5	Leucopénie	3(15%)	0	1
	Neutropénie	3(15%)	0	0
	Neutropénie Fébrile		0	3
	Anémie	6(30%)	0	0
	Nausées	2(10%)	0	0
	Vomissements	3(15%)	1	0
	Fatigue	3(15%)	0	0
	Mucites	5(25%)	0	0
	Syndrome main-pied	2(10%)	0	0
Post-C6	Anémie	6(30%)	0	0
	Vomissements	1(5%)	0	0
	Fatigue	4(20%)	0	0
	Mucites	2(10%)	0	2
	Syndrome main-pied	3(15%)	0	0
Post-C7	Leucopénie	1(5%)	0	0
	Neutropénie	1(5%)	0	0
	Anémie	2(10%)	0	0
	Fatigue	2(10%)	0	0
	Neuropathie périphérique	1(5%)	0	0

Gestion de toxicité

Une réduction de dose à 25% était appliquée pour une patiente (5%) lors de la 3^{ème} cure, et pour deux

autres (10%) lors de la 4^{ème} cure sous AC.

La dose a été réduite pour 8 patientes (40%) lors de la 6^{ème} et 7^{ème} cures de DOC.

Le report de cure d'une semaine était pour 7 patientes (35%) pendant les cures AC et 5 patientes (25%) pendant les cures DOC.

Une patiente a été hospitalisée après la 5^{ème} cure sous DOC.

Les facteurs de croissances Granulocyte Colony-Stimulating Factor(G-CSF) ont été prescrits pour 2 patientes (10%) pendant les cures AC (en post cure 2 et en post cure 4), et pour 5 patientes (25%) pendant les cures DOC (5 patientes en post cure 5) (Tableau V).

Tableau V : Fréquences des réductions de doses, reports de cure et hospitalisations liés à la toxicité, avec le protocole thérapeutique AC-DOC - CLCC de Draa Ben Khedda-Janvier 2021- Mars 2023-

N° de cure	Réduction de dose	Report de cure	Hospitalisation	Facteurs de croissance
C1	-	-	-	-
C2	0	0	0	1(5%)
C3	1(5%)	5(25%)	0	0
C4	2(10%)	2(10%)	0	1(5%)
4AC	3(15%)	7(35%)	0	2(10%)
C5		3(15%)	1(5%)	5(25%)
C6	5(25%)	2(10%)	0	2(10%)
C7	3(30%)	1(5%)	0	1(5%)
C8	0	1(5%)	0	0
4DOC	6(30%)	5(25%)	1(5%)	5(25%)

Discussion

Les armes thérapeutiques de chimiothérapie dans le cancer du sein en situation adjuvante, ont un large éventail d'effets indésirables affectant ainsi la qualité de vie des patientes [10].

Sous AC

Le délai moyen de survenue des vomissements dans notre étude est de 67,0 jours avec un délai médian de 42 jours correspondant ainsi aux premières cures de AC, où la fréquence de survenue des vomissements est de 65% de grade I et II (2 épisode de vomissements en moyenne) (Fig1.A).

L'étude de Phase III de la NSABP du protocole B-15 de non infériorité du protocole AC vs CMF (Cyclophosphamide-Méthotrexate-Fluorouracyle) en adjuvant pour le cancer du sein qui porte sur 2 194 patientes âgées de 59 ans ou moins, était positive dans son objectif principal (Bénéfice en Survie globale SG,

P= 0,5 et survie sans maladie SSM, P=0,8) et avait pour principal EI les vomissements (76%). Nos résultats concordent avec ces données [12].

Une revue de la littérature intitulée « The National Institutes of Health Consensus Development Conference: Adjuvant Therapy for Breast » publiée en 2001, porte sur l'analyse de 12 études de phase III de chimiothérapie et de chimio-hormonale en adjuvant , relate les effets indésirables de la chimiothérapie chez les femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Pour le protocole AC, les EI non hématologiques à court terme survenus sont les nausées, d'une fréquence qui varie entre 51% à 95% avec une intensité faible à modérée ; les mucites, d'une fréquence variant entre 6% à 20% avec une intensité faible à modérée [10].

