

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 49/14

CANCER DU SEIN ET GROSSESSE (A propos de 9 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/04/2014

PAR

Mr. RACHID LACHKAR

Né le 11/12/1987 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du sein-Grossesse-Diagnostic-Traitement

JURY

M. MELHOUF MY ABDEILAH	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie-obstétrique	
M. BANANI ABDELAZIZ	RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie-obstétrique	
Mme. ERRARHAY SANAA	CORAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gynécologie-obstétrique	
Mme. BOUCHIKHI CHEHRAZAD	} JUGES
Professeur de Gynécologie-obstétrique	
M. HASSOUNI KHALID.....	
Professeur de de radiothérapie	
Mme. CHBANI LAILA	
Professeur agrégé d'anatomie-pathologique	

PLAN

PLAN	1
INTRODUCTION	9
RAPPELS	12
I- Rappels embryologiques	13
II- Rappels anatomiques	14
1- Situation	14
2- Forme et dimensions	15
3- Poids et consistance	15
4- Rapports et moyens de fixité	16
5- Configuration externe	16
6- Configuration interne :	17
7- Vascularisation et innervation	20
III-Modifications physiologiques du sein au cours de la grossesse :	25
IV-Cancérogenèse :	28
V-Interactions : grossesse-allaitement-cancer du sein	33
MATERIELS ET METHODES	44
RESULTATS	67
DISCUSSION	79
I- Epidémiologie	80
II-Facteurs de risque	84
III-Diagnostic :	86
1-Clinique :	86

2-Radiologique : -----	88
2-1- Mammographie -----	88
2-2- Echographie :-----	89
2-3 IRM: -----	90
3-Cytoponction/Biopsie : -----	91
3-1- Cytoponction :-----	91
3-2- Microbiopsie:-----	91
3-3- Biopsie exérèse: -----	93
IV-Particularités cliniques et histologiques du cancer du sein au cours de la grossesse : -----	94
1-Délai de diagnostic : -----	94
2-Age de la patiente : -----	95
3- Terme de la grossesse au moment du diagnostic -----	96
4-Taille de la tumeur : -----	96
5-Poussée évolutive : -----	97
6-Type histologique et grade SBR : -----	98
7-Récepteurs hormonaux :-----	99
8-Risque génétique :-----	101
9-Surexpression de Cerb-b2: -----	101
10- Envahissement ganglionnaire : -----	104
11- Métastases : -----	105
V-Bilan d'extension : -----	106
VI-Traitement : -----	109

1-But :	109
2-Les moyens :	110
2-1-PEC obstétricale :	110
2-1-1 :L'interruption thérapeutique de grossesse :	110
2-1-2 : le déclenchement de l'accouchement :	111
2-2-Traitement du cancer :	111
2-2-1- Chirurgie :	111
2-2-2 : Radiothérapie :	115
2-2-3- Chimiothérapie :	118
2-2-4 : Hormonothérapie :	128
2-2-5- Traitement par Herceptin:	130
3-Les indications :	130
3-1- Contexte thérapeutique :	131
3-2- Cancer déjà évolué :	131
4-PEC psychologique de la mère:	132
5-PEC thérapeutique générale :	133
VII-PRONOSTIC :	138
III-GROSSESSE APRES CANCER DU SEIN :	144
IX-PREVENTION-DEPISTAGE	158
CONCLUSION	160
RESUME	163
BIBLIOGRAPHIE	169

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-FU	: 5 fluoro-uracile.
ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire.
ATCD	: Antécédents.
BRCA1	: Le gène Breast Cancer 1.
BRCA2	: Le gène Breast Cancer 2.
CA 15-3	: Cancer Antigen 15-3.
CA	: Curage Axillaire.
CCI	: Carcinome Canalaire Infiltrant.
cm	: Centimètre.
CSAG	: Cancers du Sein Associés à la Grossesse.
EGF	: Epidermal Growth Factor.
FAC	: 5-FU + Adriamycine + Cyclophosphamide.
FCS	: Fausse Couche Spontanée.
FEC	: 5-FU + Epirubicine + Cyclophosphamide.
Fig.	: Figure.
FNA	: Fine-Needle Aspiration.
Gy	: Grays.

HCG	: Human Chorionic Gonadotropin.
Her2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.
HLA	: Human Leucocytes Antigens.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
ITG	: Interruption Volontaire de Grossesse.
M2	: Mètre carré.
mBq	: MilliBecquerel.
mCi	: MilliCurie
MEC	: Matrice Extracellulaire.
mg	: Milligramme.
mGy	: MilliGrays.
mm	: Millimetre
MUC1 /PEM	: Polymorphic Epithelial Mucin.
Mx	: Métastases à distance non déterminée.
N-	: Pas d'envahissement ganglionnaire.
N+	: Présence d'envahissement ganglionnaire.
ND	: Non Disponible.
NEU	: Neuroglioblastome (le gène HER2 est un homologue du gène NEU).

Pev	: Poussée Evolutive.
pH	: Potentiel Hydrogène.
QSE	: Quadrant Supéro-Externe.
QSI	: Quadrant supéro-interne.
RCF	: Rythme Cardiaque Foetal.
RCIU	: Retard de Croissance Intra-Utérin.
rd	: Rad (1 Gy= 100 rd).
RE-	: Récepteur à l'Estradiol négatif.
RE	: Récepteur à l'Estradiol.
RE+	: Récepteur à l'Estradiol positif.
RH	: Récepteurs hormonaux.
RP-	: Récepteur à la Progestérone négatif.
RP	: Récepteur à la Progestérone.
RP+	: Récepteur à la Progestérone positif.
RR	: Risque Relatif.
SA	: Semaines d'Aménorrhée.
SBR	: Grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson.
SCI	: Stem Cells 1.
SC2	: Stem Cells 2.

SNC : Système Nerveux Central.

TAC : Docétaxel (Taxotère) + Doxorubicine + Cyclophosphamide.

TNM : Tumor–Node–Metastasis.

UTDL : Unité terminale ducto–lobulaire.

VB : Voie Basse.

INTRODUCTION

Le cancer du sein se situe au premier rang de tous les cancers et constitue la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Il présente donc un problème de santé publique majeur, à la fois dans les pays développés où il présente le premier cancer féminin, et dans les pays en voie de développement où son incidence ne cesse d'augmenter.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), plus d'un million de nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués dans le monde et plus de 400000 femmes en meurent chaque année [14].

Son incidence a largement augmenté chez les femmes jeunes en âge de procréer les exposants au risque de cancer du sein et grossesse.

L'association du cancer du sein et d'une grossesse est un événement rare, défini par la survenue d'un cancer du sein pendant la grossesse ou durant l'année suivant l'accouchement [15, 16, 17,18].

A cette définition classique, la plupart des équipes associent les cancers qui sont diagnostiqués après un avortement ou une grossesse arrêtée.

On recense un cancer du sein pour 2000 à 3000 grossesses environ, 0,2 à 3,8% des cancers du sein s'associent avec une grossesse ou une période d'allaitement [19, 20, 21, 22]. Cette association représente 10% des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans et 3% chez les femmes de moins de 35 ans.

Pendant cette période, porteuse de vie et de joie à venir, le sein en pleine acquisition de maturité nécessaire à son rôle nourricier, peut devenir brusquement une menace de mort ; Il en résulte une situation intolérable pour tous où les intérêts de la mère et de l'enfant entrent en opposition.

Cette association est fortuite et pose plusieurs problèmes :

- D'abord, diagnostiques où les modifications physiologiques du sein pendant la grossesse retardent la mise en évidence des signes d'appel d'un cancer du sein.
- Ensuite, thérapeutiques où la conduite doit tenir compte des contre-indications à la chimiothérapie, à la radiothérapie et des conséquences sur l'évolution de la grossesse.
- Et enfin, pronostique où l'évolution du cancer semble en rapport avec l'âge du diagnostic et le statut hormonal.

Les enjeux médicaux et affectifs sont donc majeurs ; il faut rapidement soigner les femmes dont le pronostic vital est en jeu sans nuire à leurs enfants.

Dans ce travail, nous tenterons d'éclaircir les liens qui unissent grossesse et cancer du sein à travers neuf cas enregistrés au sein du service de Gynécologie-Obstétrique I au CHU Hassan II de Fès. Nous allons essayer également d'établir une conduite à tenir vis-à-vis de la grossesse et vis-à-vis du diagnostic et de la thérapeutique de la tumeur cancéreuse ; basée sur les études les plus récentes, et surtout d'apprécier à la fois le pronostic maternel et fœtal.

RAPPELS

I- Rappels embryologiques [1]

- Les glandes mammaires sont des glandes apocrines modifiées d'origine ectodermique qui se développent de chaque côté du corps, le long des crêtes mammaires vers la quatrième semaine de la gestation.

L'organogenèse peut comporter quelques anomalies :

- Anomalies de nombre

- a. Par défaut : L'absence de mamelle est dite *amastie* ou *amazie*.

L'amastie bilatérale est exceptionnelle seulement quelques cas d'amastie unilatérale ont été décrites.

- b. Par excès : L'augmentation numérique du nombre de mamelle est dite *polymastie*.

La majorité des mamelles surnuméraires est située dans l'aisselle, l'aîne ou la face interne de la cuisse. On les considère comme résultant de la persistance du segment de la crête mammaire.

Ils sont difficilement reconnaissables cliniquement car ils s'accompagnent souvent d'une absence de mamelon ou d'aréole, et peuvent sécréter du lait pendant la période de lactation.

- Anomalies de morphologie :

L'absence de mamelon : *athelie*, est assez fréquente ; Les canaux galactophoriques viennent alors s'ouvrir dans une invagination.

Les mamelons surnuméraires réalisent des *polythélies*.

- Anomalies de volume :

Par excès elle est appelée *macromastie* et par défaut elle est dite *micromastie*.

II- Rappels anatomiques [2]

Les seins sont des organes glanduleux pairs destinés à sécréter un lait adapté à la nutrition des nouveau-nés, établissant des contacts intimes entre la mère et l'enfant.

En dehors de cette fonction principale, les seins ont chez la femme un rôle plastique très important (esthétique) mais encore un rôle érogène à cause de sa riche innervation.

1- Situation

Au nombre de deux, les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax de chaque côté du sternum, en avant des muscles pectoraux et en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte. Cette situation varie en fonction de la forme et du type thoracique.

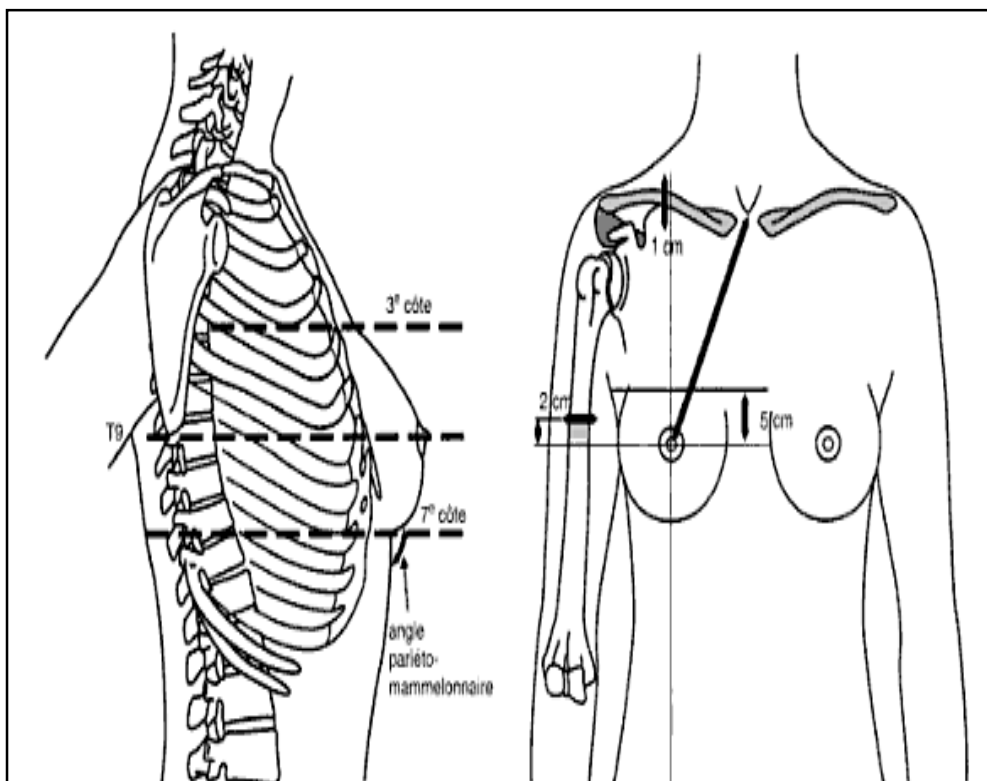


Figure 1 : Topographie et anatomie externe du sein [3]

2- Forme et dimensions

La forme générale du sein féminin est variable, le plus souvent conique arrondie. Insignifiants avant la puberté, les seins présentent chez la jeune fille une forme semi ovoïde.

A l'âge adulte les seins acquièrent leur maturité, où leur forme est grossièrement hémisphérique à conique. Sous l'influence de son propre poids (dans la station debout) le sein tend à tomber légèrement.

Avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins ont tendance à la ptose et ils deviennent plus flasques (plus ou moins pendants). Chez l'adulte en dehors de la grossesse, les seins mesurent en moyenne 10 à 11cm de hauteur sur 12 à 13cm de largeur.

Sous l'influence de la grossesse, les seins augmentent de volume peu de temps après la nidation mais le gonflement des seins s'arrête souvent vers le 4ème ou le 5ème mois, pour reprendre à la fin de la gestation.

Durant l'allaitement, les seins peuvent doubler ou même tripler de volume. Alors qu'à la ménopause le volume de la glande se réduit progressivement.

3- Poids et consistance

Chez la jeune fille, il peut atteindre 150 à 200g. Alors que chez la nourrice ; il est de 400 à 500g et pouvant atteindre 800 à 900g.

Chez la jeune fille et nulligeste, les seins sont fermes et élastiques.

Sous l'influence des gestations et de l'âge, les seins deviennent mous et flasques.

4- Rapports et moyens de fixité

- Rapports : les seins sont en rapport en avant avec le plan cutané et en arrière avec le plan musculo-fascial et thoracique.
- Moyens de fixités : le sein est fixé par :
 - a. Les ligaments suspenseurs : la glande mammaire est encapsulée par les fascias pré et rétro mammaires solidarisés par de nombreux septa qui pénètrent et cloisonnent la glande. Les septa fibreux plus développés dans la partie supérieure et postérieure de la glande constituent les ligaments suspenseurs du sein (ligaments de Cooper).
 - b. La peau : Elle présente des connexions avec le fascia pré mammaire qui la doublent. Cette solidarité est si étroite que les mouvements de la peau et de la glande sont inséparables.

5- Configuration externe

Le revêtement cutané du sein n'est pas homogène, on en décrit trois zones :

- La zone périphérique : elle est lisse, souple et douce au toucher.
- La zone moyenne : c'est l'aréole, elle est pigmentée, circulaire de 35 à 50mm de diamètre. La coloration varie selon la race (blanche ou noire) et cette coloration s'intensifie et s'élargit pendant la grossesse. Son aspect est rendu granuleux par de volumineuses glandes sébacées (tubercules de MORGAGNI). Les glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.
- La zone centrale : c'est le mamelon ; il occupe le centre de l'aréole, sa pigmentation est identique à celle de l'aréole. Les canaux galactophores y débouchent par des orifices (2 à 20 orifices).

6- Configuration interne :

Une coupe sagittale passant par le mamelon permet de reconnaître de la superficie vers la profondeur : l'enveloppe cutanée, le corps mammaire, la couche celluloadipeuse dite rétro mammaire.

- Enveloppe cutanée : on reconnaît les trois zones sus citées.
 - La zone périphérique : le tissu cellulo-graisseux pré mammaire occupe ce plan.
 - La zone moyenne aréolaire : la peau de l'aréole est fine et mobile, doublée du muscle aréolaire (muscle peaucier).
 - La zone centrale ou mamelon : son axe est occupé par les canaux galactophores entourés de fibres conjonctives élastiques et de fibres musculaires lisses.
- Corps mammaire ou glande mammaire :

Il est enveloppé par une mince lame de tissu conjonctif : la capsule. Il est composé de plusieurs lobes indépendants les uns des autres.

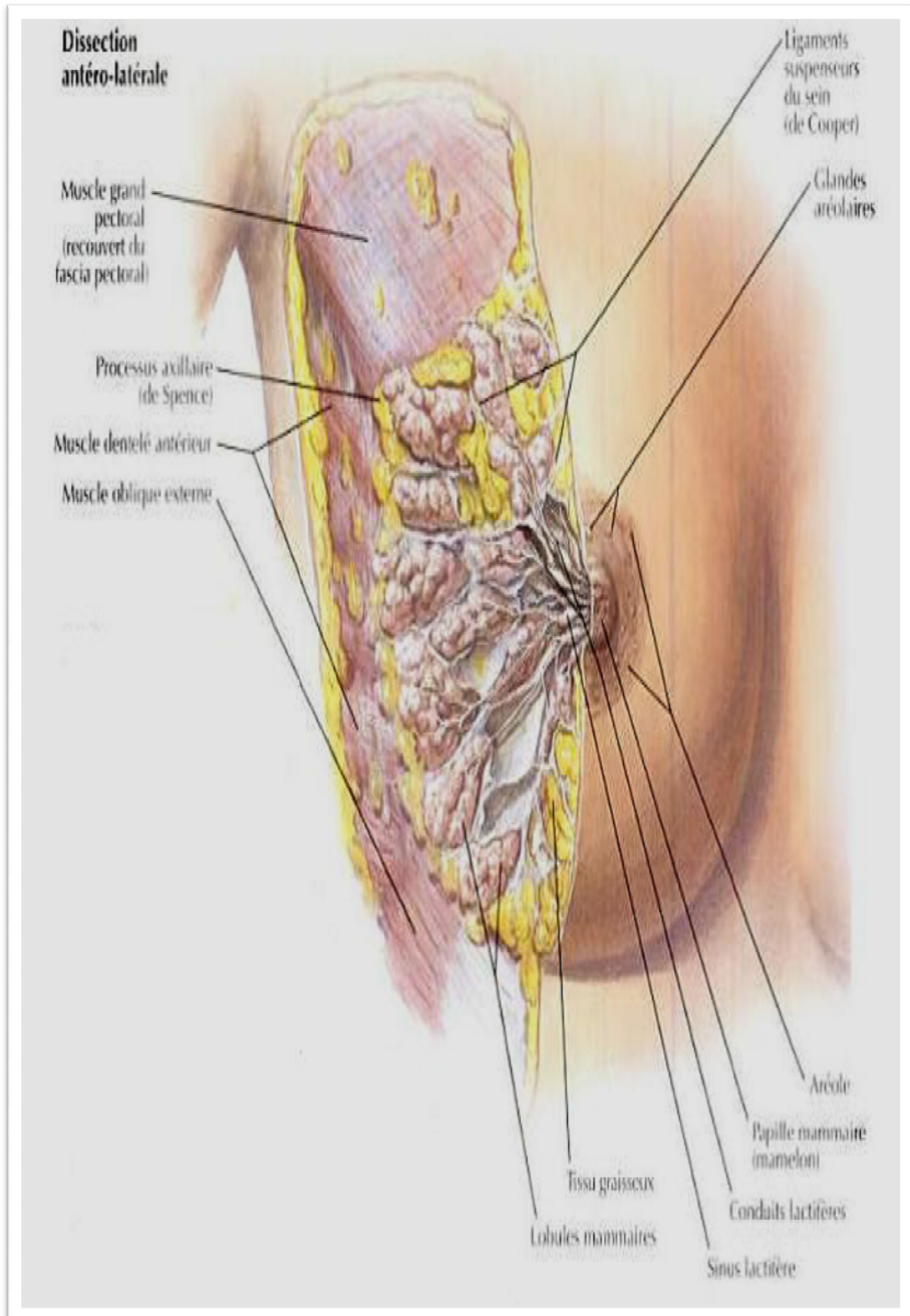
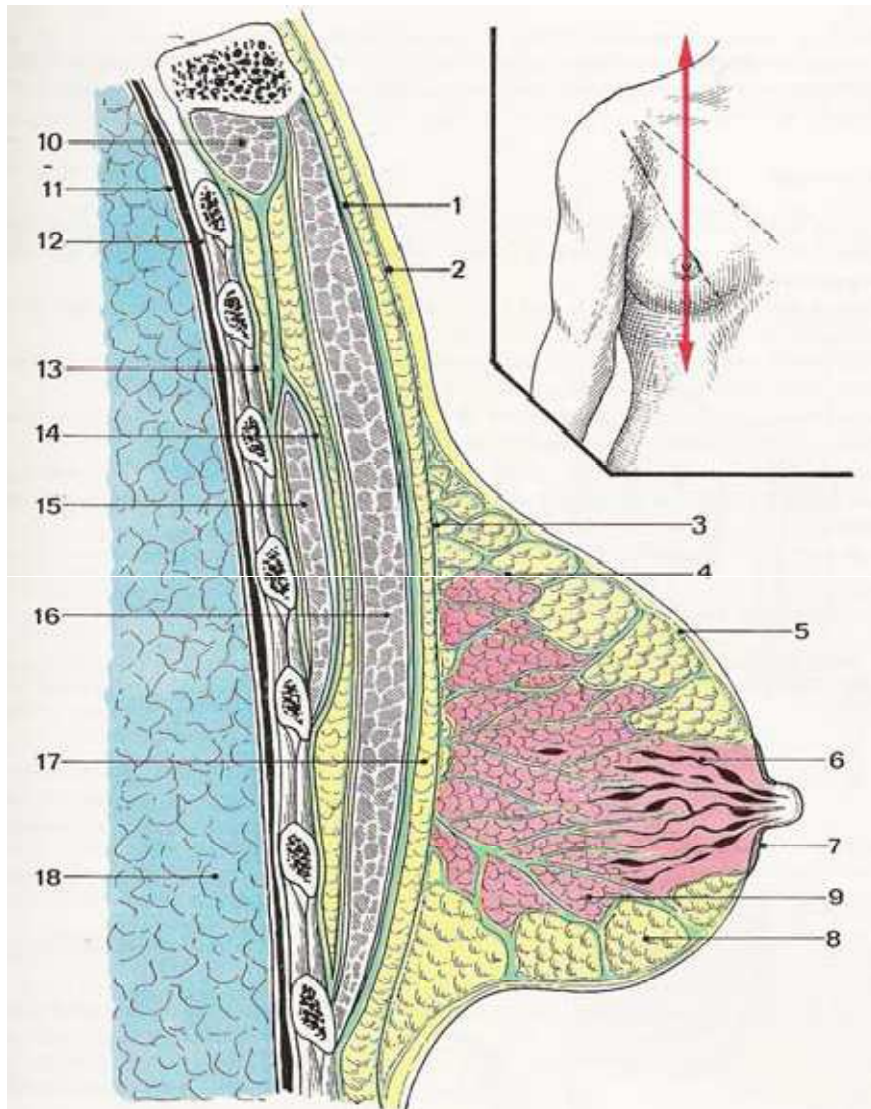


Figure 2 : Enveloppes et morphologie interne du sein [4]



- 1- Fascia pectoral
- 2- fascia superficialis thoracique (f.s.t)
- 3- Lamé rétro mammaire du f.s.t.
- 4- Ligament suspenseur du sein
- 5- Lamé pré mammaire du f.s.t.
- 6- Conduit lactifères
- 7- Aréole mammaire
- 8- Couche graisseuse pré mammaire
- 9- Lobe mammaire
- 10- muscle subclavier
- 11- Plèvre
- 12- Fascia endothoracique
- 13- Fascia thoracique profond
- 14- Fascia clavi-pectoral
- 15- Muscle petit pectoral
- 16- Muscle grand pectoral
- 17- Couche séreuse rétro mammaire
- 18- Poumon

Figure 3 : Coupe sagittale de la mamelle [2].

7- Vascularisation et innervation :

□ Vascularisation artérielle :

La partie interne de la mamelle est irriguée par les branches perforantes de la mammaire, qui traversent les six premiers espaces intercostaux.

Les parties externes et inférieures reçoivent leur sang de la mammaire externe, de la capsule inférieure de l'acromio-thoracique et de la thoracique supérieure.

L'une d'entre elle est plus importante que les autres : c'est l'artère principale externe.

La glande mammaire reçoit quelques rameaux des intercostales. La plupart des artères abordent la glande mammaire surtout par sa face superficielle. Les artères rétro glandulaires sont peu nombreuses.

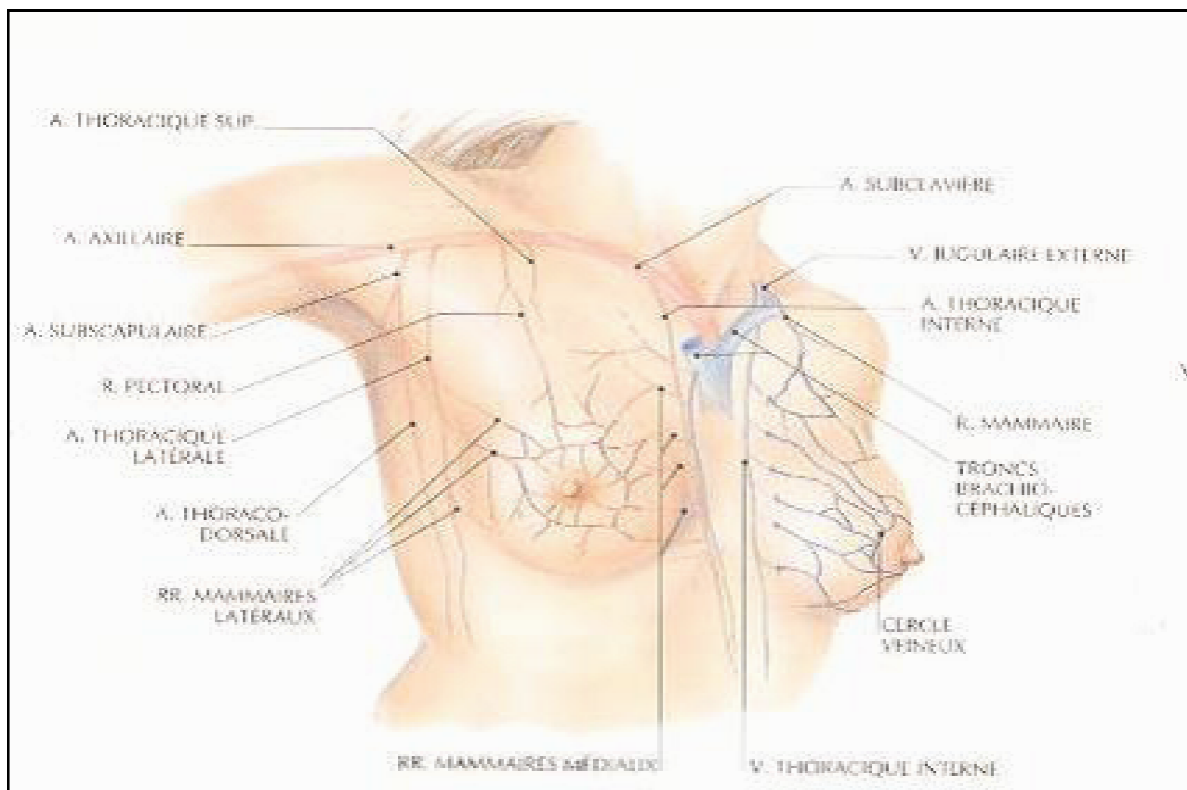


Figure 4 : Artères et veines du sein [2].

□ **Vascularisation veineuse :**

Il existe un réseau veineux superficiel surtout visible pendant la grossesse et la lactation dans lequel on reconnaît parfois autour de l'aréole un anneau anastomotique appelé cercle veineux de HALLER. Ce réseau superficiel se déverse dans les régions voisines.

Les veines profondes sont drainées vers les veines mammaires externes en dehors, la veine mammaire interne en dedans et vers les veines intercostales en arrière.

□ **Les voies lymphatiques :**

Leur importance dans la dissémination des tumeurs mammaires est bien connue.

Selon leur siège on distingue plusieurs chaînes :

- Les ganglions mammaires externes : ils siègent au dessous du bord latéral du grand pectoral, au milieu du creux axillaire suivant aussi la courbe de l'artère thoracique latérale.
- Les ganglions mammaires internes : ils suivent le trajet des vaisseaux mammaires internes au sein d'un tissu conjonctivo graisseux abondant. Ils se situent au dessus du fascia endothoracique dans les espaces intercostaux.

Les troncs lymphatiques mammaires internes se jettent à gauche dans le canal thoracique, à droite dans le canal lymphatique.

- Les lymphatiques croisés des glandes mammaires : la présence de ganglions dans le sein opposé de celui atteint par le carcinome n'est probablement

que le résultat d'un blocage par métastase des voies lymphatiques habituelles et de l'infiltration des ganglions du sein opposé par voie rétrograde.

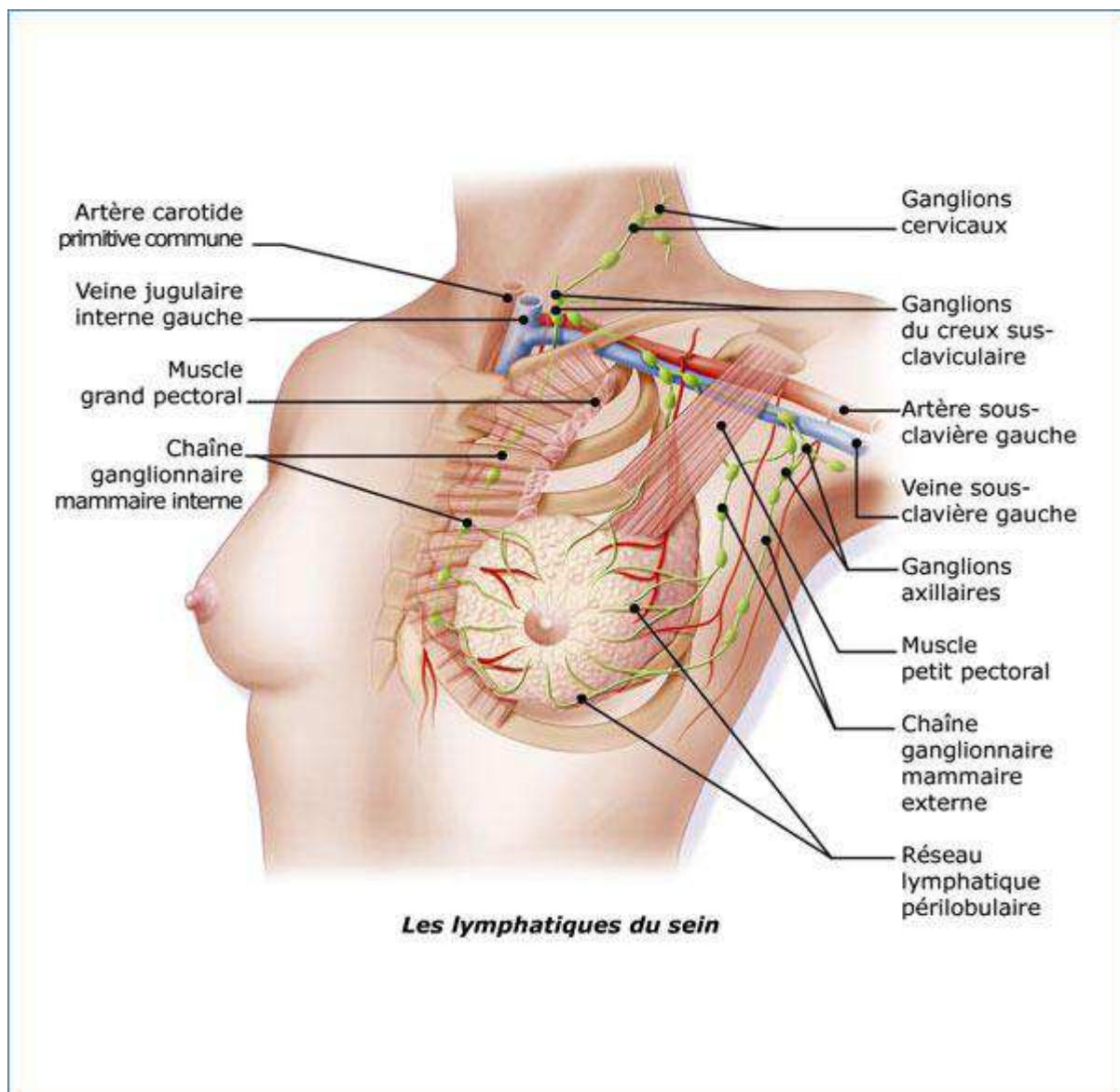
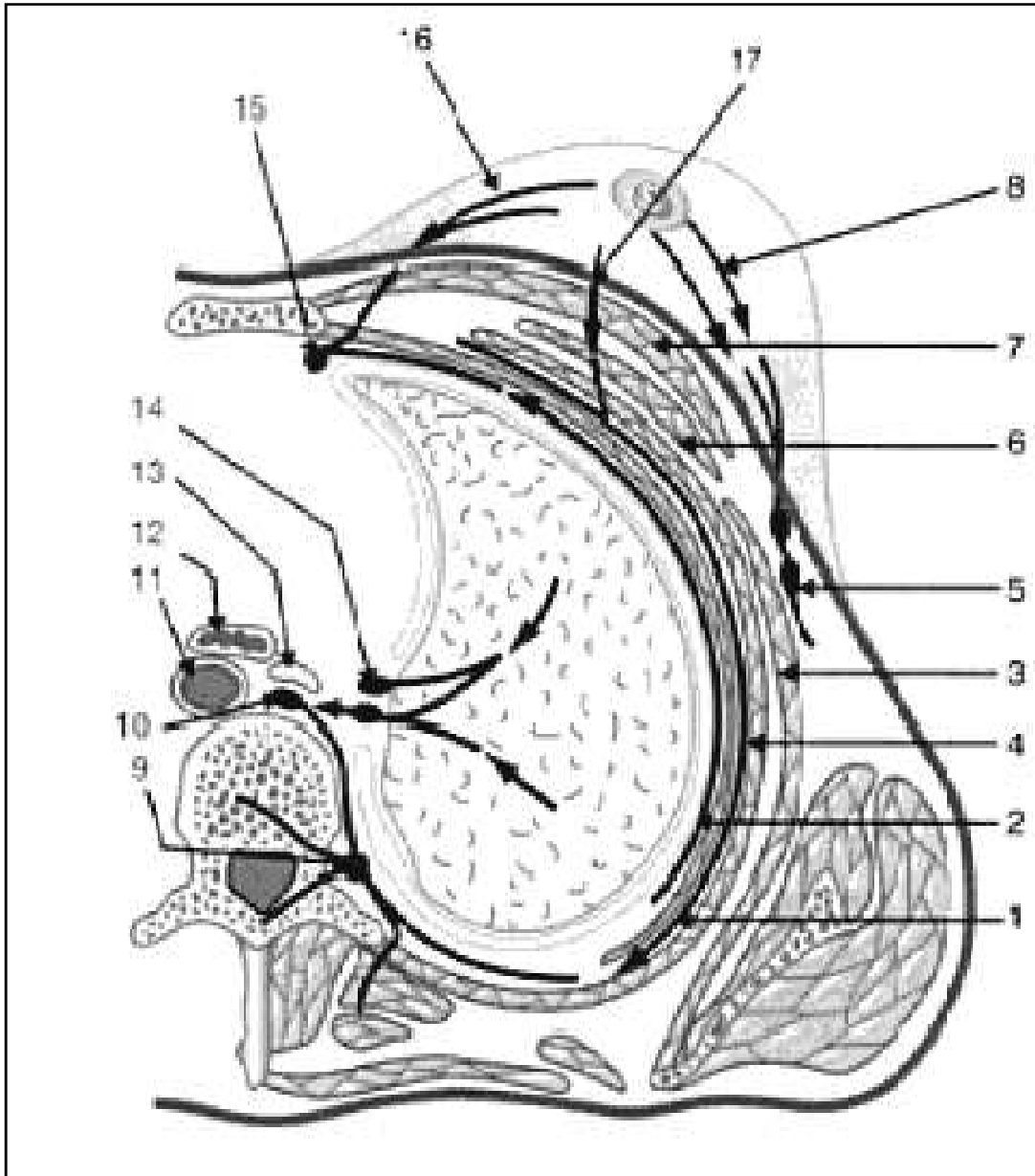


Figure 6 : Les voies lymphatiques du sein[3]



1. muscle intercostal interne. 2. conduit lymphatique intercostal interne. 3. muscle dentelé antérieur. 5. nœuds lymphatiques axillaires. 6. m.petit pectoral. 7. m.grand pectoral. 8. conduits lymphatiques axillaires. 9. nœuds lymphatiques vertébraux. 10. canal thoracique. 11. aorte. 12.œsophage. 13. veine azygos. 14. nœuds lymphatiques broncho-pulmonaires. 15. nœuds lymphatiques parasternaux. 16. conduits lymphatiques thoraciques internes. 17. conduits lymphatiques postérieurs.

Figure 7 : Les voies lymphatiques du sein[3].

