UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
-RABAT-

ANNEE : 2012 THESE N° 07

CANCER DU SEIN ET GROSSESSE
(A propos de 10 cas)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 27-01-2012
PAR

Mr. BOUZAKRAOUI HICHAM

Né le 28-08-1985 à Ksar Taznakt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES: Cancer du sein; Grossesse; Pronostic.

JURY

Mr.	**: Driss FARHATI** Professeur de Gynécologie Obstétrique	**PRESIDENT**
Mme	**: Amina LAKHDAR** Professeur de Gynécologie Obstétrique	**RAPPORTEUR**
Mr.	**: Brahim RHRAB** Professeur de Gynécologie Obstétrique	**JUGES**
Mr.	**: Zaki EL HANCHI** Professeur de Gynécologie Obstétrique	

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :
Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam	Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid	Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed*	Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed	Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUDA Mohamed	Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina	Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia	Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine	Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
28. Pr. BENSAID Younes	athologie Chirurgicale
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
30. Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
31. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
32. Pr. KZADRI Mohamed	Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali	Radiologie
34. Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne

42. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Urologie
55. Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
56. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
58. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
59. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
61. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
62. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
67. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
68. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
69. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
70. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
71. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
72. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
73. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
74. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
76. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
77. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
78. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie

80. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

81. Décembre 1992

82. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
83. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
84. Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
85. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
86. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
87. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
88. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
89. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
90. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
91. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
92. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
93. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
94. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
95. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
96. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
97. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

98. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
99. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
100. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
101. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
102. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
103. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
104. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
105. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
106. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
107. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
108. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
109. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
110. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
111. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
112. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
113. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
114. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
115. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
116. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
117. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
118. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
119. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
120. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
121. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
122. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
123. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
124. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

125. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
126. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
127. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
128. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique

129. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
130. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
131. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
132. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
133. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
134. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
135. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
136. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
137. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
138. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

139. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
140. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
141. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
144. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
145. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
146. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
147. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
149. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
150. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
151. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
152. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
154. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
155. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
157. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
158. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
161. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
162. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
166. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
170. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
172. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
175. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
177. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
178. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
179. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
180. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
181. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
182. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
184. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
185. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
186. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
189. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
190. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
191. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
192. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
196. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
197. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
198. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
199. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
200. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
201. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
202. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

203. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
204. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
207. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
208. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
211. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie

212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
214. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
216. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
217. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
218. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

225. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
227. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
228. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
229. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
230. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
232. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
233. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
234. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
237. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
238. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
239. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
240. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
241. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
243. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
244. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

245. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
246. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
247. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
249. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
250. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
251. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie

252. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
253. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
254. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
255. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
256. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
257. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
259. Pr. BOUHOUCH Rachida	Cardiologie
260. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
261. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
262. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
263. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
264. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
266. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
268. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
270. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
272. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
273. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
274. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
276. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
277. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
278. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
279. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
280. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
281. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
282. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
283. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
284. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
285. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
286. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
287. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
288. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
290. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

<u>Décembre 2002</u>

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
292. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
293. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
294. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie

295. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
297. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
298. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
300. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
301. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
302. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
303. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
306. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
307. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
308. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
312. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
313. Pr. IKEN Ali	Urologie
314. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
317. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
318. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
321. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
323. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
324. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
325. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
326. Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
327. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
328. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
329. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
330. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
331. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

332. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
333. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
335. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
336. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
337. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
338. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
339. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
340. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
341. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
342. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
343. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
346. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
347. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
348. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
349. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
350. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
351. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
352. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
353. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
354. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
355. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
356. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
357. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
358. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

359. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
362. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
363. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
364. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
365. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
366. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
367. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
368. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
369. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
370. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
372. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
375. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
376. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
377. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie

378. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
379. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
380. Pr. KENDOUSSI Mohamed*	Cardiologie
381. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
382. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
383. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
384. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
385. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
386. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
387. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie

454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique

495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie

Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérotique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

**** Enseignants Militaires***

REMERCIEMENTS

Je remercie très sincèrement Monsieur le Professeur **Driss FARHATI** qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Sa rigueur scientifique, son enthousiasme et sa chaleur humaine resteront toujours pour moi des modèles. Je le prie d'agréer toute ma gratitude.

Je remercie Madame le Professeur **Amina LAKHDAR** pour avoir accepté de diriger cette thèse, d'en permettre l'aboutissement, et pour la précision de ses remarques et critiques tout au long de cette thèse. Je le remercie également pour la confiance qu'elle m'a accordée et pour tout ce qu'elle m'a apportée tant professionnellement qu'humainement.

Je remercie Monsieur le Professeur **Brahim RHRAB** pour avoir accepté d'être membres du jury et aussi pour sa disponibilité et pour son aide dans la réalisation de ce travail, surtout pour m'avoir transmis les données concernant les statistiques du cancer du sein et aussi pour les réponses apportées à mes diverses questions.

Je remercie également le Monsieur le Professeur **Zaki EL HANCHI** pour avoir accepté d'être membres du jury et pour leurs remarques pertinentes. Je le remercie de m'avoir apporté ses connaissances dans le domaine de la Gynécologie-Obstétrique. Je le prie d'agréer toute ma gratitude.

Une thèse ne se fait jamais seule et je remercie tous ceux qui m'auront épaulé d'une façon ou d'une autre. J'ai une pensée toute particulière pour Docteur Fatima Zahra EL ATIQI et à l'ensemble du personnel de la maternité Souissi-Rabat. Mes remerciements vont également aux malades et à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je remercie également tous mes proches et mes ami(e)s.

Enfin, j'ai une pensée pour mes parents, mes frères, ainsi que l'ensemble de ma famille.

Un immense Merci à Tous…

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

MATÉRIEL ET MÉTHODES 4

RÉSULTATS 7

I. ÉPIDÉMIOLOGIE 8
- *A) Fréquence par rapport au nombre total de cancers de sein* 8
- *B) Fréquence par rapport au nombre total de grossesses* 8

II. ÉTUDE CLINIQUE 9
- *A) Âge des patientes* 9
- *B) Facteurs de risque* 9
  - *1)* Facteurs de risque personnels 9
  - *2)* Facteurs de risque familial de cancer du sein 10
- *C) Délai de consultation* 10
- *D) Terme de grossesse au moment du diagnostic* 10
- *E) Caractéristiques cliniques de la tumeur* 10
  - *1)* Taille tumorale 10
  - *2)* Poussée évolutive 10
  - *3)* Aires ganglionnaires 10
  - *4)* Métastases à distance 11

III. ÉTUDE PARACLINIQUE 11
- *A) Radiologiques* 11
  - *1)* Mammographie 11
  - *2)* Échographie mammaire 12
  - *3)* Imagerie par résonance magnétique 12
- *B) Anatomopathologique* 14
  - *1)* La Cytoponction 14
  - *2)* Le Prélèvement biopsique et le type histologique 14
  - *3)* Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) 14
  - *4)* Récepteurs hormonaux 14
  - *5)* La surexpression de CERB-b2 15
- *C) Bilan d'extension* 15

IV. CLASSIFICATION TNM 16

V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE 16
- *A) Prise en charge obstétricale* 16
- *B) Prise en charge du cancer du sein* 17
  - *1)* Chirurgie 17
  - *2)* Chimiothérapie 18
  - *3)* Radiothérapie 18
  - *4)* Hormonothérapie 18
  - *5)* le trastuzumab (Herceptin®) 18