Dans notre étude, Les nausées, étaient parmi les EI non hématologiques majeurs avec une fréquence élevée de 45% (1,75 épisodes de nausées en moyenne) de grade I et II avec un délai moyen de survenue de 81,9 jours et un délai médian de 63 jours, correspondant ainsi à la 3^{ème} et 4^{ème} cure d'AC (Fig1.B).

Pour les mucites, La moyenne de survenue était de 0,2 ± 0,69 avec une fréquence de 10% dont un cas (5%) était de grade III (Fig1.C).

Pour la toxicité hématologique, la neutropénie est le principal effet secondaire de la chimiothérapie à base d'AC (70% des patientes dont 3 était de Grade III) ; le délai moyen de survenue de la neutropénie dans notre série est de 68 ,25 jours (3^{ème} cure) avec un délai médian de 63,0jours (3^{ème} cure). Plusieurs épisodes de neutropénie (0 à 4 épisodes) sont survenus pour les

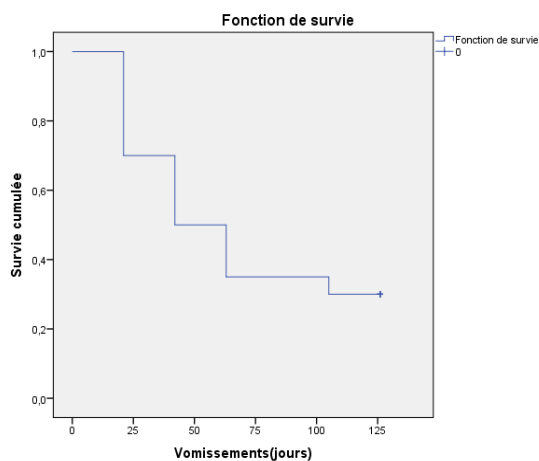
mêmes patientes durant les 4AC, avec une moyenne de survenue de 1,45 +/-1,43 épisodes, remettant ainsi l'hypothèse qu'une patiente qui présente un épisode de neutropénie pour une fois est susceptible de le développer pour la seconde fois comparée à une patiente qui n'a jamais fait d'épisode de neutropénie (Fig 2.A).

L'essai de phase III du CALGB 40101 (Alliance) de non infériorité des Taxanes en monothérapie par rapport à l'AC en adjuvant qui a porté sur 1 142 patientes dont la tranche d'âge était ≥ 50 ans, retrouve 8% de neutropénie de grade III et 18% de grade VI avec une fréquence de neutropénie fébrile de 6,0 % [13]. Dans notre étude on retrouve 15% de neutropénie grade III , 5% de grade VI et 5% de neutropénie fébrile sous AC [13]. Ainsi une prophylaxie par les facteurs de croissance G-CSF est recommandée par la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) [14].

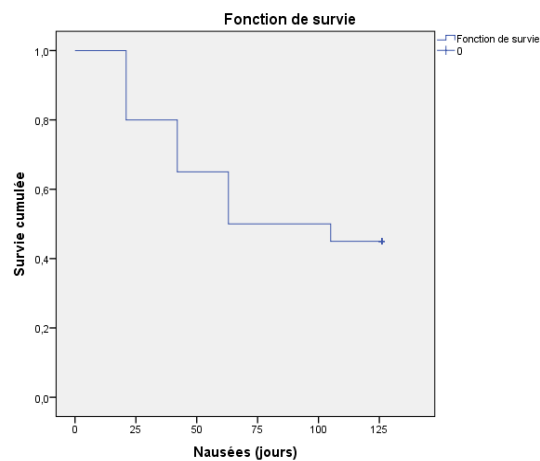
La leucopénie est observée dès la première cure d'AC avec une moyenne de survenue durant les 4 cure m=1,65 +/- 1,53 épisodes. Parmi les 70% des patientes ayant fait une leucopénie de différents grades, une patiente (5%) était de grade III. Le délai moyen de survenue de la leucopénie dans notre série est de 64 ,05 jours (3^{ème} cure) avec un délai médian de 42,0 jours (2^{ème} cure). (Tableau III et VI) (Fig2.C)

Ces résultats semblent proches en termes de toxicité élevée comparés aux résultats de l'étude du groupe allemand de phase III GEPARDOU portant sur 913 patientes d'un âge allant de 24 ans à 74 ans, atteintes d'un cancer du sein traitées par le protocole AC-DOC en adjuvant, où la leucopénie était marquée chez 50% des patientes de différentes tranches d'âge [15].