□ L'innervation :

On distingue les nerfs profonds et les nerfs superficiels :

- Les nerfs profonds sont des filets sympathiques qui se rendent à la glande avec des vaisseaux.
- Les nerfs superficiels sont des filets sensitifs qui proviennent de la branche supra claviculaire du plexus cervical, des branches thoraciques du plexus brachial, des rameaux perforants des 2ème ; 3ème, 4ème, 5ème et 6ème nerfs intercostaux.

Tous ces nerfs envoient de nombreux filets à l'aréole et au mamelon qui sont de ce fait parmi les régions les plus sensibles de l'organisme.

Schéma classique de la voie de dissémination (d'après Gourin A).

Tumeur du sein → veines de retour (jugulo sous clavières) → cœur droit

→poumons → cœur gauche →organes de la grande circulation (os, vertèbres, ceinture scapulaire et pelvienne, foie, cerveau).

III-Modifications physiologiques du sein au cours de la grossesse :

La glande mammaire est le seul organe qui n'atteint pas ses limites de différenciation à l'âge adulte. Le sein d'une femme non enceinte, en âge de procréer est décrit comme étant au repos ou en phase de quiescence, cela dit il subit aussi des modifications de structure et de prolifération cellulaire, sous l'influence hormonale du cycle menstruel [5,6].

Il atteint un état complètement différencié pendant la grossesse et surtout la lactation.

Au début de la grossesse, il existe une prolifération intense des vaisseaux sanguins et lymphatiques qui s'organisent autour des alvéoles.

Parallèlement, se développent :

- Les cellules épithéliales ou lactocytes constituant les alvéoles.
- Les fibres musculaires qui se disposent autour des acini, des capillaires et des canaux galactophores.

Pendant la grossesse, la glande mammaire subit une véritable induction de différenciation tissulaire sous l'influence des taux élevés d'œstrogènes, progestérones, prolactine et hormones placentaires lui confèrent ainsi une fonction sécrétoire importante [7].

Cette activité sécrétoire du sein accompagne des modifications structurales caractérisées essentiellement par une croissance alvéolo-glandulaire, une expansion des acini et une polarisation des cellules épithéliales [8].

Le volume du sein croit (double voire triple) ainsi que le diamètre de l'aréole qui est plus foncé.

Les tubercules de Montgomery grossissent. Ils contiennent des glandes sébacées dont les sécrétions augmentent pendant la lactation (Sécrétions odorantes qui pourraient avoir un signal olfactif pour inciter les bébés à téter et qui auraient un effet lubrifiant et protecteur de l'aréole).

Dès le quatrième mois de la grossesse, la glande mammaire sous l'influence de l'hormone placentaire lactogène sont capables de fabriquer un premier lait riche en protéines(Immunoglobulines) et pauvres en lipides : colostrum. Des variations peuvent se voir d'une patiente à l'autre, surtout concernant l'extension des acini dilatés et la polarisation des cellules épithéliales avec des cellules myoépithéliales extrêmement serrées autour de la membrane basale [6].

La compréhension des modifications physiologiques du sein pendant la grossesse relève d'une grande importance afin de déterminer le terrain de survenue du cancer du sein et les effets de ces modifications sur la toxicité des produits thérapeutiques cytotoxiques. car en effet, l'état gravidique perturbe les données pharmacologiques :

- Augmentation du volume plasmatique avec augmentation de l'espace de dilution pour les drogues thérapeutiques hydrosolubles, augmentation de la protidémie....
- Le liquide amniotique fonctionnerait comme un troisième espace pharmacologique, retardant l'élimination et donc la toxicité de certaines drogues.

- Enfin les perturbations du métabolisme hépatique, l'augmentation de la clairance de la créatinine peuvent également modifier la clairance des drogues cytotoxiques.

IV-Cancérogenèse :

Durant la grossesse, le nombre de cellules épithéliales mammaires augmente massivement. Cette augmentation semble en partie due à l'expansion du contingent de cellules souches ou de cellules intermédiaires proliférantes. Cette prolifération de cellules épithéliales s'accompagne d'une augmentation de l'angiogenèse et d'une augmentation du contingent de cellules stromales (néoangiogenèse, . . .), ainsi que de changements de la matrice extracellulaire. Une immunotolérance maternelle par le biais de l'expression d'HLA-G, qui pourrait soustraire les cellules tumorales à la veille immunitaire, a été suspectée [67].

➤ **Expansion des cellules souches**

La glande mammaire est un organe dont la structure est particulière : elle n'est pas complètement développée à la naissance et subit ensuite des modifications structurales dépendantes des variations hormonales de chaque phase de la vie d'une femme. Russo et al. ont proposé une classification dans laquelle la structure histologique primitive est le lobule de type 1, qui évolue en lobule de type 2, puis 3 et 4 qui contiennent respectivement un plus grand nombre de bourgeons alvéolaires et de moins en moins de cellules proliférantes [68]. Cette transformation est induite par la grossesse et l'allaitement. Le lobule de type 1 a été identifié comme le site d'origine de la plupart des carcinomes canaux. Dans les lobules de type 1 des patientes nullipares ou primipares porteuses d'un cancer du sein, on retrouve en grande concentration des cellules souches épithéliales proliférantes cibles d'agents carcinogènes, susceptibles de subir des transformations néoplasiques ; ces cellules souches épithéliales chez les patientes ménopausées ne sont pas susceptibles de transformation néoplasique.

On a donc postulé que la grossesse initiait un *switch* génomique qui rendrait ces cellules épithéliales réfractaires à une transformation néoplasique [69]. La grossesse et l'involution mammaire qui suit la grossesse vont entraîner une altération du réservoir de cellules souches et de la membrane basale. Après la lactation et l'involution, le nombre de cellules épithéliales mammaires dont les cellules souches, décroît avec, parallèlement, une dégradation de la matrice extracellulaire et donc une diminution de la densité mammaire.

Les cellules souches mammaires sont des cellules pluripotentes ayant la capacité d'autorenouvellement et de production de progéniteurs différenciés. Le nombre de ces cellules augmente de manière considérable pendant la grossesse. Si la grossesse survient chez une femme dont l'épithélium mammaire contient déjà une cellule souche ayant une altération génétique initiatrice d'un cancer, ou bien si cet événement survient lors de la grossesse, alors le nombre de ces cellules va augmenter et potentiellement permettre la survenue d'un nouvel événement génétique délétère et la sélection clonale du fait de l'augmentation du contingent cellulaire [49]. Lors de l'involution, la protéolyse qui mène à la dégradation de la matrice extracellulaire pourrait conduire à des lésions de la membrane basale qui peuvent promouvoir la progression, l'invasion et l'essaimage métastatique. Une étude sur modèle animal a montré que l'administration d'hCG à des souris qui sont ensuite exposées à des molécules oncogènes permettrait une protection vis-à-vis du développement d'une tumeur mammaire. Cela ouvre un espoir quant à la possibilité d'une chimioprévention des cancers du sein survenant après la grossesse.

➤ **Recrutement de cellules fœtales**

La possibilité d'un recrutement facile de cellules souches circulantes comme les cellules fœtales pourrait favoriser le soutien aux cellules tumorales. La grossesse

augmente le risque à court terme de cancer du sein par stimulation de la croissance des cellules épithéliales qui ont déjà franchi les premières étapes de la transformation maligne. À distance de l'accouchement, la grossesse confère une protection car elle a induit la différenciation de cellules souches mammaires qui ont un potentiel de transformation néoplasique. Ce modèle explique aussi pourquoi le surcroît de risque de cancer du sein lié à la grossesse est plus important quand la première grossesse survient de manière plus tardive : les cellules souches ont eu une durée d'exposition aux agents carcinogènes plus longue et donc la probabilité pour que l'une d'entre elles ait déjà initié une transformation néoplasique est plus importante. Par ailleurs, durant toute grossesse il existe un échange cellulaire entre mère et fœtus. Des cellules souches hématopoïétiques ou mésenchymateuses sont une partie des cellules fœtales transférées dans la circulation maternelle pour constituer le phénomène nommé microchimérisme foetomaternel. Ces cellules issues du microchimérisme fœtal pourraient constituer un réservoir de cellules de support et faciliter le développement tumoral dans le cadre de la relation tumeur—hôte [70]. Ces cellules ont la capacité de se différencier en divers tissus épithéliaux (foie, thyroïde, intestin) de façon préférentielle dans les tissus endommagés [71,72]. Des études sur le microchimérisme après transplantation d'organe ou après une grossesse ont mis en évidence la présence de cellules émanant du donneur ou de cellules fœtales au sein des tumeurs malignes [70].

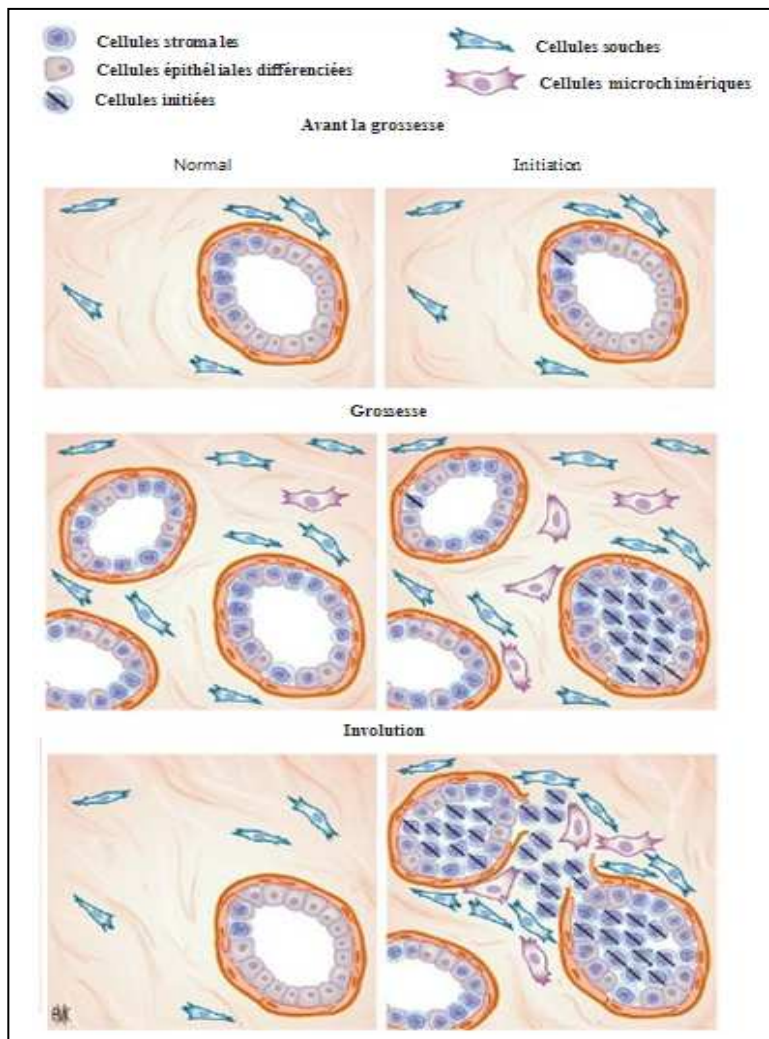


Figure 8: Oncogénèse des cancers du sein associés à la grossesse.

Les cellules épithéliales vont se différencier (cellules souches aux cellules épithéliales différenciées).

La prolifération liée à la grossesse peut favoriser la survenue d'un évènement génétique délétère ou la survenue d'un nouvel évènement génétique délétère sur une cellule déjà « initiée ».

L'augmentation du contingent cellulaire favorise la sélection clonale. La prolifération de la matrice induit le recrutement de cellules stromales dont des cellules microchimériques. La dégradation de la matrice extracellulaire lors de l'involution pourrait conduire à des lésions de la membrane basale qui peuvent promouvoir l'invasion et l'essaimage métastatique.

➤ Soustraction à la veille immunitaire

Le développement d'une tumeur maligne nécessite un échappement au système immunitaire : parmi les différents mécanismes, l'altération de l'expression des molécules du système HLA de classe I dans les cellules tumorales pourrait jouer un rôle crucial en modifiant l'interaction des molécules HLA avec les récepteurs spécifiques des cellules T et *natural killer*. Le rôle de HLA-G a été étudié et on observe que cette molécule a un rôle déterminant dans l'inhibition de la réponse allo-immunitaire des cellules T et des cellules *natural killer* : des expériences in vitro ont retrouvé que des cellules T naïves sensibilisées par HLA-G5 perdent leur capacité de réponse à un stimulus allogénique et acquièrent des propriétés régulatrices vis-à-vis des autres cellules T en inhibant la réactivité de celles-ci [9].

Cette molécule du système HLA classe I est sélectivement exprimée pendant la grossesse par les cellules trophoblastiques lors de l'invasion déciduale et a été reconnue comme un facteur de l'immunotolérance maternelle vis-à-vis des tissus fœtaux semi allogéniques. L'équipe de Yie a démontré in vitro que l'expression de HLA-G est en partie régulée par la progestérone dans les cellules trophoblastiques [245]. De même l'expression d'HLA-G au niveau des cellules tumorales pourrait favoriser leur échappement à la veille immunitaire. En 2002, Lefebvre et al. ont retrouvé que l'HLA-G est fortement exprimé dans les cellules épithéliales malignes des tumeurs mammaires agressives, ce qui pourrait diminuer l'efficacité de l'immunité anti-tumorale et favoriser le développement de tumeurs infracliniques [67]. On suspecte que la grossesse permettrait la promotion de cellules ayant déjà entamé une transformation néoplasique en favorisant leur multiplication clonale et en diminuant l'immunité antitumorale.

Le modèle biologique que l'on peut déduire des éléments rapportés dans cette revue est repris dans la Fig. 8.

Il nécessite une démonstration pour les conséquences qu'il implique et les possibilités diagnostiques et thérapeutiques, mais pourrait permettre de comprendre pourquoi la grossesse a un effet double sur le risque du cancer du sein: tout d'abord une augmentation transitoire du risque après l'accouchement, puis une diminution après 15 ans.

V-Interactions : grossesse-allaitement-cancer du sein

1- le développement d'un cancer du sein est-il favorisé par le climat de grossesse ? [9, 10, 11, 12,13]

Sur le plan statistique, l'analyse de Sandres estime que l'association cancer du sein et grossesse est fortuite et temporelle sans que puissent être dégagés des facteurs de risque. En effet, selon l'auteur, si une femme présente deux grossesses entre 25 et 40 ans, elle est enceinte pendant 10% de son temps, ces 10% correspondant aux 11% de cancers du sein retrouvés avant l'âge de 40 ans, l'âge moyen semblant se situer vers 34 ans.

Plusieurs théories sont proposées afin d'expliquer l'agressivité des cancers du sein pendant la grossesse, mais aucune de ces théories s'avère convaincante

- ✓ **La théorie vasculaire** : ou l'hyper vascularisation artérioveineuse et lymphatique liée à la grossesse contribue à l'augmentation des formes métastatiques générales et ganglionnaires.
- ✓ **La théorie immunologique** : l'atteinte de l'immunocompétence au cours de la grossesse avec chute des lymphocytes T et baisse de l'activité des lymphocytes contre les mitogènes, et dépression physiologique de l'immunité humorale.

Cette théorie a été évoquée pour expliquer l'absence de réaction immunitaire vis-à-vis de la prolifération carcinomateuse et la fréquence des formes métastatiques.

- ✓ **La théorie hormonale** : qui fait intervenir la prolactine augmentée durant la grossesse et favorisant le cancer chez la souris et les œstrogènes favorisant la croissance cellulaire.

Ce rôle de la stimulation hormonale n'a pas été prouvé, d'ailleurs la plupart des cancers du sein au cours de la grossesse n'ont pas de récepteurs hormonaux.

De même, le fait que l'interruption thérapeutique de la grossesse n'améliore pas le pronostic de ces cancers est plutôt en défaveur de cette théorie.

2 – Effets de la grossesse sur le risque ultérieur de cancer du sein [14] :

2-1 : Grossesses menées à terme :

Les données épidémiologiques concernant l'effet de la grossesse sur le risque ultérieur de cancer mammaire (**Tableau I**) sont très nombreuses et parfois contradictoires [24, 25]. Toutefois, la majorité indique que le risque de cancer du sein augmente avec la nulliparité et l'âge tardif de la première grossesse [25, 26], À l'inverse, la première grossesse précoce (avant 25 ans) et la multiparité diminuent ce risque à long terme [27, 28]. Pour les patientes porteuses d'un gène de susceptibilité au cancer mammaire BRCA1 ou BRCA2, l'effet bénéfique de la parité a également pu être démontré [29]. Par ailleurs, il a pu être établi que le risque de cancer du sein diminue d'environ 7 % à chaque naissance [30].

A court terme cependant, il existe une augmentation transitoire et modérée des cancers du sein au cours des trois à quatre années qui suivent une grossesse [24]. Dans une étude prospective publiée en 1995, menée à partir d'une population de 802 457 Norvégiennes âgées de 20 à 56 ans, une augmentation à court terme des cancers mammaires a été observée après une grossesse à terme. Les auteurs ont montré que le plus grand nombre de ces cancers apparaît trois à quatre ans après l'accouchement [31], ils confirment à la fois l'effet protecteur à long terme de la grossesse et l'augmentation transitoire du risque mammaire après une grossesse. Cette augmentation n'est toutefois pas retrouvée lorsque la première grossesse

survient avant 25 ans en l'absence d'antécédents familiaux [32]. En revanche, cette augmentation transitoire du risque est retrouvée quel que soit l'âge de survenue de la grossesse lorsqu'il existe un antécédent familial de cancer mammaire du premier degré [33].

Des résultats semblables ont été observés dans une étude cas témoins portant sur des Suédoises appariées suivant l'âge [34], après ajustement pour la parité et l'âge à la première naissance, le risque relatif d'apparition d'un cancer du sein dans les trois ans suivant le dernier accouchement est 1,2 fois celui des femmes dont le dernier accouchement avait eu lieu dix ans auparavant ou plus [34], par ailleurs, le risque de cancer mammaire semble être légèrement moindre chez les femmes qui donnent naissance à des jumeaux [35] ou à un garçon [36],

Les différentes études semblent un peu contradictoires mais on peut retenir le fait qu'une grossesse antérieure menée à terme à un âge jeune constitue un facteur protecteur vis-à-vis du cancer du sein, excepté au cours des trois ou quatre années qui suivent la naissance d'un bébé unique.

Par la suite, le risque de ces femmes semble être plus faible que celui des femmes demeurées nullipares.

2-2 : Les grossesses interrompues :

Les grossesses interrompues même si elles surviennent à un âge jeune, n'entraînent quant à elles peu ou pas de modifications du risque de cancer mammaire [37]. Dans la plupart de séries publiées, leur impact sur le risque de cancer mammaire est nul. Newton et al. ont quantifié le risque de cancer du sein pour les femmes ayant des fausses couches ou des avortements provoqués [38]. Après ajustement pour la parité, l'âge de la première naissance et d'autres facteurs de risque, une interruption de grossesse est associée à un RR de 1,12.

Tableau I : Synthèse des effets de la grossesse et de l'allaitement sur le risque de survenue d'un cancer mammaire et son pronostic [150].

	Risque de survenue d'un cancer mammaire	Mécanismes physiopathologiques impliqués	Pronostic du cancer mammaire	Mécanismes physiopathologiques impliqués
Grossesse précoce	Diminué	Différenciation Involution	Défavorable	Persistance de cellules SCI
Grossesse tardive	Augmenté	Stimulation hormonale des cellules initiées Modifications de la MEC	Favorable	Stimulation hormonale des cellules RH+
Nulliparité	Augmenté	Absence de différenciation et d'involution	Non modifié	ND
Multiparité	Diminué	Différenciation Involution	Non modifié	ND
Allaitement	Diminué	Diminution des cycles ovulatoires Excrétion de carcinogènes par le lait	Non modifié	ND
Cancer en cours de grossesse ou du post-partum	ND	ND	Défavorable	Stimulation hormonale des cellules RH+ Modifications de la MEC
Grossesse après cancer	Pas de majoration de risque si délai de prudence respecté	ND	ND	ND

MEC : matrice extracellulaire ; **RH** : récepteurs hormonaux ; **SCI** : Stem Cell 1 ; **ND** : non disponible

3- Effets de l'allaitement sur le risque ultérieur de cancer du sein [151]

Une méta-analyse publiée en 2002, dont l'objectif était d'évaluer la contribution de l'allaitement maternel dans la prévention du cancer du sein, les auteurs ont collecté les données de 47 études épidémiologiques cas-témoin réalisées dans 30 pays portant sur la relation entre l'allaitement maternel et le cancer du sein avec des données provenant d'au moins 100 femmes présentant un cancer du sein invasif, a permis de mettre en évidence que le RR de cancer du sein diminue de 4,3 tous les 12 mois d'allaitement, cette diminution significative est corrélée au nombre de mois d'allaitement et au nombre d'enfants allaités. Il a été évalué que chaque tranche de 3 mois d'allaitement réduit de 6% le risque de cancer.

Un tel effet n'a pas été observé régulièrement pour le cancer du sein post-ménopausique, mais trois études rétrospectives nord-américaines récentes ont révélé une réduction du risque de 30 à 80% chez les femmes âgées de 50 à 79 ans ayant allaité leurs enfants [152,153].

4- Hypothèses étiopathogéniques expliquant les effets de la grossesse sur le cancer du sein

4-1 : Effets bénéfiques de la grossesse

> La différenciation cellulaire mammaire

Le mécanisme majeur permettant d'expliquer l'effet protecteur de la grossesse vis-à-vis de la carcinogenèse mammaire met en jeu la différenciation des cellules épithéliales [40], Un modèle de souris transgéniques [41, 42] met en évidence le rôle crucial de la progestérone et de son récepteur dans cette différenciation et prouve que la grossesse diminue le nombre de cellules indifférenciées de l'UTDL (Unité terminale ducto-lobulaire) (**Fig. 9**). Or, ce sont les cellules indifférenciées qui sont

les plus sensibles aux carcinogènes. Cela a été bien montré par des études sur des tumeurs induites par des carcinogènes chimiques chez le rat [40, 43, 44]. L'administration d'œstrogènes et de progestérone avant le carcinogène protège en permettant une différenciation des cellules mammaires. De même, la grossesse ou l'administration à des rates non gravides d'HCG (humane chorionic gonadotropin) ont un effet protecteur, aboutissant à la fois à une inhibition de l'initiation et de la progression des tumeurs mammaires et même à l'arrêt du développement des proliférations intracanalaires et des carcinomes in situ [45, 46].

L'analyse histologique de la différenciation cellulaire a conduit Russo et al à décrire quatre états de différenciation lobulaire, les cellules les moins différenciées (dénommées lobulaires 1) étant majoritaires chez les nullipares et les plus différenciées (dénommées lobulaires 4) étant observées au moment de la lactation [43,47] il a ensuite classé les cellules lobulaires 1 en deux sous-types SCI et SC2 (Stem cells 1 et Stem cells 2), les SCI étant sensibles aux carcinogènes et les SC2 réfractaires. L'hypothèse est que les femmes nullipares et celles qui ont un cancer du sein ont plutôt des cellules SCI, les femmes ayant accouché ou sans pathologie mammaire ayant plutôt des cellules SC2 [46]. De plus, des études portant sur des cellules épithéliales mammaires isolées ont montré la présence d'une signature génomique spécifique et définitive liée à la grossesse, prouvant ainsi les modifications post gravidiques de l'épithélium mammaire [45],

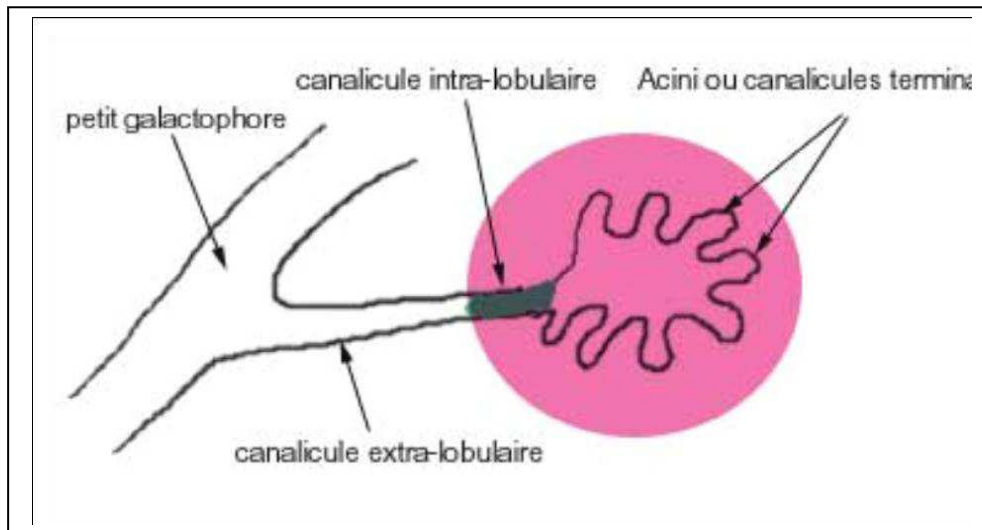


Figure 9 : Unité terminale ducto-lobulaire [48]

> L'involution de la glande mammaire

Pendant la grossesse, on observe une multiplication des cellules épithéliales différenciées et indifférenciées, un accroissement des cellules du stroma et des modifications de la MEC. À la fin de la grossesse ou à l'issue de la lactation se produit l'involution de la glande mammaire accompagnée d'une diminution considérable des cellules épithéliales qu'elles soient différenciées, indifférenciées ou même initiées, et une dégradation des composants de la MEC [49], Cette apoptose permet l'élimination des cellules indésirables, malades ou initiées. En l'absence de grossesse, ces cellules ne sont pas éliminées et dans certains cas aboutissent à une cancérisation permettant d'expliquer le surrisque mammaire lié à la nulliparité.

> L'allaitement

L'allaitement contribue à une réduction du risque d'apparition et de progression d'un cancer du sein par différents mécanismes [50], l'allaitement réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et maintient un niveau d'œstrogènes plus bas que celui que l'on observe au cours du cycle menstruel. De

plus, l'allaitement fait diminuer le pH, le niveau d'œstrogènes et les carcinogènes locaux des lobules et des canaux [51, 52], parmi les substances carcinogènes, il faut citer les xéno-estrogènes et en particulier les organochlorés. Le lait est une voie d'excrétion importante de ces substances lipophiles en raison de sa composition élevée en graisses. Il a ainsi pu être démontré que les organochlorés présents dans le tissu mammaire diminuent chez les femmes ayant allaité leurs enfants [52], quoique controversées, les données épidémiologiques indiquent que la fixation de ces xéno-estrogènes dans la glande mammaire pourrait être cancérigène pour l'humain [53]. Grâce à l'excrétion de ces carcinogènes stockés dans les cellules adipeuses du sein, le lait pourrait donc participer à la diminution du risque du cancer du sein. Cette hypothèse est renforcée par l'étude d'Ing et al. [54] portant sur des femmes du Sud-Est asiatique qui, pour des raisons culturelles, n'allaitent qu'à partir du sein droit. Il a pu être démontré que leur risque de cancer du sein est quatre fois plus grand du côté gauche que du côté droit, sans que l'on sache précisément quels mécanismes sont impliqués dans cette réduction de risque.

> MUC1/Polymorphic Epithelial Mucin (MUC1/PEM)

La protéine MUC1, encore appelée Polymorphic Epithelial Mucin (PEM) est une protéine transmembranaire dont la glycosylation lui confère une structure de mucine [55], La MUC1/PEM est présente en faible quantité au niveau du pôle apical des cellules mammaires normales, tapissant notamment l'intérieur des canaux galactophores et des lobules. Son expression augmente lors de la lactogenèse, mais aussi lors de la transformation maligne. La MUC1/PEM est également présente chez le fœtus. Son passage dans la circulation maternelle [56] aboutit à une présentation d'épitopes antigéniques et à une immunisation [57]. Ces anticorps antimucines circulants peuvent contribuer à la lyse de cellules mammaires surexprimant

MUC1/PEM (notamment les cellules initiées ou cancéreuses). Les anticorps anti-MUC1/PEM sont d'ailleurs utilisés pour le développement de vaccins anticancer du sein ciblant gp68 [58], cette immunisation anti-MUC1/PEM est une des hypothèses pouvant contribuer à expliquer l'effet bénéfique de la grossesse sur le risque de cancer mammaire.

4-2 : Effets péjoratifs de la grossesse :

> Modifications biologiques gestationnelles

La grossesse est une période d'inflation oestrogénique et progestative. Si une grossesse survient chez une femme dont les cellules épithéliales indifférenciées sont déjà initiées (c'est-à-dire comportent des altérations génétiques favorisant la transformation maligne), ces cellules initiées vont être stimulées par ces hormones, se multiplier et acquérir d'autres altérations génétiques qui vont aboutir à leur division incontrôlée.

De même, lorsqu'il existe des cellules mammaires cancéreuses, leur stimulation par ces hormones favorise leur prolifération. Sachant que le nombre de cellules initiées ou transformées augmente avec l'âge, on comprend bien pourquoi la survenue d'une grossesse après 35 ans augmente le risque mammaire. De même, la stimulation hormonale des cancers mammaires survenant en cours de grossesse conduit à leur croissance rapide et contribue à leur pronostic défavorable. L'implication des œstrogènes et de la progestérone varie selon que ces cellules expriment ou non des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP). L'effet protecteur de la multiparité et de la première grossesse survenant à un âge jeune n'est observé que pour les cancers surexprimant les RH [59, 60, 61,62]. En revanche, la durée prolongée de l'allaitement est associée à une réduction globale du risque de cancer mammaire, quel que soit leur hormonodépendance. Cela prouve

que la grossesse et l'allaitement n'agissent pas de la même manière sur l'oncogenèse mammaire. La prolactine a également été impliquée comme promoteur de la croissance et de la progression tumorale [63]. Des récepteurs à la prolactine sont exprimés à des degrés divers dans l'épithélium mammaire cancéreux. L'interaction de ces récepteurs avec la prolactine contribue à la stimulation de la croissance des tumeurs mammaires cancéreuses. D'autres modifications biologiques gestationnelles ont été incriminées dans une moindre mesure pour expliquer l'effet péjoratif de la grossesse sur la glande mammaire [49]. Parmi celles-ci, on peut citer l'immunodépression, l'insulinorésistance relative associée à des taux circulants élevés d'insuline et les modifications des taux de mélatonine induites par la grossesse [64].

> Modifications gestationnelles du stroma et de la MEC

Le tissu stromal intervient à plusieurs étapes de la croissance d'une tumeur cancéreuse. L'invasion et la formation de métastases requièrent l'activation de protéines d'origine stromale et la migration des cellules cancéreuses épithéliales à travers la membrane basale. Le remodelage du sein au cours de la grossesse, sous la dépendance de facteurs hormonaux, implique à la fois les cellules épithéliales et le stroma. Les cellules épithéliales différenciées et indifférenciées, les cellules endothéliales et les fibroblastes du stroma se multiplient. La grossesse entraîne également des modifications de la MEC et une altération de la membrane basale des UTDL [49]. Si une grossesse survient chez une femme dont les cellules épithéliales indifférenciées sont déjà initiées ou transformées, ces cellules vont se multiplier de manière incontrôlée. Au cours de l'involution, la protéolyse associée à la dégradation de la MEC et les altérations de la membrane basale conduisent à l'invasion de ces cellules et à leur dissémination métastatique.

Mc Daniel et al. ont étudié les modifications stromales induites par la grossesse dans la glande mammaire en utilisant des cultures cellulaires tridimensionnelles et des modèles animaux [65]. Ils ont pu montrer que la croissance des cellules mammaires épithéliales humaines immortalisées est différente selon la MEC utilisée. Toutefois l'invasion cellulaire a été maximale avec la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution. Dans une étape ultérieure, ces phénomènes ont été étudiés in vivo. L'analyse a porté sur la croissance des tumeurs locales et la survenue de métastases. De manière surprenante, les métastases pulmonaires, hépatiques et rénales ont été majorées par l'utilisation de la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution. Cela pourrait s'expliquer par une augmentation de l'angiogenèse observée dans les tumeurs locales obtenues avec ce type de MEC. De manière intéressante, une équipe de ce même laboratoire [66] a montré que l'influence de la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution est dépendante du sous-type de cancer mammaire et ne semble s'exercer que sur des tumeurs RE-.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons étudié de manière rétrospective les patientes ayant eu un cancer du sein associé à la grossesse prises en charge au service de Gynécologie-Obstétrique I du CHU Hassan II de Fès entre Août 2008 et Janvier 2013 et suivies ultérieurement au service d'oncologie du dit CHU.

Elle porte sur une série de neuf cas présentant l'association d'un cancer du sein à une grossesse.

Les critères de sélection de ces cas étaient la découverte du cancer du sein pendant une grossesse évolutive ou durant les 12 mois qui la suivent.

Les critères d'exclusion étaient la découverte du cancer du sein après un avortement ou après une grossesse arrêtée.

OBSERVATIONS CLINIQUES

PATIENTE N°1 :

Mme A.N âgée de 34 ans, mariée et mère de 04 enfants, ayant un antécédent de 02 fausses couches, enceinte de 09 SA, ayant pris une contraception orale oestroprogestative pendant plus de 08 ans, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

Le début de la symptomatologie remonte à 02 mois avant son admission, par la découverte à l'autopalpation d'un nodule du sein droit ayant rapidement augmenté de volume, avec apparition d'une rougeur de la peau en regard, sans écoulement mamelonnaire.

L'examen sénologique a montré la présence d'une masse tumorale au niveau de la jonction des quadrants supérieurs du sein droit faisant 09/08 cm, dure, douloureuse, à contours irréguliers, fixe par rapport au plan superficiel, mobile par rapport au plan profond, avec aspect de peau d'orange en regard et une rétraction du mamelon.

L'examen des aires ganglionnaires a montré un magma d'adénopathies axillaires droites.

La tumeur a été classée T4d N2 Mx.

La mammographie et l'échographie mammaire ont objectivé la présence en rétro-aréolaire au niveau du sein droit d'une lésion classée ACRV avec présence au niveau du QSE du sein gauche d'une lésion classée ACR IV et d'une ADP axillaire gauche de 15,5 mm de grand axe et des poly adénopathies axillaires droites.

La patiente a bénéficié d'une biopsie au Tru-cut du nodule du sein droit et d'une tumorectomie sous repérage échographique de la lésion infra-clinique du sein controlatéral.

Biopsie du nodule du sein droit : Carcinome canalaire infiltrant grade II de SBR (3+2+1), 2MSBR, pas d'emboles vasculaires, et pas de composante in situ. L'IHC a révélé des RO négatifs, des RP<10% et la surexpression de l'HER2, scorée à 3+. Le dosage du Ki67 n'a pas été fait.

Tumorectomie du sein gauche a révélé un CCI de grade II de SBR (3+2+1), de 2cm de grand axe, avec des emboles vasculaires, limite profonde tumorale et sans composante tumorale in situ.

La recherche des RH est négative. L'HER2 était scoré à 3.

Décision d'ITG après discussion avec le couple.

Le bilan d'extension était négatif. Le dosage CA 15-3 : 80,1 U/ml.

La patiente a bénéficié de 6 cures d'antra cyclines (AC 60) par faute de manque de taxanes, avec bonne tolérance clinique et biologique. Evaluation clinique post-chimiothérapie a objectivé la présence d'une induration rétro-mamelonnaire sans lésion palpable avec persistance de la rétraction mamelonnaire.

La patiente a bénéficié d'un patey bilatéral avec des suites postopératoires simples. L'examen anatomo-pathologique définitif a objectivé au patey gauche un remaniement fibreux et hémorragiques post chimiothérapie sans résidu carcinomateux. Sataloff: T-A/ N-C avec présence d'emboles vasculaires. Les limites de résection chirurgicale ne sont pas tumorales. Présence de 06 ganglions métastatiques / 11. Au patey droit, l'étude anatomopathologique a objectivé un carcinome canalaire infiltrant du sein droit mesurant 4/4,5/3 cm, de Grade III de SBR (4MSBR). Composante canalaire in-situ avec du comédo-carcinome estimé à 50%. Présence d'emboles vasculaires. Les limites de résection sont saines. Présence de ganglions non métastatiques. Sataloff: T-D/N-A. Chevalier: garde 4. Décision de faire 03 cures de chimiothérapie à base de Taxanes associé à l'anticorps anti-HER2

(trastuzumab) pendant 1 an. L'évolution lors de sa 2ème cure, la patiente a rapporté des douleurs lombaires ainsi qu'au niveau de l'épaule droite. L'examen clinique a objectivé une douleur exquise lors de la pression des apophyses épineuses du rachis lombaire ainsi qu'au niveau de l'épaule droite.

La scintigraphie osseuse a mis en évidence des foyers d'hyperfixation compatibles avec des localisations osseuses secondaires. Une tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne a été demandée afin de compléter le bilan d'extension, n'a pas objectivé d'autres localisations secondaires viscérales. La radiothérapie n'a pas été proposée à la patiente, vu l'apparition de métastases osseuses. La décision a été de continuer 4 cures de taxanes et trastuzumab puis réévaluation clinique, biologique et radiologiques. Cependant, la patiente s'est présentée au cours de la 4ème cure avec un syndrome d'hypertension intra crânienne, révélant des métastases cérébrales au scanner cérébral. Devant ce tableau, la patiente a refusé de continuer la chimiothérapie. Elle est décédée dans les deux mois suivants.