VI. ÉVOLUTION 18

DISCUSSION 19

I. CANCER DU SEIN ET GROSSESSE : GENERALITES 20

A) Modifications physiologiques du sein au cours de la grossesse et de la lactation 20
1) **Sein avant la grossesse 20**
2) **Sein pendant la grossesse 21**
3) **Sein pendant la lactation 22**
B) Interaction grossesse-allaitement-cancer du sein 23
1) **Effets de la grossesse sur le risque ultérieur de cancer du sein 23**
2) **Effets de l'allaitement sur le risque ultérieur de cancer du sein 26**
3) **Effets de la grossesse sur le pronostic des cancers du sein 26**
a) Impact pronostique des grossesses survenues avant le cancer mammaire 26
b) Pronostic des cancers mammaires survenant au cours de la grossesse ou du post-partum 26
c) Impact pronostique des grossesses survenant après le cancer mammaire 27
4) **Hypothèses étiopathogéniques expliquant les effets de la grossesse sur le cancer du sein 27**
a) Effets bénéfiques de la grossesse 27
b) Effets péjoratifs de la grossesse 30
C) Risque d'un cancer du sein au cours d'une grossesse 34
1) **L'immuno-intolérance 34**
2) **La stimulation hormonale 35**
3) **La théorie vasculaire 35**
II. ÉPIDÉMIOLOGIE 35
A) Incidence globale 35
B) Âge moyen 37
C) Âge de la grossesse 38
III. DIAGNOSTIC 38
A) Clinique 38
B) Radiologique 39
1) **Mammographie 39**
2) **Échographie mammaire 43**
3) **IRM 46**
C) Anatomopathologique 49
1) **Cytoponction 49**
2) **Microbiopsie 49**
3) **Biopsie exérèse 50**
IV. BILAN D'EXTENSION 51
V. PARTICULARITÉS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DES CANCERS DE SEIN EN COURS DE GROSSESSE 55
A) Délai de diagnostic 55
B) Âge de la patiente 56
C) Âge de la grossesse au moment du diagnostic 57
D) Taille clinique de la tumeur 57
E) Poussée évolutive (Pev) 59
F) Type histologique et le Grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson . 60
G) Récepteurs hormonaux 60
H) Risque génétique 61
I) La surexpression de Cerb-b2 61
J) Envahissement ganglionnaire 64
K) Métastase 65
VI. TRAITEMENT 66
A) Poursuite de la grossesse ou interruption thérapeutique de grossesse ? 67

B) Peut-on utiliser les méthodes thérapeutiques classiques du cancer du sein ?..... 68
1) **Chirurgie..... 68**
a) Particularités et risque de la chirurgie pendant la grossesse 68
b) Les options chirurgicales..... 69
2) **Radiothérapie 73**
a) Risques fœtaux de l'irradiation 73
b) Doses d'irradiation reçues par le fœtus..... 74
c) Au total 75
3) **Chimiothérapie 76**
a) Les agents cytotoxiques 76
b) Chimiosensibilité..... 80
c) Au total 80
4) **Hormonothérapie 82**
a) Tamoxifène..... 82
b) Anti-aromatase..... 83
c) Au total 84
5) **Trastuzumab..... 84**
6) **Médicaments de soutien..... 85**
C) Indications 86
1) **T1–T4a–c, N0, N1..... 86**
2) **T4d..... 86**
3) **Cancers métastatiques 87**
D) Prise en charge obstétricale 87
E) Stratégie thérapeutique générale 88
VII. PRONOSTIC..... 92
A) Obstétrical et fœtal..... 92
B) Maternel..... 93
VIII. GROSSESSE APRES CANCER DU SEIN 95
A) La fertilité après un cancer du sein traité 96
B) Le délai optimal entre cancer du sein et grossesse..... 97
IX. CANCER DU SEIN ET SON APPROCHE PSYCHOLOGIQUE..... 98
X. PREVENTION – DEPISTAGE 102
CONCLUSION..... 104
RÉSUME..... 106
RÉFÉRENCES 109

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.**
m^2	**: mètre carré.**
mBq	**: milliBecquerel.**
mCi	**: milliCurie.**
MEC	**: Matrice Extracellulaire.**
mg	**: milligramme.**
mGy	**: milliGrays.**
mm	**: millimeter.**

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 Fœtal.**

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.**

SC1 : **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 constitue un problème majeur de santé publique, c'est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde.

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 400.000 femmes en meurent chaque année.

C'est également le cancer le plus fréquent au cours de la grossesse.

L'association d'un 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 [170, 175, 299, 305], et donc excluant la grossesse après cancer du sein traité [212].

À cette définition classique, la plupart des équipes associent également les cancers qui sont diagnostiqués après un avortement ou une grossesse arrêtée [212].

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 [10, 21, 24, 36, 305]. Cette association représente 10 % des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans [24] et 3 % chez les femmes de moins de 35 ans [202]. L'incidence des cancers du sein associés à la grossesse augmente du fait de la survenue de grossesses de plus en plus tardives.

La survenue concomitante de ces deux entités cliniques pose différents problèmes d'ordre diagnostique, ensuite thérapeutique et enfin pronostique.

Sur le plan émotionnel, cette situation revêt un caractère dramatique, car la maladie cancéreuse, de réputation sombre, survient chez une femme en attente d'un événement heureux.

Quels sont donc les liens qui unissent la « grossesse » au « cancer du sein » ?

Pour tenter de répondre à ces interrogations, on essaiera dans ce travail et à travers dix cas enregistrés au service de gynécologie obstétrique I de Maternité au CHU Ibn Sina de Rabat, d'étudier les interactions qui peuvent exister entre le cancer du sein et la grossesse, 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.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant du premier janvier 2005 au 30 juin 2011, réalisée au service de gynécologie obstétrique I à la maternité Soussi du Pr Ferhati du Centre Universitaire Hospitalier (CHU) Ibn Sina à Rabat.

Elle porte sur une série de 10 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.

Tous les cas sont résumés dans le **tableau I**

Patiente	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*
Âge	24	30	32	30	34	30	30	34	32	31
Terme grossesse	3e Trimestre	Post-partum	3e Trimestre	3e Trimestre	Post-partum	3e Trimestre	Post-partum	Post-partum	Post-partum	Post-partum
ATCD de Cancer du sein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Délai de consultation	1 mois	2 mois	1 mois	3 mois	1 mois	1 mois	1 an	2 mois	6 mois	5 mois
Sein	D	G	G	G	D	G	D	G	D	G
Stade clinique	T2N0M0	T4N1Mx en Pev	T4N0Mx	T4N1M1 en Pev	T4N0Mx	T4N1Mx en Pev	T2N0M0	T2N2Mx	T2N0Mx	T2N1M0
Score SBR	III	III	III	III	III	III	II	III	III	II
Récepteurs hormonaux	—	— RE - — RP +	— RE - — RP -	—	—	—	— RE + — RP +	— RE - — RP +	— RE + — RP +	— RE + — RP +
Hercept test	—	—	Négatif	—	—	—	Surexpression	Surexpression	—	Surexpression
Prise en charge de la grossesse	Césarienne à terme	Césarienne à terme	Césarienne à terme	Césarienne à terme	Accouchement par VB	Césarienne à terme	Accouchement par VB	Accouchement par VB	Accouchement par VB	Accouchement par VB
Traitement de cancer	— Quandran-tectomie — Chimiothérapie — Radiothérapie	— Chimio 1ere — Patey — Radiothérapie	— Patey — Chimiothérapie — Radiothérapie	Radiothérapie palliative	— Patey — Chimiothérapie — Radiothérapie	— Chimio 1ere — Patey — Radiothérapie	— Patey — Chimiothérapie — Radiothérapie	— Tumerectomie large — Chimiothérapie — Radiothérapie	— Quandran-tectomie — Chimiothérapie — Radiothérapie	— Patey — Chimiothérapie — Radiothérapie

Tableau I

RÉSULTATS

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

A) Fréquence par rapport au nombre total de cancers de sein

Durant la période de l'étude du 1er janvier 2005 au 30 juin 2011, 489 nouveaux cas de cancers du sein ont été traités au service de gynécologie obstétrique I à la maternité Soussi de Pr Ferhati du CHU Ibn Sina de Rabat, 10 cas sont survenus pendant l'état gravido-puerpéral, soit un pourcentage de 2,04 %.

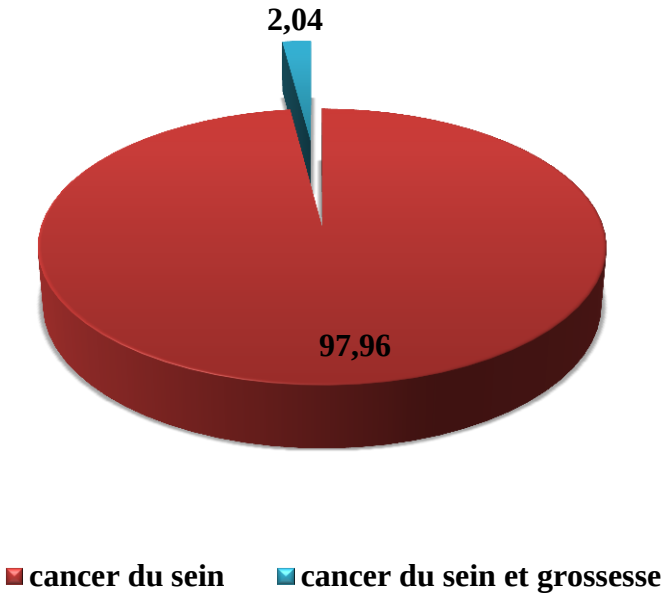

Figure 1 : **Fréquence par rapport au nombre total de cancers du sein.**

B) Fréquence par rapport au nombre total de grossesses

Sur 41 592 grossesses recensées durant la période de cette étude, 10 cas seulement sont associés au cancer du sein, soit un pourcentage de 0,24 ‰.