Figure 1 : Courbes de survie des effets indésirables non hématologiques- CLCC de Draa Ben Khedda-Janvier-2021- Mars 2023-



A



B

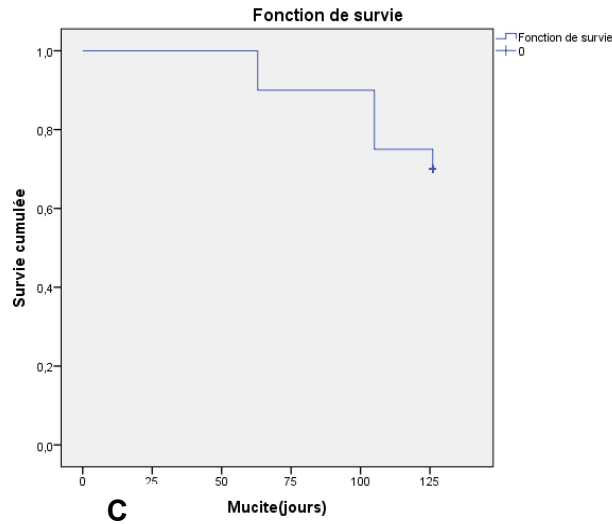


Figure 2 : Courbes de survie des effets indésirables hématologiques- CLCC de Draa Ben Khedda-Janvier 2021- Mars 2023-

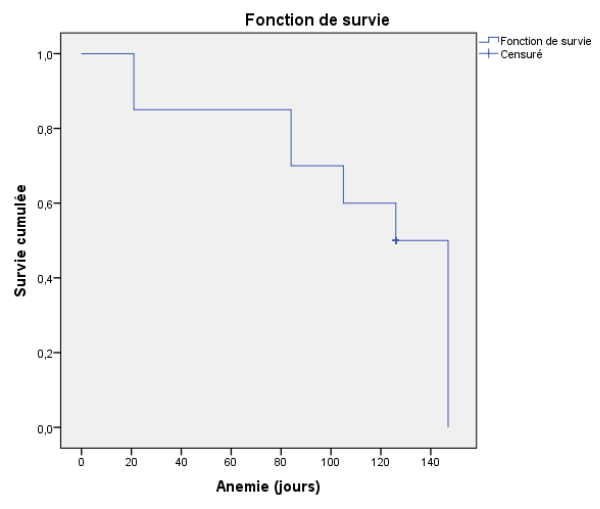
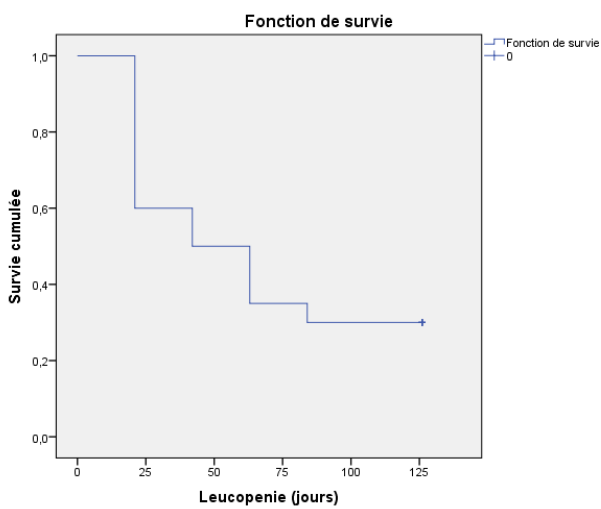
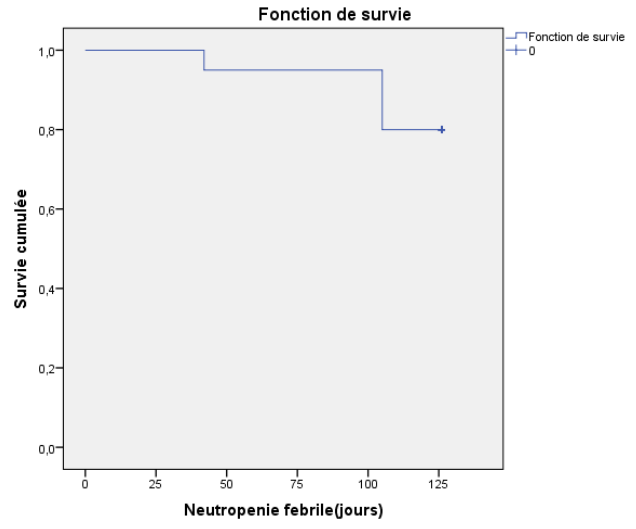
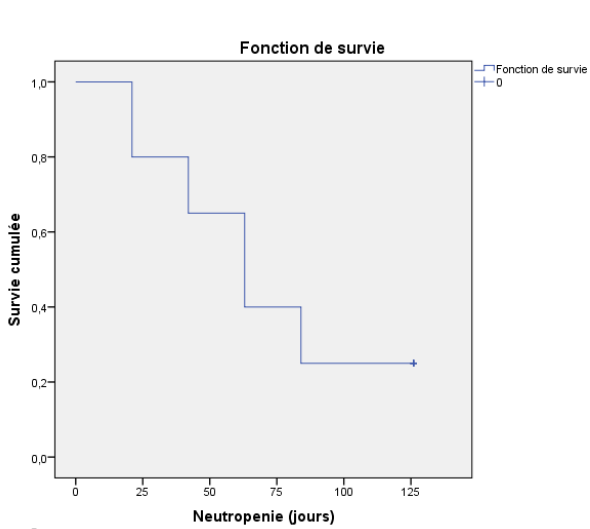