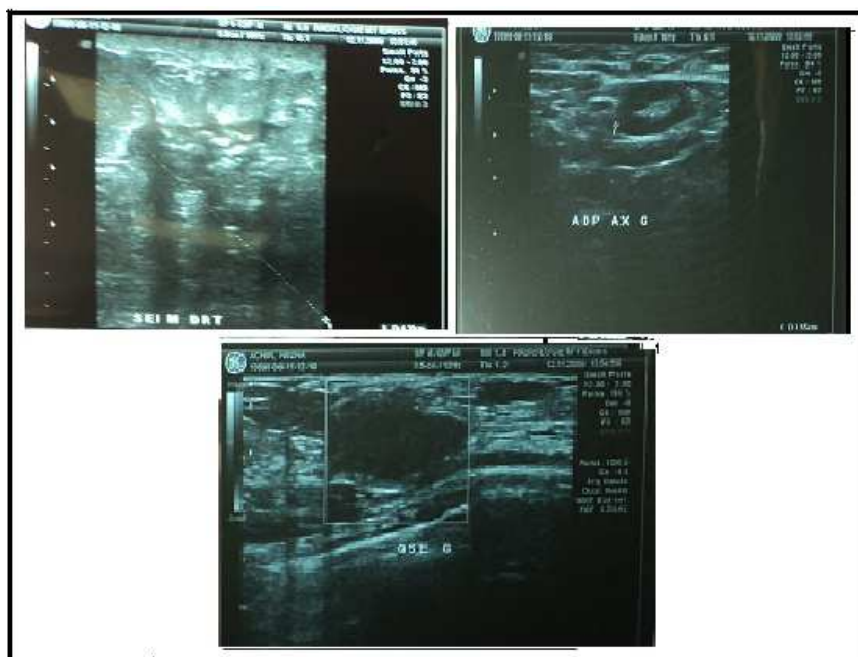


Figure 10: échographie mammaire montrant au niveau du sein droit une formation hypoéchogène hétérogène mal limitée de 44 mm de diamètre, au niveau du QSE du sein gauche une formation hypoéchogène hétérogène mal limitée mesurant 16 mm avec présence d'une adénopathie axillaire gauche

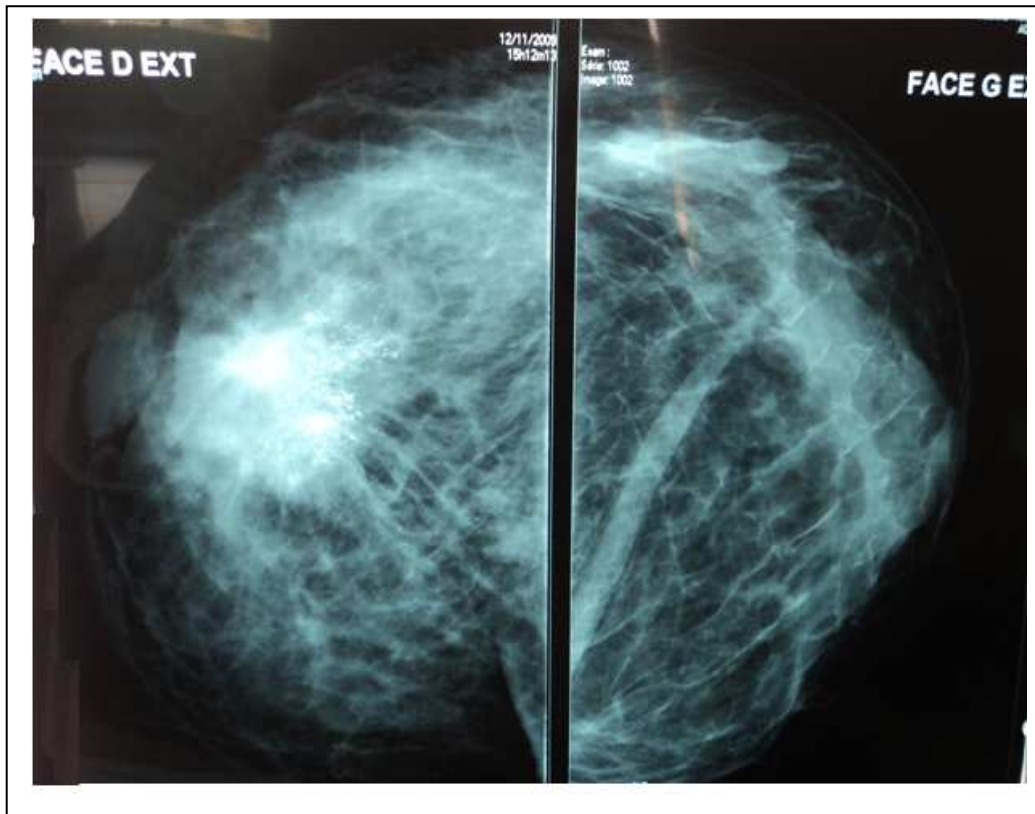


Figure 11 : Incidence mammographique montrant la présence au niveau du sein droit d'une opacité à limites floues et à contours spéculés, siège de multiples micro-calcifications et au niveau du QSE du sein gauche la présence d'une opacité ovale assez bien limitée.

PATIENTE N°2 :

Mme E.S âgée de 39 ans, mariée, nullipare, ayant comme antécédent familial un néo du sein dans la famille paternelle, enceinte de 35 SA.

Le début de la symptomatologie remonte à un mois avant son admission, par la découverte à l'autopalpation d'un nodule du sein gauche, sans signes inflammatoires en regard, ni écoulement mamelonnaire.

L'examen sénologique a montré la présence d'un nodule au niveau du quadrant inféro-interne du sein gauche faisant 2.5 cm, dure, à contours irréguliers, mobile par rapport aux deux plans.

L'examen des aires ganglionnaires n'a pas objectivé d'anomalies. .
La tumeur a été classée T2 N0 Mx.

La mammographie et l'échographie mammaire ont objectivé la présence au niveau du QII du sein gauche d'une lésion tissulaire classée ACR IV mesurant 18.2 mm.

La patiente a bénéficié d'une tumorectomie du sein gauche dont le résultat anatomo-pathologique est en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant grade III de SBR, 5MSBR, avec présence d'embolies vasculaires, et d'une composante in situ étendue et une extension intra-lobulaire. Les limites de résection étaient tumorales.

Décision de réaliser un patey gauche et une césarienne programmée à 36 SA , après corticothérapie, donnant naissance à un nouveau-né de sexe féminin, Apgar à 1 minute à 8/10 puis à 10/10, poids à la naissance est de 2 kg400 .

Le bilan d'extension était normal. Le dosage CA 15-3: 10,1 U/ml.
Un Patey gauche était réalisé avec des suites postopératoires simples. Examen

anatomo-pathologique définitif a objectivé des foyers étendus de mastose, sans résidu carcinomateux. Les limites de résection chirurgicale ne sont pas tumorales. Présence de 05 ganglions non métastatiques / 5. RH : RE =0% et RP = 0% .HER 2 scoré à 0.

Décision de faire 03 cures de FEC100 et 3 Docetaxel, avec une bonne tolérance clinique. Radiothérapie de la paroi thoracique gauche a été délivrée à la patiente à la dose de 50 GY.

La patiente a présenté une radiodermite grade 1 avec bonne évolution clinique et radiologique.

PATIENTE N°3 :

Mme B.S âgée de 36 ans, mariée et mère d'un enfant, enceinte de 19 SA, ayant pris une contraception orale oestroprogestative pendant plus de 04 ans, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

Le début de la symptomatologie remonte à un an avant son admission, par la découverte à l'autopalpation d'un nodule du sein droit ayant progressivement augmenté de volume, sans écoulement mamelonnaire ni signes inflammatoires en regard.

L'examen sénologique a montré la présence d'un nodule au niveau du quadrant supéro-externe du sein droit faisant 02 cm, dur, mal limité, à contours irréguliers, fixe par rapport au plan superficiel, mobile par rapport au plan profond, avec une rétraction cutané en regard . L'examen des aires ganglionnaires n'a pas montré d'adénopathies axillaires. La tumeur a été classée T4b N0 Mx.

La mammographie et l'échographie mammaire ont montré la présence au niveau du quadrant supéro-externe du sein droit d'une lésion classée ACRV mesurant 20/16 mm avec des ADP homolatérale de 15/27 mm.

La patiente a bénéficié d'une biopsie au Tru-cut du nodule du sein droit en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant grade II de SBR (3+2+1), 3MSBR, pas d'embolies vasculaires, avec présence de carcinome in situ estimé à 10 %. L'IHC a révélé des RE à 60%, des RP à 30% et la recherche de la surexpression de l'HER2 est négative, scorée à 1+. Le dosage du Ki67 a montré un marquage de 20%.

Décision d'adresser la patiente pour Chimiothérapie néoadjuvante. Le bilan d'extension est sans particularité. Le dosage CA 15-3: 86,1U/ml. La patiente a bénéficié de 3 cures de FEC 100 avec bonne tolérance clinique et biologique. Evaluation clinique post-chimiothérapie a objectivé la présence d'un nodule de 1.5 cm au niveau du sein droit fixe par rapport au plan superficiel.

La décision était de compléter par une 4ème cure de chimiothérapie et de réaliser 3 semaines après une césarienne programmée à 36 SA après une cure de corticothérapie et un ptey.

La patiente a refusé le ptey. Elle a été perdue de vue.

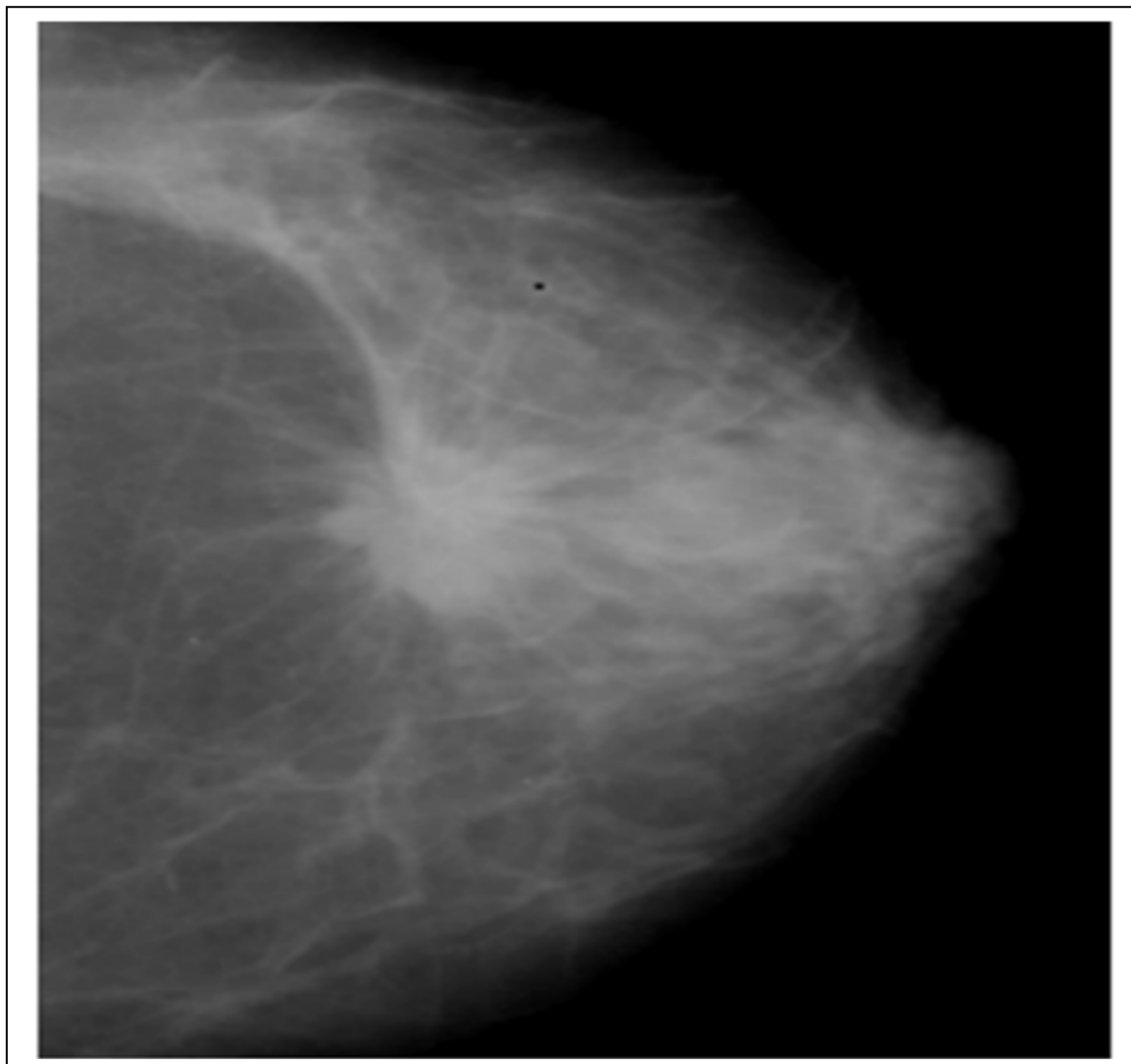


Figure 12 : Incidence mammographique du sein droit montrant la présence d'une opacité du QS du sein droit de forme arrondie mal limitée, de contours spéculés, sans micro calcifications en son sein. Lésion classée ACR V.

PATIENTE N°4 :

Mme F.S âgée de 39 ans, mariée et mère de 02 enfants, enceinte de 20 SA, ayant pris une contraception orale oestro-progestative pendant 05 ans et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

Le début de la symptomatologie remonte à 01 mois avant son admission par la découverte à l'auto-palpation d'un nodule du sein gauche, sans signes inflammatoires en regard, sans écoulement mamelonnaire.

L'examen sénologique a montré la présence d'un nodule du sein gauche faisant 3/4 cm, dur, à contours irréguliers, au niveau du quadrant supéro-externe, mobile par rapport aux deux plans. L'examen des aires ganglionnaires a objectivé des ADP axillaire gauche de 2 cm.

Tumeur a été classée initialement T2 N1 MX.

La mammographie et l'échographie mammaire ont montré la présence au niveau du quadrant supéro-externe d'une lésion classée ACR IV.

La patiente a bénéficié d'une cytoponction qui a révélé la présence de cellules carcinomateuses puis d'une tumorectomie du nodule du sein gauche avec examen extemporané : carcinome canalaire infiltrant grade III de SBR, 5MSBR, avec emboles vasculaires, avec composante in situ étendue de haut grade avec nécrose. RH : RE =80% et RP =80% et HER2 scoré à 2 .Ki67+ à 60%.

Le bilan d'extension est sans anomalies. Le dosage CA 15-3 = 40 U/ml.

La patiente a bénéficié d'un patey gauche avec des suites postopératoires simples. Examen anatomo-pathologique définitif a montré la présence au niveau du lit de tumorectomie de carcinome intra-canalaire de haut grade avec comédocarcinome, les limites de résection sont saines. Présence de 1 ganglion métastatique /13.

La patiente a accouché par voie basse après un déclenchement du travail au Misoprostol à 37 SA, un nouveau né de sexe masculin de poids à la naissance de 2Kg600, Apgar à 10 /10 et elle a bénéficié de 3 cures de chimiothérapie à base de Farmorubicine et Endoxan puis 3 Docetaxel après l'accouchement avec bonne tolérance clinique et biologique et une radiothérapie adjuvante : A la dose de 50GY au niveau de la paroi thoracique avec bonne évolution clinique et radiologique.

PATIENTE N°5 :

Mme K.R âgée de 34 ans, mariée et mère de 05 enfants, ayant comme antécédent familial un père suivi pour néo du sein, enceinte de 37 SA, sans antécédents médico-chirurgicaux.

Le début de la symptomatologie remonte à 05 mois avant son admission, par des mastodynies et la découverte à l'auto-palpation d'un nodule du sein droit ayant rapidement augmenté de volume, avec apparition d'une rougeur de la peau en regard, sans écoulement mamelonnaire.

L'examen sénologique a montré la présence d'une masse tumorale au niveau de la jonction des quadrants supérieurs du sein droit faisant 07 cm, dure, à contours irréguliers, avec aspect de peau d'orange en regard et une rétraction du mamelon.

L'examen des aires ganglionnaires a été sans particularités.

La tumeur a été classée T4d N0 Mx.

La mammographie et l'échographie mammaire ont montré la présence en rétro-aréolaire du sein droit d'une lésion classée ACRV.

La patiente a bénéficié d'une biopsie au Tru-cut du nodule du sein droit : qui a objectivé un carcinome canalaire infiltrant grade III de SBR, 4MSBR, pas d'emboles vasculaires, avec carcinome in situ de haut grade et comédocarcinome. L'IHC a révélé des RO à 80%, des RP à 90% et la surexpression de l'HER2, scorée à 2+. Le dosage du Ki67 était à 60%. Un bilan d'extension fait sans particularité. Le dosage CA 15-3 : 20,1U/ml. La patiente a bénéficié de 3 cures de FEC 100, puis une césarienne a été programmée à 37 SA donnant naissance à un nouveau né de sexe féminin de poids à la naissance de 2 Kg400, Apgar à 9/10 puis à 10/10. Le nouveau-né a été hospitalisé en néonatalogie pour détresse respiratoire et a

bénéficié d'une radiographie pulmonaire objectivant un pneumothorax qui a été drainé. Il est décédé à J3 de vie par hémorragie pulmonaire.

La patiente a reçu 3 semaines après 3 cures de Docétaxel avec bonne tolérance clinique et biologique.

Evaluation clinique post-chimiothérapie : pas de nodules palpables, pas d'anomalies aréolo-mamelonnaire.

Décision d'un Patey droit post-chimiothérapie avec des suites postopératoires simples. Examen anatomo-pathologique définitif : Résidu tumoral du CCI grade II de SBR, avec composante de carcinome intracanalair de 30%, sans maladie de Paget du mamelon. Sataloff : T-B/ N-C, grade 3 de Chevalier, avec présence de 01 ganglion métastatique / 2.

Décision d'adresser la patiente pour radiothérapie avec bonne évolution clinique et radiologique.

PATIENTE N°6 :

Mme L.F âgée de 32 ans, mariée et mère de 03 enfants, enceinte de 13 SA, ayant pris une contraception orale oestroprogestative pendant plus de 01 an, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

Le début de la symptomatologie remonte à 03 mois avant son admission, par la découverte à l'auto-palpation d'une induration du sein gauche ayant rapidement augmenté de volume, avec apparition d'une rougeur de la peau en regard, sans écoulement mamelonnaire.

L'examen sénologique a montré la présence d'une masse tumorale rétromamelonnaire du sein gauche faisant 10 cm, dure, douloureuse, à contours irréguliers, fixe par rapport au plan superficiel, mobile par rapport au plan profond, avec aspect de peau d'orange en regard et une rétraction du mamelon. L'examen des aires ganglionnaires a montré une adénopathie axillaire droite de 1 cm mobile par rapport au deux plans.

La tumeur a été classée T4d N1 Mx.

La mammographie et l'échographie mammaire ont objectivé la présence au niveau du QSI du sein gauche d'une lésion classée ACR IV mesurant 42 / 18 mm, avec infiltration liquidienne péri-lésionnelle. Présence d'une ADP axillaire gauche de 2,5 cm de grand axe.

La patiente a bénéficié d'une biopsie au Tru-cut du nodule du sein gauche objectivant un adénocarcinome mucineux, avec présence d'embolies vasculaires. RH : RE=40% et RP =40%. HER 2 score à 1.

Décision d'ITG après discussion avec le couple.

Le bilan d'extension fait de TDM TAP a objectivé des nodules parenchymateux pulmonaires suspects, lésion hépatique du segment VIII difficilement caractérisable et lésions ostéocondensantes sternales évoquant des lésions secondaires.

La scintigraphie osseuse a mis en évidence des foyers d'hyperfixation compatibles avec des localisations osseuses secondaires. Le dosage CA 15-3 > 400 U/ml.

La patiente a bénéficié de 3 cures de taxanes, avec bonne tolérance clinique et biologique.

Evaluation clinique post-chimiothérapie a montré la présence au niveau du sein gauche d'une induration rétro-mamelonnaire sans lésion palpable avec persistance de la rétraction mamelonnaire.

La patiente a bénéficié d'une mastectomie gauche avec des suites postopératoires simples. Examen anatomo-pathologique définitif a montré un adénocarcinome mucineux grade 3 de Chevalier avec présence d'embolies vasculaires.

Décision de faire 03 cures de Docétaxel et une radiothérapie adjuvante à la dose de 50GY au niveau de la paroi thoracique, les aires axillaires et sus-claviculaires et la chaîne mammaire interne gauche .

Lors de sa dernière cure, la patiente a présenté une adénopathie sus-claviculaire droite mobile, douloureuse à la palpation.

Une tomodensitométrie thoraco- abdomino- pelvienne de contrôle a objectivé la progression de la maladie métastatique parenchymateuse pulmonaire et osseuse. Une échographie cervicale a objectivé des polyadénopathies sus-claviculaires droites mesurant 10 à 20 mm de diamètre.

La décision a été de continuer 4 cures de taxanes puis réévaluation clinique, biologique et radiologique.

Cependant, la patiente a été perdue de vue.

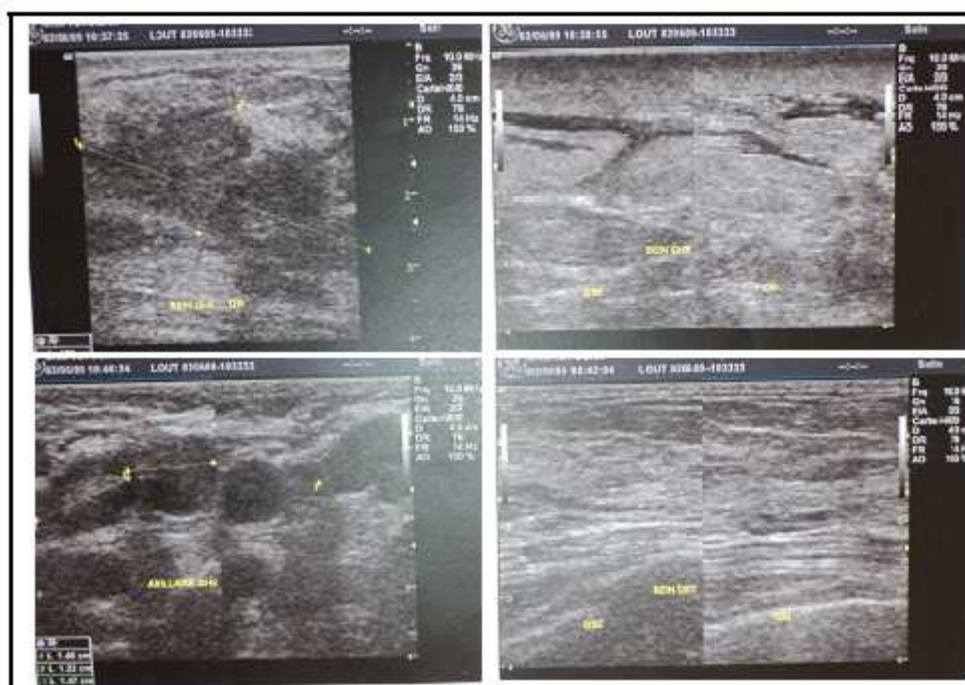


Figure 13 : échographie mammaire montrant une masse du QSI du sein gauche de 42/18 mm avec infiltration liquidiens périlésionnelle et adénopathie axillaire gauche.

PATIENTE N°7 :

Mme I.R âgée de 36 ans, mariée et mère de 03 enfants, enceinte de 19 SA, ayant pris une contraception orale oestroprogestative pendant 01 an, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

Le début de la symptomatologie remonte à 01 an et demi avant son admission par l'apparition d'une tuméfaction du sein gauche augmentant progressivement de volume avec l'apparition des signes inflammatoires en regard sans écoulement mamelonnaire et depuis 5 mois l'apparition de douleurs dorsales hautes d'installation progressive le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement et AEG .

L'examen sénologique a montré la présence d'un nodule du sein gauche faisant 6 cm de grand axe, dur, à contours irréguliers, au niveau du quadrant supéro-externe , mobile par rapport au plan profond, fixe par rapport au plan superficiel avec des signes inflammatoire et peau d'orange en regard .

L'examen des aires ganglionnaires a objectivé la présence de 2 ADP axillaires gauches centimétriques, fermes, indolores, mobiles par rapport aux 2 plans.

La tumeur a été classée T4dN1Mx.

L'examen du rachis objective la présence de douleur exquise à la palpation des apophyses épineuses des 6ème et 7ème vertèbres dorsales sans Sd rachidien.

La mammographie et l'échographie mammaire ont montré la présence au niveau du quadrant supéro-externe d'une lésion classée ACR IV mesurant 5 cm avec polyadénopathies gauches.

La patiente a bénéficié d'une biopsie chirurgicale du nodule du sein gauche montrant un carcinome canalaire infiltrant grade II de SBR (3+2+2), sans emboles vasculaires, sans composante in situ. RH : RE -, et RP -, HER2 - .

La radiographie du rachis dorsal a objectivé un tassement vertébral dorsal d'allure maligne.

La patiente a bénéficié d'une stabilisation du rachis par une prothèse dorso-lombaire. Le dosage CA 15-3 = 45 U/ml. La patiente a bénéficié d'une ITG et de 2 cures d'AC60 puis elle a été perdue de vue.

PATIENTE N°8 :

Mme M.K âgée de 40 ans, mariée et mère de 05 enfants, enceinte de 09 SA, ayant pris une contraception orale oestroprogestative pendant plus de 04 ans, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

Le début de la symptomatologie remonte à 08 mois avant son admission, par la découverte à l'auto-palpation d'une induration du sein droit, sans signes inflammatoires en regard, sans écoulement mamelonnaire.

L'examen sénologique a montré la présence d'un nodule du sein droit faisant 3 cm, dur, à contours irréguliers, au niveau de la jonction des 2 quadrants inférieurs, mobile par rapport aux deux plans.

L'examen des aires ganglionnaires a montré une adénopathie axillaire droite de 1cm mobile par rapport aux deux plans.

La tumeur a été classée T2N1Mx.

La mammographie et l'échographie mammaire ont objectivé la présence au niveau de la jonction des 2 quadrants inférieurs du sein droit d'une lésion classée ACR IV avec présence d'une ADP axillaire droite de 1,5 cm de grand axe. La patiente a bénéficié d'une tumorectomie du nodule du sein droit avec examen extemporané objectivant un carcinome canalaire infiltrant moyennement différencié, grade II de SBR, sans emboles vasculaires. RH : RE=50% et RP =80%.

Le bilan d'extension était sans particularité. Le dosage CA 15-3 = 10 U/ml. La patiente a bénéficié d'une ITG puis d'une castration per-coelioscopique.

La patiente a bénéficié d'un ptey droit avec des suites postopératoires simples. Examen anatomo-pathologique définitif n'a pas montré de résidu tumoral.

Présence de 4 ganglions métastatiques / 26 sans rupture capsulaire. Grade T-A / N-D de Sataloff.

La patiente a bénéficié de 3 cures d'AC60 puis 3 Docetaxel avec bonne tolérance clinique et biologique.

La patiente a bénéficié d'une radiothérapie adjuvante à la dose de 50GY au niveau de la paroi thoracique avec bonne évolution clinique et radiologique.

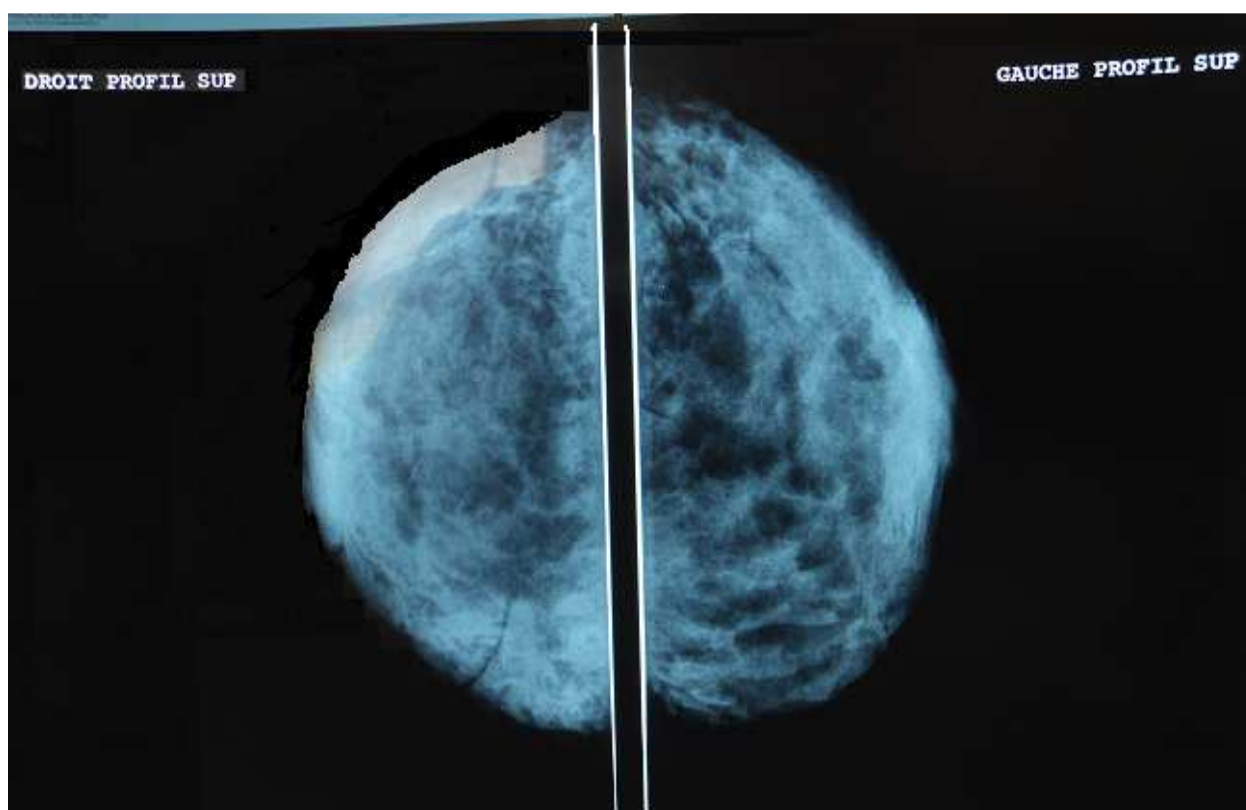


Figure 14 : Incidence mammographique montrant des microcalcifications épaisses. Lésion ACR V de la jonction des 2 quadrants inférieurs du sein droit.

PATIENTE N°9 :

Mme F.L âgée de 42 ans, mariée et mère de 06 enfants, enceinte de 17 SA, ayant pris une contraception orale oestro-progestative pendant plus de 04 ans, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

Le début de la symptomatologie remonte à 01 mois avant son admission, par la découverte à l'auto-palpation d'un nodule du sein gauche, sans signes inflammatoires en regard, sans écoulement mamelonnaire

L'examen sénologique a montré la présence d'un nodule du sein gauche faisant 3 cm, dur, à contours irréguliers, au niveau du quadrant supéro-interne, mobile par rapport aux deux plans. Un deuxième nodule de la JQS faisant 1.5 cm bien limité.

L'examen des aires ganglionnaires est normal.

La mammographie et l'échographie mammaire ont objectivé la présence au niveau du quadrant supéro-interne du sein gauche d'une lésion classée ACR IV faisant 25 mm. Une deuxième lésion de la JQS faisant 30/13 mm bien limité, classée ACRII.

La patiente a bénéficié d'une biopsie au tru-cut de la lésion classée ACR IV du sein gauche objectivant un carcinome canalaire infiltrant grade II de SBR, 3MSBR, sans embolies vasculaires, sans composante in situ.

Le bilan d'extension était normal. Le dosage CA 15-3 = 30 U/ml
La patiente a bénéficié d'une ITG et d'un ptey gauche avec des suites postopératoires simples. Examen anatomo-pathologique définitif a objectivé un carcinome canalaire infiltrant grade II de SBR, 3MSBR, sans embolies vasculaires, avec composante in situ de grade intermédiaire. Les limites de résection sont saines.

Présence de 6 ganglions métastatiques / 26 avec rupture capsulaire.
La patiente a bénéficié de 3 cures d'AC60 puis 3 Docetaxel avec bonne tolérance clinique et biologique et une radiothérapie adjuvante à la dose de 50GY au niveau de la paroi thoracique avec bonne évolution clinique et radiologique.

RESULTATS

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

1- Fréquence par rapport au nombre total de cancers de sein

Durant la période de l'étude du Aout 2008 au janvier 2013, 322 nouveaux cas de cancers du sein ont été traités au service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de Fès, 9 cas sont survenus pendant l'état gravido-puerpéral, soit un pourcentage de 2,8 %.

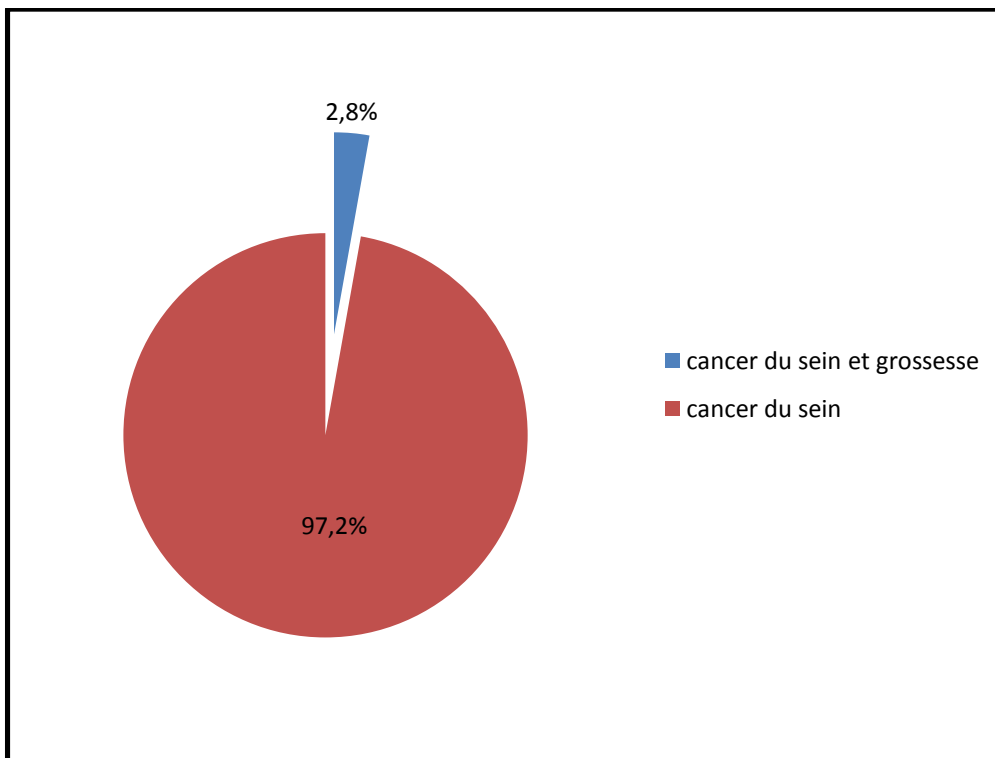


Figure 15 : Fréquence par rapport au nombre total de cancers du sein.

2- Fréquence par rapport au nombre total de grossesses

Sur 11131 grossesses recensées durant la période de cette étude, 9 cas seulement sont associés au cancer du sein, soit un pourcentage de 0,08 %.

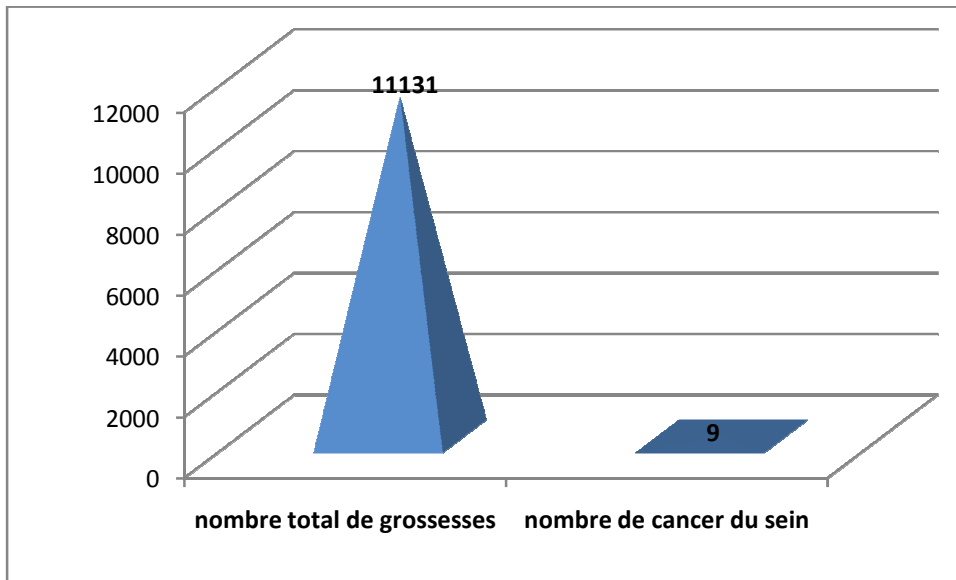


Figure 16 : Fréquence par rapport au nombre total de grossesses.