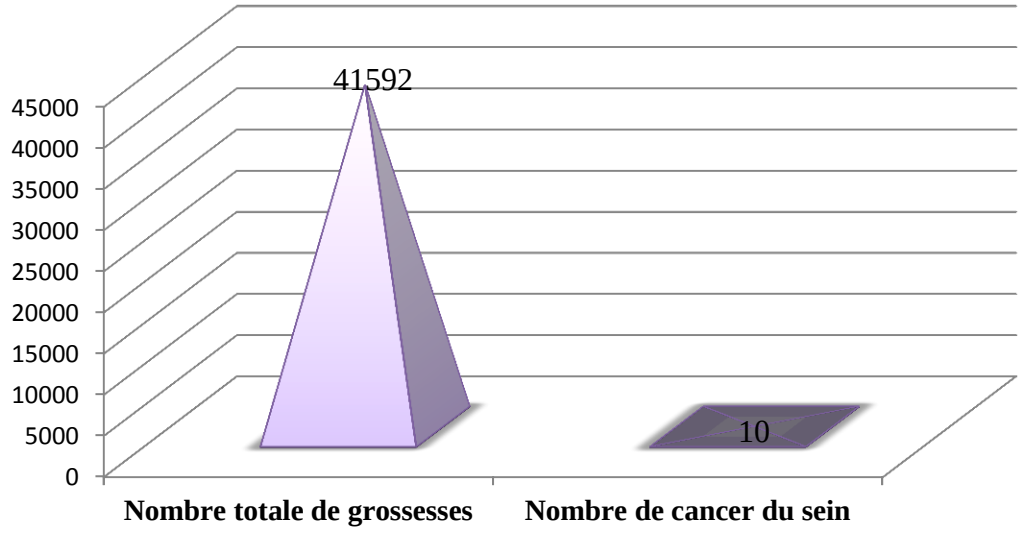

Figure 2 : **Nombre de cancer du sein par rapport au nombre total de grossesses.**

II. ÉTUDE CLINIQUE

A) Âge des patientes

L'âge moyen de nos patientes est de 30,6 ans avec des extrêmes allant de 24 ans à 34 ans.

B) Facteurs de risque

1) Facteurs de risque personnels

a) Âge à la ménarche

L'âge de la ménarche varie de 13 à 18 ans, avec une moyenne de 14 ans.

b) Parité

La parité moyenne était de 3 enfants par femme avec une parité maximale de 5.

c) Allaitement

Il a été constaté que la majorité des patientes ont allaité leurs enfants, soit un pourcentage de 70 %.

d) Contraception orale

6 patientes, soit 60 % de la série étaient sous contraception orale, avec une durée moyenne de 3.27 ans.

e) Antécédents personnels de pathologies mammaires

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

2) Facteurs de risque familial de cancer du sein

Aucun antécédent pathologique familial n'a été retrouvé chez nos patientes.

C) Délai de consultation

Le délai de consultation varie de 1 à 12 mois, avec un délai moyen de 3,4 mois.

D) Terme de grossesse au moment du diagnostic

Le cancer du sein a été diagnostiqué au cours de la grossesse dans 4 cas ; soit 40 % des cas, et dans le post-partum dans 6 cas ; soit 60 % des cas.

Le terme moyen au moment du diagnostic est de 29 SA.

E) Caractéristiques cliniques de la tumeur

1) Taille tumorale

La taille de la tumeur était en moyenne de 5,6 cm avec des extrêmes de deux et 12 cm.

2) Poussée évolutive

L'inflammation du sein était notée chez trois patientes, soit un pourcentage de 30 %.

3) Aires ganglionnaires

Des adénopathies axillaires étaient palpables chez 5 patientes, soit 50 % des cas.

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

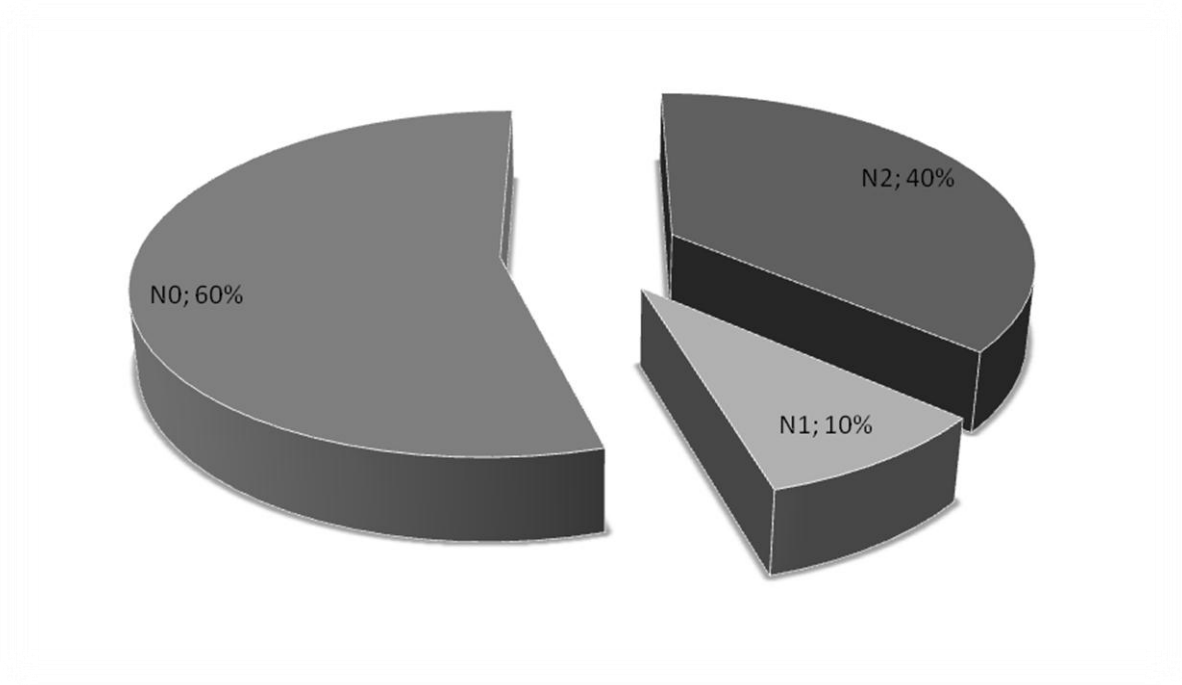

Figure 3 : **Répartition des patientes selon le stade d'envahissement ganglionnaire**

4) Métastases à distance

Huit patientes, soit 80 % n'avaient pas présenté de métastases, alors qu'une seule patiente présentait d'emblée une métastase osseuse au moment du diagnostic et une autre patiente des métastases hépatiques 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.

A) Radiologiques

1) Mammographie

La mammographie était réalisée chez 5 patientes. Elle était suspecte de malignité dans trois cas.