Tableau VI : Les effets indésirables du protocole AC-DOC - CLCC de Draa Ben Khedda-Janvier 2021- Mars 2023-

	AC						DOC					
	Tout grade	Grade III et IV	M ^{ylene}	±	M ^{diane}	p75	Tout grade	Grade III et IV	M ^{ylene}	±	M ^{diane}	p75
Leucopénie	14 (70%)	1(5%)	1,65	1,531	1	3	4(20%)	1(5%)	0,2	0,41	0	0
Neutropénie	14(70%)	3(15%)	1,45	1,432	1	2,75	3(15%)	1(5%)	0,2	0,523	0	0
Neutropénie Fébrile	-	1(5%)	0,05	0,224	0	0	-	3(15%)	0,15	0,366	0	0
Anémie	6(30%)		0,5	1	0	1	10(50%)		0,75	0,851	0,5	1,75
Nausées Vomissements	15(75%)	-	-	-	-	-	6(30%)	1(5%)	-			
Nausées	9(45%)	-	0,7	0,865	0	1,75	-	-	0,1	0,308	0	0
Vomissements	13(65%)	-	1,05	0,945	1	2	-	-	0,2	0,41	0	0
Mucites	2(10%)	1(5%)	0,2	0,696	0	0	6(30%)	2(10%)	0,35	0,587	0	1
Fatigue	-	-	-	-	-	-	9(45%)	-	0,45	0,51	0	1
Syndrome-Main-Pied	-	-	-	-	-	-	3(15%)	-	0,25	0,639	0	0
Neuropathie Périphérique sensitive	-	-	-	-	-	-	1(5%)	-	0,05	0,224		0

Sous DOC

La toxicité non hématologique la plus fréquente selon nos résultats est la fatigue (45%) , ce qui rejoint les résultats de l'étude allemande de phase III GEPARUO où la fatigue était parmi les effets indésirables les plus fréquents sous DOC [15]. La fatigue augmente au fur et à mesure des cures, avec 15% des cas après la 5^{ème} cure et 20% après la 6^{ème} cure. Elle est multifactorielle et peut être secondaire soit aux effets indésirables du traitement ou d'une origine psychogène (**Tableau IV**).

L'étude de phase II portant sur l'activité et les effets indésirables du DOC retrouve 42,7 % de mucites de grade I et II [16]. Dans notre série d'étude, la probabilité de survenue de mucites est de 70% dans les 126 jours (correspondant à la 6^{ème} cure) avec une fréquence de survenue de 35%, considérée ainsi parmi les EI majeurs sous DOC comme démontré dans l'étude suscitée.

Les mucites de grade III sont de 10% selon nos résultats, contrairement aux essais de phase II qui n'ont répertorié aucun cas de grade III et IV (**Fig1.C**).