II. ÉTUDE CLINIQUE

1-Âge des patientes

L'âge moyen de nos patientes est de 36,8ans avec des extrêmes allant de 32 ans à 42 ans.

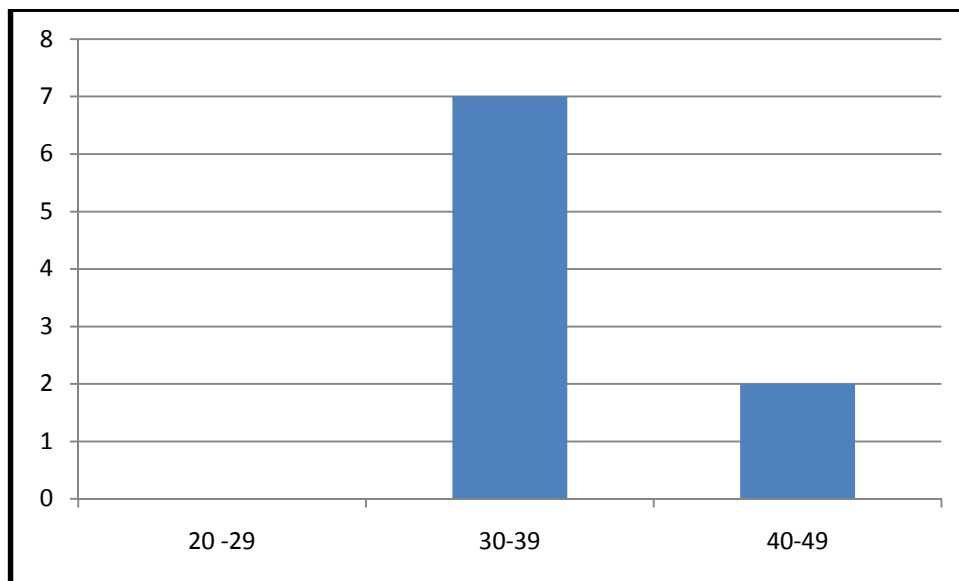


Figure 17 : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge

2- Facteurs de risque

2-1 : Facteurs de risque personnels

a. Âge à la ménarche

L'âge de la ménarche varie de 13 à 15 ans, avec une moyenne de 13,5 ans.

b. Parité

La parité moyenne était de 3,22 enfants par femme avec une parité maximale de 6.

78% des patientes sont multipares.

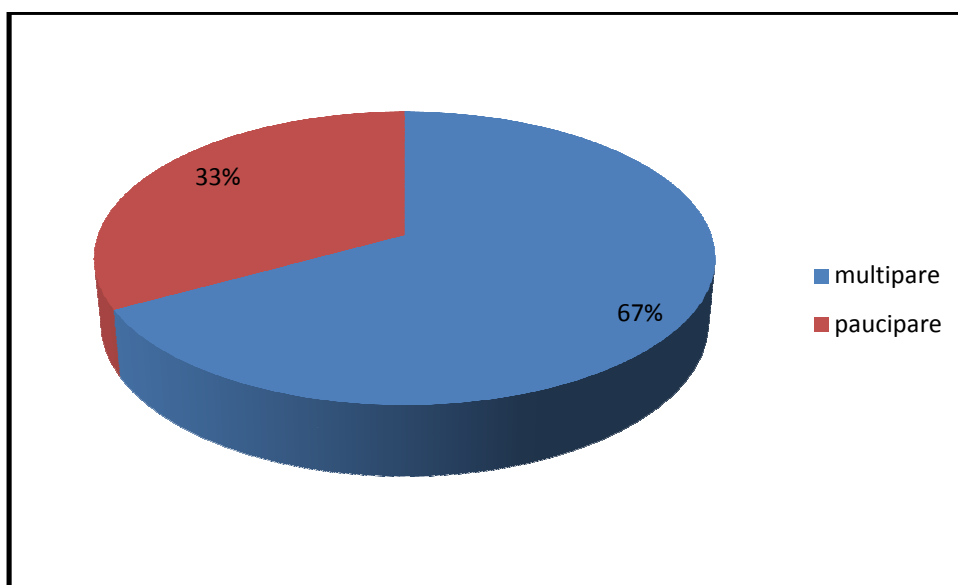


Figure 18 : Répartition des cas en fonction de la parité

Le diagnostic de cancer du sein concerne :

- la première grossesse pour 1 patiente
- la 2^{ème} grossesse pour 1 patiente
- la 3^{ème} grossesse pour 1 patiente
- la 4^{ème} grossesse pour 2 patientes
- la 6^{ème} grossesse pour 1 patiente
- la 7^{ème} grossesse pour 2 patientes
- la 10^{ème} grossesse pour 1 patiente

c. Allaitement

Il a été constaté que la majorité des patientes ont allaité leurs enfants, soit un pourcentage de 78 %.

d. Contraception orale

7 patientes, soit 78 % de la série étaient sous contraception orale, avec une durée moyenne de 2.55 ans.

e. Antécédents personnels de pathologies mammaires

Aucun antécédent de pathologie mammaire n'a été retrouvé chez nos patientes.

2-2 : Facteurs de risque familial de cancer du sein

Des antécédents familiaux de cancers du sein ont été retrouvés chez 2 patientes, soit 22% des cas.

3- Délai de consultation

Le délai de consultation varie de 1 mois à 18 mois, avec un délai moyen de 5,5 mois.

4- Terme de grossesse au moment du diagnostic

Le cancer du sein a été diagnostiqué au cours de la grossesse chez toutes les patientes ; soit 100 % des cas.

Le terme moyen au moment du diagnostic est de 20 SA.

5- Caractéristiques cliniques de la tumeur

5-1- Taille tumorale

La taille de la tumeur était en moyenne de 5 cm avec des extrêmes de deux et 10 cm.

5-2- Localisation des tumeurs :

L'atteinte du sein gauche a touché 6 patientes, celle du sein droit 4 patientes.

L'atteinte des deux seins a été notée chez une patiente, soit 11% des cas.

La localisation de la tumeur a intéressé les 4 quadrants avec prédominance pour le quadrant supéro-externe.

5-3- Poussée évolutive

L'inflammation du sein était notée chez quatre patientes, soit un pourcentage de 44%.

5-4- Aires ganglionnaires

Des adénopathies axillaires étaient palpables chez 5 patientes, soit 56 % des cas.

Le stade N1 a été retrouvé chez 4 patientes, le stade N2 chez une seule patiente.

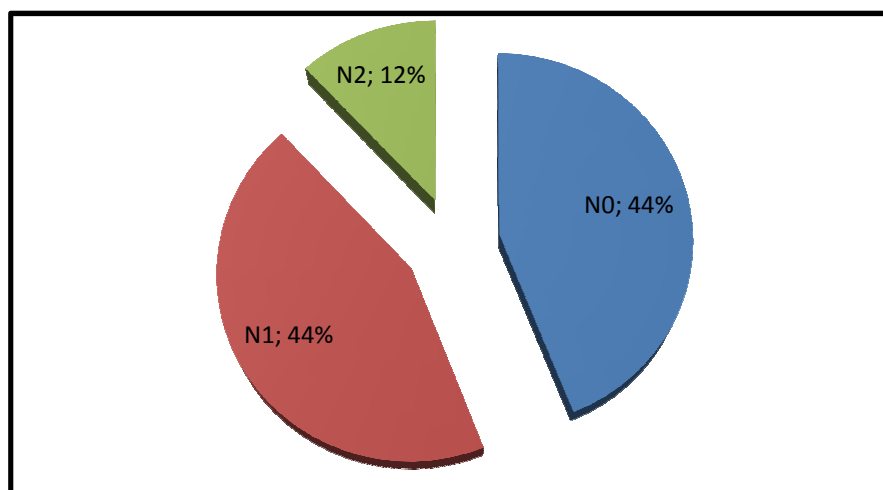


Figure 19 : Répartition des patientes selon le stade d'envahissement ganglionnaire

5-5- Métastases à distance

Sept patientes, soit 78 % n'avaient pas présenté de métastases, alors qu'une patiente présentait d'emblée une métastase osseuse au moment du diagnostic et une autre patiente des métastases hépatiques et osseuses qui compliquèrent l'évolution.

III. ÉTUDE PARACLINIQUE

Le bilan paraclinique était subdivisé en deux :

- Un bilan d'orientation comportant mammographie, échographie et cytologie.
- Un bilan de certitude basé sur l'étude histologique d'une biopsie ou d'un examen extemporané.

1- Radiologiques

1-1- Mammographie

La mammographie est réalisée chez toutes les patientes, elle est évocatrice d'un processus malin dans 100 % des cas.

1-2- Échographie mammaire

Faite chez toutes les patientes, elle était suspecte dans tous les cas en montrant des critères majeurs de malignité : une lacune hypoéchogène, de forme irrégulière et de contours mal limités.

2- Anatomopathologique

2-1- La Cytoponction

Cet examen, qui a été réalisé chez une de nos patientes, a révélé la présence de cellules carcinomateuses (Observation N°4).

2-2- Le Prélèvement biopsique et le type histologique

Cinq cas ont bénéficié d'une microbiopsie au tru-cut, quatre patientes ont bénéficié d'une tumorectomie et une seule patiente a bénéficié d'une biopsie chirurgicale. Le type histologique retrouvé est le carcinome canalaire infiltrant, dans 8 cas. Et adénocarcinome mucineux dans un cas.

2-3 - Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

Le Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) est assez élevé, il a été de III dans 44%, et de II dans 56% des cas.

Tableau II : Répartition selon le grading histopronostique de SBR.

Grading Histopronostique	Nombre de cas
Grade I	0
Grade II	5
Grade III	4

2-4- Récepteurs hormonaux

Ils sont positifs chez cinq patientes, soit 56% des cas, et négatifs chez trois patientes, et l'étude n'a pas été réalisée chez une patiente par faute de moyens.

2-5- La surexpression de HER2

Dans notre série, La recherche de la surexpression de HER2 n'a pas été pratiquée dans deux cas, dans 6 cas le HER2 était fortement exprimé, et le test était négatif dans un seul cas.

IV-Bilan d'extension

Tableau III : Examens réalisés et leurs résultats

Examens	Nombre de cas	Pourcentage	Résultat
Radiographie du thorax	9	100%	Normale
Échographie abdominopelvienne	9	100%	-Normale dans 8 cas. - lésion hépatique du segment VIII difficilement caractérisable dans un cas (Observation 6).
Scintigraphie osseuse	5	56%	-Normale dans 4 cas. -des foyers d'hyperfixation compatibles avec des localisations osseuses secondaires dans un cas (Observation 6).
Rx du rachis (patiente ne tiens pas debout à cause des dorsalgies)	1	11%	- tassement vertébral dorsal d'allure maligne. (Observation 7).
Le marqueur tumoral CA 15-3	9	100%	-Normal dans 4cas. -élevé dans 5 cas .

V. CLASSIFICATION TNM

Elle était dominée par les formes T4-T2 et N0-N1.

Tableau IV : Classification TNM.

Cas	Stade clinique
1	T4dN2Mx
2	T2N0Mx
3	T4bN0Mx
4	T2N1Mx
5	T4dN0Mx
6	T4dN1Mx
7	T4dN1Mx
8	T2N1Mx
9	T2N0Mx

VI. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

1-Prise en charge obstétricale

Chez quatre de nos patientes, le cancer a été découvert au troisième trimestre et les grossesses sont arrivées à terme. Le déclenchement à terme et l'accouchement par voie basse a été réalisé chez une patiente, les trois autres patientes ont été césarisées à terme, avant l'entrée spontanée en travail. Les autres patientes ont bénéficié d'une ITG.

2- Prise en charge du cancer du sein

2-1- Chirurgie

Tableau V : Les indications opératoires en fonction du stade clinique.

Cas	Stade clinique	Indication opératoire
1	T4N2Mx	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
2	T2N0 Mx	Patey
3	T4N0Mx	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
4	T2N1Mx	Patey
5	T4N0M0	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
6	T4N1Mx	Mastectomie (après chimiothérapie néoadjuvante)
7	T4N1Mx	Chimiothérapie néoadjuvante
8	T2N1Mx	Patey
9	T2N0Mx	Patey

2-2- Chimiothérapie

La chimiothérapie était administrée chez les neuf patientes de notre série, Cinq patientes l'ont reçue en néoadjuvante et quatre patientes l'ont reçue en adjuvante. Il s'agissait dans tous les cas d'une polychimiothérapie.

Les protocoles de la chimiothérapie utilisés étaient: 6 cures soit de FEC 100, AC60, Docetaxel ou les taxanes.

2-3- Radiothérapie

Réalisée chez six patientes, après l'accouchement et chimiothérapie adjuvante.

2-4- Hormonothérapie

Elle a été prescrite chez cinq patientes qui avaient des récepteurs hormonaux positifs.

2-5- le trastuzumab (Herceptin®)

Aucune patiente n'a bénéficié d'un traitement par Herceptin® par faute de moyens.

VII. ÉVOLUTION

L'évolution a été marquée par l'apparition d'emblée d'une métastase osseuse pour une patiente; elle a été perdue de vue dans un tableau métastatique avant d'initier le traitement. Pour une autre patiente ; l'évolution a été marquée par l'apparition de lésions métastatiques hépatiques et osseuses avec un recul de 8 mois puis elle a été perdue de vue.

Il y a eu une bonne réponse initiale au traitement dans huit cas avec un recul moyen de 12 mois.

DISCUSSION

I- Epidémiologie

1-Incidence globale

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme. Son incidence augmente avec l'âge, ainsi, dans la population des femmes en âge de procréer (de 15 à 45 ans), l'incidence du cancer du sein croit de manière assez linéaire (Fig. 20).

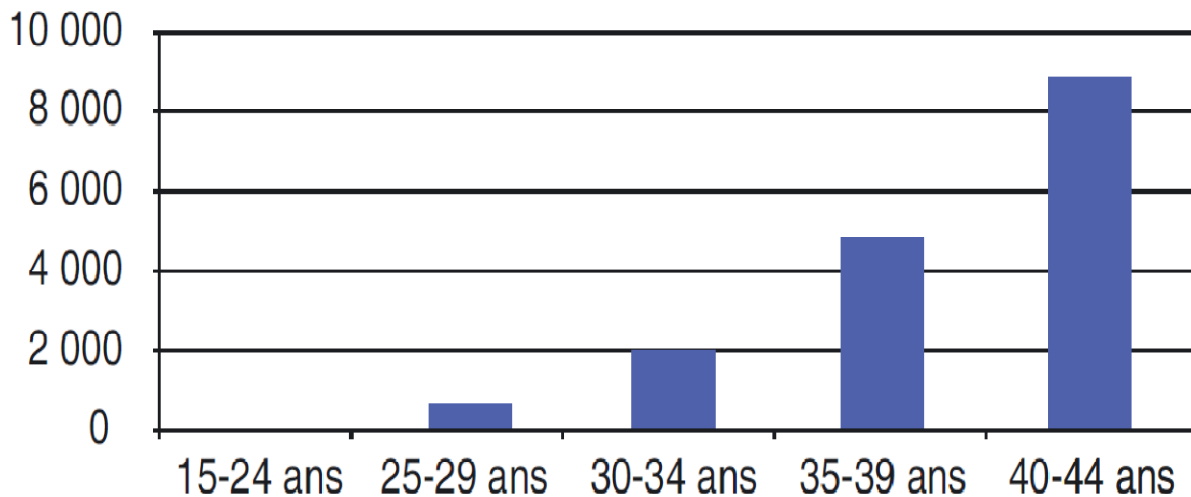


Figure 20 : Incidence des cancers du sein en fonction de l'âge
(D'après Andersson et al. [73]).

Le cancer du sein est rarement rencontré lors de la grossesse: 0,2 à 3,8% des cancers du sein environ un à trois cancers pour 10000 grossesses ou un cancer du sein pour 3500 grossesses. Le cancer du sein est le premier cancer associé à la grossesse. Dans la cohorte suédoise d'Andersson et al. [12] portant sur 16 620 cancers du sein chez des femmes de 15 à 44 ans, on retrouve 539 CSAG, soit 3,24 % des cancers du sein dans cette tranche d'âge, mais seulement 0,8 % dans la cohorte norvégienne de Stensheim et al. [74] portant sur 13 211 cancers du sein. Cependant, dans cette dernière il s'agit de femmes plus âgées (jusqu'à 49 ans), ce qui peut expliquer les différences de valeurs, la part de CSAG dépendant énormément de l'âge de la population étudiée. Si l'âge médian des CSAG semble se situer autour de 34 ans, il concerne environ 15% des cancers du sein chez les femmes jeunes de moins de 35 ans [36, 92, 164] et son incidence n'est pas du tout superposable à

celle des cancers du sein en population générale [73]: augmentation initiale avec l'âge pour atteindre un pic entre 30 et 39 ans puis diminution, les CSAG étant rares chez les patientes de plus de 40 ans (Fig.21).

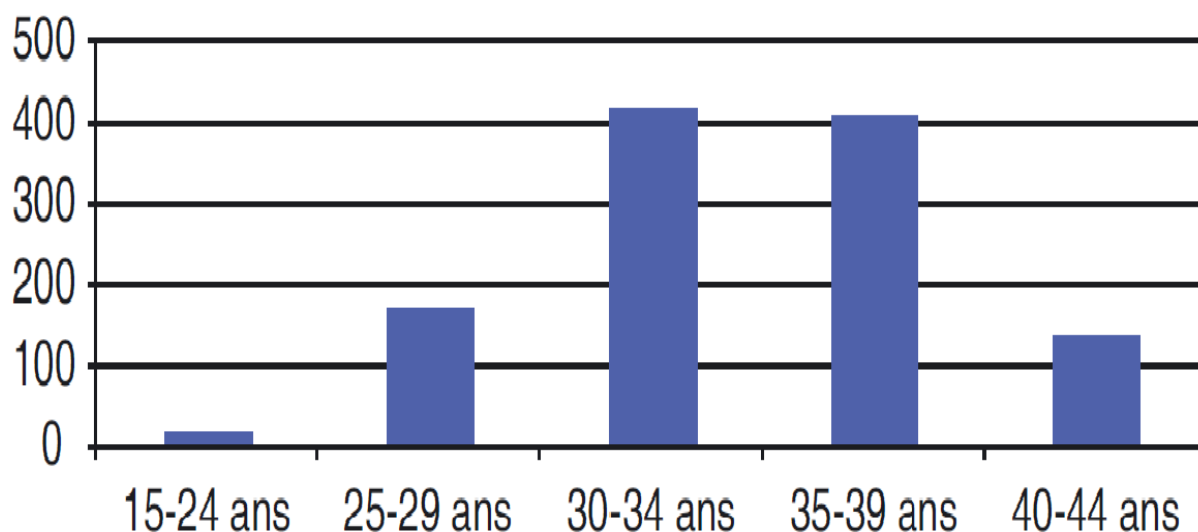


Figure 21: Incidence des cancers du sein associés à la grossesse en fonction de l'âge (d'après Andersson et al. [73]).

Les CSAG découverts lors de la grossesse sont rares : environ 0,5% des cancers du sein avec des résultats semblables dans les deux grandes cohortes (0,6% dans la cohorte d'Andersson et al. [73], 0,45% dans celle de Stensheim et al. [74]). Concernant les CSAG du post-partum, les chiffres sont plus variables, allant de 0,35% à 2,6% des cancers du sein, soit 18,4% à 56,2% des CSAG [73, 74]. À noter, dans l'étude d'Andersson et al. [73], un taux observé de CSAG en période gestationnelle et en post-partum de moins de 6 mois inférieur à celui attendu, alors que les taux attendus et observés étaient similaires pour les cancers découverts entre 6 et 24 mois après l'accouchement, suggérant un sous-diagnostic des CSAG chez les femmes enceintes ou venant d'accoucher. Ceci pourrait expliquer la fréquence importante de cancers avancés dans ces populations.

Dans une étude maghrébine à la Maternité Universitaire des Orangers, C. MOUNZIL et al. [75] ont observé 1 à 2 cas de CSGA pour 10.000 accouchements.

Dans notre série, la fréquence est de 2,8% des cancers de sein, ou 0,08% des grossesses, ce qui rejoint les chiffres de la littérature, comme le montre le tableau ci-après:

Tableau II: Fréquence de survenue d'un cancer du sein pendant l'état gravido-puerpéral par rapport au nombre total des cancers du sein selon les différentes études.

Auteurs	Année	Cancers du sein (nombre de cas)	Pourcentage (%)
Dargent [76]	1976	76	2,1
Barrat [77]	1993	-	3
Netteleton [78]	1996	-	2,03
Bazouk [79]	2005	20	2,4
Ring [80]	2005	24	3
Halaska [81]	2009	32	2,4
Notre série	2013	9	2,8

2- Âge moyen

Levêque et al notent un âge moyen de 31 ans et demi. L'âge des patientes traitées par Souadka est en moyenne de 33 ans avec des extrêmes allant de 19 à 50ans. La majorité est des multipares avec une moyenne de cinq enfants.

D'après Barrat et al, la plupart des cancers du sein associés à la grossesse paraissent dans la quatrième décennie de vie, âge moyen entre 31 et 36 ans (âge moyen de notre série est de 36 ans et 8 mois) ce facteur dépend de l'âge moyen des grossesses dans chaque pays.

Dans notre série, l'âge moyen estimé est de 36,8ans. Ce jeune âge est proche de ce qu'on a retrouvé dans la littérature comme le montre le tableau ci-après :

Tableau III: Répartition selon l'âge selon les différentes études.

Auteurs	Année	Âge
Dargent [76]	1976	31
Barrat [77]	1993	31
MOUNZIL [75]	2001	33
Bazouk [79]	2005	35
Gentilini [82]	2005	33
Halaska [81]	2009	33,6
Dei Malatestaa [83]	2009	33,5
Garcia-Manero [84]	2009	34
Dabrowiecki [85]	2010	32,9
Rouzier [86]	2011	33
Notre série	2013	36,8

3- Âge de la grossesse

Plusieurs études fixent l'âge gestationnel moyen au diagnostic entre 17 à 28 semaines [83, 85,87, 88, 89, 90, 91].

Dans notre série, l'âge gestationnel moyen est de 20 semaines.

II-Facteurs de risque

On sait actuellement que le cancer du sein est associé à différents facteurs de risque génétiques, environnementaux et hormonaux.

1-les antécédents personnels de pathologies mammaires :

Antécédent personnel de cancer du sein ou de mastopathie proliférante atypique.

2- les antécédents familiaux de cancer

Ils sont diversement appréciés dans les séries de femmes jeunes atteintes de cancer du sein: 8,5% pour Escoute et al [92] dans une série de 140 femmes de moins de 35 ans, 13% pour Khotari et al [93], qui n'ont pas retrouvé de différence entre les groupes d'âge de moins de 25 ans et de 25 à 35 ans et 11% pour Walker et al [94] dans le groupe de moins de 35 ans, contre 18% pour le groupe de 35 à 44 ans. Chan et al [95] ont retrouvé en revanche un taux de 29% quand l'âge était inférieur à 35 ans. Cette fréquence élevée d'antécédents familiaux de cancer du sein est liée à un risque accru d'une mutation germinale des gènes BRCA.

Dans notre série, 22% des patientes ont des antécédents familiaux de cancer du sein.

3-La contraception orale :

Son rôle dans le risque de cancer du sein paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme plus âgée ou aucune élévation du risque n'a été retrouvée [96].

Dans notre série, 78 % des patientes ont déjà utilisée une contraception orale.

4- Une ménarche précoce et un âge avancé de la première conception :

Induisent un sur risque de cancer du sein chez des femmes de moins de 40 ans alors que le rôle protecteur d'un nombre élevé de grossesses n'apparaît que chez les femmes ménopausées [156].

5-La parité :

Des données de la littérature indiquent que le risque de contracter un cancer du sein augmente avec la nulliparité [160,184].

6-L'allaitement :

Son effet négatif, lié au nombre de mois et au nombre d'enfants allaités, n'est significatif que pour le groupe de jeunes femmes [97,98].

III- Diagnostic :

Selon les recommandations de l'HAS de Janvier 2010 [99], un diagnostic de cancer du sein peut être suspecté :

« – en dehors de toute expression clinique, dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'une grosseur mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction cutanée ou la découverte d'une adénopathie axillaire. »

Bien que la grossesse et l'allaitement rendent l'examen clinique difficile, en raison des modifications anatomiques et physiologiques du sein, toute anomalie mammaire doit être explorée.

La démarche diagnostique est la même qu'en dehors de la grossesse et repose sur la triade : clinique, radiologie et histologie.

Examen régulier au cours de la vie d'une femme, l'examen des seins doit aussi être répété en début de grossesse, au sixième mois de grossesse et devant toute anomalie.

1- Clinique :

Rarement envisagé par le praticien et la patiente, le diagnostic clinique de cancer du sein est perturbé par les modifications anatomiques du sein pendant la grossesse et l'allaitement (augmentation de taille, hyper vascularisation, engorgement...) [100].

En effet, une masse apparaît au premier trimestre peut ensuite ne plus être palpable. Ces modifications s'accroissent tout au long de la grossesse et l'examen clinique le plus performant et le moins difficile est celui qui est réalisé au tout début de la gestation, il doit être bilatéral, en position assise et couchée.

Il se déroule en trois temps : l'inspection (asymétrie, grosseur, tuméfaction, modification cutanée, écoulement), la palpation des deux seins et la palpation des

aires ganglionnaires. Il permet de caractériser une masse et de rechercher des atteintes ganglionnaires par la palpation de toutes les aires ganglionnaires qui drainent le sein (axillaires et sus-claviculaires).

Le mode de révélation du CSAG est habituellement l'autopalpation par la patiente d'une masse mammaire généralement sensible [101, 102, 103, 104]. Plus rarement, il s'agit de la découverte d'un écoulement mamelonnaire sanglant pendant la grossesse et au cours de l'allaitement, d'une rétraction mamelonnaire, d'un sein inflammatoire ou bien la découverte d'adénopathies axillaires [105].

Le plus souvent le cancer du sein se manifeste pendant la grossesse, par une masse non douloureuse.

Les formes multifocales ou bilatérales sont plus fréquentes (4,6 %) [106, 107] que chez la femme non enceinte.

Dans notre série, le nodule a été découvert par autopalpation dans tous les cas, mais ce n'est pas toujours la connaissance de la lésion du sein qui a motivé la patiente à consulter: dans la majorité des cas, la croissance rapide du nodule ou l'apparition des phénomènes cutanés (inflammatoires, rétraction de la peau) en regard de la lésion associés à son volume croissant qui a fait poser la question, ceci est expliquée par les modifications gravidiques mammaires.

L'examen physique des seins et des aires axillaires doit être pratiqué régulièrement au cours du suivi de la grossesse. La persistance d'une masse ou la découverte d'une adénopathie, d'une rétraction mamelonnaire ou bien d'un écoulement sanglant doivent entraîner des investigations en imagerie.

2-Radiologique :

2-1- Mammographie

La mammographie n'est pas contre indiquée même au cours du premier trimestre (un examen mammographique irradie le fœtus de 0,004 Gy [108, 109, 110, 111]). Cela représente une exposition inférieure à 50 mrad [0,5 Gy] pour l'embryon/fœtus. Le niveau seuil de 10 rads [100 mGy] augmente le risque de malformations fœtales de 1% [112]), mais sa spécificité et sa sensibilité se trouvent diminuées.

Selon Petrek, il n'y a virtuellement pas de radiation ionisante susceptible d'irradier l'enfant spécialement si l'abdomen est caché [113]. Il précise que la mammographie n'est d'aucune utilité étant donné que l'hyperémie, que le contenu en eau présent dans les seins pendant la grossesse contribuent à une densité radiographique généralisée avec pour conséquence une perte de contraste des tissus graisseux permettant de souligner les limites des masses tumorales.

Par contre, Souadka précise que la mammographie n'est certainement pas contre-indiquée et a permis dans sa série clinique le diagnostic chez 14 des 16 patientes par la mise en évidence de signes suspects de malignité telle une opacité irrégulière ou encore des micro calcifications au sein d'une opacité [114]. En revanche, Antonelli rapporte une sensibilité médiocre de la mammographie avec un diagnostic non évoqué de cancer du sein prouvé par analyse anatomo-pathologique chez 6 des 8 patientes traitées [115].

Barrat ne retire aucune utilité de la mammographie étant donné que les images pathologiques sont difficiles à identifier consécutivement à une augmentation de la densité du tissu mammaire pendant la grossesse [116]. Antonelli mentionne dans sa revue de littérature une sensibilité de 68% d'une mammographie

réalisée chez 50 patientes présentant un cancer du sein relativement à une sensibilité de 93% pour une échographie (42 cas) [115].

Lorsque la mammographie est pratiquée si besoin mais certaines dispositions sont à prendre afin de diminuer la dose de rayons délivrée au fœtus. Une protection de l'abdomen de la patiente est nécessaire par un ou deux tabliers plombés.

Son interprétation est rendue difficile par l'œdème et l'hyper vascularisation accompagnant la grossesse. Cependant, une mammographie considérée comme normale ne doit pas arrêter les investigations s'il existe une masse palpable.

Dans des études de Samuels :

- cinq mammographies sur huit ont révélé un carcinome chez des patientes enceintes.

2-2- Echographie [117]:

C'est l'examen essentiel, réalisé de prime abord devant une masse palpable. Elle n'a naturellement aucune contre-indication peut être réalisé à n'importe quel âge de la grossesse sans risque pour la mère ou le fœtus [118, 114, 120] et elle n'est pas influencée par la congestion mammaire gravidique.

L'échographie peut objectiver des images suspectes hétérogènes faisant évoquer le diagnostic et permet mieux que la mammographie d'apprécier la taille tumorale et l'unicité ou la plurifocalité de la lésion [103, 119, 121, 122,123]. Elle permet d'explorer les aires ganglionnaires et de rechercher des lésions additionnelles intra mammaires homo ou controlatérales. Elle oriente la ponction à l'aiguille fine ou par micro-biopsie qui va pouvoir affirmer le diagnostic [124].

Elle garde ainsi toute sa valeur et peut être pratiquée dans tous les cas où l'examen clinique et radiologique évoque une lésion suspecte.

C'est l'examen de choix, elle est de faible cout et peut distinguer les lésions solides chez 97% des patientes. Cette technique a permis de détecter 93% des cancers chez une série de femmes japonaises pendant leur grossesse.

2-3 IRM [125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135 ,136,137]:

L'IRM des seins est contre-indiquée au cours du premier trimestre de grossesse, devant l'absence de données fiables de son innocuité sur l'embryon. Après cette période, elle est possible pendant la grossesse mais sans injection de gadolinium qui traverse la barrière placentaire, et il est souvent associé aux malformations fœtales constatées à l'utilisation de ce produit, cependant, étant donné le faible intérêt de l'examen réalisé sans injection de ce produit en ce qui concerne le diagnostic des lésions mammaires, l'IRM a peu de place dans le bilan initial au cours de la grossesse.

En revanche, dans le post partum, elle peut être très intéressante dans le complément d'informations qu'elle apporte sur la description et la localisation des lésions, au stade du diagnostic ou pendant le suivi de la réponse au traitement.

Dans le cadre du bilan d'extension du cancer du sein pendant la grossesse, l'IRM peut être pratiquée avec des doses irradiantes très faibles.

Ceci expose dans le meilleur des cas le fœtus à des doses de 0,08 RAD contre 0,19 RAD lorsque ces examens sont standards, les malformations congénitales et les avortements spontanés surviennent devant une exposition aux rayons d'environ 5 à 10 RAD, spécialement avant 25 semaines d'aménorrhée.

3-Cytoponction/Biopsie :

3-1- Cytoponction :

La cytoponction est un examen intéressant car elle est de réalisation simple pour les équipes entraînées et peut permettre une orientation diagnostique rapide, elle permet de différencier les masses pleines et liquidiennes, d'orienter le diagnostic : c'est certainement le moyen diagnostique le plus fiable pour raccourcir le délai de diagnostic selon Bottler [138]. Sa sensibilité est de 66% pour Barnavon [139] et de 94% pour Gallenberg [140].

Petrek [141] insiste ainsi que d'autres auteurs [138,76] sur la difficulté de lecture et d'interprétation des lames en raison de la fréquence de l'hyperplasie lobulaire avec des aspects possibles d'hypertrophie du nucléole et l'absence d'uniformité dans la taille. La répartition des cellules d'hyperprolifération cellulaire du tissu mammaire pouvant conduire à la possibilité de faux positifs. Le cytologiste doit être informé de la grosseur et entraîné au diagnostic de ces affections.

Actuellement, on aura tendance à préférer d'emblée la micro biopsie échoguidée qui occasionne moins de faux négatifs et apporte un diagnostic lésionnel histologique plus complet [119, 129, 142, 143,144].

3-2- Microbiopsie [145, 146,147] :

La microbiopsie échoguidée, réalisée au pistolet automatique sous anesthésie locale, a une place de choix dans la démarche diagnostique de l'anomalie mammaire. Cependant, on devra informer la patiente des complications de la microbiopsie spécifiques à l'état gestationnel : le geste interventionnel peut, rarement, se compliquer de fistule lactée. On conseillera à la femme de suspendre temporairement l'allaitement, et si elle ne le souhaite pas, il vaut mieux essayer de

désengorger le sein. Les complications hémorragiques sont aussi plus fréquentes pendant la grossesse, prévenues par un pansement compressif.

La microbiopsie surtout celle au trocart, paraît être l'alternative la plus fiable et facile, surtout que le CSAG apparaît le plus souvent comme une masse palpable, donc facilement accessible.

Selon les études, la spécificité de la biopsie au trocart est de l'ordre de 90% chez les femmes non enceintes, ce chiffre est très intéressant, malgré l'absence d'études pendant la grossesse. [131].

La biopsie par aspiration n'a d'intérêt que dans les microcalcifications.

Le forage-biopsie présente une bonne sensibilité mais aussi un risque légèrement plus élevé d'interprétations faussement positives pendant la lactation en raison d'une cellularité importante, de nucléoles proéminents et de débris cellulaires, caractéristiques qui sont aussi celles d'un état cancéreux.

3-3- Biopsie exérèse[148] :

Elle reste la base du diagnostic [149].

Dans les formes nodulaires, la technique à utiliser est celle de la tumorectomie large et de l'examen extemporané. Il n'y a aucune réserve à proposer cette exploration chez la femme enceinte ou allaitante.

Dans les formes diffuses et spécialement dans les formes en poussée évolutive, le traitement chirurgical premier est contre-indiqué. On posera alors le diagnostic au départ sur la micro biopsie du sein et des adénopathies satellites.

Comme la micro biopsie, elle expose à des risques hémorragiques, infectieux, et à la formation d'une fistule lactée. La prévention en est aussi similaire. Seulement il faut préciser qu'aucun autre risque sur la mère ou le fœtus ne lui est attaché, c'est pourquoi il faut y avoir recours chaque fois que c'est nécessaire.

IV-Particularités cliniques et histologiques du cancer du sein au cours de la grossesse :

1-Délai de diagnostic :

Le diagnostic est souvent fait plus tardivement qu'en dehors de la grossesse, ce qui explique en partie les formes plus avancées et évolutives du cancer de sein associé à la grossesse.

Le retard de diagnostic est une constante soulignée par de nombreux auteurs repris dans la revue de littérature de Levêque et al. [17]. Elledge en 1973 l'estime à 11 mois pour un retard de quatre mois chez une femme non enceinte. Tretli l'estime à 2,5 ou 6 mois en cas de lactation. King en 1985, l'estime à 1,4 mois. Ce retard est préjudiciable en particulier s'il excède quatre mois pour Clark [154]. Une étude réalisée par Peters montre que la durée moyenne entre les premiers symptômes et le début du traitement est de 9 mois hors grossesse et atteint 15 mois pendant la grossesse. Une autre étude réalisée au « Memorial Sloan Kettering Cancer Institute » à New York a relevé un retard diagnostique moyen de 8.2 mois pour les patientes enceintes, contre 1.9 mois pour les non-enceintes, avec plus de 50% des patientes non diagnostiquées pendant leurs grossesses malgré la présence de symptômes apparus pendant ou juste avant la grossesse [111], dans la série de Bonnier et al. le retard retrouvé chez les patientes enceintes était de 2.2 mois, contre 1.2 mois pour les non-enceintes [155],

Nettleton propose un modèle mathématique destiné à estimer le risque à 0,028% pour des tumeurs avec un temps de dédoublement de 130 jours pour présenter un envahissement ganglionnaire axillaire (facteur de pronostic important dans la survie des patientes présentant un cancer mammaire et un risque estimé à 0,057% pour des tumeurs avec un temps de dédoublement rapide de 65 jours [156].