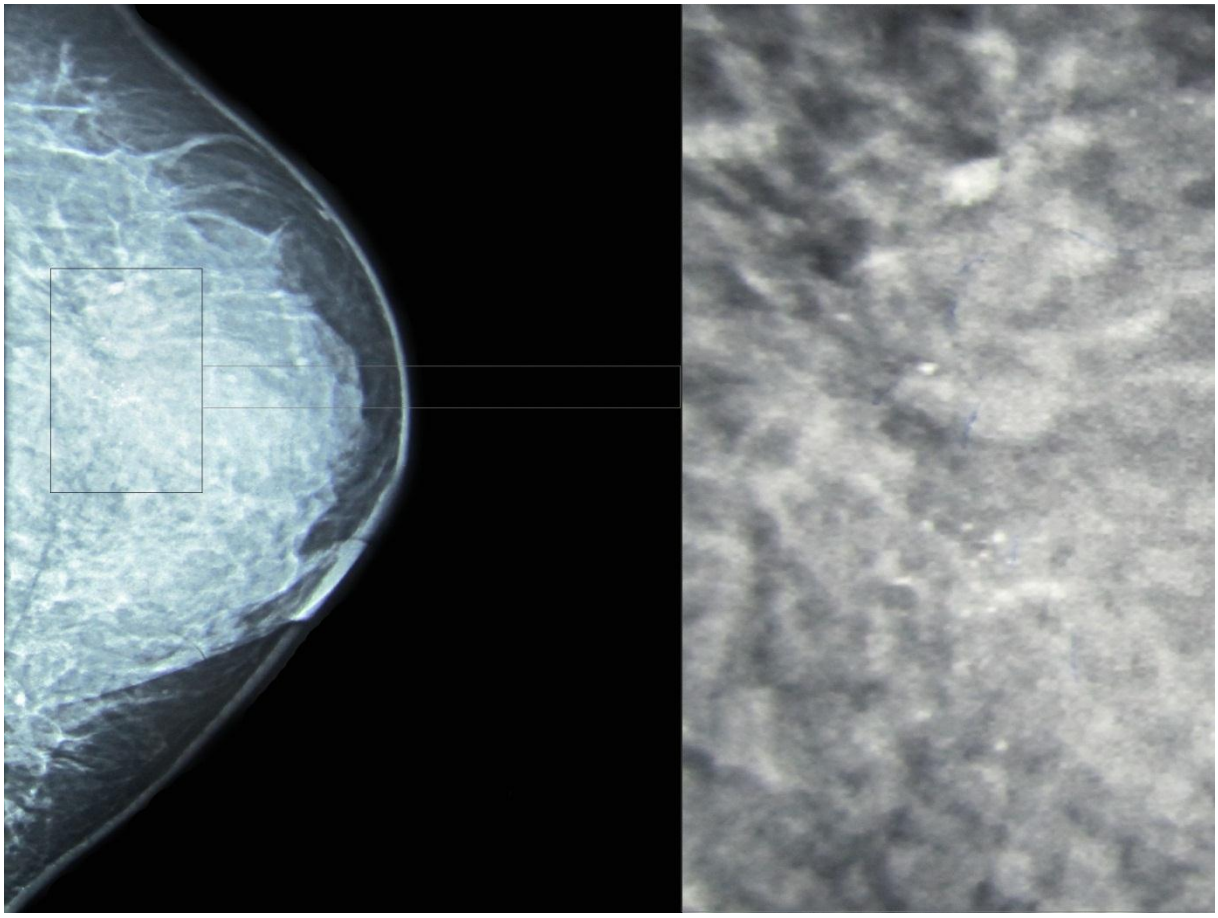

Figure 4 : **Image mammographique du sein gauche, vue de profil**
Présence d'un surcroît d'opacité de tonalité hydrique du QSI, à limite floue, renfermant un foyer de microcalcifications fines poudreuses fortement suspectes, avec une désorganisation architecturale en regard. (Observation 10)

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.

3) Imagerie par résonance magnétique

Une seule patiente avait bénéficié d'IRM mammaire demandée par son médecin traitant avant d'être adressée au service de gynécologie-obstétrique I de Maternité.

L'aspect d'IRM était en faveur de lésion nodulaire du QSE du sien gauche dont la morphologie et la cinétique vasculaire étaient fortement suspectes.

Figure 5 :

Au niveau sein gauche : Présence de multiples lésions nodulaires au niveau du QSE de forme arrondie, de taille variable de conteurs lobulés hétérogènes en hyposignal T1, hypersignal T2 ; ces nodules prennent le contraste en couronne épaisse avec remplissage progressif et délavage rapide et washaout sur la courbe de prise de contraste en fonction de temps. Présence d'adénopathies axillaires gauches suspectes.

Au niveau sein droit : Présence d'une dilatation galactophorique à contenu homogène. (Observation 8)

B) Anatomopathologique

1) La Cytoponction

Cet examen réalisé chez sept de nos patientes a révélé la présence de cellules carcinomateuses dans cinq cas.

2) Le Prélèvement biopsique et le type histologique

Ils furent réalisés pour toutes les patientes (cinq cas ont bénéficié d'une microbiopsie et les autres cas ont bénéficié d'une biopsie exérèse avec examen extemporané). Le type histologique retrouvé est le carcinome canalaire infiltrant, dans tous les cas.

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 80 %, et de II dans 20 % des cas.

Tableau II : ***Répartition selon le grading histopronostique de SBR.***

Grade Histopronostique	*Nombre de cas*
Grade I	0
Grade II	2
Grade III	8

4) Récepteurs hormonaux

Ils sont positifs chez cinq patientes, soit 50 % des cas, et négatifs chez une patiente, et l'étude n'a pas été réalisée pour les quatre cas restants par faute de moyens.

5) La surexpression de CERB-b2

La recherche de la surexpression de HER2/neu a été pratiquée dans quatre cas, dans trois cas le HER2/neu était fortement exprimé, et le test était négatif dans un seul cas.

C) Bilan d'extension

Tableau III : ***Examens réalisés et leurs résultats.***

Examens	*Nombre de cas*	*Pourcentage*	*Résultat*
Radiographie du thorax	10	100 %	Normale
Échographie abdominopelvienne	10	100 %	-Normale dans 9 cas. -Foie de taille normale, siège de multiples nodules hyperéchogènes dont le plus grand mesure 23,1 mm de diamètre au niveau du segment III, avec présence d'une adénopathie péripancréatique de 21 mm, dans un cas (Observation 2).
Scintigraphie osseuse	2 (en post-partum)	20 %	Normale
L'I.R.M. médullaire (patiente ne tiens pas debout à cause des douleurs lombaires)	1	10 %	Tassement lytique de D9 avec atteinte de l'espace épidural. Il s'agit d'une atteinte métastatique (Observation 4).
Le marqueur tumoral CA 15-3	3 (Pour les autres cas ; non fait par faute de moyens)	30 %	Normal

IV. CLASSIFICATION TNM

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

Tableau IV : ***Classification TNM.***

Cas	*Stade clinique*
1	T2N0M0
2	T4N1Mx
3	T4N0Mx
4	T4N1M1
5	T4N0Mx
6	T4N1Mx
7	T2N0M0
8	T2N2Mx
9	T2N0Mx
10	T2N1M0

V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

A) Prise en charge obstétricale

Dans quatre cas, le cancer a été découvert au troisième trimestre et les grossesses sont arrivées à terme. Le déclenchement à terme de 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.

B) Prise en charge du cancer du sein

1) Chirurgie

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

Cas	*Stade clinique*	*Indication opératoire*
1	T2N0M0	Quandrantectomie (chirurgie première) + curage ganglionnaire axillaire
2	T4N1Mx	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
3	T4N0Mx	Patey(chirurgie première)
4	T4N1M1	Radiothérapie palliative
5	T4N0Mx	Patey (chirurgie première)
6	T4N1Mx	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
7	T2N0M0	Patey (chirurgie première)
8	T2N2Mx	Tumorectomie (chirurgie première) + curage ganglionnaire axillaire
9	T2N0Mx	Quandrantectomie (chirurgie première) + curage ganglionnaire axillaire
10	T2N1M0	Patey (chirurgie première)

- **L'Envahissement ganglionnaire**

L'étude anatomopathologique du curage axillaire est retrouvée dans 8 cas.

Dans 5 cas, on a noté plus de 6 N+, dans 3 cas le nombre est inférieur à 6.

2) Chimiothérapie

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

Le protocole de la chimiothérapie adjudante utilisé était : 6 cures de FEC.

Les doses administrées sont :

- 5 F.U : 500 mg/m^2
- Adriblastine® (Epirubicine ®) : 50 mg/m^2
- Cyclophosphamide : 500 mg/m^2

3) Radiothérapie

Réalisée chez les dix patientes, après l'accouchement et chimiothérapie adjuvante. Elle était palliative dans un seul cas (Observation 4).

4) Hormonothérapie

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

5) le trastuzumab (Herceptin®)

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

VI. 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 : elle sera supposée décédée. Pour une autre patiente ; l'évolution a été marquée par l'apparition de lésions métastatiques hépatiques avec un recul de 8 mois puis elle a été perdue de vue et elle a été présumée décédée.

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

DISCUSSION

I. CANCER DU SEIN ET GROSSESSE : généralités

A) Modifications physiologiques du sein au cours de la grossesse et de la lactation [68, 132, 188, 260]

La glande mammaire, contrairement à la plupart des autres tissus solides de l'organisme qui conservent leur structure première tout au long de la vie, est le siège d'un remodelage régulier lors de la vie adulte. En effet, la glande subira un léger remaniement à chaque cycle de stimulation ovarienne. De plus, lors de la grossesse et surtout pendant la lactation, le sein atteint un état complètement différencié.

1) Sein avant la grossesse

Le sein (**Fig**. 6) est composé d'unités fonctionnelles lobulaires produisant du lait et d'un système de canaux qui connectent les lobules au complexe aréolomamelonnaire. Autour de ces unités se trouve un tissu conjonctif et adipeux.