La fréquence de survenue des nausées et vomissements avec le DOC selon nos résultats était modérée (30%), cela confirme la classification du DOC parmi les agents chimio-

thérapeutiques de faible pouvoir émettant (10-30%)[17]. La fréquence des vomissements grade III était de (5%) ce qui est en accord avec les résultats obtenus dans l'étude GEPARUO (4%)[15].

L'une des toxicités associées à l'utilisation du DOC est la toxicité cutanée représentée par le syndrome main-pied qui est survenu dans les premières cures sous DOC (C5, C6) avec une fréquence de 15% sans cas de grade III et IV chez nos patientes (**Tableau IV**).

L'étude prospective menée par Zimmerman et al, portant sur l'évaluation des réactions cutanées survenues durant les trois premières cures chez les 12 premières patientes incluses dans l'essai de phase I de chimiothérapie sous DOC , a rapporté l'apparition du syndrome main-pied chez 58 % des patientes [18]. Par la suite, des analyses de pharmacocinétiques ont été réalisées afin d'établir une corrélation entre les concentrations plasmatiques du DOC et l'apparition de ces réactions cutanées. Cependant, les résultats n'ont montré aucune corrélation ; ce qui laisse supposer que ces réactions cutanées sont soit idiosyncrasique, soit plus probablement liés à la concentration tissulaire via le flux sanguin local ou la sudation.

Quand à la toxicité sensorielle, représentée par la neuropathie périphérique sensitive, nos résultats ont montré une survenue chez 5% des patientes au cours de la 7^{ème} cure de DOC (**Tableau IV**).

L'étude menée par New et al Sur 186 patientes recevant le DOC dans le cadre du protocole de phase I et II qui a pour objectif de décrire la neuropathie périphérique par une série d'examen neurologiques sur ces patientes, a rapporté 11% de neuropathies périphériques avec le DOC. La neuropathie clinique apparaît dès l'administration d'une dose cumulée de 50mg/m², des troubles électro-physiologiques ont été observés à des doses cumulées de 400 mg/m² ou plus. Les symptômes et les signes de neuropathie ont généralement commencé à s'améliorer dans les 8 semaines après l'arrêt du DOC [19].

La toxicité hématologique en particulier la neutropénie, était le principal effet indésirable limitant de dose depuis les premiers essais sur le DOC (91,5%) [18]. Cependant, sa fréquence selon nos résultats ne dépasse pas 15%.

Par ailleurs, la neutropénie fébrile de grade IV est survenue chez 15% des patientes avec un délai

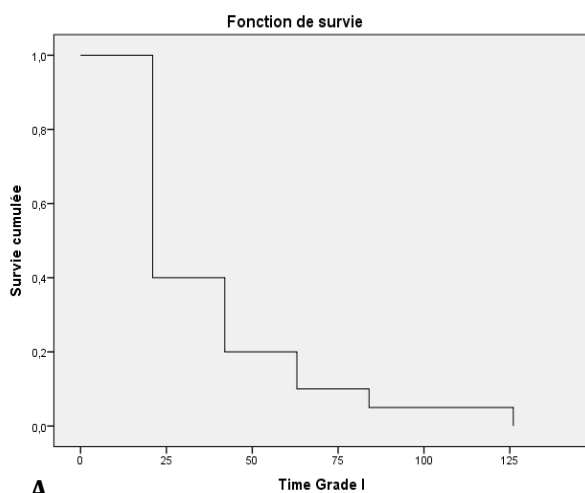
moyen de survenue de 118 jours (correspondant à la 5^{ème} cure) et une probabilité de survenue à 80% (**fig2.B**).

Ce taux est élevé comparé aux résultats de l'étude Allemande GEPARDUO suscitée où sa fréquence était inférieure à 5% [15].