En conclusion, Levêque précise pour réduire ce délai diagnostique, il convient d'examiner les seins avant l'engorgement gravidique dès la première visite et de revoir la patiente à un mois en cas de doute sur une masse mammaire et de ne pas hésiter à lui proposer une vérification histologique sous anesthésie locale, enfin, de surveiller les femmes de plus de 30 ans enceintes [17].

Dans notre série le délai moyen de consultation est de 5,5 mois. Ce retard de délai est signalé par la plupart des auteurs comme le montre le tableau ci-après :

Tableau IV: Répartition selon le délai de consultation selon les différentes études.

Auteurs	Délais (mois)
Dargent [76]	2
Bonnier [155]	2,2
MOUNZIL [75]	6,6
Bazouk [79]	6
Martin [18]	5
Dabrowiecki [85]	1,2
Notre série	5,5

2-Age de la patiente :

Le mauvais pronostic des cancers chez la femme enceinte est essentiellement dû au jeune âge de ce groupe de patientes [129, 157], l'âge de la patiente semble être un élément plus déterminant dans la survie que l'association à une grossesse ou au post-partum, ces cancers du sein survenant chez des femmes jeunes ou très jeunes sont caractérisés par la plus grande fréquence de lésions de facteurs pronostiques défavorables [9]. De même, pour Gemigrani et Moore, un pronostic

plus sombre est lié au jeune âge de ces patientes, stade par stade, la grossesse ne modifie pas le pronostic de ces tumeurs [9, 23,105].

3- Terme de la grossesse au moment du diagnostic

Dans la littérature de nombreux auteurs ont retrouvé un pronostic plus sombre pour les cancers détectés dans la deuxième moitié de la grossesse que pour ceux détectés pendant la première moitié ou dans le post-partum [79,158]. Les raisons retenues par ces auteurs sont la difficulté du diagnostic à ce stade de la grossesse et le fait que le traitement soit souvent reporté au post-partum. En effet, pour Clark [154] la survie à 10 ans est de: 36% dans les formes découvertes au premier trimestre, 11% dans les formes découvertes au troisième trimestre. Pour Ribeiro [159]: 45% dans les formes découvertes au premier trimestre, 21% dans les formes découvertes au troisième trimestre.

4-Taille de la tumeur :

Dans l'étude de Giacalone[160], il apparait que la taille tumorale clinique est significativement plus importante dans les cancers associés à la grossesse par rapport aux témoins non enceintes. Cette plus grande taille tumorale est retrouvée dans l'étude de Bonnier et al. [155], la taille tumorale histologique est également significativement supérieure dans le groupe des cancers associés à la grossesse que dans le groupe témoin. La bilatéralité est retrouvée dans 4,6% des cas.

Dans notre étude, nous avons relevé 56% des tumeurs classées T4, et 11% des formes bilatérales.

Cette plus grande fréquence en ce qui concerne la taille tumorale serait expliquée par le retard diagnostique estimé à 5,5 mois dans notre série, en rapport avec les modifications gravidiques rendant l'examen clinique plus difficile, mais aussi par une surestimation de la taille tumorale.

5-Poussée évolutive :

Durant la grossesse, la proportion des formes inflammatoires et de formes localement avancées est plus importante que dans les formes non associées à une grossesse, 24% dans la série de Giacalone [160] contre 4,2% en l'absence de grossesse, ces valeurs sont retrouvées dans le travail de Bonnier et al [155], 14,3% pour Tretli et al ; et 25 à 28% pour Dargent. Il est cependant difficile d'évaluer précisément le caractère inflammatoire de ces tumeurs, du fait de l'œdème gravidique et de l'engorgement mammaire, élément conduisant probablement à une surestimation de la fréquence des formes inflammatoires (Pev). Les formes Pev, ou les signes inflammatoires siègent en regard de la tumeur, représentent 33% des cancers du sein associés à la grossesse, les mastites carcinomateuses 7,5%. Sur le plan anatomopathologique, elles sont caractérisées par la fréquence des atteintes multifocales, l'atteinte du mamelon et du derme avec des embolies néoplasiques des lymphatiques dermiques et la fréquence de l'envahissement ganglionnaire axillaire, sus claviculaire ou mammaire interne.

Dans notre série, les formes inflammatoires représentent environ 44% des cas. Ces résultats sont proches à ceux de la littérature. Comme le montre le tableau ci-après :

Tableau V : Répartition selon la forme inflammatoire selon les différentes études.

Auteurs	Pourcentage (%)
Dargent [76]	28
Mounzil [75]	58,3
Levêque [17]	3
Dabrowiecki [85]	11
Notre série	44

6-Type histologique et grade SBR :

Les cancers du sein associés à la grossesse sont majoritairement de grade histologique élevé : dans une revue colligeant 200 cas de cancers du sein associés à la grossesse, les auteurs retrouvent 8% de SBRI, 39% de SBRII et 53% de SBRIII [154, 155,160].

Cependant, dans l'étude de Giacalone ainsi que Bonnier et al. , la proportion des tumeurs indifférenciées en cours de grossesse est identique à celle des formes non gravidiques.

Dans notre série, on retrouve, conformément à la littérature, une majorité de formes histologiques agressives, avec :

- 44% de SBRIII
- 56% de SBRII

Les types histologiques rencontrés sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse :

- ✓ les carcinomes canaux infiltrants sont les plus fréquents (78%) (dans la série de Petrek [141], comme cela est observé en dehors de la grossesse

chez les femmes de moins de 40 ans. Dans notre série, ils représentent 89% conformément à la littérature.

✓ Les lobulaires sont de l'ordre de 9%.

✓ Les médullaires représentent 4%.

Selon Haagensen [13], la grossesse aurait une influence négative sur ces formes histologiques défavorables.

On rencontre aussi pendant la grossesse des variétés histologiques de bon pronostic : cancers colloïdes, cancers intra kystiques.

Le Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) est assez élevé, il a été de III dans 44%, et de II dans 56% des cas (*Tableau VI*).

TableauVI : Répartition des cas selon le Grading histopronostique de SBR

Grade Histopronostique	Nombre de cas
Grade I	0
Grade II	5
Grade III	4

7-Récepteurs hormonaux :

La négativité des récepteurs hormonaux est plus fréquente pendant la grossesse ; 2/3 des cas.

Le dosage radio immunologiques des récepteurs est difficile du fait de la saturation des récepteurs par le taux élevé des hormones circulants durant la grossesse, ce qui peut fausser les résultats (plus de faux négatifs) [161].

Barnavon propose alors un dosage immunohistochimique à l'aide d'anticorps monoclonaux.

Ainsi, dans la série française de Bonnier, on a observé un taux de récepteurs hormonaux qualitativement et quantitativement plus bas chez les femmes enceintes avec les deux techniques.

Cependant, pour Elledge, l'incidence des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone présents au sein des tumeurs mammaires des femmes enceintes n'est pas significativement différente de celle des non enceintes (de moins de 40 ans) [162].

Cependant, Mathelin et al. [163], en 2008, suggèrent une sous-estimation de cette hormonodépendance. En effet, dans leur étude sur une série de 40 patientes atteintes d'un CSAG et 61 présentant un cancer du sein « classique », ils évaluent le taux d'expression du facteur pS2/TTFI, facteur prédictif d'une bonne réponse à l'hormonothérapie ainsi que l'expression des récepteurs hormonaux aux estrogènes et à la progestérone. L'expression des récepteurs hormonaux est significativement plus faible chez les patientes présentant un cancer du sein associé à la grossesse que chez celles présentant un cancer du sein classique. En revanche, il a été retrouvé un taux d'expression similaire de pS2/TTFI dans les deux groupes de patiente. De plus, chez les patientes présentant un CSAG, le taux d'expression de pS2/TTFI était plus élevé que le taux des récepteurs hormonaux, suggérant une sous-estimation de l'importance de l'hormonodépendance dans les CSAG.

Dans notre série, les récepteurs hormonaux sont positifs chez cinq patientes, soit 56% des cas, et négatifs chez trois patientes, ce qui est associé à un mauvais pronostic dans la mesure ou l'entretien du traitement adjuvant par une hormonothérapie est inutile ou inefficace. Levêque illustre cette information en

trouvant une corrélation entre la négativité des récepteurs hormonaux et l'agressivité du cancer. La recherche des récepteurs hormonaux n'a pas été réalisée chez une patiente de notre série.

8-Risque génétique :

Les cancers liés à une mutation délétère de BRCA1 ou de BRCA2 surviennent à un âge plus précoce que les cancers sporadiques [164]. Ainsi, certains CSAG peuvent logiquement être en rapport avec une telle mutation. Dans une étude de population réalisée en Suède, les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 avaient un risque significativement plus grand de CSAG que les patientes porteuses d'une mutation BRCA2 [165], Dans une étude cas-témoins multicentrique réalisée au Japon, une histoire familiale de cancer du sein était retrouvée trois fois plus souvent chez les femmes avec un CSAG par rapport à des patientes ayant un cancer du sein non associé à une grossesse [166], Ces données incitent à recommander un conseil génétique aux patientes ayant une prédisposition génétique [14, 57]. Une consultation d'oncogénétique doit être proposée. En revanche, il est difficile de savoir si les grossesses protègent à long terme les patientes ayant une mutation avérée.

9-Surexpression de Cerb-b2 [125]:

Les gènes Cerb-b2, appelé aussi HER2neu, code pour un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase, la p 185.

Certains auteurs ont constaté une surexpression de la protéine p 185 dans les cellules épithéliales fœtales, au cours du développement normal.

Cette expression de la p 185 est également retrouvée dans 20 à 25% des cancers du sein chez les femmes de moins de 35 ans [231, 305]. Cette incidence

chez la femme jeune est peu différente de celle observée chez la femme enceinte jeune [155,167, 168].

Dans les cancers invasifs, le taux de positivité est plus élevé dans les carcinomes canaux que dans les carcinomes lobulaires. Dans les carcinomes in situ les taux sont supérieurs [169], de même que dans les comédo-carcinomes et les cancers inflammatoires du sein.

Cette surexpression de Her2/neu est associée à d'autres paramètres cliniques et histologiques de gravité; il existe en particulier une corrélation avec la négativité des récepteurs, un grade histologique élevé, l'aneuploïdie et un index de prolifération élevé, ainsi que le jeune âge, en revanche elle ne semble liée ni à la taille de la tumeur, ni à l'atteinte ganglionnaire. Pour certains auteurs, l'activation du Her2/neu représente un facteur pronostic péjoratif indépendant. Dans l'étude de 7 cas de Meden [170], associant cancer du sein et grossesse, 5 tumeurs sur 7 exprimaient fortement Her2. L'auteur retrouve un pronostic plus péjoratif chez ces patientes, mais la différence n'est pas très significative, et l'étude est basée sur peu de cas.

Dans notre série, La recherche de la surexpression de HER2 n'a pas été pratiquée dans deux cas, dans 6 cas le HER2 était fortement exprimé, et le test était négatif dans un seul cas.

Actuellement, la détermination de la positivité du statut Her2 est surtout effectuée afin de cibler, le traitement par Herceptin® chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

Dans notre étude, les résultats des caractéristiques histologiques sont proches à ceux de la littérature, comme le montre le tableau ci-après :

**Tableau VII: Caractéristiques histologiques des CSAG
selon les différentes études.**

Auteur	Année	Design de l'étude	Nombre de patientes	Histologie	Grade histologique	RE	RP	Her-2
Ishida et al.[166]	1992	Cas-témoin	Cas : 72 grossesses et 120 allaitantes; 191 contrôles	Pas de différence	ND	Moins de patientes RE+	ND	ND
Elledge et al. [162]	1993	Série rétrospective	14 cas	93 % CCI	ND	RE + : 50 %	RP + : 36 %	ND
Bonnier et al [155]	1997	Cas-témoin	154 CSAG; 308 contrôles	Pas de différence	Pas de différence	Moins de RE+ chez les femmes enceintes	Moins de RP+ chez les femmes enceintes	ND
Shousha [246]	2000	Cas-témoin	14 CSAG; 13 contrôles	71 % CCI vs 69 % dans le groupe contrôle	80 % de cancers peu différenciés vs 33 % dans le groupe	50 % de positifs vs 91 % parmi les	30 % de RP+ vs 64 % parmi les	44 % +++ vs 18 parmi les contrôles
Middleton et al. [168]	2003	Enregistrement prospectif	39 grossesses	100% CCI	84 % de cancers peu différenciés	RE + : 28 %	RP + : 24 %	28 % +++
Reed et al. [243]	2003	Série rétrospective	20 grossesses et 102 allaitantes	82 % CCI	95 % de grade 2 et 3	RE + : 34 %	RP + : 28 %	44 % ++ +
Ring et al. [80]	2005	Série rétrospective	24 patientes	83 % CCI	26 % de grade 2 74 % de grade 3	RE + : 58 %	ND	42 % +++
Mathelin et al. [163]	2008	Enregistrement prospectif	40 CSAG (18 grossesses, 22 post-partum) 61 contrôles	Pas de différence 82,5 %/92 % CCI	Pas de différence 77 % de grade 3	Significativement moins RE+ : 47,5 % CSAG/ 69 % contrôles	Significativement moins RP+ : 32,5 % CSAG/61 % contrôles	ND
Halaska [81]	2009	Série rétrospective	32 patientes	96 % CCI	46 % de grade 2 46 % de grade 3	RE + : 36.7 %	RP + : 36.7 %	33.3%++ +
Dabrowiecki [85]	2010	Série rétrospective	9 patientes	88,8 % CCI	22,2 % de grade 2 44,4 % de grade 3	Positifs dans 66,6 %		ND
Rouzier [86]	2011	Série rétrospective	48 patientes	95,8 % CCI	31,2% de grade 2 66,6 % de grade 3	Positifs dans 45,8 %		12,5%++ +
notre série	2013	Série rétrospective	9 patientes	89% CCI	56% de grade 2 , 44% de grade 3	Positifs dans 56%		66% +++

RE : récepteur à l'œstradiol ; **RP** : récepteur à la progestérone ; **CCI** : carcinome canalaire infiltrant ; **ND** : non déterminé.

10– Envahissement ganglionnaire :

Il est déjà établi que l'envahissement ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic du cancer du sein. L'atteinte ganglionnaire axillaire semble plus fréquente dans les CSAG et concerne plus de la moitié des patientes, avec des chiffres allant de 47% à 89% dans des séries anciennes (**Tableau VIII**), semblables dans les séries plus récentes (Beadle et al. [171] : 71,2% ; Largillier et al. [172] : 49,6%).

Dans notre étude, l'envahissement ganglionnaire axillaire est de 56 % des cas. Ce résultat rejoint ceux de la littérature comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau VIII: Proportion de l'atteinte ganglionnaire selon les différentes études.

Etudes	Pourcentage d'Envahissement Ganglionnaire
Rosemond [252]	47%
Applewhite [173]	50%
Holleb[175]	72%
Petrek[113]	61 %
Saoudka[114]	70%
Ribeiro [174]	89%
King [11]	62%
Barrat [77]	89%
Halaska [81]	65.5 %
Dabrowiecki [85]	55,5 %
Notre série	56%

11 – Métastases :

L'évolution métastatique des cancers de sein associés à la grossesse est plus fréquente [177,178]: de 11 à 32% [9,90,], Les métastases à distance se localisent préférentiellement au niveau du foie, au niveau des poumons et au niveau de l'os, comme en dehors de la grossesse, parfois même au niveau du placenta.

Potter, Schoeneman et Keer retrouvent des métastases placentaires dans les formes évoluées de cancer du sein associé à la grossesse, sans conséquences a priori sur le déroulement de la grossesse, aucune métastase fœtale n'ayant à ce jour été décrite. Ils proposent un examen anatomopathologique systématique du placenta, en particulier l'invasion vasculaire des villosités placentaires, de même que Dunn. Dans une autre étude, soixante cas de métastases placentaires sont décrits sans retentissement fœtal [179].

Souadka a révélé des métastases hépatiques dans 41% des cas, osseuses dans 35 % des cas et pulmonaires dans 24% des cas [149], Levêque déplore au moment du diagnostic une patiente métastatique sur neuf patientes traitées [17].

Une étude de l'équipe du MD Anderson Cancer Center a étudié l'impact d'une grossesse chez les femmes de moins de 35 ans. Parmi les 652 patientes, 104 avaient un cancer associé à une grossesse (51 patientes au cours de la grossesse et 53 patientes enceintes dans l'année suivante l'accouchement). Aucune différence concernant le taux de récurrence locale, le taux de survenue de métastase et la survie globale n'a été observée [171, 180].

Dans notre série, une patiente a présenté une métastase osseuse au moment du diagnostic, et une autre des métastases hépatiques et osseuses qui compliquèrent l'évolution, ceci représente un taux global de 22%. Ce résultat est conforme à celui indiqué dans la littérature, comme le montre le tableau ci-après :

V-Bilan d'extension :

Dans la mesure du possible, la recherche des métastases (osseuses, hépatiques, pulmonaires et cérébrales) sera repoussée au post-partum ou initiée (biologiquement et par échographie) pendant la grossesse puis complétée (autres examens irradiants) après l'accouchement ,dans notre série, le bilan a été réalisé en post partum, et a consisté en un bilan biologique avec marqueurs tumoraux ,une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale (plus ou moins couplée à un scanner en cas d'image suspecte) et une scintigraphie osseuse.

Dans sa série, Souadka [149] révèle des métastases pulmonaires dans 24% des cas, hépatiques dans 41% des cas, et osseuses dans 35% des cas.

Dans sa série, Levêque déplore au moment du diagnostic une patiente métastatique sur neuf patientes traitées [17]. Pour ce qui de notre série, Une seule patiente a présenté des métastases d'emblée soit 11% (11 à 32% dans la littérature).

L'indication d'un bilan d'extension exhaustif doit être tempérée par le risque de radiations ionisantes [160].

1- Pulmonaire

L'exploration peut faire appel à la radiographie pulmonaire avec protection abdominale qui ne délivre que 22 rads et éventuellement une IRM sans injection de gadolinium.

Dans notre série, elle a été complétée par une TDM thoracique dévoilant des nodules parenchymateux pulmonaires suspects.

2- Hépatique :

Le foie sera exploré avantagement par l'échographie, par contre, on évitera les scanners abdomino -pelviens

Dans notre série, complétée par une TDM abdominale en post partum, on a déploré des métastases hépatiques.

3- Cérébral :

L'IRM cérébrale sera un moyen à utiliser en priorité par rapport à la TDM.

4- Osseux :

Les auteurs nous conseillent de réaliser une scintigraphie osseuse qu'en cas de facteur de risque, soit tumeur de plus de 4 cm, ganglions palpables, orientation clinique, ou élévation importante des marqueurs tumoraux au niveau sanguin. Elle sera autant que possible différé après l'accouchement car elle présente un risque radique non négligeable pour l'embryon ou les fœtus. Dans le cas ou elle s'avère indispensable dans de bref délais, on utilise la technique de Backer avec hyperhydratation de la patiente au moment de la scintigraphie au Technétium 99 afin d'accélérer l'élimination de l'isotope utilisé pour l'exploration du squelette [181].

Dans notre série, la scintigraphie réalisée au moment du diagnostic a révélé des foyers d'hyperfixation compatibles avec des localisations osseuses secondaires dans un cas (Observation 6).

Les radiographies standards osseuses sont plus irradiantes que la scintigraphie et seront proscrites pendant la grossesse.

En règle générale, la période de la conception au 10-14ème jour est la plus sensible aux rayons, une irradiation se traduit alors par une augmentation très importante de la probabilité d'avortement. Chez les femmes enceintes d'Hiroshima Nagasaki, une dose atmosphérique de 19cGY a entraîné 11% de microcéphalie et d'arriération mentale. Il a été également rapporté un risque accru de leucémie et de cancers chez les patientes dont les mères avaient eu des radiographies abdominales pendant leurs grossesses [181].

Le risque relatif de développer un cancer chez l'enfant après une radiographie prénatale est estimé à 1,4 mais il est cependant plus faible compte tenu de l'incidence naturelle de cancer chez l'enfant (0,3 à 0,4).

5- Biologique [9,10] :

On peut s'aider du dosage sanguin des marqueurs tumoraux CA15-3 et ACE qui peut se révéler utile dans des métastases, bien qu'il n'en indique pas la localisation.

Cependant, il faut savoir que leur interprétation est difficile car peuvent être physiologiquement élevés pendant la grossesse.

VI-Traitement :

1-But :

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein pendant la grossesse doit avoir un double objectif : traiter la mère sans retard préjudiciable et respecter au maximum le fœtus. Ces deux notions, parfois antagonistes, peuvent aboutir à un conflit d'intérêt materno-fœtal.

La chronologie des traitements doit être adaptée à l'âge gestationnel et les décisions concernant les différentes thérapeutiques devront être prises seulement après concertation multidisciplinaire et après avoir informé le couple.

Deux idées guident la prise en charge :

- _ La préservation de la grossesse ;
- _ Le traitement efficace du cancer.

Le protocole de traitement du cancer du sein chez la femme enceinte doit être le plus proche possible de celui proposé aux femmes non enceintes. Le traitement sera individualisé en tenant compte de l'âge de la grossesse au moment du diagnostic, des préférences de la patiente et du stade de la maladie.

Nous ne traiterons dans ce chapitre que des cancers chez les patientes enceintes. En effet, la prise en charge d'un CSAG chez une patiente en post-partum ne pose pas de problème spécifique et est identique à celle d'une patiente ayant un cancer du sein non associé à la grossesse ayant les mêmes caractéristiques tumorales.

2- Les moyens :

2-1-PEC obstétricale [10, 12, 140,176] :

La stratégie obstétricale dépend de l'âge de la grossesse, du stade de la lésion et du désir de la patiente et de son conjoint.

2-1-1 :L'interruption thérapeutique de grossesse :

Elle permet de mettre en œuvre le traitement complet du cancer, mais il a été prouvé qu'elle n'améliore pas le pronostic, elle a été longtemps proposée de manière assez systématique, et malgré des recommandations du Royal Collège of Obstétriciens and Gynécologiste [182, 183], une étude de la littérature montre que 50 % des grossesses, surtout au premier trimestre, sont interrompues.

Actuellement, elle est le plus souvent généralement proposée dans certaines situations, en prenant en compte les désirs de la patiente, d'une part, et l'urgence, ou non, à réaliser une chimiothérapie ou une radiothérapie, d'autre part, et du terme de la grossesse [175, 180].

Ces situations correspondent [129, 175, 182]:

- ✓ Aux cancers diagnostiqués à un stade tardif (III et IV) au premier trimestre ;
- ✓ Lorsque la survie estimée est inférieure à la durée de la grossesse ;
- ✓ En cas de stade précoce de la grossesse là où les traitements adjuvants sont nécessaires et trop agressifs pour le fœtus ;
- ✓ Et dans les formes très agressives du cancer de sein

2-1-2 : le déclenchement de l'accouchement :

En cas de décision de poursuivre la grossesse, une surveillance fœtale et obstétricale stricte et rapprochée, et une surveillance clinique, biologique et échographique régulière doivent être réalisées

Dans une grande partie des cas, on a recours au déclenchement prématuré de l'accouchement. Il peut se faire entre les 32-34ème semaines d'aménorrhée après accélération de la maturité pulmonaire par les corticoïdes, afin de débiter, sans retard préjudiciable pour la femme, ni risque pour l'enfant, la radio chimiothérapie qui s'imposent souvent dans ces tumeurs agressives.

Chez quatre de nos patientes, le cancer a été découvert au troisième trimestre et les grossesses sont arrivées à terme. Le déclenchement à terme et l'accouchement par voie basse a été réalisé chez une patiente, les trois autres patientes ont été césarisées à terme, avant l'entrée spontanée en travail. Les autres patientes ont bénéficié d'une ITG.

2-2-Traitement du cancer :

2-2-1- Chirurgie :

La chirurgie est possible à tous les stades de la maladie et quelque soit l'âge de la grossesse, bien que rendu plus hémorragique par la congestion et l'hypervascularisation locales, surtout a proximité du terme, et que les complications infectieuses post-chirurgicales sont un peu plus fréquentes en raison de la présence de lait [184].

Seul le cancer évolué (inflammatoire et métastatique) contre-indique la chirurgie.

La grossesse ne modifie pas les indications du type de chirurgie (mastectomie totale ou chirurgie conservatrice). L'acte chirurgical sera en fonction de la taille de la lésion, de l'existence ou non de plusieurs foyers.

On procédera soit à :

- ✓ Une mastectomie avec curage axillaire.
- ✓ Une chirurgie conservatrice avec curage axillaire.
- ✓ Exceptionnellement à une chirurgie de propreté, dans les formes évoluées.

Pour Giacalone, la pratique systématique de la mastectomie, qui permettrait d'éviter une irradiation adjuvante mammaire, ne se justifie pas [160], le traitement peut être conservateur à la double condition que la radiothérapie ne soit pas retardée de 2 mois pour Barnavon [139] ou de trois mois pour Clarck [154] et Dargent [161], et qu'elle ne soit pas toxique compte tenu de l'âge de la grossesse, du site d'impact et des doses délivrées. Ainsi, sur une série de 22 patientes de stades T1 et T2, Kuerer et al. En 1998 ont réalisé 9 traitements conservateurs et 13 mastectomies, sans différence significative en terme de survie entre les 2 groupes [185]. Aussi, la chirurgie quel que soit son indication chez la femme enceinte, n'est pas tout à fait dépourvue de risque. Elle a en effet été incriminée par certaines études dans l'augmentation du risque d'avortement spontané et d'accouchement prématuré. Duncan et al. ont trouvé une augmentation du risque d'avortement spontané avec un risque relatif de 1.58-2.0 après étude cas-témoin de 2565 femmes enceintes ayant subi une chirurgie, surtout en cas d'anesthésie générale ou manœuvres gynécologiques. Il n'y avait pas d'augmentation notable du risque d'anomalies congénitales [186]. Mazze et Kallen [187] ont étudié 5450 cas de chirurgie sans manœuvres obstétricales pendant la grossesse, et ont noté une augmentation du taux de mortalité néonatale avec un risque relatif de 2.1, et un poids de naissance bas ou très bas (risque relatif= 2.0-2.2). Ils ont attribué cela à

une élévation de l'incidence de la prématurité, et un retard de croissance intra-utérin. L'imputabilité de ces observations à la chirurgie et l'anesthésie en soit, ou à la pathologie maternelle qui a motivé l'acte chirurgical n'a pas été bien établi. Toutefois, malgré ces risques cités ci-dessus, la chirurgie en cas de cancer de sein associé à la grossesse peut être considérée comme sans risque majeur, surtout si on prenait en considération le bénéfice attendu [143, 189]. De plus, les drogues anesthésiques sont tout à fait compatibles avec la grossesse. Dans une étude de Byrd et al. faite sur 134 patientes, un seul cas de fausse couche a été noté [190], d'autres études portant sur de plus petites séries, notamment celles de Berry et al. [88] et Collins et al. [191], ont confirmé ces résultats.

- **Chirurgie conservatrice : tumorectomie** Longtemps contre-indiquée chez les femmes enceintes, elle est techniquement réalisable chez ces patientes, mais compliquée par l'hypervascularisation mammaire due à la grossesse qui impose une hémostase soigneuse [182, 129] et limite les possibilités d'oncoplastie. Elle implique un traitement complémentaire par radiothérapie externe, contre-indiquée pendant la grossesse. Du fait de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, la radiothérapie peut être retardée au post-partum [82], ce qui permet maintenant de proposer un traitement conservateur, sous réserve que [182, 129, 192, 180] :

- ✓ la taille tumorale le permet (les CSAG sont souvent plus volumineux que les cancers du sein non associés à la grossesse) ;
- ✓ le risque de rechute local, fréquent dans cette population jeune doit avoir été bien estimé et expliqué à la patiente ;
- ✓ L'IRM mammaire n'est pas recommandée sauf en cas de doute sur une multifocalité.

- **Mastectomie** : C'est souvent le traitement chirurgical proposé, du fait de la taille tumorale et du risque de rechute. La reconstruction mammaire a lieu dans un

second temps, en raison de l'augmentation de volume du sein controlatéral modifié par la grossesse. Excepté au premier trimestre, la grossesse ne modifie pas les indications du type de chirurgie, mutilante ou conservatrice. Le taux de survie est identique pour les deux stratégies [185]. Dans notre série, l'intervention de Patey a été réalisée dans 7 cas, soit un pourcentage de 78 %.

Tableau IX : Proportion des options chirurgicales selon les différentes études.

Auteurs	Nombre de cas	Année	les options chirurgicales	
			Chirurgie conservatrice	Patey
MOUNZIL [75]	12	2001	16,6 %	83,3 %
Gentilini [82]	38	2005	71,4%	28,5 %
Garcia-Manero [193]	22	2009	36,3 %	63,6 %
Halaska [81]	32	2009	43,7 %	37,5 %
Dabrowiecki [85]	9	2010	33,3 %	66,6 %
Rouzier [86]	48	2011	31,2%	68,7 %
Notre série	9	2013	0%	78 %

Le curage est possible et il ne semble pas que la technique du ganglion sentinelle puisse être proposée en raison de la taille tumorale généralement supérieure à 1 cm.

Il peut être intéressant de mentionner la place de la reconstruction mammaire, en cas de mammectomie. Celle-ci ne fait pas réellement partie du traitement de la tumeur mais revêt une grande importance pour les femmes jeunes qui se voient

ainsi mutilées. Son objectif est d'améliorer la qualité de vie des femmes. Le moment de la reconstruction peut être immédiat ou retardé et fait appel soit à la mise en place d'une prothèse sous pectorale soit à une technique de lambeau (grand dorsal ou grand droit).

L'anesthésie [9] ne pose actuellement pas de problème particulier au déroulement d'une grossesse, à condition de respecter certaines précautions applicables à toute femme enceinte, compte tenu des modifications physiologiques inhérentes à son état : augmentation du volume plasmatique, hypotension, accélération de la fréquence cardiaque, élévation des plaquettes et de la fibrine, diminution de la vidange gastrique, surélévation du diaphragme, diminution de la capacité résiduelle pulmonaire.

De plus, les médicaments anesthésiques sont parfaitement compatibles avec la grossesse. Ainsi le traitement chirurgical peut être entrepris dès le diagnostic de cancer.

Au troisième trimestre, le moment de la chirurgie dépend de la maturité du fœtus: on considère en général qu'il peut être différé jusqu'à l'accouchement.

2-2 : Radiothérapie :

Elle va exposer le fœtus à des radiations.

Risques fœtaux de l'irradiation :

Les données les plus anciennes pour connaître le risque malformatif après irradiation viennent des observations ayant suivi Hiroshima et Nagasaki : augmentation de prévalence des microcéphalies et retards mentaux. Les principaux effets de l'irradiation incluent :

- La mort de l'embryon pendant la période de pré-implantation (depuis la conception à 10 jours) [141].
- Les malformations pendant la période d'organogénèse (10 à 14 jours jusqu'à 8 semaines) : anomalies du système nerveux central (20% pour une irradiation à 180 mGy et 100% pour une exposition à 2000 mGy).
- Durant la dernière période de gestation (de 8 semaines jusqu'au terme), on retrouve moins de malformations congénitales et après 30 semaines d'aménorrhées, les déficits congénitaux radio-induits sont rarissimes.

Aucune anomalie n'est rapportée pour des doses reçues par l'embryon inférieures à 300mGy (0,3 Gy). L'académie américaine de pédiatrie et le Collège américain de radiologie ne recommandent pas l'interruption de grossesse si le fœtus a été exposé à moins de 50 mGy et la plupart des auteurs ne la proposent pas pour une irradiation inférieure à 100 mGy.

Afin d'optimiser le traitement par la radiothérapie pendant la grossesse, on a modifié les doses utilisées afin qu'elles ne présentent pas de risque malformatif pour le fœtus tout en restant efficace sur la tumeur mammaire.

Les calculs de la quantité d'irradiation reçue par le fœtus ont été réévalués dans les années 1990. L'irradiation du sein maternel ou de la paroi thoracique va exposer le fœtus à seulement 0,1% à 0,3% de la dose totale, soit de 0,05 à 0,15 Gy pour une irradiation de 50 Gy [194]. A la fin de la grossesse, le fœtus se trouve plus près du champ d'irradiation et peut recevoir jusqu'à 2 Gy pour le même protocole [9, 195, 196]. Van der Giessen a estimé les doses de radiation reçues par le fœtus en fonction de l'âge gestationnel: pour 6 à 25 MV de rayon X, la dose maximale reçue par le fœtus va varier de 0,03 Gy à 8 semaines d'aménorrhée (SA) à 0,20 Gy à 24 SA et 1,43 Gy à 36 SA. Toutefois, ces estimations sont fondées sur l'hypothèse que le fœtus est représenté par un seul point. Cette hypothèse peut être justifiée dans les

premières semaines postconceptionnelles lorsque la taille de l'embryon est minime, mais l'augmentation de la taille du fœtus au cours de la gestation va entraîner des variations considérables de la dose de photons dispersés à travers le fœtus [197]. L'irradiation mammaire en cours de grossesse a été rapportée avec naissance d'enfants en bonne santé [84,198, 199]. Dans ces cas, les doses reçues par le fœtus allaient de 0,039 Gy à 0,18 Gy. L'utilisation de boucliers de plombs diminuait la dose reçue par le fœtus. Sans l'utilisation de bouclier, la dose reçue aurait été de 0,28 Gy. Une radiothérapie autre que mammaire (cérébrale par exemple) peut être réalisée avec des mesures de dosimétrie adaptée dans des équipes spécialisées. Annane et al. [200] ont rapporté une série de 16 patientes traitées pour un cancer du sein pendant la grossesse. Parmi ces patientes, dix furent traitées avec un traitement conservateur (mais trois des dix patientes avaient décidé une interruption de grossesse). Aucune récurrence locale avec une radiothérapie différée après l'accouchement n'a été observé avec un recul médian de 87 mois. Aucune anomalie congénitale ou retard de croissance n'était observé pour les sept patientes qui avaient mené leur grossesse à terme. Pour les patientes qui présentent un cancer en fin du deuxième trimestre ou début du troisième trimestre la décision de proposer une mastectomie partielle doit être prise avec le souci que la radiothérapie ne débutera que dans 12 semaines et que chaque jour de retard augmente la probabilité de futures métastases de 0,028–0,057% [11, 189].

Dans un cas rapporté aux Pays-Bas, une patiente enceinte présentant un cancer du sein stade IV a été traitée par chimiothérapie et radiothérapie démarrée à la 25^{ème} semaine d'aménorrhée. La patiente a reçu deux cycles de Doxorubicine, Methotrexate et Vincristine suivie par une radiothérapie à raison de 20 cGy. La grossesse a été compliquée d'une menace d'accouchement prématuré à la 33^{ème} semaine d'aménorrhée ce qui a motivé une césarienne et la naissance d'un bébé en

bonne santé. Les suites ont été marquées par quelques complications avec une bonne évolution jusqu'à l'âge de 2 ans. La mère est décédée 1 an après post partum.

Il y a certains cas rapportés de naissances normales chez des femmes ayant été traitées par radiothérapie pendant la grossesse incluant le cas d'un fœtus exposé à 14 à 18 rad (0,14–0,18Gy) durant le troisième trimestre et un autre exposé à des doses de 3,9 rad (0,039) au cours du premier trimestre. Le risque de cancer chez la progéniture est de 6,55 cas par 10000 enfants par rad par an.

En conclusion, les auteurs croient fermement que la radiothérapie n'est pas une contre-indication absolue pendant la grossesse. Le rapport risque et bénéfice doit être évalué et précisé à la patiente puis la décision dépendra de la nécessité d'une radiothérapie dans le traitement et le désir de la patiente de garder sa grossesse. Durant le troisième trimestre de grossesse, si la chimiothérapie est envisageable la radiothérapie sera réalisée après la délivrance.

2-2-3- Chimiothérapie :

Les indications de la chimiothérapie chez la femme enceinte répondent aux mêmes critères que celles de la femme jeune, mais en pratique, ce traitement devra s'adapter aux exigences de l'état de grossesse.

La décision de débiter une chimiothérapie chez une femme enceinte est donc souvent difficile à prendre. Les agents de chimiothérapie ne sont guère sélectifs et affectent très rapidement la prolifération cellulaire qui laisse le fœtus cible privilège pour la tératogénèse. L'effet fœtal est fonction de la drogue administrée, l'âge gestationnel, la synergie avec d'autres drogues administrées ou une irradiation associée. Le placenta peut créer une barrière biologique pour certains agents de la chimiothérapie mais la plupart des agents utilisés traversent la barrière placentaire. La pharmacologie des drogues se trouve modifiée durant la grossesse :

a. pharmacologie des agents antinéoplasiques et grossesse [201, 202, 203,204]

Les adaptations physiologiques de la grossesse en particulier l'augmentation du métabolisme hépatique et de la clairance rénale modifient la pharmacocinétique des médicaments cytotoxiques. Ainsi une modification des fonctions intestinales peut entraîner une modification de l'absorption des médicaments. Le passage entéro-hépatique des médicaments peut être augmenté, entraînant ainsi plus de biodisponibilité des drogues. Le volume de distribution peut être modifié et entraîner une dilution de certains médicaments. Une augmentation dans les volumes de distribution peut entraîner une diminution des pics de concentration des médicaments et une prolongation de leur demi-vie, même si l'excrétion des médicaments est par ailleurs augmentée. Les concentrations plasmatiques d'albumine diminuent, mais il ya une augmentation globale du nombre de protéines plasmatiques pendant la grossesse, résultat des fortes concentrations en œstrogènes. Cela peut contribuer à la diminution de la fraction non fixée (active) des médicaments.