Le système canalaire a une disposition grossièrement radiaire délimitant des segments et des lobes. Proche du mamelon se trouve le sinus lactifère puis une série de ramifications (canal galactophorique, canal interlobulaire, canal intralobulaire) aboutit à l'unité glandulaire borgne : le ductule terminal ou acinus. L'épithélium se compose d'une couche continue de cellules cuboïdales et est doublé d'une couche discontinue de cellules myoépithéliales. Il est entouré d'un tissu conjonctif lâche, avec un réseau capillaire abondant, des fibres élastiques abondantes près des canaux et pauvres près des acini, puis d'un tissu adipeux au-delà.

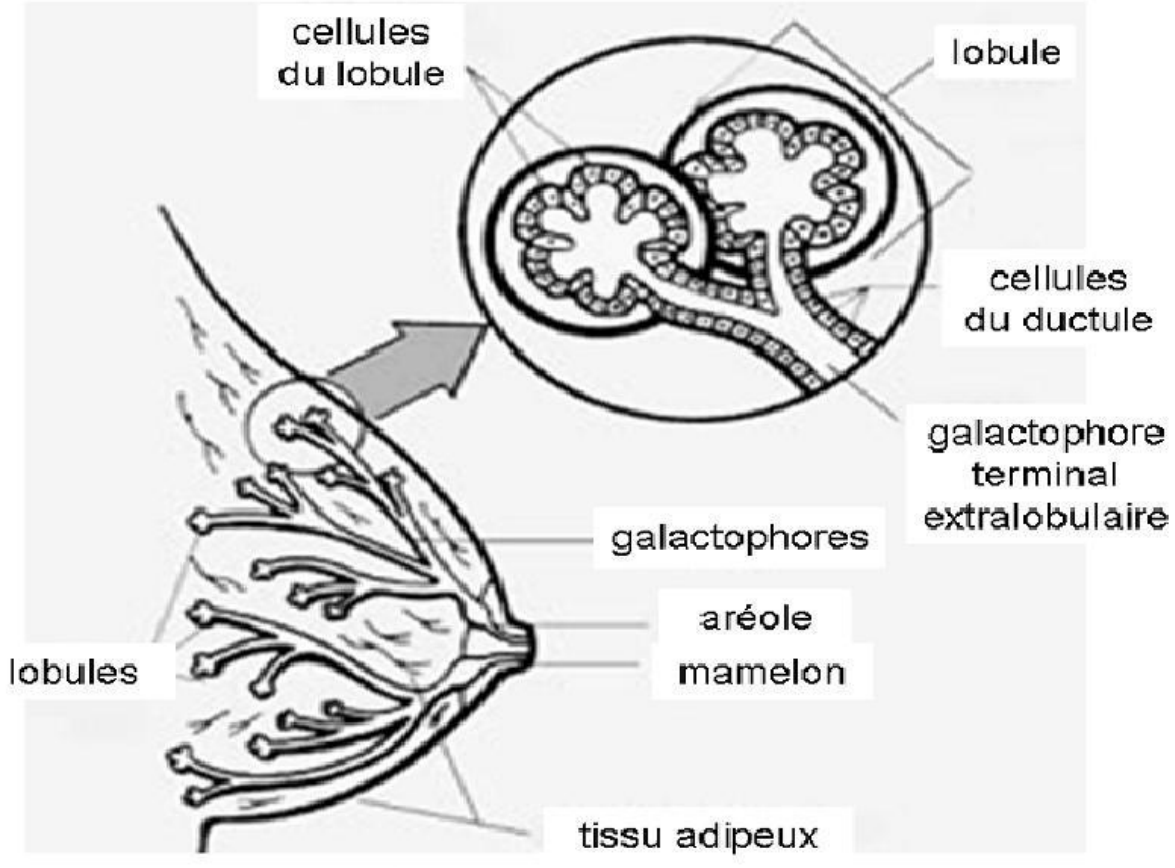

Figure 6 : **Structure du sein [134].**

2) Sein pendant la grossesse

La grossesse entraîne une série de modifications du sein pour aboutir à un état pleinement différencié lors de la lactation (**Fig**. 7).

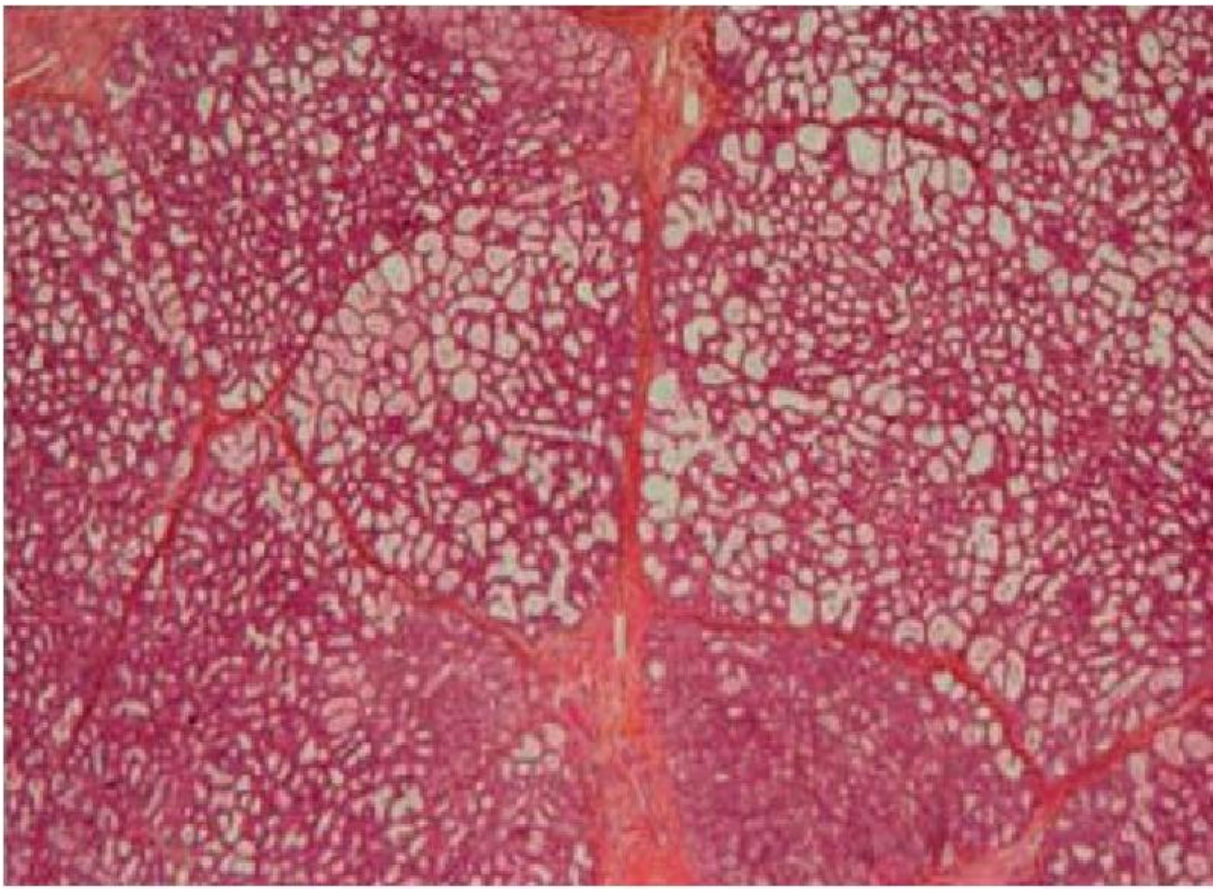

Figure 7 : **Histologie de la glande mammaire lactante (hématoxyline et éosine) [108].**

L'unité terminale ductolobulaire subit l'« adénose de la grossesse », c'est-à-dire une hypertrophie lobulaire et une formation de nouvelles unités, ainsi que la différenciation de l'épithélium en un épithélium sécrétoire.

Parallèlement se produit une diminution du tissu conjonctif interlobulaire afin de permettre l'expansion des lobules. On note également une hypertrophie myoépithéliale, et une prolifération et un engorgement vasculaire.

3) Sein pendant la lactation

Après l'accouchement, sous l'influence de la prolactine, le sein atteint un état pleinement différencié et la synthèse de lait débute. Les ductules terminaux ont un double rôle de sécrétion et de transport.

B) Interaction grossesse-allaitement-cancer du sein

1) Effets de la grossesse sur le risque ultérieur de cancer du sein

Les données épidémiologiques concernant l'effet de la grossesse sur le risque ultérieur de cancer mammaire (**Tableau** VI) sont très nombreuses et parfois contradictoires [18, 242]. Toutefois, la majorité indique que le risque de cancer du sein augmente avec la nulliparité et l'âge tardif de la première grossesse [78, 156, 161, 242]. À l'inverse, la première grossesse précoce (avant 25 ans) et la multiparité diminuent ce risque à long terme [151, 182, 217].