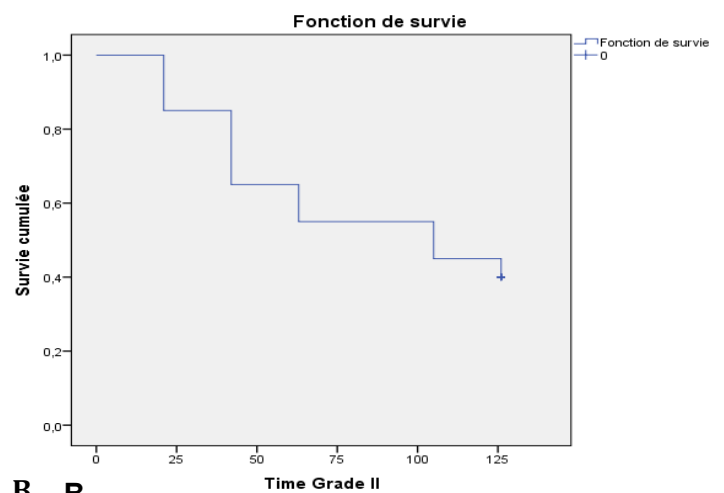
Une étude de phase II menée en Corée du sud sur l'incidence de la neutropénie fébrile chez 116 femmes d'un âge allant de 27 ans à 70 ans, atteintes d'un cancer du sein recevant le protocole AC- DOC en adjuvant, a montré une fréquence élevée (41.7%) de la neutropénie fébrile chimio-induite, particulièrement durant la 1^{ère} cure de DOC, ce qui est en accord avec nos résultats [20] (**Tableau IV**).

Durant le traitement par le protocole 4AC-4DOC, l'estimation de développer un EI de grade avancé (III ou IV) était entre 111 jours et 120 jours correspondant à la 1^{ère} et la 2^{ème} cure de DOC, tandis que la toxicité modérée (grade I et II) était développée entre 37 jours et 85 jours correspondant à la 2^{ème} et la 4^{ème} cure sous AC, ce qui justifie la réduction de dose chez 30% des patientes pendant les cures sous DOC (**Figure 3**) (**Tableau V**).

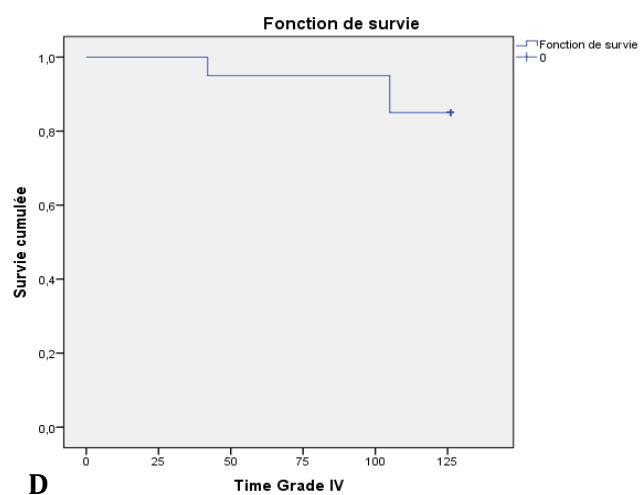
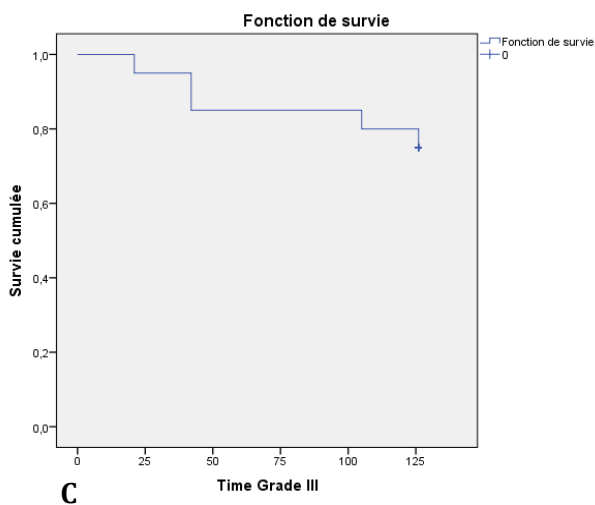
Figure 3 : Courbes de survie des grades du CTCAE de toxicité du Protocole 4AC-4T - CLCC de Draa Ben Khedda -Janvier 2021- Mars 2023-



A



B B



Limite de l'étude

La taille de l'échantillon : la taille de l'échantillon influe sur la précision des estimations statistiques; avec un petit échantillon, il peut être difficile de réaliser des analyses statistiques avancées ou d'explorer des relations complexes entre les variables.