L'élimination des médicaments peut aussi être altérée par les modifications des fonctions rénale et hépatique. L'excrétion rénale des médicaments peut être augmentée (augmentation de la filtration glomérulaire et de la clairance de la créatinine durant la grossesse) et la clairance hépatique peut être soit augmentée (la fonction oxydase hépatique est accélérée chez la femme enceinte), soit diminuée.

b. facteurs modifiant l'exposition fœtale : [204,205]

Certains facteurs maternels peuvent modifier l'exposition fœtale aux médicaments, par exemple une hypo protidémie peut induire une augmentation de la concentration de drogues libres, de même l'obésité peut induire une

séquestration maternelle des drogues liposolubles, ou encore l'expansion d'environ 50% du volume plasmatique liée à la grossesse peut réduire les pics de concentration des drogues.

Le liquide amniotique pourrait se comporter comme un troisième secteur qui va entraîner un retard d'élimination et une augmentation de la toxicité de certaines drogues comme c'est le cas du méthotrexate qui se distribue dans les troisièmes secteurs (comme l'ascite et l'épanchement pleural).

Le foie et le rein du fœtus ont des fonctions d'inactivation ou d'activation des drogues dont les métabolites sécrétés dans le liquide amniotique sont réabsorbés. Les voies métaboliques fœtales sont modifiées par rapport à l'adulte: alors que la plupart des agents sont éliminés par la voie du métabolisme oxydatif chez l'adulte, d'autres voies peuvent être majoritairement employées chez l'enfant avant terme. Enfin, une drogue excrétée dans le liquide amniotique peut aussi être ingérée par le fœtus et réabsorbée dans le tractus intestinal ; cela majore les effets secondaires potentiels sur le fœtus (les antimétabolites par exemple sont excrétés sous forme active).

Les effets secondaires de la chimiothérapie sur la mère tels que l'aplasie, septicémie, troubles digestifs majeurs, perte de poids, peuvent aussi entraîner un retentissement sur la croissance fœtale : mort in utero, RCIU ou prématurité.

c. Choix des produits utilisables pendant la grossesse [9,206]

La plupart des agents de chimiothérapie ont des propriétés pharmacocinétiques leur permettant de traverser la barrière hémato-placentaire.

Tous les antimétabolites ne sont pas utilisables pendant la grossesse. Certaines molécules ont plus d'effets néfastes que d'autres pour le fœtus.

Dans les études de la littérature (qui correspondent surtout au traitement de maladies hématologiques), les malformations fœtales (15%) ont été essentiellement notées chez les femmes exposées aux agents alkylants et aux métabolites (méthotrexate et aminoptérine) dans le premier trimestre: cela rend donc l'administration de produits comme la cytarabine, le 5-fluorouracile ou le méthotrexate, dangereuse pendant cette période.

Durant la grossesse, on peut utiliser : cyclophosphamide (sauf pendant le premier trimestre), vinca-alcaloïdes, anthracyclines, épirubicine, navelbine.

Donc à partir du deuxième trimestre, on utilisera de préférence les protocoles FAC (fluorouracile, adriamycine, cyclophosphamide) ou FEC (fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide).

L'action des antinéoplasiques est pour partie dépendante de leur capacité à inhiber les cellules en division, le moment d'exposition est donc critique.

- **Durant le premier trimestre : [185,207]**

Les cellules se divisent très rapidement.

Les anticancéreux administrés la première semaine après la conception produisent un phénomène du tout ou rien : un avortement spontané ou un enfant normal.

Durant l'organogénèse, c'est-à-dire du 13ème au 56ème jour de vie post-conceptionnelle, les drogues peuvent produire des malformations congénitales et/ou un avortement dans 7,5 à 17% des cas selon les séries.

Les antimétabolites (méthotrexate et aminoptérine) et les agents alkylants (tels que le busulfan, le chloraminophène, le cyclophosphamide et les moutardes

azotées) sont particulièrement toxiques a cette période et donc contre-indiqués au cours du premier trimestre.

D'après l'étude de Doll par exemple, on retrouve :

- 10 cas de malformations fœtales sur 52 mères traitées par l'aminoptérine.
- 3 cas de malformations sur 3 mères traitées par méthotrexate.
- 6 cas de malformations sur 50 mères traités par les agents alkylants ; parmi ces 6 cas, 4 ont reçu également une irradiation.

Tableau X:conséquences fœtales de la chimiothérapie pendant le premier trimestre, d'après Doll[201]

Classe de l'anticancéreux	Patientes exposées	Malformations fœtales
Agents alkylants	40	6
Antimétabolites	77	15
Vinblastine	14	1
Daunorubicine	1	0
Procarbazine	1	1
Amsacrine	1	1
Displatine	1	0
Total	135	24

Il a également rapporté des interactions tératogènes synergiques dans les combinaisons de médicaments ou lors de l'utilisation séquentielle d'une monochimiothérapie [207].

Le taux de malformations congénitales parait identique si l'on utilise pendant le premier trimestre de la monochimiothérapie ou des associations : environ 17%.

- **Durant le deuxième et le troisième trimestre [9, 16,208, 209] :**

La morphogenèse est pratiquement achevée à l'exception du système nerveux central et des gonades et l'on assiste pendant cette phase à des phénomènes de croissance et de maturation physiologique et enzymatiques des organes.

En effet, sur le plan pratique, l'administration de chimiothérapie durant cette période ne semble pas augmenter les risques de malformations.

Les traitements les plus documentés sont la doxorubicine, le cyclophosphamide et le 5- fluorouracile dans le cadre du traitement des cancers du sein.

En ce qui concerne les anthracyclines et le cyclophosphamide, les rares études effectuées, n'ont pas permis de retrouver de métabolites dans les liquides amniotiques, suggèrent un passage faible.

Deux séries importantes dans la littérature rapportent chacune 24 patientes traitées par doxorubicine lorsqu'elles étaient enceintes [23,88], Malgré un pré éclampsie et deux accouchements prématurés sans cause retrouvée, aucune complication pendant la grossesse ne pouvait être attribuée à la chimiothérapie. En ce qui concerne le risque cardiotoxique, Aviles et al. Décrivent 81 cas d'exposition in utero aux anthracyclines [210], Les enfants ont subi un examen clinique et une échographie cardiaque tous les cinq ans. Après un suivi moyen de 17,1 ans (9,3 à 29,5 ans), aucun enfant ne présentait d'anomalie échographique, la fraction d'éjection était normale.

Dans ces études nord-américaines et anglaises, l'anthracycline administrée, la doxorubicine et les doses étaient de 50 mg/m². En Fœtales, l'anthracycline utilisée est plus volontiers l'épirubicine et les doses sont de 100mg/m². En l'absence d'effet délétère démontré de l'épirubicine par rapport à la doxorubicine et de toxicité liée à

la dose, il pourrait être recommandé de favoriser l'utilisation de l'épirubicine à la dose de 100mg/m² [211]. L'exposition in utero aux taxanes a été rapportée. Mir et al, ont effectué une revue systématique de la littérature pour colliger l'utilisation des taxanes pendant la grossesse [212, 213], La démonstration de l'innocuité sur le fœtus des taxanes administrés chez une femme enceinte est importante, car les taxanes sont maintenant un élément incontournable du traitement adjuvant des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire. Aucun avortement spontané, ni mort fœtales in utero n'a été rapporté. La toxicité maternelle des deux médicaments est tolérable. Un hydramnios a été décrit chez une jeune femme recevant du paclitaxel [213]. Aucune malformation n'a été rapportée en dehors d'un cas de sténose du pylore chez le nouveau-né d'une patiente ayant reçu une poly chimiothérapie (doxorubicine, cyclophosphamide, le paclitaxel et le docétaxel) pendant la grossesse. Tous les enfants se portent bien après 18 mois de recul (neuf à 28 mois). L'utilisation de navel bine a été rapportée dans six cas : aucune toxicité maternofoetale n'a été rapportée et les enfants se portent bien avec 23 mois de recul (six à 35 mois) [182], Les données des effets à long terme de l'exposition in utero à la chimiothérapie sont dans l'ensemble rassurantes, mais elles restent insuffisantes en ce qui concerne le risque de survenue d'un cancer chimio-induit, la fertilité et l'intégrité des cellules germinales chez ces enfants. Néanmoins, il n'existe aucune évidence qui suggère un risque carcinologique ou d'infertilité chez ces enfants par rapport à la population générale.

L'étude de Dol [201] montre qu'il n'ya plus de malformations congénitales chez le fœtus exposé a une chimiothérapie durant les 2ème et 3ème trimestre que chez les non exposés.

Tableau XI: conséquences fœtales de la chimiothérapie pendant les deuxième et troisième trimestres [201].

Anticancéreux	Patientes exposées	Malformations fœtales
Agents alkylants	26	1
Anti métabolites	38	0
Antibiotiques	1	0
Alcaloïdes des plantes	6	0
Association	79	1
Total	150	2

De la même façon, les études de Berry, Murray et Pernik semblent montrer que le risque malformatif est négligeable à partir du 4^{ème} mois de grossesse.

En revanche, en dehors du problème malformatif, on observe :

- Des avortements : Sutcliffe en rapporte 82, spontanés ou thérapeutiques sur 218 grossesses associées à une chimiothérapie.
- Des retards de croissance : globalement, une hypotrophie est observée chez 40% des enfants exposés à la chimiothérapie pendant la grossesse, tous les trimestres confondus avec un poids médian de 2227g contre 3519g (étude de Zémlickis).
- Des retards du développement neuropsychiques.
- Une prématurité
- Des anomalies organiques fonctionnelles (hypoplasie médullaire, toxicité cardiaque)
- Des atteintes cardiaques (infarctus du myocarde, diminution de la fraction d'éjection) ont également été signalées chez les enfants exposés à la doxorubicine pendant la période fœtale.

Les auteurs concluaient donc que 95% des grossesses menées conjointement à une chimiothérapie permettent la naissance d'enfants vivants avec une faible morbidité.

Tableau XII : Tableau des anticancéreux les plus fréquemment utilisés. Risque cancérigène chez le sujet directement traité et risque embryonnaire, fœtal et néonatal lors d'expositions aux 1ers, 2èmes et 3èmes trimestres [214].

Classe thérapeutique des médicaments	Risque carcinogène à distance chez le patient directement traité.	Exposition 1er trimestre	Exposition 2ème et 3ème trimestre Points spécifiques
Antipuriques Mercaptopurine (6MP) (Purinethole®)		Fréquence difficile à estimer en monothérapie	Pour tous les médicaments. Numération formule sanguine chez le nouveau- né.
Anthracyclines Daunonibicine Cerubidine®		Animal (squelette), être humain ?	Pour tous les médicaments du tableau numération formule sanguine Pour toutes les anthracyclines : fonction cardiaque foetale écho Doppler après cure de chimiothérapie et avant accouchement.
Doxorubicine (ADMDXR) (Adriamycine®)		Chez l'être humain, données difficiles à exploiter ; rarement en monothérapie.	
(Adriblastine®) Farmorubicine (Epirubicine®) ou épidoxorubicine®	Délétions chromosomiques spécifiques : leucémie aiguë non lymphoblastique		
Autres Amasacrine (amsidme®)		Tératogène chez l'animal. Pas de données chez l'être humain	Fonction cardiaque foetale ? Écho doppler après cure de chimiothérapie et avant accouchement.
Mitoxantrone (Novantrone®)		Tératogène chez l'animal. Pas de données chez l'être humain	
Epipodophyllotoxines Etoposide (VP 16 : Vepeside®)	Translocations équilibrées leucémie aiguë non lymphoblastique.	Chez l'animal : anomalies SNC et squelette. Pas de données chez l'être humain	Toxicité hématologique pouvant être prolongée en 2 phases
Alcaloïdes de la Pervenche Vincristine (Oncovin®) Vinblastine (Velbé®)		Tératogène chez l'animal : squelette et SNC.	Probablement les moins à risque au plan des effets à distance
(Vinblastine®) Vindésine Vinorelbine (Navelbine®)		Probablement les moins à risque chez l'être humain (mais petites séries : données à exploiter)	Numération formule sanguine.
Hydroxycarbainide=hydr oxyurée (Hvdreal®)		Tératogène chez l'animal : squelette et SNC.	

2-2-4 : Hormonothérapie [215, 216,217] :

Le traitement par hormonothérapie a pour but de freiner la prolifération tumorale par le biais de son hormono-dépendance.

L'hormonothérapie n'a pas sa place en cours de la grossesse : l'avortement thérapeutique systématique et l'ovariectomie n'amènent aucune amélioration pronostique : 60% des tumeurs du sein au cours de la grossesse sont RH(-), il n'ya donc, a priori, pas d'indication au tamoxifène pendant la grossesse, d'autant que celui-ci est considéré comme tératogène par la majorité des auteurs.

Le tamoxifène est un anti-œstrogène, il agit comme modulateur sélectif sur les récepteurs d'œstrogènes. Fréquemment utilisé dans le traitement du cancer du sein pour les tumeurs RE (Récepteurs d'œstrogènes) positives, il est cependant souvent associé à la survenue de malformations fœtales, de saignements vaginaux, d'avortement spontané et de mort fœtale in utero. Selon un cas publié en 2004, un fœtus exposé à la tamoxifène pendant les trois trimestres de grossesse est né à 26 semaines d'aménorrhée avec une dysplasie oculi-auriculo-vertébrale (Syndrome de Goldenhar).

Un autre cas exposé a présenté une ambiguïté sexuelle. En 2008, Berger et al. rapportent un cas de syndrome de Pierre-Robin suite à une exposition in utero au premier trimestre de grossesse au tamoxifène. Un autre cas rapporté en Nouvelle Zélande d'une patiente ayant reçu le tamoxifène comme seul traitement systématique pendant la grossesse, pour un cancer du sein métastatique. Le fœtus est né à 31 semaines d'aménorrhée sans qu'aucune malformation n'ait été décelée. Il a présenté une détresse respiratoire mineure dans le cadre de maladie des membranes hyalines et aussi une entérocolite nécrosante probablement en rapport avec sa prématurité. Au bout de deux années de suivi l'enfant est toujours en bonne santé. Du côté de la mère, celle-ci a bien répondu dans un premier temps au

tamoxifène puis développé une résistance au traitement au cours du troisième trimestre.

Bien que Clark ait rapporté 85 femmes devenues enceintes alors qu'elles recevaient du tamoxifène sans relever d'anomalie fœtale [154].

L'auteur conclut de cette expérience que malgré la complexité de l'utilisation du tamoxifène durant la grossesse, ce traitement n'est pas nécessairement associé à des complications thérapeutiques, dans certains cas, ce qui reste très discuté.

L'hormonothérapie, sera, par contre, envisagée en post-partum, éventuellement associée à une castration chimique en fonction des récepteurs hormonaux.

Quand à l'effet à long terme du tamoxifène dans la survenue de cancers gynécologiques chez la progéniture féminine, il n'y a encore aucune certitude dessus.

L'ovariectomie n'est plus recommandée en conjonction dans le traitement du cancer du sein associé à la grossesse. Elle n'aurait aucun bénéfice quant à l'évolution de la maladie.

En 1963, une étude a montré que les ovariectomies pratiquées chez 41 patients n'ont eu aucun effet d'amélioration sur l'évolution du cancer du sein.

Ischida a constaté une baisse de survie de 5 ans chez 42% des patientes après ovariectomie. Du même fait, l'avortement n'est habituellement recommandé puisqu'il n'ya aucun gain sur la survie selon les dernières études.

2-2-5- Traitement par Herceptin[125]:

La détermination de la positivité du statut Her2 est effectuée afin de cibler, le traitement par Herceptin chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, cet anticorps monoclonal humanisé est indiqué en monothérapie après une ou deux lignes de chimiothérapie ou en association (avec Taxol, Taxotère, Navel bine, ou cisplatine) pour les cancers du sein métastatiques présentant une amplification ou une forte surexpression d'Her2.

Sur le plan de chimiothérapie, plusieurs études ont montré un bénéfice particulier de l'utilisation des anthracyclines et des anti-aromatases sur les tumeurs avec un statut Her2 +.

Une surveillance étroite de la fonction ventriculaire gauche durant le traitement est nécessaire afin de détecter et prendre en charge une éventuelle cardiotoxicité, qui semble plus fréquente avec Herceptin, surtout si un traitement par anthracyclines a été réalisé.

Sur le plan du traitement hormonal, des études rétrospectives ont souligné le fait que la surexpression de Cerb2 semblait être un marqueur de résistance aux traitements hormonaux, mais des études plus récentes in vitro témoignent de la levée de l'hormonorésistance au tamoxifène quand Her2 est bloqué par l'anticorps hormonal.

3-Les indications :

Les protocoles de traitement du cancer du sein proposés en l'absence de grossesse nécessitent des aménagements dans leur application chez la femme enceinte, en fonction de l'âge de grossesse, du stade de la maladie et désir du couple.

3-1- Contexte thérapeutique :

- **La grossesse est près du terme :**

Quelque soit l'extension, le traitement est possible : on effectue la chirurgie des femmes opérables, pendant leur grossesse ; la radiothérapie et la chimiothérapie seront entreprises dès le post-partum, après un éventuel déclenchement de l'accouchement (dès que la viabilité de l'enfant est certaine).

- ***Au premier trimestre*** : l'interruption de la grossesse sera proposée pour mettre en route au plus vite la chimiothérapie ;
- ***Au deuxième trimestre*** : une interruption de grossesse est parfois souhaitée par la patiente avant la mise en route de la chimiothérapie, sinon chimiothérapie per gravidique selon le protocole FEC ;

S'il y a indication de radiothérapie et d'hormonothérapie, elles seront mises en œuvre après l'accouchement.

3-2- Cancer déjà évolué :

C'est le cas dans deux circonstances :

.Il s'agit d'une forme inopérable pour des raisons locales, en poussée évolutive ou d'une tumeur d'emblée métastatique.

.Il existe un envahissement ganglionnaire après chirurgie justifiant une chimiothérapie adjuvante dont l'efficacité est supérieure lorsqu'elle est administrée rapidement.

- **Au premier trimestre de la grossesse :**

Le protocole thérapeutique habituel est impossible : il engendrerait un risque pour la grossesse car la patiente est au premier trimestre et la radiothérapie et/ou la chimiothérapie est d'indication formelle et urgente.

L'interruption de grossesse doit alors être conseillée, immédiatement suivie de la mise en œuvre de la thérapeutique médicale appropriée.

Si la patiente souhaite malgré tout poursuivre sa grossesse, on peut choisir de débiter la chimiothérapie en utilisant de préférence la doxorubicine et la vincristine qui semblent moins tératogènes.

- **Aux deuxième et troisième trimestres :**

Il est alors possible de proposer une chimiothérapie pendant cette grossesse, associant des médicaments comme le cyclophosphamide et l'adriamycine. Cette attitude est sûrement préférable à celle qui consisterait à laisser évoluer même pendant deux mois, sans la traiter, une tumeur agressive. Cette décision est particulièrement difficile à prendre, notamment au second trimestre. Un nombre minimum de cures sera délivré en attendant un accouchement effectué le plus précocement possible, la dernière cure étant programmée au moins 3 semaines avant la date prévue du déclenchement. Le traitement chirurgical sera effectué dans le post partum immédiat dans les formes évoluées inopérables d'emblée.

4-PEC psychologique de la mère [125, 218,219]:

L'entretien entre la patiente et son médecin traitant est une étape primordiale avant toute conduite thérapeutique. Le médecin doit exposer les meilleures issues pour la mère et son enfant lorsque celle-ci décide de garder sa grossesse. Ceci requiert du temps et une sensibilité particulière face à cette jeune patiente qui doit se battre contre le cancer du sein, mais elle doit aussi décider dans les plus brefs délais de poursuivre ou non un traitement adjuvant susceptible de tératogénicité.

La discussion portera sur les risques de ménopause iatrogène et l'infertilité encourus par le traitement, elle devrait tenir compte de tous les facteurs favorisant en dehors du traitement du cancer, à savoir : l'âge de la patiente, l'irrégularité du

cycle, l'histoire familiale, un tabagisme chronique, le statut socio-économique et enfin la masse corporelle.

Le plus souvent, les patientes traitées sont désireuses de grossesse après le traitement. Dans ce cas, une analyse du pronostic sur long terme devient nécessaire, basée sur le pronostic initial et le temps de survie estimé jusqu'à la date souhaitée de la prochaine grossesse.

Cependant, les agents cytotoxiques peuvent causer un arrêt de la fonction ovarienne. Un stress émotionnel ajouté au développement d'une infertilité suite au traitement du cancer du sein sont des éléments très importants qui ne doivent pas être sous-estimés chez une patiente désireuse d'enfants.

La grossesse peut entraîner un stress émotionnel intense chez la patiente auquel va s'ajouter une peur de la récurrence du cancer, ceci aura pour conséquence un effondrement de la mère. La prise en charge psychologique de la patiente pour la réussite du traitement doit être concomitante au reste du traitement. Le médecin doit anticiper les problèmes auxquels la patiente sera confrontée pendant et après le traitement du cancer du sein. Ensemble, ils prendront les meilleures décisions pour le bien être de la mère et de l'enfant.

5-PEC thérapeutique générale :

Les décisions thérapeutiques sont systématiquement discutées en réunion multidisciplinaire ou sont présents un oncologue médical, un radiothérapeute, un chirurgien et un radiologue.

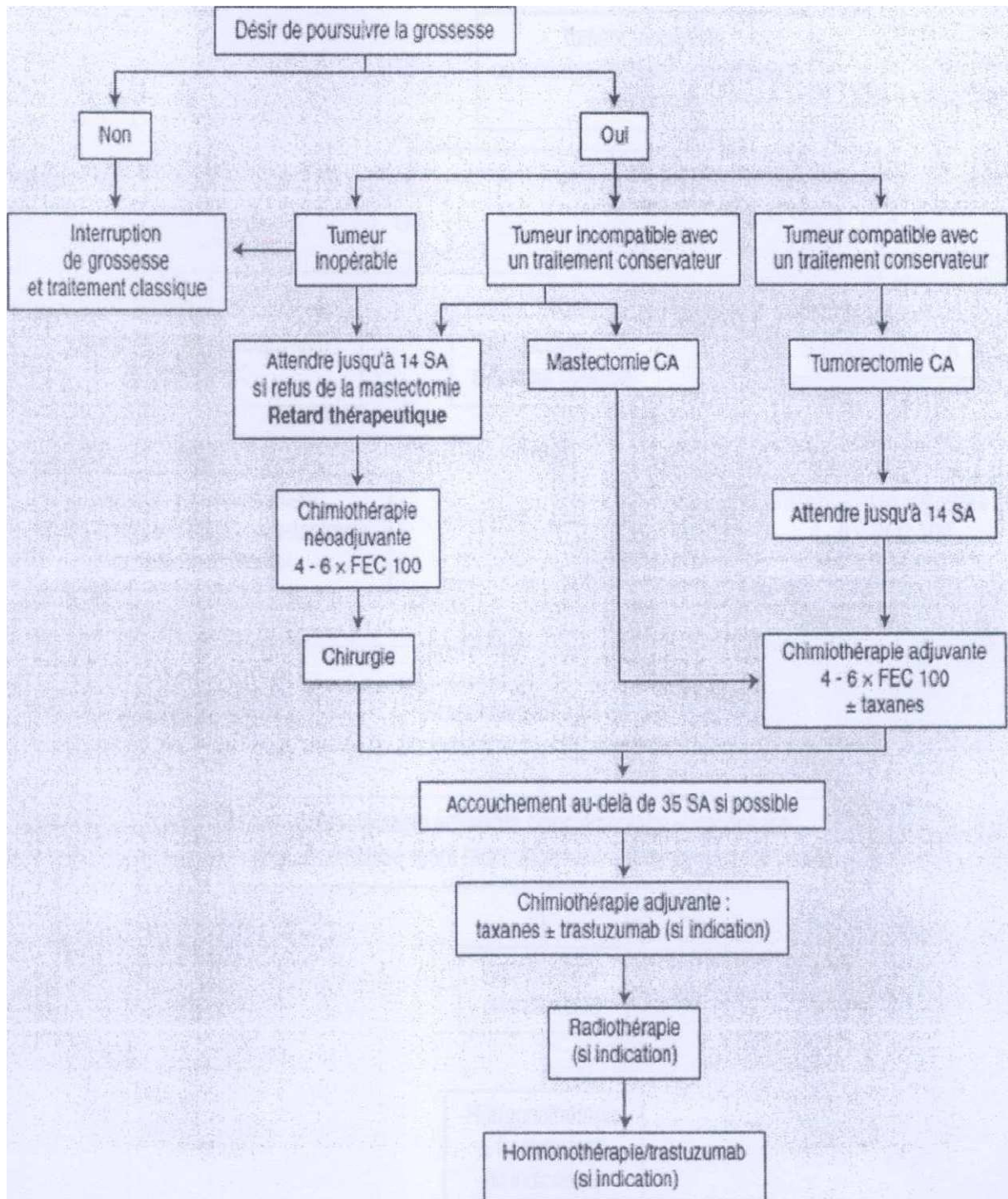
Compte tenu des contraintes imposées par la grossesse, de l'environnement psychologique et familial, elle est souvent affaire des cas particulier. Pour ces raisons, les séries publiées ne sont pas comparables. Cependant certains principes et acquis doivent demeurer présents à l'esprit pour toutes propositions

thérapeutiques. Il faut adapter les décisions thérapeutiques et la séquence thérapeutique à l'âge gestationnel, au stade de la maladie et au choix de la patiente (Fig. 22 et 23).

- ✓ On doit s'attacher à proposer une attitude curative comme en dehors de la grossesse tout en préservant l'avenir de cette dernière.
- ✓ L'interruption de la grossesse peut être envisagée tout en sachant que dans les séries anciennes, elle ne modifiait pas le pronostic [154]. Néanmoins, lorsque le diagnostic est posé avant 12 SA et que le traitement chirurgical n'est pas possible, la préservation de la grossesse entraîne un retard thérapeutique. Ce retard thérapeutique et les conséquences doivent être clairement expliqués à la patiente.
- ✓ Le traitement chirurgical loco-régional doit répondre aux mêmes principes oncologiques et cosmétiques qu'en dehors de la grossesse. La pratique du ganglion sentinelle ne peut être recommandée, car même si le traceur radioactif semble pouvoir être utilisé, le bleu patenté ne peut pas l'être et la double technique d'identification est la méthode qui donne le meilleur taux d'identification. De plus le taux élevé d'envahissement ganglionnaire fait des patientes ayant un CSAG de mauvaises candidates pour la technique du ganglion sentinelle [220].
- ✓ La radiothérapie doit être évitée impérativement au cours de la période d'organogénèse à cause de risque de malformations induites, et doit être reportée après la naissance de l'enfant, voir au cours du 3ème trimestre à cause des risques de néoplasie hématologique radio-induite. Les indications de la radiothérapie pendant la grossesse sont en fait exceptionnelles.
- ✓ La chimiothérapie doit être proscrite absolument au premier trimestre de la grossesse du fait des risques tératogènes qui ont été évalués à 11,6%. Ces

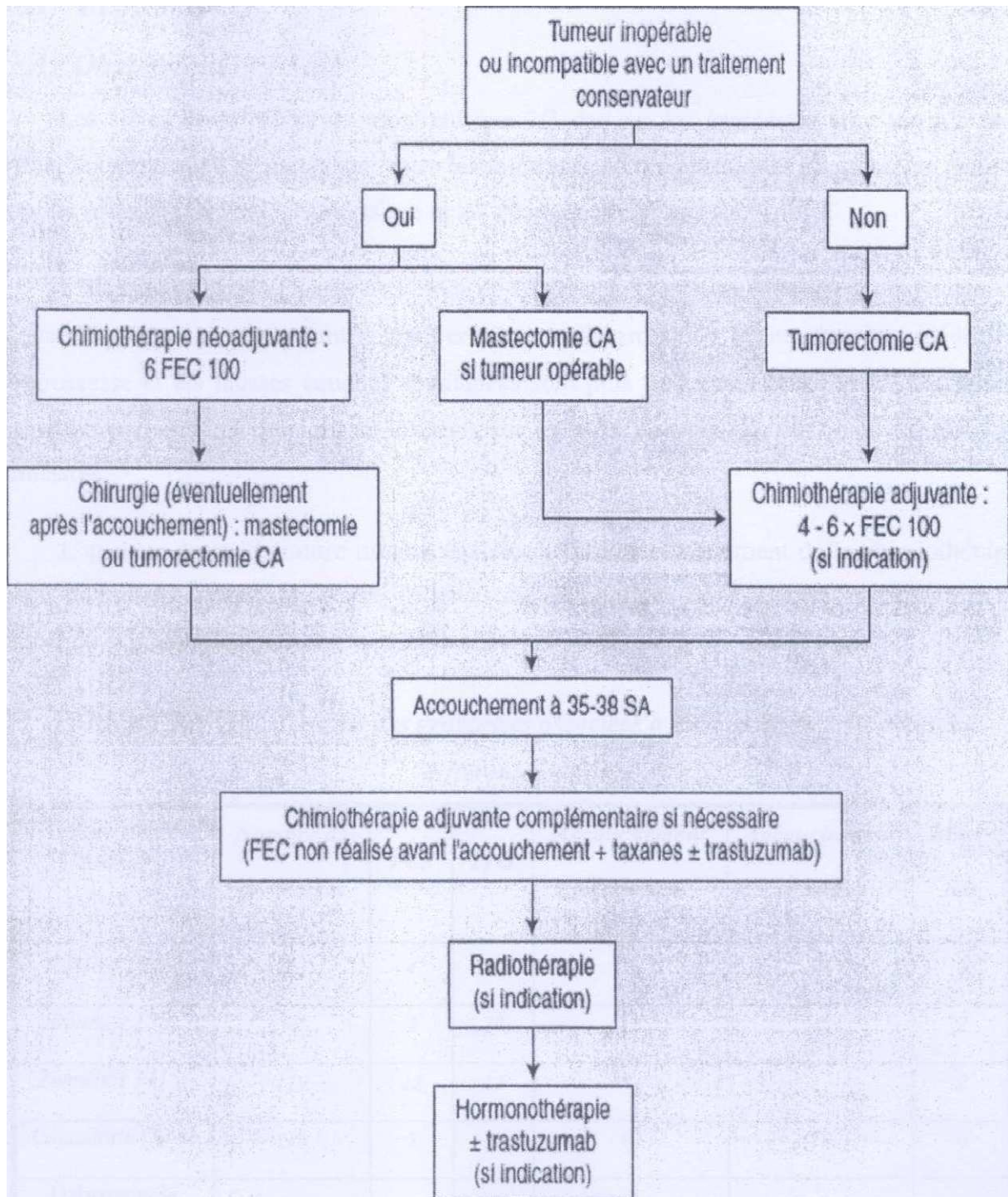
complications sont, selon les auteurs, attribuables à l'administration d'aminoptérine ou MTX qui ne doivent être utilisés à aucun stade de la grossesse. Par contre les principaux travaux permettent de confirmer l'absence du risque malformatif d'une chimiothérapie pendant les deux derniers trimestres. Le protocole F.A.B est utilisable. En fait, là encore, le recours à la chimiothérapie est tout à fait exceptionnel pendant la grossesse car cette dernière est rarement une nécessité thérapeutique dont l'urgence serait susceptible de modifier le pronostic maternel. La seule indication est le cancer inflammatoire du sein entre le 22 et le 28^{ème} semaines de grossesse. Avant cette date, il faut plaider en faveur de l'interruption de grossesse. Après cette date, on peut différer la chimiothérapie après extraction de l'enfant entre 30 et 32 semaines d'aménorrhées.

La date de l'accouchement dépend de la date de découverte du cancer. Si le diagnostic de CSAG est fait après 18 SA, l'accouchement se fera au-delà de 35 SA et si possible au-delà de 37 SA, il est recommandé de ne pas réaliser de cure de chimiothérapie 3 à 4 semaines avant la date envisagée de l'accouchement pour minimiser le risque de neutropénie au moment de l'accouchement. Si le diagnostic de CSAG est fait avant 18 SA, l'accouchement doit être déclenché si possible à partir de 35 SA (parfois plus tôt si le diagnostic est fait tôt durant la grossesse) pour ne pas retarder les traitements complémentaires (taxanes, radiothérapie). En cas d'échappement ou d'inefficacité des anthracyclines, ainsi qu'en phase métastatique, l'administration de taxanes, de platines ou de navelbine en seconde intention peut être envisagée. L'hormonothérapie et les thérapeutiques ciblées ne sont pas envisageables.



FEC 100 : 5-Fuorouracile, épirubicine, cyclophosphamide ; CA : curage axillaire

Figure 22 : Arbre décisionnel de la prise en charge en cas de cancer du sein découvert avant 14 semaines d'aménorrhée (SA) [108].



FEC 100 : 5-Fuorouracile, épirubicine, cyclophosphamide ; CA : curage axillaire.

Figure 23 : Arbre décisionnel de la prise en charge en cas de cancer du sein découvert après 14 semaines d'aménorrhée (SA) [108].

VII-PRONOSTIC :

1- Maternel :

Les facteurs pronostiques sont sensiblement les mêmes qu'en dehors de la grossesse ; la part liée à l'état gravide est faible et deux éléments vont se conjuguer pour altérer le pronostic :

.Le retard au diagnostic est préjudiciable, avec un stade plus avancé, 24% de Pec (contre 4% en dehors de la grossesse) ,11% de formes métastatiques d'emblée (11% dans notre série) contre 2,5% en dehors de la grossesse [155,160].

.L'âge de la patiente semble un élément plus déterminant dans la survie que l'association à la grossesse ou au post-partum : ces cancers du sein survenant chez des femmes jeunes ou très jeunes sont caractérisés par la fréquence plus grande de lésions à facteurs pronostics défavorables (T2-3, SBR2 et 3 formes familiales avec mutations BRCA 1 ou 2). Pour Nugent, le jeune âge est un facteur plus important que le fait d'être ou non enceinte[176,212].

On peut remarquer que le pronostic de ce type de cancer s'est un peu amélioré avec l'évolution des méthodes thérapeutiques et grâce à un diagnostic peut-être un peu moins tardif : Harrington en 1937, par exemple, rapporte un taux de survie à 5 ans de 14,8% et de 8,7% à 10 ans. Les études plus récentes montrent des chiffres un peu moins accablants, bien que le pronostic reste sombre.

La survie globale des femmes atteintes d'un cancer du sein découvert au cours de leur grossesse est souvent mise en jeu avec environ 1 femme sur 2 qui risque de mourir de sa maladie dans les 5 ans.

Dans notre série, 91% des patientes étaient vivantes à 6 mois du diagnostic, 78% à 12 mois, 56% à 24 mois.

Tableau XIII: Survie globale à 5ans et à 10 ans

Etudes	Nombre de patientes	Survie a 5ans	Survie a 10ans
Peters [222]	187	33%	-
Ribeiro [174]	88	34%	24%
Nugent[176]	19	57%	-
King [11]	63	59%	-
Petreck[141]	56	61%	45%
Giacalone[160]	178	43%	-

Le pronostic des femmes enceintes semble moins favorable, de l'ordre de 10 à 15%.

Tableau XIV: Survie globale à 5 ans comparée à celle des patientes non enceintes

Etudes	Patientes enceintes	Patientes non enceintes
Petreck[141]	61%	73%
Peters [222]	33%	34%
Giacalone[160]	43%	64%
Bonnier [155]	68%	77%

L'envahissement ganglionnaire étant plus fréquent chez les femmes enceintes du fait essentiellement au retard diagnostique, le taux de survie s'en trouve également affecté. Le tableau ci-dessous détaille les taux de survie selon l'envahissement ganglionnaire, comparés à ceux des patientes non enceintes présentant un statut égal d'envahissement ganglionnaire.

Tableau XV: Survie à 5 ans et à 10 ans en fonction de l'envahissement ganglionnaire selon Petreck[113]

	Cas N-	Témoins N-	Cas N+	Témoins N+
Survie à 5 ans	82%	82%	47%	59%
Survie à 10 ans	77%	75%	25%	35%

On peut remarquer que pour des tumeurs localisées, les taux de survie sont comparables, alors qu'en cas d'envahissement ganglionnaire, la survie relative des femmes enceintes est affectée de manière péjorative.

De manière comparable, l'étude de Haangensen a montré que le pronostic est aggravé par la grossesse dans les formes évoluées sur le plan locorégional.

Il a également montré l'influence négative de la grossesse dans les formes histologiques défavorables.

Dans une étude du Mémorial Hôpital de New York [9], les auteurs comparent 56 patientes avec un cancer diagnostiqué pendant la grossesse à des témoins du même âge présentant un cancer du sein diagnostiqué et traité durant la même période et par le même médecin. Soixante-deux pour cent des patientes enceintes avaient des ganglions positifs versus 39% chez les malades non enceintes. Seulement 31% des femmes enceintes avaient une tumeur de taille inférieure à 2 cm versus 50% chez les femmes non enceintes.