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 [43, 64]. Par ailleurs, il a pu être établi que le risque de cancer du sein diminue d'environ 7 % à chaque naissance [55].

À 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 [18]. 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 [5]. 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 [4]. 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 [6].

Des résultats semblables ont été observés dans une étude cas témoins portant sur des Suédoises appariées suivant l'âge [169]. 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 [169].

Par ailleurs, le risque de cancer mammaire semble être légèrement moindre chez les femmes qui donnent naissance à des jumeaux [162] ou à un garçon [133].

Les grossesses interrompues n'entraînent quant à elles peu ou pas de modifications du risque de cancer mammaire [40]. Newton et al. ont quantifié le risque de cancer du sein pour les femmes ayant des fausses couches ou des avortements provoqués [221]. Après ajustement pour la parité, l'âge à la première naissance et d'autres facteurs de risque, une interruption de grossesse est associée à un RR de 1,12.

Tableau VI : ***Synthèse des effets de la grossesse et de l'allaitement sur le risque de survenue d'un cancer mammaire et son pronostic [188].***

	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 SC1
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 ; SC1 : Stem Cell 1 ; ND : non disponible.

2) Effets de l'allaitement sur le risque ultérieur de cancer du sein

De nombreuses études ont évalué la contribution de l'allaitement maternel dans la prévention du cancer du sein [100] et ont conclu à l'effet protecteur de l'allaitement prolongé sur le risque de cancer invasif mammaire [55]. Cet effet a été retrouvé chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1. En revanche, pour celles porteuses d'une mutation BRCA2, l'allaitement ne semble pas associé à une réduction significative du risque de survenue d'un cancer du sein [141].

L'impact de l'allaitement sur le risque de survenue d'un cancer in situ du sein a également été étudié. Une longue période d'allaitement est paradoxalement associée à une augmentation du risque de survenue d'un cancer in situ [196].

3) Effets de la grossesse sur le pronostic des cancers du sein

a) Impact pronostique des grossesses survenues avant le cancer mammaire

Les effets de la grossesse sur le pronostic des cancers du sein ont été particulièrement étudiés par le Danish Breast Cancer Cooperative Group. Il a ainsi été démontré que la parité n'influence pas le pronostic des cancers mammaires [159].

Schouten et al. ont montré sur une série de 866 patientes que le jeune âge au moment de la première grossesse à terme est associé à une altération de la survie lors de la survenue d'un cancer mammaire [272].

Greenberg et al. ont pu démontrer sur une série de 582 patientes traitées pour un cancer mammaire le meilleur pronostic de celles qui ont eu une première grossesse tardive [117].

b) Pronostic des cancers mammaires survenant au cours de la grossesse ou du post-partum

Environ 0,2 à 3,8 % des cancers du sein évoluent lors d'une grossesse ou dans l'année qui suit cette grossesse [80, 86, 96, 267, 281, 305]. La probabilité d'un cancer du sein est estimée d'un à trois pour 10 000 grossesses ou un cancer du sein pour 3000 grossesses [21,

24, 139, 140, 142, 146, 267, 305]. Les cancers mammaires gestationnels ont pour la plupart un pronostic défavorable, lié à l'âge jeune des patientes, l'agressivité des tumeurs, les retards au diagnostic et au traitement et la grossesse elle-même [83, 126, 158, 240]. Autrefois, l'interruption de la grossesse faisait partie intégrante du traitement de ces cancers gestationnels [304]. De nombreux travaux ayant montré que l'interruption de la grossesse ne modifie pas le pronostic, celle-ci n'est actuellement proposée que dans certaines circonstances particulières, liées à l'urgence des traitements, au stade de la grossesse et au choix des parents [177, 294].

c) Impact pronostique des grossesses survenant après le cancer mammaire

Les études portant sur les grossesses survenues après cancer du sein sont pour la plupart rétrospectives, concernent de petits effectifs et comportent de multiples biais (liés notamment à la sélection des femmes qui optent pour une grossesse et aux répercussions des traitements sur la fertilité). En conséquence, les résultats concernant l'innocuité de la grossesse, son effet sur les rechutes ou sur le pronostic doivent être interprétés avec prudence. Toutefois, la survie des femmes qui ont une grossesse après avoir été traitées pour un cancer mammaire ne semble pas aggravée lorsqu'on la compare à la survie des femmes sans gestation [46]. Les recommandations préconisent un délai de prudence d'au moins deux ans, et pouvant aller jusqu'à cinq ans en cas de cancer de mauvais pronostic [77, 129, 157, 316].

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

a) 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 [261]. Un modèle de souris transgéniques [71, 138] 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. 8**). 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 [119, 256, 261, 262]. L'administration d'estrogènes 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 (human 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 [258, 259].

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 [170, 257, 262, 263,]. Il a ensuite classé les cellules lobulaires 1 en deux sous-types SC1 et SC2 (Stem cells 1 et Stem cells 2), les SC1 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 SC1, les femmes ayant accouché ou sans pathologie mammaire ayant plutôt des cellules SC2 [259].

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 postgravidiques de l'épithélium mammaire [258].

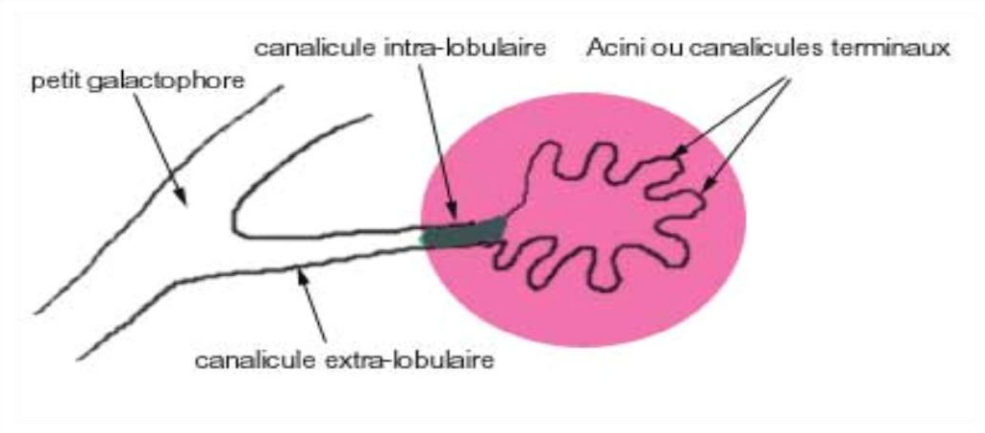

Figure 8 : **Unité terminale ducto-lobulaire [40]**

- **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 [238]. 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 [193]. L'allaitement réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et maintient un niveau d'estrogènes plus bas que celui que l'on observe au cours du cycle menstruel. De plus, l'allaitement fait diminuer le pH, le niveau d'estrogènes et les carcinogènes locaux des lobules et des canaux [128, 152]. 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 [128]. Quoique controversées, les données épidémiologiques indiquent que la fixation de ces xéno-estrogènes dans la glande mammaire pourrait être cancérigène pour l'humain [213]. 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. [136] 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 [107]. 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 [73] aboutit à une présentation d'épitopes antigéniques et à une immunisation [51]. 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 [153, 284]. 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.

b) Effets péjoratifs de la grossesse (Fig. 9)

- **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 estrogènes 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 [69, 301]. 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 [298]. 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 [238]. 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 [268].

- **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 [238]. 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.

McDaniel 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 [192]. 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 [39] 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–.