Perte de suivi en post 8^{ème} cure : le rendez-vous après la 8^{ème} cure se fait après 3 mois, ce qui limite la collecte d'informations sur les effets indésirables de la dernière cure.

Fiabilité des résultats : les dossiers médicaux des patients peuvent fournir des informations précieuses pour la recherche scientifique, mais ils présentent également des limites en termes de fiabilité des résultats en raison d'écritures illisibles et des omissions ce qui résulte un manque affectant la validité des résultats obtenus à partir de ces données.

Des études ultérieures avec des échantillons plus importants sont nécessaires pour confirmer les résultats et en tirer des conclusions solides.

Conclusion :

Des fréquences plus ou moins élevées d'EI hématologiques et non hématologiques sont rapportées chez les jeunes femmes traitées par le protocole 4AC-4DOC en adjuvant pour cancer du

sein. La survenue des EI représente un problème dans la prise en charge des cancers.

En effet, ils sont responsables de détérioration du pronostic de la maladie et de la non adhérence des patientes au traitement. Il est donc nécessaire de savoir prévenir, anticiper et traiter ces événements afin d'améliorer la qualité de vie des patientes.

Bibliographie

1. *The Global cancer observatory*. 2020.
2. Smaili, F., et al., *Epidemiology of breast cancer in women based on diagnosis data from oncologists and senologists in Algeria*. Cancer Treatment and Research Communications, 2020. **25**: p. 100220.
3. Thomas, A., et al., *Incidence and Survival Among Young Women With Stage I-III Breast Cancer: SEER 2000-2015*. JNCI Cancer Spectrum, 2019. **3**(3).
4. Cserni, G., et al., *The new TNM-based staging of breast cancer*. Virchows Archiv, 2018. **472**(5): p. 697-703.
5. Cheang, M.C., et al., *Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(10): p. 736-50.
6. Curigliano, G., et al., *De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St.*

- Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017*. *Annals of Oncology*, 2017. **28**(8): p. 1700-1712.
7. Qiu, J., et al., *Adjuvant Chemotherapy Guidance in Young Breast Cancer Patients With Luminal Subtypes and Stage pT1N0*. *Journal of Surgical Research*, 2019. **240**: p. 165-174.
 8. Willson, M.L., et al., *Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019.
 9. Zaheed, M., et al., *Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(2).
 10. Partridge, A.H., H.J. Burstein, and E.P. Winer, *Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer*. *JNCI monographs*, 2001. **2001**(30): p. 135-142.
 11. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, in *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, U.S.D.O.H.A.H. SERVICES, Editor. 2017.
 12. Fisher, B., et al., *Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15*. *Journal of Clinical Oncology*, 1990. **8**(9): p. 1483-1496.
 13. Shulman, L.N., et al., *Comparison of Doxorubicin and Cyclophosphamide Versus Single-Agent Paclitaxel As Adjuvant Therapy for Breast Cancer in Women With 0 to 3 Positive Axillary Nodes: CALGB 40101 (Alliance)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. **32**(22): p. 2311-2317.
 14. Smith, T.J., K. Bohlke, and J.O. Armitage, *Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*. *Journal of Oncology Practice*, 2015. **11**(6): p. 511-513.
 15. von Minckwitz, G., et al., *Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group*. *Journal of clinical oncology*, 2005. **23**(12): p. 2676-2685.
 16. Cortes, J.E. and R. Pazdur, *Docetaxel*. *Journal of Clinical Oncology*, 1995. **13**(10): p. 2643-2655.
 17. Hesketh, P.J., et al., *Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy*. *Journal of Clinical Oncology*, 1997. **15**(1): p. 103-109.
 18. Zimmerman, G.C., et al., *Acute cutaneous reactions to docetaxel, a new chemotherapeutic agent*. *Archives of dermatology*, 1995. **131**(2): p. 202-206.
 19. New, P.Z., et al., *Peripheral neuropathy secondary to docetaxel (Taxotere)*. *Neurology*, 1996. **46**(1): p. 108-111.
 20. Kim, C.G., et al., *Incidence of febrile neutropenia in Korean female breast cancer patients receiving preoperative or postoperative doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel chemotherapy*. *Journal of breast cancer*, 2016. **19**(1): p. 76-82.