La survie à 5 ans et à 10 ans des patientes du Mémorial Hôpital dont les ganglions sont indemnes est identique, que le cancer soit ou non associé à une grossesse [9].

Trois études comparatives, avec des patientes non enceintes, permettent d'apprécier l'influence de la grossesse sur le pronostic. En stratifiant sur l'âge, le

stade, l'année du diagnostic, ces études montrent qu'en elle-même la grossesse n'aggrave pas le pronostic [10]. Dans une étude française, la différence de survie en est significative uniquement en cas de tumeur N+ [11].

2- Pronostic obstétrical et fœtal [10, 184,223] :

Le pronostic fœtal est dominé par deux risques principaux : la prématurité, le plus souvent iatrogène et l'hypotrophie fœtale expliquée non seulement par la prématurité mais éventuellement aussi par l'altération de l'état général maternel et ou de possibles métastases placentaires.

Les séries de la littérature montrent que 2/3 des cas les grossesses vont jusqu'à leur terme, le tiers restant se partageant entre les interruptions thérapeutiques de grossesse dans le premier trimestre, les enfants morts nés et les avortements spontanés.

L'analyse effectuée à partir de l'étude de Giacalone, montre que lorsque le diagnostic de cancer du sein est porté pendant le premier trimestre de grossesse, les interruptions médicales de grossesse et les fausses couches spontanées sont plus fréquentes et les accouchements à terme moins nombreux que lorsque le diagnostic est porté au cours des deuxième ou troisième trimestres. L'analyse de la littérature montre également qu'indépendamment de la chimiothérapie et du traitement appariés au terme de grossesse, les enfants dont la mère est atteinte d'un cancer du sein ont plus petit poids de naissance.

Tableau XVI : Devenir des grossesses associées à un cancer du sein selon les différentes études.

Auteur	Nombre de grossesses	FCS	ITG	Accouchement prématuré	Accouchement A terme	Mort-nés
Ribeiro [174]	121	4	19	2	96	0
Bonnier [155]	92	3	29	16	42	2
Zemilikis [223]	119	12	22	85		2
Giacalone [160]	114	3	35	17	59	0
Dabrowiecki [85]	9	0	0	6	3	0
Notre série	9	0	5	3	1	0

Dans l'étude rétrospective de Van Calsteren et al. portant sur 215 patientes enceintes atteintes de cancer sur la période 1998–2008, il y a eu trente interruptions de grossesse (dont 29 en raison du cancer de la patiente et une pour grossesse non désirée) et cinq fausses-couches spontanées précoces, la majorité des grossesses (180/215, soit 83,7%) ont donc été poursuivies. On dispose des données obstétricales pour 179 d'entre elles. L'accouchement est médicalement induit dans 71,7% des cas (n = 129), à un âge gestationnel médian de $35,6 \pm 2,8$ SA. L'indication en est le cancer maternel dans la majorité des cas (n = 99 soit 76,7 % des accouchements médicalement induits), les raisons obstétricales venant au second plan (n= 21 soit 16,3% des accouchements médicalement induits). Ainsi, au total 55% des grossesses verront l'accouchement programmé en raison du cancer de la patiente. La prématurité concerne plus de la moitié des cas (n = 97 soit 54,2% des grossesses, dont n= 15 soit 8,4% avant 32 SA), quasi toujours induite (n = 87 soit 89,7 % des prématurés) dont 88 % en raison du cancer maternel.

L'âge médian d'accouchement est de 36,2 SA. En analyse univariée, il n'y a pas d'augmentation du nombre de rupture prématurée des membranes avant terme, ni de prématurité spontanée. En analyse multivariée, il semble que les patientes exposées aux traitements par chimiothérapie et/ou radiothérapie aient un risque accru de travail spontané. Le poids de naissance des nouveau-nés tend à être inférieur à celui attendu en population générale. Ceci semble surtout marqué pour les enfants dont la mère a été traitée pendant la grossesse, particulièrement par chimiothérapie. La morbidité néonatale est augmentée avec la moitié des nouveau-nés hospitalisés en soins intensifs, principalement du fait de la prématurité.

VIII–GROSSESSE APRES CANCER DU SEIN :

Les grossesses succédant à un cancer du sein sont des situations rares, mais de plus en plus souvent rencontrées du fait de l'augmentation régulière de l'incidence du cancer du sein et de l'âge des femmes de plus en plus avancé au moment de leur première grossesse.

Une enquête de la Société française de gynécologie [224], en 1986, a recueilli l'opinion de 316 praticiens sur la question de la grossesse après traitement d'un cancer du sein : la majorité exprimait leur méconnaissance du problème et la grande subjectivité de leur réponse, ils déconseillaient en fait la grossesse a priori, estimant que celle-ci augmente le risque de rechute.

Or, la revue de la littérature de 1954 à 2004, sur l'influence de la grossesse survenant après traitement d'un cancer du sein, ne montre pas d'effet délétère de celle-ci sur le pronostic de la maladie. Cependant, ces données reposent sur des études rétrospectives et de faible effectif, c'est pourquoi une étude prospective de grande envergure est attendue pour asseoir ces conclusions et permettre une conduite à tenir éclairée.

La question de la grossesse après cancer du sein concerne un nombre croissant de femmes, 10 % des nouveaux cas de cancer du sein (plus de 25 000) en France concernant des femmes de moins de 40 ans. Sept pour cent des femmes de moins de 40 ans traitées pour un cancer du sein et sans ovariectomies seront enceintes. Soixante douze pour cent de ces grossesses surviennent dans les 2 ans suivant le traitement [225].

Trois points seront abordés ici :

- la fertilité après cancer du sein traité ;
- l'influence de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein ;
- le délai optimal entre cancer du sein et grossesse

1 – Fertilité après traitement d'un cancer du sein :

La fertilité après cancer du sein dépend, comme cela a été montré à de nombreuses reprises, du type de chimiothérapie et de l'âge de la patiente. Un déterminisme génétique pourrait, également, être partiellement en cause [226]. Cependant, un problème central pour informer les patientes est que les données disponibles ne sont pas des données de fertilité mais des données de fonction ovarienne évaluée par la présence ou non de règles.

Ainsi, dans la plupart des études, la seule mesure donnée est celle du taux d'aménorrhée après traitement. Le risque d'aménorrhée varie par selon les études de 10 à 25% avant 40 ans (80 à 90% après 40 ans) pour une chimiothérapie de type 6 cures de FEC (5FU-épirubicine-cyclophosphamide), il est de 61% pour une chimiothérapie de type 6 cures de TAC (docetaxel-doxorubicine-cyclophosphamide) [226].

Plusieurs méthodes de préservation de la fertilité pendant la chimiothérapie ont été étudiées [227], mais aucune n'est actuellement utilisée en pratique courante. Des essais thérapeutiques sont en cours concernant la goséréline administrée pendant la chimiothérapie et qui serait susceptible de protéger la fonction et le capital ovariens [228], là encore étudiés en termes de taux d'aménorrhée chimio-induite. Les premiers résultats sont encourageants, cependant l'innocuité d'une telle approche reste à prouver : la goséréline bloque la maturation folliculaire à un stade où la chimiothérapie pourrait léser les follicules, et les interactions avec la chimiothérapie sont encore mal connues.

De nombreuses équipes abordent la thématique des possibilités de cryopréservation embryonnaire avant le début de la chimiothérapie, en particulier après stimulation par tamoxifène ou létrozole [229] (mais des risques embryonnaires ont été évoqués [230]). Ces techniques sont malheureusement

encore du domaine de la recherche et il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Les deux possibilités envisageables sont soit une stimulation puis une ponction ovocytaire, soit une congélation de tissu ovarien avec maturation in vitro. Ces techniques entraînent néanmoins un retard à la mise en route d'une chimiothérapie.

2. Influence de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein :

Le cancer du sein est une tumeur hormonodépendante. Les conséquences d'une grossesse consécutive à un cancer du sein, en termes de risque de rechute, sont relativement mal appréhendées par les praticiens. Dans une étude menée en 1986 [224] auprès de 316 gynécologues en France, il apparaissait que la majorité d'entre eux déconseillait une grossesse après un cancer du sein, sur l'argument d'un risque de rechute important. Cependant, la plupart d'entre eux reconnaissait mal connaître ce problème. La connaissance de ce risque de rechute est capitale pour conseiller au mieux une jeune femme aux antécédents de cancer du sein et désirant une grossesse. En 1986, Mignote et al. [224] ont mené une enquête cas témoin sur les grossesses après cancer du sein. Soixante-huit femmes enceintes ont été colligées. Etaient incluses les femmes ayant eu une grossesse survenue au moins un mois après la date du traitement chirurgical de la tumeur primitive. Chaque cas de grossesse était apparié à deux témoins. L'appariement se faisait sur l'âge au moment du diagnostic, l'année du traitement de la tumeur, le stade TNM quand il était connu, l'histologie de la tumeur et le statut ganglionnaire, les traitements locaux et généraux. Seuls les témoins dont la durée de survie sans rechute était supérieure ou égale au délai entre le traitement et la grossesse du cas correspondant étaient inclus. L'ensemble des patientes présentait une tumeur opérable non métastasée (M0).

Parmi les 68 observations, 27 femmes (40%) n'ont eu qu'une ou plusieurs grossesses précocement interrompues, volontairement ou non, et 41 (60%) ont eu au moins une grossesse menée à terme. La médiane de survenue de la première conception était de 21 mois pour l'ensemble des patientes. Treize rechutes (19%) ont été enregistrées. La survie à cinq ans était de 96%, celle à dix ans de 71%. En cas de tumeur N-, la survie était de 97% à cinq ans et de 90% à dix ans. Pour les tumeurs N+, la survie à cinq et dix ans était respectivement de 92% et 53%. La comparaison de l'ensemble de ces taux de survie à ceux du groupe témoin ne montrait pas de différence significative. Il n'y avait pas non plus de différence significative du taux de survie selon que la grossesse ait été menée à terme ou interrompue précocement. Enfin, 14 femmes avaient débuté une grossesse dans un délai inférieur ou égal à six mois après la fin du traitement, leurs courbes de survie étaient comparables à celles de leurs témoins. Cependant, l'auteur suggère que ce faible taux est dû à un biais de sélection : la grossesse était le plus souvent autorisée car il s'agissait de femmes qui avaient franchi sans rechute la période critique de deux ans. Les résultats de cette étude confirment ceux de séries antérieures. Les formes sans envahissement ganglionnaire semblent de meilleur pronostic et une grossesse ne doit pas être déconseillée dans ces situations. En revanche, en cas de cancer avec métastase ganglionnaire, le pronostic en termes de survie est plus péjoratif indépendamment de la grossesse, avec un décès dû au cancer dans un cas sur deux, la majorité des rechutes survenant dans un délai de deux à trois ans après le traitement du cancer.

Sankila et al. [231] ont étudié la survie de 91 femmes qui avaient eu un cancer du sein diagnostiqué entre 1967 et 1989 et qui ont été enceintes plus de dix mois après le diagnostic. Le groupe témoin était composé de 471 femmes, ayant présenté un cancer à la même époque mais n'ayant pas eu de grossesse

consécutives, appariées par âge, année du diagnostic et stade de la tumeur au moment du diagnostic. La survie des patientes du groupe témoin était supérieure ou égale au délai entre le diagnostic de cancer et le début de grossesse de la patiente à laquelle elles étaient appariées. Le risque relatif de décès pour les patientes témoins était de 4,8 [2,2-10,3] par rapport aux femmes ayant eu une grossesse après le diagnostic de cancer du sein. Ce risque était de 6,0 [1,9-19,9] pour les tumeurs localisées et de 6,5 pour les tumeurs plus étendues. Ces résultats sont en faveur d'un effet protecteur de la grossesse. L'auteur suggère un biais qu'il nomme « healthy Mather affect » : ces femmes sont enceintes car elles sont en bon état général, elles auraient donc un meilleur pronostic que les femmes qui ne seront pas enceintes. Ce biais est dû au fait que cas et témoins sont appariés selon des critères recueillis au moment du diagnostic, or durant la période entre le diagnostic et le début de la grossesse, l'évolution de la maladie chez les cas et les témoins peut diverger. L'auteur considère qu'on pourrait pallier à ce biais en appariant cas et témoins non pas selon le stade de la maladie au moment du diagnostic, mais selon le stade au début de la grossesse. Une autre série publiée par Von Schultze et al. [232] rapporte 50 patientes enceintes après un cancer du sein dans une population de 2119 femmes de moins de 50 ans traitées dans la région de Stockholm entre 1971 et 1988, soit 2% de cette population. Parmi ces 50 femmes, 60% ont mené une grossesse à terme. La proportion de femmes ayant présente une métastase au cours de la période de suivi était de 8% pour les femmes ayant eu une grossesse après cancer, contre 24% chez les femmes sans grossesse, soit un risque relatif de métastase à distance en cas de grossesse après cancer de 0,42 [0,16-1,12].

Après ajustement pour le statut ganglionnaire et l'âge, ce risque est de 0,48 [0,18-1,29]. Cette étude ne met donc pas en évidence d'effet péjoratif d'une grossesse sur le pronostic du cancer du sein. Kroman et al. [233] ont répertorié

5752 femmes âgées de moins de 45 ans suivies au Danemark pour tumeur primitive du sein sur une période de 35 067 années-femmes. Parmi elles, 173 femmes, soit 3%, ont eu une grossesse après le diagnostic de cancer. Les femmes enceintes après le diagnostic présentaient un risque relatif de décès par rapport aux femmes du même groupe n'ayant pas eu de grossesse de 0,55 avec un intervalle de confiance compris entre 0,28 et 1,06. Le risque relatif de récurrence était de 0,79 [0,39-1,61]. Ces résultats n'étaient pas modifiés par la prise en compte de l'âge au moment du diagnostic, de la taille tumorale, du statut ganglionnaire, de la parité avant le diagnostic de cancer, du délai entre le diagnostic et la grossesse et de l'âge au début de la grossesse. L'auteur concluait que la grossesse ne semblait pas avoir d'effet négatif sur le pronostic du cancer du sein.

En 1997, Velentgas et al. [234] ont suivi 618 femmes chez qui on avait diagnostiqué un cancer du sein au stade I ou II à un âge inférieur à 40 ans entre 1983 et 1992. Parmi elles, 53 femmes ont été enceintes après le diagnostic. Pour chaque femme enceinte, cinq femmes de la même population n'ayant pas eu de grossesse après le diagnostic de cancer étaient appariées.

L'appariement se faisait en fonction du stade de la maladie au diagnostic, et la durée de survie sans récurrence des témoins devait être supérieure ou égale à la durée entre le diagnostic et le début de grossesse du cas, afin de limiter un éventuel healthy mother effect. Le risque relatif de décès pour les femmes ayant eu une grossesse était de 0,8 [0,3-2,3], ce risque était de 1,1 [0,4-5,2] pour les femmes ayant accouché d'un enfant vivant. En prenant en compte le stade de la maladie au moment du diagnostic, ce risque était de 0,2 [0,02-2,4] en cas de maladie à évolution locale et de 1,4 [0,4-5,2] en cas de maladie à évolution régionale. L'auteur concluait que ces résultats ne montraient pas non plus d'effet adverse de la

grossesse sur le pronostic du sein, tout en insistant sur le fait que ces résultats étaient obtenus sur de faibles effectifs.

Geber et al. [235] ont réalisé une étude rétrospective à partir de 108 patientes ayant été enceintes après un cancer du sein et confirment les conclusions des précédents auteurs. Quatorze femmes étaient exclues de l'étude car elles avaient présenté une rechute de la maladie avant la grossesse. Les 94 patientes étaient appariées à 188 femmes qui avaient participé aux essais International Breast Cancer Study Group (IBCSG) portant sur les protocoles de chimiothérapie. L'appariement se faisait selon la période de maladie sans récurrence (le temps de survie sans récurrence des témoins devant être supérieur ou égal à la période entre le diagnostic et le début de grossesse du cas), le statut ganglionnaire, la taille tumorale, l'âge au diagnostic et l'année du diagnostic. Lorsqu'on ne trouvait pas pour une patiente donnée un témoin répondant à tous ces critères, on choisissait un témoin avec un meilleur pronostic que le cas. Les 94 patientes ont eu au total 137 grossesses. Parmi elles, 89 ont mené une grossesse à terme, 33 ont eu recours à un avortement thérapeutique, 12 ont eu une fausse couche spontanée. L'intervalle médian entre le diagnostic et le début de grossesse était de 27,8 mois. La survie à cinq ans des femmes ayant une grossesse après cancer était de 92% contre 85 % pour les femmes n'ayant pas eu de grossesse. La survie à dix ans était de 86% en cas de grossesse et de 74% pour les témoins. Ces résultats n'étaient pas modifiés selon que la grossesse ait été menée à terme ou non. Le calcul du risque de décès en cas de grossesse après ajustement pour la taille tumorale, du statut ganglionnaire et de l'âge au diagnostic était de 0,44 [0,21- 0,96]. La grossesse était donc associée à un meilleur pronostic de la maladie. Dans un essai paru en 2003, Mueller et al. [236] ont analysé l'influence du délai de survenue de la grossesse après cancer du sein. Il a rapporté 438 femmes âgées de moins de 45 ans ayant eu un cancer du sein invasif et ayant

accouché après ce diagnostic. Ces femmes étaient comparées à 2775 femmes aux antécédents de cancer du sein invasif mais n'ayant pas eu de grossesse après cancer, appariées par âge au moment du diagnostic, ethnie, année du diagnostic, stade de la maladie, et existence d'antécédent de tumeur maligne primitive autre que cancer du sein. L'étude distinguait les femmes ayant accouché plus de dix mois après le diagnostic (73 %), et les femmes ayant accouché moins de dix mois après le diagnostic, et donc enceintes au moment du diagnostic. Les femmes ayant accouché plus de dix mois après le diagnostic prennent un risque de décès significativement plus faible que les femmes n'ayant pas accouché (RR = 0,54 [0,41-0,71]). Ce risque était plus faible pour les femmes ayant accouché quels que soient l'âge maternel, la taille de la tumeur ou le statut ganglionnaire. Blakely et al. [237] ont étudié les dossiers de 383 femmes âgées de moins de 35 ans traitées pour cancer du sein entre 1974 et 1998 par chimiothérapie adjuvante contenant de la doxorubicine. Dans cette population, 47 femmes (13%) ont eu une grossesse après cancer du sein. Ces femmes étaient en moyenne plus jeunes que les femmes n'ayant pas eu de grossesse. Elles avaient également des maladies à un stade moins avancé, moins d'envahissement ganglionnaire et la plupart des tumeurs n'exprimaient pas de récepteurs aux estrogène (RE₋). Le taux de survie sans récurrence à cinq ans (82 ± 6 %) des patientes ayant eu une grossesse était supérieur à celui des femmes sans grossesse (49 ± 3%). Pour diminuer le biais lié au fait que les femmes enceintes après diagnostic avaient un meilleur pronostic de base, l'auteur a ajusté les résultats en fonction des différences de pronostic, il ne retrouvait alors pas d'argument en faveur d'un sur-risque de récurrence en cas de grossesse.

Enfin, Ives et al. [238] ont répertorié 2539 femmes âgées de 15 à 44 ans, chez qui avait été diagnostiqué un cancer du sein entre 1982 et 2000. Cent vingt-trois (5%) femmes ont été enceintes au moins une fois après le diagnostic. Les résultats

de l'étude mettaient en évidence une diminution significative du risque relatif de décès en cas de grossesse après diagnostic (RR = 0,59 [0,37-0,95]). Ce risque a été étudié en fonction du délai entre le diagnostic et le début de la grossesse. Il était non significativement augmenté en cas de délai inférieur à six mois avec un risque relatif de 2,20 [0,14-35,42]. Le risque relatif était de 0,45 avec un intervalle de confiance compris entre 0,16 et 1,28 pour un délai compris entre six et 24 mois.

Pour un délai supérieur à 24 mois, le risque de décès était significativement réduit (RR = 0,48 [0,27-0,83]). L'auteur concluait que pour les maladies localisées et de bon pronostic, une grossesse débutant plus de six mois après le traitement ne diminue pas les chances de survie. L'ensemble des études ne retrouve pas d'effet péjoratif d'une grossesse après cancer du sein, en ce qui concerne la survie globale et le taux de récurrence. Certaines études retrouvent un effet protecteur significatif de la grossesse [231, 235, 236,238]. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence. En effet, il s'agit d'études rétrospectives avec de faibles effectifs, rendant les résultats obtenus faiblement significatifs. Dans leurs revues de la littérature, Petrek et Sorbonne [239] rappellent que les études concernant les cancers du sein diagnostiqués en cours de grossesse montrent un pronostic défavorable de ces tumeurs. Ils évoquent également l'effet promotionnel potentiel des hormones de la grossesse sur un cancer pré-existant à la grossesse mais cliniquement indétectable, comme le laisse supposer les résultats d'études qui mettent en évidence un pronostic plus péjoratif pour les tumeurs du sein diagnostiquées dans les cinq ans suivant une grossesse par rapport aux tumeurs survenant à distance d'une grossesse. Cet effet péjoratif de la grossesse sur le sein pourrait être lié à des modifications gravidiques et postnatales de la matrice extracellulaire mammaire. Dans une étude de 2006, Mc Daniel [178] comparait le comportement de cellules mammaires humaines tumorales ou saines, selon qu'elles

étaient cultivées sur une matrice extracellulaire artificielle Matrice iTm, une matrice de tissu mammaire de rate nullipare, ou une matrice extracellulaire mammaire de rate quelques jours après l'accouchement (matrice d'involution). In vitro, les cellules tumorales présentaient des capacités de migration et d'invasion plus importantes lorsqu'elles étaient mises en culture sur la matrice d'involution par rapport à celles mises en culture sur la matrice de rate nullipare ou de la matrice artificielle. Pour étudier le comportement cellulaire in vivo, un mélange de cellules tumorales mammaires humaines et de matrice extracellulaire (en involution, de rate nullipare ou artificielle) était injecté dans le tissu graisseux de souris nude. Les souris ayant reçu des cellules tumorales mêlées à de la matrice d'involution présentaient deux fois plus de métastases osseuses, hépatiques ou pulmonaires que les souris des autres groupes (cellules tumorales et matrice de rate nullipare, cellules tumorales et matrice artificielle). De plus, les tumeurs du groupe ayant reçu la matrice d'involution étaient plus vascularisées, avec un nombre de vaisseaux en périphérie de la tumeur plus important, ainsi qu'un calibre vasculaire moyen plus important, et le niveau de VEGF était très élevé. Cette étude met en évidence le rôle des interactions entre les cellules tumorales et la matrice extracellulaires, et l'impact péjoratif de la période du postpartum sur l'évolution d'une tumeur mammaire préexistante. Cependant, ces résultats ont été obtenus en étudiant un seul type de cellules tumorales, et sur un modèle animal, ce qui ne permet pas d'extrapoler ces résultats chez l'homme.

Petrek et Sorbone [239] insistent sur certains défauts méthodologiques des différentes études sur le pronostic du cancer en cas de grossesse après traitement, rendant difficile la réalisation d'une méta-analyse, et remettant en cause selon eux la fiabilité des résultats de ces études. La définition de la population étudiée varie d'une étude à l'autre. Certains auteurs ne prennent en compte que les grossesses

ayant abouti à la naissance d'un enfant vivant, d'autres incluent toutes les grossesses quelle que soit leur issue. Le taux de grossesse après cancer varie d'une étude à l'autre selon le mode de recueil des informations (registre de naissance ou interrogatoire des praticiens). Enfin, certaines études établissent une limite d'âge pour la population étudiée, excluant ainsi une partie des grossesses. L'effet protecteur de la grossesse rapporté pourrait donc être dû à un biais de sélection. Cependant, plusieurs théories pourraient expliquer cet effet protecteur.

L'une de ces théories est celle de l'effet protecteur de la différenciation du tissu mammaire en cours de grossesse, développée dans une étude de Russ et al. en 2005 [242]. Les auteurs ont démontré qu'une grossesse ou un traitement de courte durée par HCG diminuait le risque de cancer mammaire chimio-induit chez la rate, et diminuait le risque de progression d'un cancer préexistant. Cet effet protecteur serait dû à la différenciation mammaire induite par la grossesse, faisant passer des lobules mammaires de type 1 de femme nullipare à des lobules de type 2 et 3 aux premier et troisième trimestres, puis aux lobules de type 4 en fin de grossesse, ces différents type de lobules correspondant à des degrés de différenciation croissante. Plus le degré de différenciation est important, plus le nombre de cellules proliférantes exprimant l'antigène Ki-67 est faible. Les seins de femmes nullipares contiennent quasi exclusivement des lobules de type 1, tandis que les seins de femmes ayant eu une grossesse précoce sont composés majoritairement de lobules de type 3 après l'allaitement, puis autour de la ménopause, le nombre de lobules de type 1 augmente pour atteindre celui des femmes nullipares. En partant du fait que les carcinomes canalaire sont originaires des lobules de type 1, et que ce type de cancer reste près dominant chez les femmes nullipares après la ménopause bien que le nombre de lobules 1 soit équivalent à ceux de femmes primi- ou multipares, les auteurs ont voulu démontrer que les lobules de type 1 devaient différer dans ces

deux groupes de femmes soit par leur nature biologique, soit par leur sensibilité à la carcinogénèse. Ils ont donc étudié les empreintes génétiques de cellules mammaires de rates enceintes ou traitées par HCG, comparées à celles de rates nullipares. Les cellules mammaires de rates enceintes ou traitées par HCG sur exprimaient des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, contrairement aux cellules de rates nullipares. L'effet protecteur de la grossesse sur l'initiation et la progression du cancer mammaire serait donc dû à une meilleure capacité de réparation des lésions ADN oncogènes. Une autre théorie permettant d'expliquer le rôle protecteur de la grossesse est une théorie immunologique. Des études récentes ont montré que certains antigènes sont communs aux tumeurs malignes et aux cellules fœtales, notamment MUC-1 [243]. Au cours de la grossesse, il surviendrait une immunisation contre ces antigènes. Cette immunisation pourrait induire une réponse immunitaire qui empêcherait le développement de micro métastases. Il apparaît nécessaire d'effectuer des études prospectives sur de grands effectifs pour obtenir des résultats significatifs. Krychman et King ont débuté une étude prospective multicentrique en 1998 dont le but est de chercher des caractéristiques de chaque patiente au moment du diagnostic, puis de mettre en place un suivi précis de ces patientes concernant l'évolution de la maladie et ses récurrences, et les grossesses. Les résultats de cette étude ne sont pas encore disponibles [244]. En conclusion, le conseil à apporter à une patiente ayant un désir de grossesse après cancer du sein doit s'appuyer sur les caractéristiques propres de sa maladie. Il apparaît qu'en cas de cancer de bon pronostic, la survie globale après grossesse est bonne quel que soit le délai entre la fin du traitement et le début de la grossesse et il n'y aurait peut être donc pas de raison objective scientifique à contre-indiquer ou repousser une grossesse. En revanche, en cas de cancer de plus mauvais pronostic (atteinte ganglionnaire, signes d'évolutivité de la maladie), il semble raisonnable de conseiller

au couple un délai de trois à cinq ans entre la fin du traitement et le début de la grossesse, non pas parce que la grossesse modifie le pronostic, mais parce que le pronostic de base est péjoratif.

3-Délai optimal pour initier une grossesse après traitement :

La grossesse après cancer du sein traité doit être considérée comme un élément neutre au plan pronostic pour la mère puisqu'il n'a pas été prouvé que l'interruption d'une grossesse survenant après traitement d'un cancer du sein améliore le pronostic.

Ainsi, pour les cancers du sein de bon pronostic (carcinome *in situ*, carcinome stade 1, grade I, Rh+, N-), un délai d'un an après la fin du traitement aboutirait à une survie après grossesse comparable à celle des femmes non enceintes, et excellente [241] (NP 4). Pour les autres, le risque de récurrence locale est maximal vers 4 ans pour les patientes N-, et autour de 2 ans pour celles qui sont N+ [245]. L'étude de Clark *et al.* [154], portant sur 136 patientes va dans ce sens. Dans ce travail rétrospectif, le délai moyen entre le cancer du sein et la grossesse était de 2 ans. Les femmes enceintes moins de 6 mois après la fin du traitement avaient un moins bon pronostic que celles dont la grossesse avait débuté entre 6 et 24 mois après, avec une survie à 5 ans respectivement de 54 et de 78%. Pour les femmes ayant attendu 5 ans ou plus pour être enceintes, la survie était de 100%.

Il apparaît donc logique de conseiller d'attendre 4 ou 5 ans avant d'envisager une grossesse (NP 4), et en tout état de cause la fin du traitement par tamoxifène, en raison de son risque tératogène.

Les grossesses survenant après ces cancers ne présentent pas de risque particulier. Elles feront l'objet d'une surveillance plus intense, mais il ne semble pas

que le risque notamment malformatif soit majoré. L'allaitement sera évité. Ces grossesses doivent, de toute façon, être planifiées:

- avant l'autorisation d'une grossesse, une contraception efficace doit impérativement être mise en place ;
- avant de donner un accord pour une grossesse, il est préférable de disposer d'un avis spécialisé multidisciplinaire reprenant la totalité des éléments du dossier, et en particulier les facteurs pronostic du cancer initial.

IX-PREVENTION – DEPISTAGE

Etant donné nos connaissances limitées sur les facteurs de risque, on ne peut, à l'heure actuelle, empêcher la survenue d'un cancer du sein. En revanche, on peut le détecter lorsqu'il est de très petite taille (moins d'un cm de diamètre) grâce à la mammographie réalisée dans le cadre d'un suivi régulier. On peut ainsi accroître les chances de guérison, tout en bénéficiant de traitements moins lourds (moins de chirurgie mutilante, moins de chimiothérapie).

On appelle dépistage le fait de mettre en évidence, par la mammographie, un cancer encore "muet", c'est-à-dire sans signe extérieur de sa présence. On sait en effet qu'un certain nombre de cancers peuvent être visibles sur une mammographie avant même de provoquer des symptômes. D'où la généralisation, dans le cadre du Plan Cancer, du dépistage du cancer du sein : aujourd'hui, sur tout le territoire.

Les femmes entre 50 et 74 ans sont invitées à bénéficier, tous les deux ans, d'une mammographie prise en charge à 100 % par l'Assurance Maladie (sans avance de frais).

Le dépistage mammographique a fait les preuves de son efficacité. Les résultats de nombreuses études ont montré qu'il permet de réduire la mortalité par cancer du sein de l'ordre de 30% chez les femmes participant aux programmes de dépistage, par rapport à celles qui n'ont eu aucun dépistage.

Avant la ménopause (c'est-à-dire environ 50 ans), le dépistage systématique n'a pas fait les preuves de son efficacité car les anomalies suspectes sont plus difficiles à sélectionner, et les inconvénients (biopsies* inutiles) paraissent supérieurs aux avantages.

Le dépistage est le seul moyen de déceler un cancer à son début permettant de réduire la lourdeur du traitement d'en diminuer les effets adverses et d'améliorer le pronostic vital.

Il faut aussi souligner que la surveillance du dépistage organisé du cancer du sein permet aux femmes de bénéficier d'examens dont la qualité ne cesse d'augmenter.

CONCLUSION

L'association cancer du sein et grossesse est une entité rare, mais dont la prévalence tend actuellement à augmenter.

Les caractéristiques des cancers de la série concordent avec celles mentionnées dans la littérature.

La proportion des formes familiales est élevée (2 patientes de notre série)

Les caractéristiques intrinsèques de ces tumeurs sont celles des femmes jeunes : grade histopronostique élevé (33% de grade III, 56% de grade II), absence de récepteurs hormonaux.

La gravité de ces cancers est due au retard diagnostique (5,5 mois en moyenne dans notre série) d'une part, ce qui fait que les tumeurs sont découvertes à un stade plus avancé, et au jeune âge d'autre part, plutôt qu'à la grossesse elle-même, ce qui expliquerait la fréquence des formes histologiques agressives(CCI), des formes inflammatoires (44% dans notre série)et de l'extension métastatique(22% dans notre série).

Le traitement carcinologique ne doit pas être retardé tout en respectant le produit de conception à se divers stades de maturation.

La conduite thérapeutique pendant la grossesse doit être l'œuvre d'une équipe multidisciplinaire à laquelle participera le couple.

Le traitement chirurgical peut être entrepris sans danger pour la grossesse dès le diagnostic.

La chimiothérapie est quasiment toujours indiquée chez ces femmes jeunes. Dans les tumeurs découvertes en début de grossesse, la chimiothérapie adjuvante FAC ou FEC est possible à partir du deuxième trimestre, sans réduction

systematique des doses, en limitant le nombre de cures et en évitant la période néonatale. Au troisième trimestre, on aura le plus souvent recours au déclenchement prématuré de l'accouchement (32-34ème semaines d'aménorrhée) afin d'accélérer la mise en route du traitement adjuvant adéquat sans risque pour l'enfant.

La radiothérapie pourra être entreprise après l'accouchement, en complément du traitement chirurgical.

En cas d'hormonosensibilité, le traitement hormonal sera débuté dès le post partum.

Le pronostic reste très défavorable, son amélioration revient à la généralisation du dépistage, pour un diagnostic précoce et un traitement mutilant et approprié.

RESUME

RESUME

L'association d'un cancer du sein et d'une grossesse est un événement rare. Le diagnostic en est souvent retardé du fait de modifications du sein gravide. Parmi les investigations complémentaires il faut retenir, outre la mammographie, l'intérêt de l'échographie et surtout de la cyto-ponction.

Le pronostic apparait plus sévère du fait de retard diagnostic et du jeune âge des patientes. L'avortement n'améliore pas la survie. La décision d'une interruption médicale de grossesse doit être prise en fonction du désir de la patiente et des nécessités thérapeutiques. La chirurgie est toujours possible quelque soit le terme. La radiothérapie doit être évitée en raison de la toxicité fœtale, elle peut être différée après l'accouchement. La chimiothérapie est possible après le premier trimestre. L'hormonothérapie n'est généralement pas indiquée, ces tumeurs n'étant pas en règle générale hormonosensibles.

Dans notre étude, nous rapportons rétrospectivement, une série de 9 cas de cancer du sein en relation avec l'état gravido-puerpéral colligés au sein du service de gynécologie-obstétrique I du CHU Hassan II de Fès entre Aout 2008 et janvier 2013.

La fréquence enregistrée durant cette période est de 2,8% de l'ensemble des cancers du sein, l'âge moyen des patientes est de 36,8 ans, 66% sont des multipares. Dans tous les cas, le diagnostic a été fait pendant la grossesse avec un retard de 5 mois en moyenne. Les formes inflammatoires représentent 44% des cas, 2 patientes présentaient des métastases initiales. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant.

Sur le plan thérapeutique, 6 patientes ont bénéficié d'un traitement basé sur chimiothérapie néoadjuvante+Patey+chimiothérapie adjuvante+radiothérapie. Le pronostic est mauvais et serait dû à la fréquence des formes agressives, à l'envahissement ganglionnaire, à l'extension métastatique, au jeune âge et au retard diagnostique plutôt qu'à la grossesse elle-même.

C'est tout l'intérêt du dépistage par la pratique de l'autopalpation et des examens systématiques des seins chez toute femme enceinte au cours des consultations prénatales, et l'exploration par échographie mammaire et éventuellement un prélèvement histologique au moindre doute

SUMMARY

The association of a breast cancer and a pregnancy is a rare event. The diagnosis is often delayed because of modifications of the gravid breast. Among the complementary (additional) investigations it is necessary to hold, besides the mammography, the interest of the echography and especially the cyto-punctio; the forecast seems more severe because of delay diagnosis and of the young age of the patients. The abortion does not improve the survival. The decision of a medical interruption of pregnancy must be taken according to the desire of the patient and the therapeutic necessities. The surgery is always possible whatever is the term. La radiotherapy must be avoided because of the foetal toxicity; she can be postponed after the childbirth (delivery). The chemotherapy is possible after the first quarter. The hormonotherapy is not generally indicated, these tumors not were in order hormonosensible dress rehearsal.

In our study, we relate afterward, a series of 9 cases of breast cancer in connection with the gravido-puerperal state brought together within the service of gynecology-obstetrics I of the CHU HASSAN II of Fes between August, 2008 and January, 2013.

The frequency registered during this period is 2,8 % of all the breast cancers, the average age of the patients is of 36,8 years, 66 % are multiparous. In every case, the diagnosis was matched the pregnancy with a delay of 5 months on average the inflammatory forms represent 44 % of the cases, 2 patients presented initial metastases.

The most frequent histological type (chap) is the carcinoma infiltrating canalaire.

On the therapeutic plan, 6 patients benefited from a treatment based on néoadjuvante chemotherapy+ Patey +chemotherapy adjuvante+radiotherapy. The forecast is bad and would be due to the frequency of the aggressive forms, to the ganglionic invasion, to the metastatic extension, to the young age and to the diagnostic delay rather than to the very pregnancy.

That is the significance of screening by practicing self-palpation and the systematic examinations of all pregnant women's breast during prenatal consultations, and the exploration by mammary echography and possibly a histological exploration at the slightest doubt.

ملخص

تشارك سرطان الثدي و الحمل هو حادث نادر.