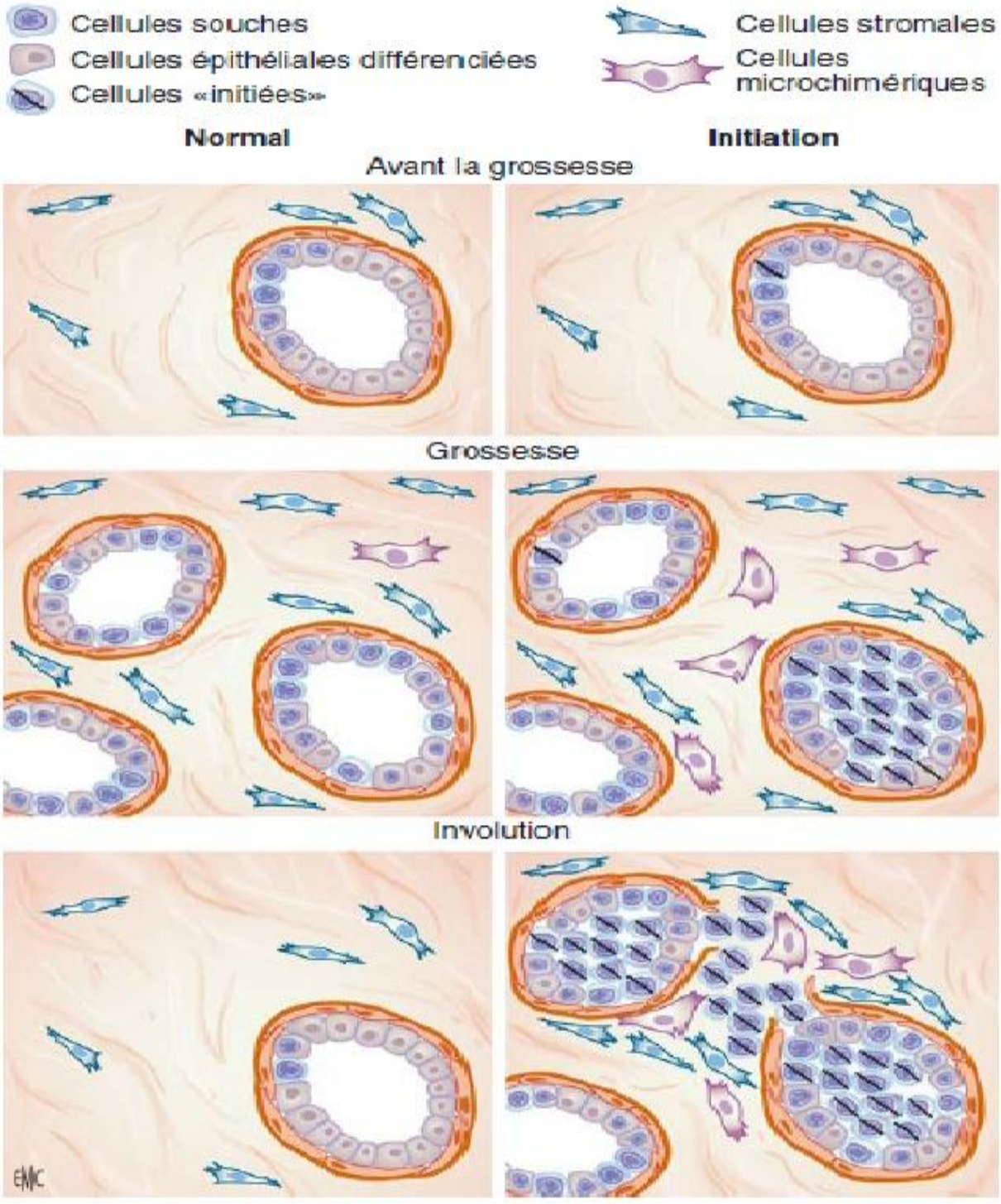

Figure 9 : **Oncogenèse des cancers du sein associés à la grossesse [170, 181].**
Les cellules épithéliales vont se différencier (cellules souches aux cellules épithéliales différenciées). La prolifération liée à la grossesse peut favoriser la survenue d'un évènement génétique délétère ou la survenue 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.

C) Risque d'un cancer du sein au cours d'une grossesse

Plusieurs théories sont proposées pour expliquer la survenue et « l'agressivité » des cancers du sein pendant la grossesse [96] :

1) L'immuno-intolérance [91, 98, 166, 167, 178, 241, 270, 276]

Induite par la grossesse pour accepter une allogreffe, l'immuno-intolérance est à l'origine d'une dépression immunitaire physiologique portant sur l'immunité humorale : élévation du cortisol, chute des immunoglobulines cellulaires et chute des lymphocytes T.

On peut comparer l'implantation de l'œuf embryonnaire dans la cavité utérine à une greffe semi-allogénique. En effet, la moitié des antigènes exprimés par l'embryon, alors qu'ils sont d'origine paternelle, sont tolérés par l'organisme maternel. La tolérance est le résultat de plusieurs phénomènes immunologiques qui se complètent et se potentialisent. Pendant la grossesse, le complexe HLA-G joue un rôle particulier. Les cellules trophoblastiques expriment sélectivement HLA-G pendant la grossesse sous deux formes différentes : récepteur membranaire et forme soluble [98]. Il existe une interaction entre le système HLA-G des cellules trophoblastiques et les cellules naturelles killer de phénotype CD56+ CD16 (—) pour maintenir la tolérance de la grossesse.

En 2002, Lefebvre et al. [167] ont montré une surexpression de l'HLA-G dans les cellules tumorales malignes des cancers du sein agressifs, ce qui pourrait favoriser leur échappement à la veille immunitaire antitumorale. La grossesse pourrait donc favoriser la prolifération clonale de cellules ayant déjà subi une transformation néoplasique tout en diminuant l'immunité tumorale.

Cette théorie immunologique a été évoquée par Barnavon [276] pour expliquer l'absence de réaction immunitaire vis-à-vis de la prolifération carcinomateuse et la fréquence des formes métastatiques. Ceci étant, il n'y a, à l'évidence, pas d'augmentation d'incidence des cancers chez la femme enceinte.

2) La stimulation hormonale [23, 96, 226, 276]

La théorie hormonale fait intervenir la prolactine qui s'élève lors de la grossesse 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 associés à la grossesse n'ont pas de récepteurs hormonaux [23, 226].

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

3) La théorie vasculaire [96, 155, 244]

L'hypervascularisation artérioveineuse et lymphatique apparaissant durant la grossesse contribuerait à l'augmentation des formes métastatiques ganglionnaires et générales souvent rencontrées au cours de celle-ci.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

A) 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. 10**).

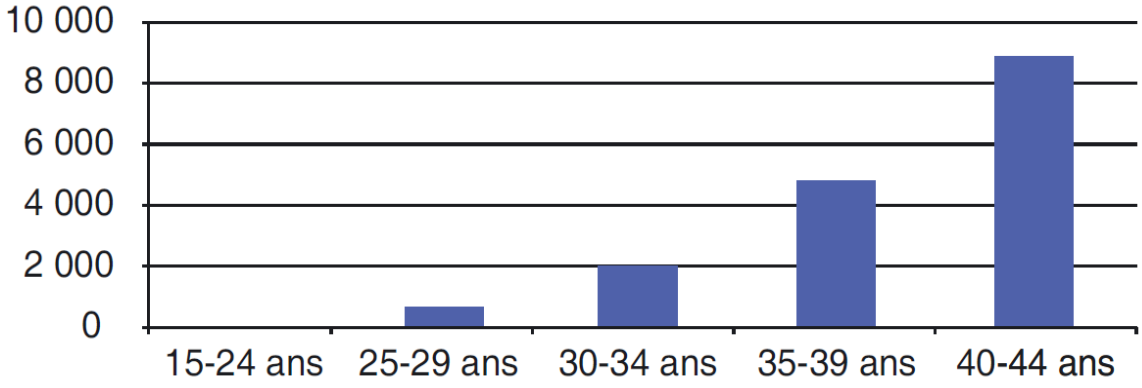

Figure 10 : **Incidence des cancers du sein en fonction de l'âge (d'après Andersson et al.[12]).**

Dans cette même population, la part de CSAG est faible : de 0,2 % à 3,8 % selon les études [96, 103, 139, 140, 142, 170, 175, 305]. 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. [288] 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 [12] : 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. 11**).

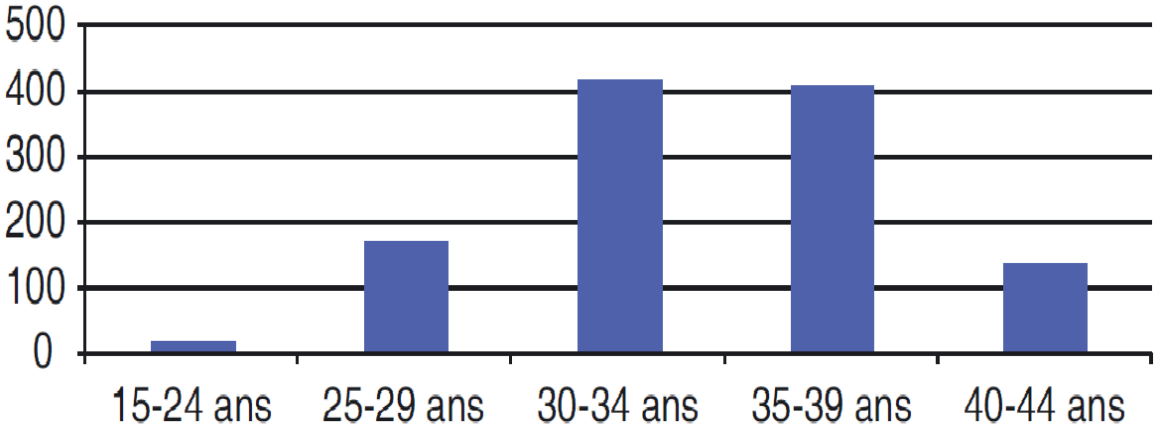

Figure 11 : **Incidence des cancers du sein associés à la grossesse en fonction de l'âge (d'après Andersson et al.[12]).**

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. [12], 0,45 % dans celle de Stensheim et al. [288]). 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 [12, 288]. À noter, dans l'étude d'Andersson et al. [12], 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 plus importante de cancers avancés dans ces populations.