يكون التشخيص عادة متأخرا بسبب تغيرات ثدي الحامل. من بين الاسقتصادات التكميلية يجب حصر زيادة على تصوير الثدي، أهمية تخطيط الصدى خصوصا بزل خلوي. يظهر التخمين جد صارما بسبب تأخر التشخيص و صغر سن المريضات .

الإجهاض لا يحسن تمديد الحياة. يجب أن يأخذ قرار التوقيف الطبي للحمل بعين الاعتبار حاجة المريضة و متطلباتها العلاجية.

تكون الجراحة دائما ممكنة كيفما كان الأجل. المداواة بالأشعة يجب تفاديها بسبب سميتها الجنينية يمكن إن تترك الكيمائية هي ممكنة بعد الطور الأول، المعالجة الهرمونية ليست عموما مطلوبة هذه الأورام ليست في القاعدة العامة هرمونية حساسة.

في دراستنا هذه، نورد سلسلة من تسع حالات لسرطان الثدي بعلاقة مع الحمل النفاسي، ملاحظة خلال المدة الممتدة بين غشت 2008 و يناير 2013، في قسم أمراض النساء والتوليد 1 بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس.

نسبة التردد المسجلة خلال هذه الفترة هي 2.8 في المائة، المعدل العمري للنساء هو 36.8 سنة اغلبهن متكررات الولادة.

شخصت كل الحالات أثناء الحمل مع معدل تأخر يصل إلى 5.5 أشهر. اكتشف الورم أثناء مرحلة متقدمة (T4) عند 44 في المائة من الحالات. العلامات الالتهابية لوحظت عند 57 في المائة من المصابات.

لوحظت الانبتاتات من بعيد عند 3 مريضات في بداية التشخيص، النوع النسيجي الطاهي هو عبارة عن غلاكتو فوغي ارتشاحي.

على المستوى العلاجي استفادت 6 مريضات من علاج مرتكز على العلاج الكيميائي + عملية باتي + العلاج الإشعاعي يعتبر التخمين صارما بسبب تأخر التشخيص، صغر سن المريضات، انتشار الانبتاتات و كثرة أنواع النسيجية الخطيرة علاوة على الحمل نفسه.

و هنا تتجلى أهمية ممارسة الجنس الذاتي و الفحوصات النظامية للثدي عند جميع النساء الحوامل عند كل مراقبة طبية للحمل، بالإضافة إلى الفحص بالصدى مع دراسة عينة نسيجية عند ادني شك.

BIBLIOGRAPHIE

1– Larsen. :

Embryologie humaine. *Edition de Boeck université de Larcién Sarueminime : 100 Bruxelles. P 428–429.*

2– Kamina P. :

Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris ; Maloine ; 1984 ; P459 ; 469 ; 471–476 ; 513.

3– BRIGITTE MAUROIS, PIERRE KAMINA

Anatomie chirurgical du sein

Cancer du sein de Jean–Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean–Pierre Bellocq 2007 page de 2 a 10.

4– http://www.esthetique.qc.ca/services_fr/seins/augmentation/anatomie

5–Arihiro K, Inai K, Kurihara K:

Loss of CLA–2 collagen receptor in breast carcinoma, facilitating invasion and metastis. (1993).

Jpn I cancer Res 84: 726–733.

6–Rami Zuzuki, Amanda j Atheron:

Proliferation and differentiation in the human breast during pregnancy:

Differentiation (2000); 66: 106–115.

7–Topper yj, Sankaran L:

Three stages of responsiveness to homones in the mammary cell.

Annals New York Academy of sciences. (1986); 464: 1–10.

8–Bettorsby S, Anderson TJ:

Proliferative and secretory activity in the pregnant and lactating human breast.

Virchows Archiv A. pathol Anat histopthol; 1988; 413: 189–196.

9–Mathieu, P.Merviel, E. Barranger, J–M. Antoine, S. Uzan.

Cancer au sein et grossesse ; revue de la littérature. J Gynecol obstet

Biol Reprod 2002; 31: 233–242.

10–Cappelare P.

Cancer du sein et grossesse. In : cours supérieur Francophone de cancérologie ; Le cancer du sein.

Paris, ICI pharma éditeur, 1992.

11–Kng RM, welch JS, Martin JK ; coulam CB ?

Carcinoma of the breast associated with pregnancy. Surg Gynecol obstet 1985; 160: 228–32.

12–Barnavon Y, wallack M.

Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast.

Surg Gynecol obstet 1990; 171: 347–52.

13–Haagensen C.

The traitement of breast cancinoma occurring during pregnancy or lactation. In : Diseases of the breast, London, Saunders, 1971.

14–C. Freud, L. Mirabel; K. Annane , C. Mathelin.

Allaitement maternel et cancer du sein.

Gynécologie obstétrique et fertilité 33 (2005) : 739–744.

15– Ni Mhuireachtaigh R, O’Gorman DA.

Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery.

J Clin Anesth 2006; 18(1):60—6.

16– Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al.

Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol.

J Clin Oncol 1999; 17: 855–861

17–LEVÊQUE J, GIONO A, POULAIN P, BROUX P.L, LOGET P ET AL.

Cancer du sein associé à la grossesse.

J Gynécol Obstet Reprod 21 (1992), pp. 616–624

18–Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al.

Adjuvant docetaxel for nodepositive breast cancer.

N Engl J Med 2005; 352:2302–13.

19– Mathelin C, Youssef C, Brettes JP, Rio MC.

Paradoxical interactions between pregnancy and breast cancer.

Gynecol Obstet Fertil. 2007 May; 35(5):449–56.

20–Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvale G.

Family history of breast cancer and short-term effects of childbirths on breast cancer risk.

21– Hsieh C, Wu J, Trichopoulos D, Adami HO, Ekblom A.

Gender of offspring and maternal breast cancer risk.

Int J Cancer 1999; 81(3):335–8.

22– Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B.

Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer.

Clin Breast Cancer 2002; 3(1):65–72.

23–Gemignani ML, Petreck JA.

Breast cancer during pregnancy. Diagnostic and therapeutic dilemmas. Adv Surg 2000; 34: 273–86.

24–Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvale G. Clinical stage of breast

Cancer by parity, age at birth, and time since birth: a progressive effect of pregnancy hormones? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(1): 65–9.

25–Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L, et al.

Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast

Cancer: a case-control study in Spain. Eur J Epidemiol 1996; 12(5):449– 53.

26–Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO.

Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. N Engl

J Med 1994; 331(1):5–9.

27–Kelsey JL, Gammon MD, John EM.

Reproductive factors and breast cancer. Epidemiol Rev 1993; 15(1): 36–47.

28–Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, Ekbom A, Trichopoulos D, Adami HO.

Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a populationbased study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38(3):305–11.

29–Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lalloo F, et al.

Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006; 8(6):R72.

30–Breast cancer and breastfeeding:

Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187–95.

31–Albrektsen G, Heuch I, Kvale G.

The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *Br J Cancer* 1995; 72(2):480–4.

32–Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G.

Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005; 92(1):167–75.

33–Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvale G.

Family history of breast cancer and short-term effects of childbirths on breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006; 119(6):1468–74.

34–Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJ, Gunnarskog J, Murphy MF.

Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy. *Cancer Causes Control* 1995; 6(4):283–91.

35–Lambe M, Hsieh C, Tsaih S, Ekbom A, Adami HO, Trichopoulos D.

Maternal risk of breast cancer following multiple births: a nationwide study in Sweden. *Cancer Causes Control* 1996;7(5):533–8.

36– Hsieh C, Wu J, Trichopoulos D, Adami HO, Ekbom A.

Gender of offspring and maternal breast cancer risk. *Int J Cancer* 1999;81(3):335–8.

37– Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G.

Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004; 363(9414):1007–16.

38– Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Willett WC.

Pregnancy termination in relation to risk of breast cancer.

JAMA 1996; 275(4):283–7.

39– Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C.

Breastfeeding and breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(10):739–44

40– Russo J, Russo IH.

Differentiation and breast cancer. *Medicina (B Aires)* 1997;57(Suppl 2):81–91.

41– Ismail PM, Amato P, Soyak SM, DeMayo FJ, Conneely OM, O'Malley BW, et al.

Progesterone involvement in breast development and tumorigenesis—as revealed by progesterone receptor "knockout" and "knockin" mouse models. *Steroids* 2003; 68(10–13):779–87.

42– Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP.

Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003;8(2):205–14.

43– Russo J, Tay LK, Russo IH.

Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2(1):5–73.

44– Russo J, Gusterson BA, Rogers AE, Russo IH, Wellings SR, van Zwieten MJ.

Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis.

Lab Invest 1990; 62(3):244–78.

45– Russo J, Mailo D, Hu YF, Balogh G, Sheriff F, Russo IH.

Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res* 2005; 11(2 Pt 2):931s–936s.

46– Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH.

The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7(3):131–42.

47– Russo J, Hu YF, Silva ID, Russo IH.

Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc Res Tech* 2001; 52(2):204–23.

48–Theriault R, Hahn K.

Management of breast cancer in pregnancy. *Curr Oncol Rep* 2007;9(1):17–21.

49–Polyak K.

Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell* 2006; 9(3):151–3.

50– McNeilly AS, Tay CC, Glasier A

Physiological mechanisms underlying lactational amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 1994;709:145–55

51– Kennedy KI.

Effects of breastfeeding on women's health. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47(Suppl):S11–20 (discussion S20–1).

52– Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W.

Breast cancer (1). *N Engl J Med* 1992; 327(5):319–28.

53– Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, Mendola P, Kostyniak P, et al.

Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(3): 181–8.

54– Ing R, Petrakis NL, Ho JH.

Unilateral breast-feeding and breast cancer. *Lancet* 1977; 2(8029):124–7.

55– Gendler SJ, Cohen EP, Craston A, Duhig T, Johnstone G, Barnes D.

The locus of the polymorphic epithelial mucin (PEM) tumour antigen on chromosome 1q21 shows a high frequency of alteration in primary human breast tumours. *Int J Cancer* 1990; 45(3):431–5.

56– Croce MV, Isla–Larrain MT, Capafons A, Price MR, Segal–Eiras A.

Humoral immune response induced by the protein core of MUC1 mucin in pregnant and healthy women. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69(1):1–11.

57– Botelho F, Clark DA.

How might pregnancy immunize against breast cancer? *Am J Reprod Immunol* 1998; 39(4):279–83.

58– Keydar I, Chou CS, Hareuveni M, Tsarfaty I, Sahar E, Selzer G, et al.

Production and characterization of monoclonal antibodies identifying, breast tumor-associated antigens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(4): 1362–6.

59– Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al.

Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14):8418–23.

60– Bertucci F, Viens P, Birnbaum D.

DNA microarrays for gene expression profiling of breast cancer: principles and prognostic applications. *Pathol Biol (Paris)* 2006; 54(1):49–54.

61– Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE.

Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(3):218–28.

62– Ursin G, Bernstein L, Lord SJ, Karim R, Deapen D, Press MF, et al.

Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. *Br J Cancer* 2005; 93(3):364–71.

63– Tworoger SS, Hankinson SE.

Prolactin and breast cancer risk. *Cancer Lett*; 2006.

64– Sanchez–Barcelo EJ, Cos S, Mediavilla D, Martinez–Campa C, Gonzalez

A, Alonso–Gonzalez C.

Melatonin–estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res* 2005; 38(4):217–22.

65– McDaniel SM, Rumer KK, Biroc SL, Metz RP, Singh M, Porter W, et al.

Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *Am J Pathol* 2006; 168(2):608–20.

66–Bemis LT, Schedin P.

Reproductive state of rat mammary gland stroma modulates human breast cancer cell migration and invasion. *Cancer Res* 2000; 60(13):3414–8.

67–Lefebvre S, Antoine M, Uzan S, McMaster M, Dausset J, Carosella ED, et al.

Specific activation of the non-classical class I histocompatibility HLA-G antigen and expression of the ILT2 inhibitory receptor in human breast cancer. *J Pathol* 2002; 196:266–74.

68–Russo J, Balogh GA, Chen J, Fernandez SV, Fernbaugh R, Heulings R, et al.

The concept of stem cell in the mammary gland and its implication in morphogenesis, cancer and prevention. *Front Biosci* 2006; 11:151–72.

69– Guo S, Russo IH, Russo J.

Difference in gene expression profile in breast epithelial cells from women with different reproductive history. *Int J Oncol* 2003; 23:933–41

70– Cha D, Khosrotehrani K, Kim Y, Stroh H, Bianchi DW, Johnson KL.

Cervical cancer and microchimerism. *Obstet Gynecol* 2003; 102:774–81.

71– Huu SN, Oster M, Uzan S, Chareyre F, Aractingi S, Khosrotehrani K.

Maternal neoangiogenesis during pregnancy partly derives from fetal endothelial progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:1871–6.

72 –Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, Salomon RN, Bianchi DW.

Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue. *JAMA* 2004; 292:75–80.

73–Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M.

Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009; 114:568–72.

74–Stensheim H, Møller B, Van Dijk T, Fosså SD.

Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27:45–51.

75– Mounzil C., Nejjar H., Guelzim K., Chraibi C., Dehayni M., El fehri S., Alaoui M.T.

Médecine du Maghreb 2001 n°88.

76–Dargent D.

Cancer du sein et grossesse. Traité d'obstétrique: pathologie médicochirurgicale de la grossesse. Masson, Paris (1999), pp. 210–220.

77–Barrat J, Marpean L.

Cancer du sein et grossesse. Rev Fr Gynécol Obstét 1993; 17: 506–512.

78–Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, Shaeffer J, El–Mahdi A.

Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. Obstet Gynecol 1996; 87:414–8.

79–Bazouk S.

Cancer du sein et grossesse. Thèse Méd Rabat 2005; N°401

80–Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA.

Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18–year experience from five London teaching hospitals. J Clin Oncol 2005; 23: 4192–7.

81–Halaska Michael J., George Pentheroudakis, Pavel Strnad, et al.

Présentation, Management and Outcome of 32 Patients with Pregnancy–Associated Breast Cancer: A Matched Controlled Study The Breast Journal, Volume 15 Number 5, 2009 461–467.

82–Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al.

Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. Eur J Surg Oncol 2005; 31:232–6.

83–Dei Malatestaa Marialuisa Framarino, Mariagrazia Piccionia et al.

Breast Cancer in Pregnancy: Report of 12 cases Euro J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 146 (2009) 108–112.

84–Garcia–Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, Lopez G.

Pregnancy associated breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009; 35:215–8.

85–Dabrowiecki V, Vanlemmens L.

Breast cancer and pregnancy: Treatment and rôle of the midwife in diagnosis The Journal of Midwife (2010) 9, 264—278.

86–Rouzier M, Werkoff G, Uzan C, Mir O, Gligorov J, Selleret L, et al.

Pregnancy-associated breast cancer is as chemosensitive as classic breast cancer in the neoadjuvant setting.

Eur J Cancer Supp 2010; 8:23.

87–Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK.

The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <or=35 years. Cancer 2009, 15; 115(6): 1174–84.

88–Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al.

Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 1999; 17: 855–861.

89–Giacalone PL, Laffargue F, Benos P.

Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. Cancer 1999; 86: 2266–2272.

90–Giacalone PL, Bonnier P, Lafargue F, Dilhuydy MH, Piana L.

Cancer du sein pendant la grossesse. Etude multicentrique à propos de 178 cas. In: XVIIème Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Dijon 1994.

91–Litton JK, Theriault RL, Gonzalez–Angulo AM.

Breast cancer diagnosis during pregnancy. Womens Health 2009; 5:243—9.

92– Escout M, Aimard L, Felix– Faure C, Fisinger F, Serin D.

Cancer du sein chez la femme de moins de 36 ans.

In: cuisenier J, haplain G, editors.

Pathologie du sein chez la femme jeune, XVI journées nationaux de la société française de sénologie et de pathologie mammaire. Dijon – 1994. P 91 – 113.

93– 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. Caner 2002; 94: 606–14.

94– Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ.

Breast carcinomas occurring in young women (35 years and younger). *Br J Cancer* 1996; 74: 1796– 800.

95– Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girouard C, Goss P:

Breast cancer in women \geq 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *ANN. Oncol* 2000; 11: 1255–62.

96–Brinton LA, Daling JR, Liff JM, Schoenberg JB, Malone KE, Stanford JL, et al.

Oral contraceptives and Breast cancer risk among younger women. *J Natl cancer inst* 1995; 87: 827–35.

97– Tryggradottir L, Tulinius H, Eytjord JE, Sigurvinnson.

Breast cancer risk factors and age at diagnosis: An Icelandic cohort study. *Int J cancer* 2002; 98: 604–8.

98– Tyggrradottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinnson.

Breast feeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J epidemiol.* 2001; 154; (37–42).

99–Guide : affection longue durée. Cancer du sein. [20/11/2012],
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf

**100–ROUZIER Roman, MIR Olivier, UZAN Catherine, DELALOGUE Suzette,
BARRANGER Emmanuel, DESCAMPS Philippe et Al.**

Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse. Recommandations publiées le 16 Décembre 2008

101– Buré LA, Azoulay L, Benjamin A, Abenhaim HA.

Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstétrical care provider. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33(4):330–7.

102– Genin AS, Bourdet-Tréfoux A, Mir O, Salleret L, Uzan S, Rouzier R.

Cancer du sein associé à la grossesse. *Gynécologie* (2010), 872–A–10.

103– Jocelyne Chopier A, Roman Rouzier B.

Breast cancer diagnosed during pregnancy: Particularities Imagerie de la Femme (2009) 19, 240–246.

104– Litton JK, Theriault RL.

Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010; 15(12): 1238–47.

105– Moore HC, Foster RS.

Breast cancer and pregnancy.
Semin Oncol 2000; 27:646–53

106– Clark RM, Reid J.

Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4:693–8.

107–Genin AS, Bourdet–Tréfoux A, Mir O, Selleret L, Uzan S, Rouzier R.

Cancer du sein associé à la grossesse. *Gynécologie* (2010), 872–A–10.

108–Dequanter D, Hertens D, Veys I, Nogaret JM.

Breast cancer and pregnancy: Review of the literature. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29(1):9–14.

109–Nicklas AH, Baker ME.

Imaging stratégies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27:623–32.

110–Jennifer K Litton, Richard L Theriault, Ana M Gonzalez–Angulo.

Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009 May; 5(3): 243–249.

111–Janni W, Hepp P, Nestle–Kraemling C, Salmen J, Rack B, Genss E.

Treatment of pregnancy–associated breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(14):2259–67.

112– Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N.

Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:386–91.

113–Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A.

Prognosis of pregnancy – Associated breast cancer. Cancer 1991 ; 67 : 869–72.

114–Souadka A, Zouhal A, Souadka F, Jalil N, Benjelloun S, et al.

Cancer du sein et grossesse. Revue française de gynécologie obstétrique
1994 ; 89 Suppl 2 : 67–72.

115–Antonelli NM, Dotters DGD, Katz VL, Kuller JA, Obstet Gynecol

Surv 1996 ; 51 : 125–8.

116–Barrat J, Marteau L, Demuynck B.

Cancer du sein et grossesse. Revue française de gynécologie obstétrique 1993 ; 88 :
544–9.

117– M. Boisserie– Laroix, E. Dos Santos.

La femme enceinte: Difficultés diagnostiques.

J. le sein, 2004, T.14, n°2, pp145– 152 (Masson, Paris, 2004).

118–Bourgeot P., Robert Y.

First trimester ultrasonography Radiologie 1 (2004) 68–97.

119–Litton JK, Theriault RL.

Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. Oncologist.
2010; 15(12): 1238–47.

120–Musielak–Zanetti C, Flipo R–M, Cotton A.

Quelle imagerie au cours de la grossesse?

Revue du Rhumatisme 72 (2005) 750–754

121–Ahn BY, Kirn HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al.

Pregnancy– and lactation–associated breast cancer: Mammographie and sonographic
findings. J Ultrasound Med 2003; 22:491–7.

122–Donna Taylor, Joanne Lazberger, Angela Ives.

Reducing delay in the diagnosis of pregnancy–associated breast cancer: How imaging
can help us? J Med Imaging Radiat Oncol. 2011; 55(l):33–42.

123–Lieberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA.

Imaging of pregnancy–associated breast cancer. Radiology 1994; 191:245–8.

124–Laurent L, Annick R, Mickaël S, Gil T, Jean–François C.

Comment je fais une biopsie échoguidée du sein. *Imagerie de la Femme* Vol 15, N° 4 – décembre 2005 pp. 206–218

125– Thèse: Cancer du sein et grossesse:

Revue de la littérature et étude pratique à propos de 17 cas. Clermont Ferrand. France.

126–Andréa Molckovsky, Yolanda Madarnas.

Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat* (2008) 108:333–338.

127–Baker PN, Johnson IR, Harvey PR, Gowland PA, Mansfield PA.

Three–year follow–up of children imaged in utero with echo–planar magnetic resonance *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:32–3.

128–Donna Taylor, Joanne Lazberger, Angela Ives.

Reducing delay in the diagnosis of pregnancy–associated breast cancer: How imaging can help us? *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011; 55(l):33–42.

129–Genin AS, Bourdet–Tréfoux A, Mir O, Selleret L, Uzan S, Rouzier R.

Cancer du sein associé à la grossesse. *Gynécologie* (2010), 872–A–10.

130–GorinsA.

Les concentrations préopératoires de CA15–3 prédisent le devenir des patientes atteintes du cancer du sein. *Act Reprod Hum* 1999; VII, 2: 25–27.

131–Hanna L. Kelly, Frances A. Collichio and E. Claire Dees.

Concomitant Pregnancy and Breast Cancer: Options for Systemic Therapy *Breast Disease* 23 (2005, 2006) 95–101.

132–Jennifer K Litton, Richard L Theriault, Ana M Gonzalez–Angulo.

Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health (Lond Engl).* 2009 May; 5(3): 243–249.

133–Kanal E, Gillen J, Evans JA, Savitz DA, Shellock FG.

Survey of reproductive health among female MR workers. *Radiology* 1993; 187:395–9.

134–Levine D, Barnes PD, Edelman RR.

Obstetric MR Imaging. Radiology 1999; 211:609–17.

135–Magin RL, Lee JK, Klintsova A, Carnes KI, Dunn F.

Biological effects of long–duration, high–field (4T) MRI on growth and development in the mouse. J Magn Reson Imaging 2000; 12:140–9.

136–Novak Z, Thurmond AS, Ross PL, Jones MK, Thornburg KL, Katzberg RW.

Gadolinium DTPA transplacental transfer and distribution in rabbits. Invest. Radiol 1993; 28(9):828–830.

137–Oto A, Ernst R, Jesse MK, Chaljub G, Saade G.

Magnetic Resonance Imaging of the Chest, Abdomen, and Pelvis in the Evaluation of Pregnant Patients with Neoplasms. American journal of perinatology/vol24, number 4–2007.

138–Bottler K, Taylor R.

Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration cytology. Obstet Gynecol 66 (1985), pp. 77–78.

139– Barnavon Y, wallack M.

Management of the pregnant patient with carcinoma of the Breast. Surg Gynécolog obstet 1990; 171: 347–52.

140– Gallenberg M, Ioprinzi C.

Breast and pregnancy. Semin oncol 1989; 16: 369–76.

141– Petreck JA. Breast

Cancer during pregnancy. Cancer 1994; 74 Suppl 1 : 518–27

142–Eedarapall P., Jain S.

Breast cancer in pregnancy Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2006; 26(1): 1–4.

143–Junda C. Woo, Taechin Yu, Thelma C. Hurd.

Breast Cancer in Pregnancy: a Literature Review. Arch Surg. 2003; 138:91–98.

144–Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B.

carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. Cancer 2006; 106(2):237–46.

145– M. Boisserie– Laroix, E. Dos Santos.

La femme enceinte: Difficultés diagnostiques.

J. le sein, 2004, T.14, n°2, pp145– 152 (Masson, Paris, 2004).

146–Chackmuth EM, Harlow CL. Norton LW.

Milk fistula: a complication after core breast biopsy. AJR 1993; 161: 961–962.

147– Bonnier P, Lejeune C.

Le sein inflammation malin. Les récives loo–régionales.

XXII Journées nationales de la société française de sénologie et de pathologie mammaire, Toulouse. Arnette édit. Paris 2000 : 3–17.

148–D. Dequanter, D, Hertens, I. veys, J.M. Nogaret

Mise au point: cancer du sein et grossesse. Revue de la littérature Gynécol–Obstét Fertl 2001; 29: 9–14.

149–Souadka A, Zouhal A, Souadka F, Jalil N , Benjelloun S, et al.

Cancer du sein et grossesse. Revue française de gynéologie obstétrique 1994; 89 supp: 67– 72.

150–C. Mathelin et al. / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 (2007) 449–456

151– Breast cancer and breast feeding:

Collaborative Reanalysis of individual of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 2002; 360 (9328):187–95

152–Furberg H, Newman B.

Lactation and breast cancer risk. Int J Epidemiol 1999; 28 (3): 369– 402.

153–Tovar – Guzman V, Hernandez– Giron C.

Breast cancer in a Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control. Rev Saudi Publica 2000; 34(2) : 113–9.

154–Clark RM, Chua T.

Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1989; 1:11 8.

155–Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM et al.

Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: A case–control study. Société Française de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. *Int. J. Cancer* 1997; 72: 720–7.

156–Nettelon J.

Breast Cancer during Pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87 (3).

157–Espie M, Cottu PH.

Traitements adjuvants des cancers du sein. Résultats de la conférence de consensus de Saint–Gall. *Gynécol Obstét Fertil* 2002; 30: 86–3.

158–Antoine J.M, Uzan S, Merviel P, Berkane N. [150]

Cancers et grossesse. Cancer du sein au cours ou à proximité d'une grossesse. John Libbey, Paris 2002: 22–23.

159–Berveiller P, Mir O, Sauvanet E, et al.

Ectopic pregnancy in a breast cancer patient receiving trastuzumab. *Reprod Toxicol* 2008; 25:286–288.

160– P.L. Giacalone, G–laffargue

Cancer du sein en cours de grossesse. Les difficultés de la prise en charge. *J. le sein*, 2004, t .14, n°2, pp. 153–157.

161– Dargent D, Mayer M, Lansac J, arret JL.

Cancer du sein et Grossesse ; à propos de 96 cas. *J. Gynécol obstet Biol Repord* 1976 ; 5 : 783– 804.

162–Elledge LM, ciocca DR, langone G et al.

Estrogen receptor, progesterone receptor and HER–2/neu protein in Breast cancer from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499–506.

163–Mathelin C, Annane K, Treisser A, et al.

Pregnancy and postpartum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res* 2008; 28:2447–52.

164–Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF.

Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:535–44.

165–Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H.

Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998; 352:1359–60.

166–Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al.

Clinico pathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1143–9.

167–Aziz S, Pervez S, Khan S, et al.

Case-control study of novel prognostic markers and disease outcome in pregnancy/lactation-associated breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 2003; 199:15–21.

168–Middleton L, Amin M, Gwyn K, et al.

Breast carcinoma in pregnant women. *Cancer* 2003; 98: 1055–60.

169–Antoine M., Teilhac M.–F., Poulet B., Cros J.

De la cellule mammaire normale à la cellule cancéreuse *Médecine Nucléaire* 34 (2010) 14–22.

170–Meden H, Marx D, Rath W, Tsikuras P, Kuhn W, Schauer A.

Breast carcinoma in pregnancy. Clinical, histological and immunohistochemical findings. *Zentralbl Chir* 1992; 117:216–19.

171–Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK.

The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women ≤ 35 years. *Cancer* 2009, 15; 115(6): 1174–84.

172–Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume MN et al.

Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged < 35 years: a GET (N) A Working Group analysis. *Cancer* 2009; 115:5155–65.

173–Applewhite R, Smith L, Divicenti F.

Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation. *Ann. Surg* 1973; 39: 101–104.

174– Ribeiro G, Jones DA, Jones M.

Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J surg* 1986 ; 73 : 607–609.

175–Holleb AI, Farrow JH.

Breast cancer and pregnancy: a report of 283patients. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1964; 20:1480–2.

176– Nugent P, O’connel TX.

Breast cancer and pregnancy. *Arch. Surg* 1985 ; 120 : 1221–4.

177–Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al.

Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002; 194:54–64.

178–McDaniel SM, Rumer KK, Biroc SL, Metz RP, Singh M, Porter W.

Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *Am J Pathol* 2006; 168(2):608–20.

179–Lehner R, Strohmer H, Jirecek S, Goharkhay N, Tringler B, Barrada M.

Placental insufficiency and maternal death caused by advanced stage of breast cancer in third trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99:272–3.

180–Gauthier T, Leperlier F, Donadel L, Durand LM, Piver P, Aubard Y.

Fertilité et grossesse après chimiothérapie et radiothérapie. *Obstétrique* 2010, 5–049–C–15.

181–Baker J, Ali A, Groch MV.

Bone Scanning in pregnant patients with breast carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987; 12: 519.

182– E.Mathieu, P.Merviel, E.Barranger.

Cancer du sein au cours de la grossesse ; *Bull cancer* 1996 ;83 : 266–275.

182– Bourdet–Tréfoux A, Genin AS, Mir O, Selleret L, Uzan S, Rouzier R.

Cancer du sein associé à la grossesse. *Gynécologie* (2010), 872–A–10.

183–Gynaecologists RCOOA.

Breast cancer and pregnancy. Guideline no 122004.

184–Mignot L.

Grossesse et cancer du sein. Espié M et Gorins A. Le sein. Eska Ed, Paris, 1995: 528–33.

185– kuerer HM, Cunningham JD, Bleiweiss IJ, Doucette JT.

Concervative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy, *Breast J* 1998 ; 4 : 171–6.

186–Duncan P, Pope W, Cohen M, Greer N.

Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology*. 1986; 64:790–794.

187–Mazze R, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and opération during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 161: 1178–1185.

189–Guidroz JA, Scott–Conner CE, Weigel RJ.

Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol*. 2011; 103(4):337–40.

190–Byrd BJ, Bayer D, Robertson J.

Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. *AnnSurg*. 1962; 155:940–947.

191–Collins J, Liao S, Wile A.

Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med*. 1995; 40:785–788.

192–GorinsA.

Les concentrations préopératoires de CA15–3 président le devenir des patientes atteintes du cancer du sein. *Act Reprod Hum* 1999; VII, 2: 25–27.

193–Garcia–Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, Lopez G. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:215–8.

194–Fenig E, Mishaeli M, Kalish V, Lishner M.

Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:1–7.

195–Mathelin C, Brettes JP, Dieinusch P. Prématuré ovarian failure after chemotherapy for breast cancer. *Bull Cancer* 2008; 95:403–12.

196–Minsker DH, Manson JM, Peter CP.

Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 121:217–23.

197–Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N.

Radiation dose to conceptus resulting from tagential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:386–91.

198– Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J.

Fetal dose évaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:995–9.

199–Ilelewa M, Levesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM.

Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(2): 164–80 (quiz 181–4).

200–Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C.

Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:442–4.

201– Doll DC, Ringenberb QS, Yarbro JW.

Antinéoplastic agents and pregnancy. *Semin oncol* 1989 ; 16 : 337–46.

202– Caligiur MA, Mayer RJ.

Pregnancy and luikemia ; *Semin oncol* 1989 ; 16 : 388–96.

203– Kraurer B, Kraurer F.

Drug Kinetics in pregnancy. *Clin pharmacokinet* 1977 ; 2 : 167–81.

204– Zenk KE,

An overview of prenatal clinical pharmacology. *Clin lab Med* 1981 ; 1 : 361675.

205– P ; Pautiers, C ; Lhommé, P. Morice.

Cancer et grossesse : Chimothérapie pendant la grossesse.

206– William S, schilsky R.

Antinéoplastic drugs administration during pregnancy. Seminars in oncology 2000 ; 27 : 618–22.

207– Nicholson HO.

Cytotoxic Drugs in pregnancy. Review of reported cases. J Obstet Gynaecol Br commonw 1968.

208– Murray CL, Reicher JA, Anderson J.

Nutnodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. JAMA 1984 ; 252 : 2607–2608.

209– Bernik SF, Bernik TR.

Carcinoma of the breast during pregnancy a review and adapte on traitement options. Surg oncol 1999 ; 86 : 2266–72.

210–A viles A, Neri N, Nambo MJ.

Long-term évaluation of cardiac function in children who received anthracyclines

211–Mir O, Berveiller P, Rouzier R, Goffinet F, Goldwasser F, Treluyer JM.

Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? Ann Oncol 2008; 19:1814–5.

212–Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al. during pregnancy. Ann Oncol 2006;17:286–8.

213–Lunghi L, Ferretti M, Medici S, Biondi C, Vesce F.

Control of human trophoblast function. Rep Biol Endocrinol 2007; 5:6 .

Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Ann Oncol 2010; 21:425–6.

214–Elefant E, Bavoux F.

Risque embryonnaire, foetal et néonatal des anti-cancéreux pendant la grossesse. Cancer et grossesse 2002. Ed John Libbey: 1–19.

215– Querleu D, creping G.

Cancer du sein et grossesse : quelle attitude adopter en 1985 ? In : Vlle journées de la société française de sénologie t et de pathologie mammaire . Masson Paris, 1985 : 285–92.

216– Halaviki Clarke L, cho E.

Maternal esposure to tamoxifen during pregnancy increases carcinogen–induced mamary tumorigenesis among fermale rat offspring clin cancer Res 200; 6; 305–8.

217– Isaacs RJ, Hunter W, clark.

Tamoxifen as systems traitement of advanced breast breast cancer during pregnancy : case report and littérature review. Gynecol oncol 2001; 80: 405–8.

218– Bloom JR, Stewart SL, chang Banks PJ.

Then and now : quality life off youngbreast cancer survivors. Psycho oncology 2004; 13 (3): 147–60.

219– Hoke LA.

Psychosocial ajustement in children of mothers with breast cancer.

Psycho oncology 2001; 10 (5): 361–9.

220–Dubernard G, Garbay JR, Rouzier R, Delaloge S.

Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients. Ann Oncol 2005; 16:987; author reply 987–8.

221–Harrington SW ,

Carinoma of the breast–result of surgical traitement occured in there course of pregnancy and lactation and when pregnancy occured subsequent to operation . Ann surg 1936 ; 106 : 690– 700.

222– Peters MW.

The effect of pregnancy in breast cancer. In prognostic factor in breast cancer . Baltimoe : Williams and wilking 1968 : 65–80.

223– Zemlikis D, lishner M, Degendorfer P.

Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnoncy. Am J Gynecol obstet 1992 ; 166 : 781–7.

224– Mignot L, Morvan F, Berdah J, et al.

Grossesses après cancer du sein traité.

Résultats d'une étude cas- témoins. Presse Med 1986; 15:1961-4.

225–Bertucci F, Viens P, Birnbaum D.

DNA microarrays for gene expression profiling of breast cancer: principles and prognostic applications. Pathol Biol (Paris) 2006; 54(l):49-54.

226– Stearns V, Schneider B, Henry NL, Hayes DF, Flockhart DA.

Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. Nat Rev Cancer 2006; 6:886-93.

227– Lobo RA.

Potential options for preservation of fertility in women. N Engl J Med 2005; 353:64-73.

228– Park M, Davidson R, Fox K.

Preservation of fertility and the impact of subsequent pregnancy in patients with premenopausal breast cancer.

Semin Oncol 2006; 33:664-71.

229–Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z.

Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryocryopreservation.

J Clin Oncol 2005;23:4347-53.

230–Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al.

Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril 2006; 85: 1761-5.

231– Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T.

Survivals of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: « Healthy mother effect ». Am J Obstet.

Gynecol 1994; 170:818-23.

232– Von Shoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE.

Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995; 13:430–4.

233– Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT.

Should women be advised against pregnancy after breast cancer treatment?
Lancet 1997; 350:319–22.

234– Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, William MA, Self SG, et al. Pregnancy after breast carcinoma: Outcomes and influence on mortality *Cancer*; 1999;85:2424–32.

235– Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al.

Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer.
J Clin Oncol 2001;19:1671–5.

236– Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR.

Childbearing survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;98:1131–40.

237– Blakely LJ, Buzdarm AU, Lozada JA, et al.

Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence *cancer* 2004; 100:465–9.

238– Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J.

Pregnancy after breast cancer: Population based study. *BMJ* 2007; 334:194.

[10] Petrek JA, Pregnancy. Safety after breast cancer. *Cancer* 1994; 74:528–32.

239–Surbone A, Petrek JA.

Childbearing issues in breast carcinoma survivors *Cancer* 1997;79:1271–5.

240–Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD.

Review: Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39:736–41.

241–Mc Daniel S, Rumer KK, Biroc SL, Metz RP, Singh M.

Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *Am J Pathol* 2006; 168:608–20.

242–Russo J, Mailo D, Hu YF, Balogh G, Sheriff F, Russo IH. Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res* 11 (2 Pt 2):931s–936s 2005.

243–Botelho F, Clark DA.

How might pregnancy immunize against breast cancer? *AJR* 1998; 39:279–83.

244– Krychman ML, King T MD.

Pregnancy after breast cancer: A case study resolving the reproductive challenge with a gestational surrogate. *Breast J* 2006; 12:363–5

245– Yie SM, Xiao R, Librach CL.

Progesterone regulates HLA-G gene expression through a novel progesterone response element. *Hum Reprod* 2006; 21:2538—44.

246–Shousha:

Breast carcinoma presenting during of shortly after pregnancy and lactation. *Arch Pathol Lab Med* 124:1053–60.