Dans une étude maghrébine à la Maternité Universitaire des Orangers, C. MOUNZIL et al. [212] ont observé 1 à 2 cas de CSGA pour 10.000 accouchements.

Dans notre série, la fréquence est de 2,04 % des cancers de sein, ou 0,024 % des grossesses, ce qui rejoint les chiffres de la littérature, comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau VII : ***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 [75]	1976	76	2,1
Barrat [32]	1993	-	3
Netteleton [4]	1996	-	2,03
Bazouk [35]	2005	20	2,4
Ring [248]	2005	24	3
Halaska [125]	2009	32	2,4
Notre série	**2011**	**10**	**2,04**

B) Âge moyen

L'association cancer de sein et grossesse concerne 5 % des cancers de sein des femmes de moins de 40 ans, et 1,8 % chez les femmes de moins de 35 ans [305, 38]. Plusieurs études estiment l'âge moyen des femmes atteintes entre 31 et 36 ans [32, 66, 115, 170, 261, 305].

Dans notre série, l'âge moyen estimé est de 30,6 ans. Ce jeune âge est retrouvé dans la littérature comme le montre le tableau ci-après :

Tabeau VIII : ***Répartition selon l'âge selon les différentes études.***

Auteurs	*Année*	*Âge*
Dargent [75]	1976	31
Barrat [32]	1993	31
MOUNZIL [212]	2001	33
Bazouk [35]	2005	35
Gentilini [111]	2005	33
Halaska [125]	2009	33,6
Dei Malatestaa [79]	2009	33,5
Garcia-Manero [103]	2009	34
Dabrowiecki [74]	2010	32,9
Rouzier [254]	2011	33
Notre série	**2011**	**30,6**

C) Âge de la grossesse

Plusieurs études fixent l'âge gestationnel moyen au diagnostic entre 17 à 28 semaines [36, 42, 74, 79, 113, 115, 175]. Dans notre série, l'âge gestationnel moyen est de 29 semaines.

III. DIAGNOSTIC

A) Clinique

Le diagnostic clinique de cancer du sein est difficile lors de la grossesse ou lors de l'allaitement :

- d'une part, les modifications anatomiques du sein, telles que l'augmentation de taille, l'hypervascularisation et l'engorgement, gênent l'exploration du sein ;

- d'autre part, le diagnostic de cancer est rarement envisagé tant par le praticien que par la patiente [145, 172].

Le mode de révélation du CSAG est habituellement l'autopalpation par la patiente d'une masse mammaire généralement sensible [59, 108, 142, 176, 285]. 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 [211].

Un cas clinique de rejet par dégoût du sein porteur du cancer par le nouveau-né a été rapporté [265].

Les formes multifocales ou bilatérales sont plus fréquentes (4,6 %) [66, 108] que chez la femme non enceinte alors que les formes inflammatoires ne le sont pas.

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.

B) Radiologique

1) Mammographie

La mammographie est acceptable pour le fœtus sur le plan des doses de radiation (un examen mammographique irradie le fœtus de 0,004 Gy [305, 81, 223, 140, 139]. 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 % [190].). Les techniques modernes avec une protection abdominale et pelvienne plombée adéquate minimisent de plus l'exposition fœtale [13]. Cependant, cette mammographie est d'une utilité diagnostique limitée, car l'augmentation de la densité diminue la sensibilité à moins de 70 % [30, 47, 137, 223, 231, 305], mais ni la sensibilité ni la spécificité ne sont diminuées pendant la lactation [266, 290].

Si la femme allaite, il est recommandé de réaliser la mammographie juste après un allaitement [139].

Néanmoins, la mammographie bilatérale doit également être systématiquement réalisée si une lésion maligne est suspectée en échographie. Elle permettra de détecter des microcalcifications, des signes subtils de distorsion ou d'asymétrie non repérés en échographie. Elle participe également au bilan d'extension en évaluant le sein controlatéral. La qualité des clichés doit être optimale, en particulier au niveau du contraste, afin de pouvoir détecter des microcalcifications.

Dans la série de Yang et al. [314], la sensibilité de la mammographie était de 90 % ; ce chiffre élevé peut résulter d'une sélection des patientes diagnostiquées à un stade plus avancé, car elles ont toutes été traitées par chimiothérapie.

Dans notre série, la mammographie est réalisée chez 5 patientes, elle est évocatrice d'un processus malin dans 3 cas.

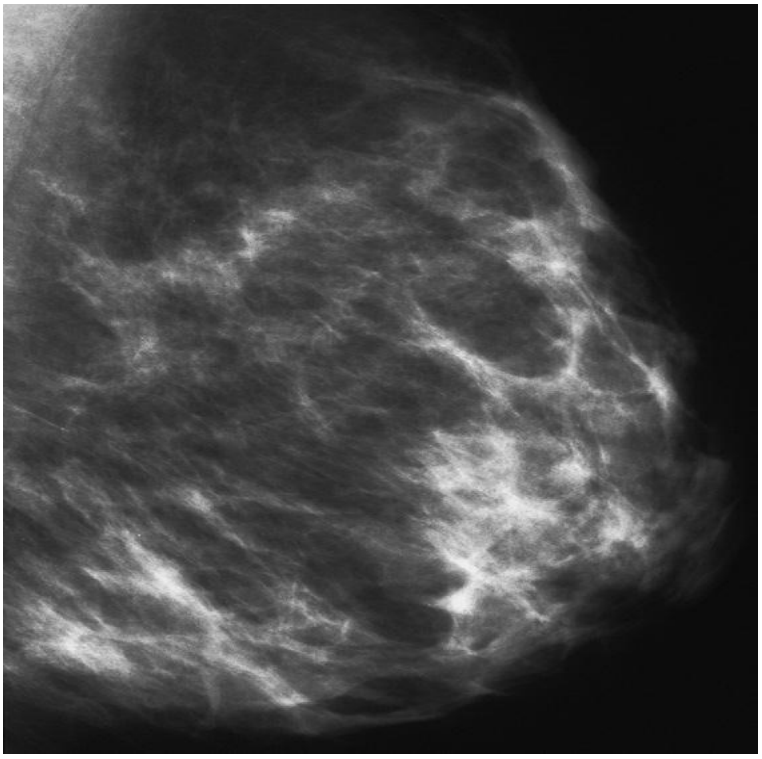

Figure 12 : **Incidence mammographique oblique du sein gauche durant la grossesse : mammographie normale de densité mammaire élevée gênant l'analyse [142].**

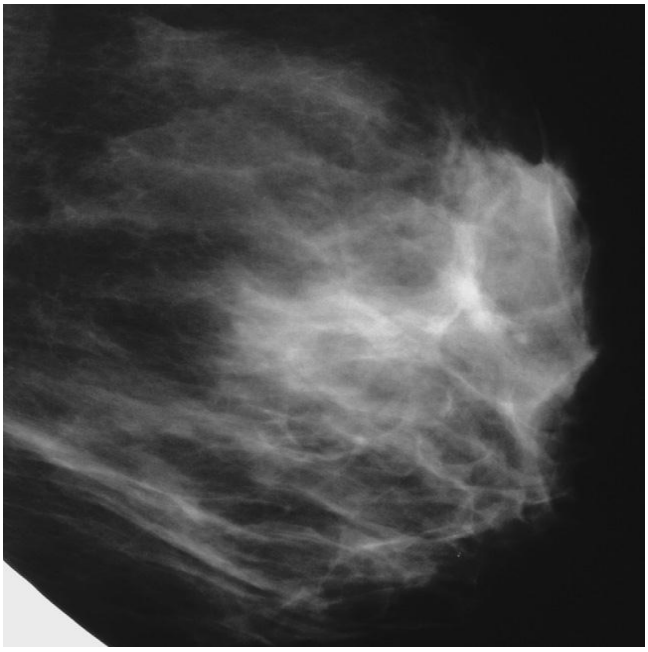

Figure 13 : **Incidence mammographique oblique du sein gauche durant la grossesse : mammographie normale de densité mammaire [142].**

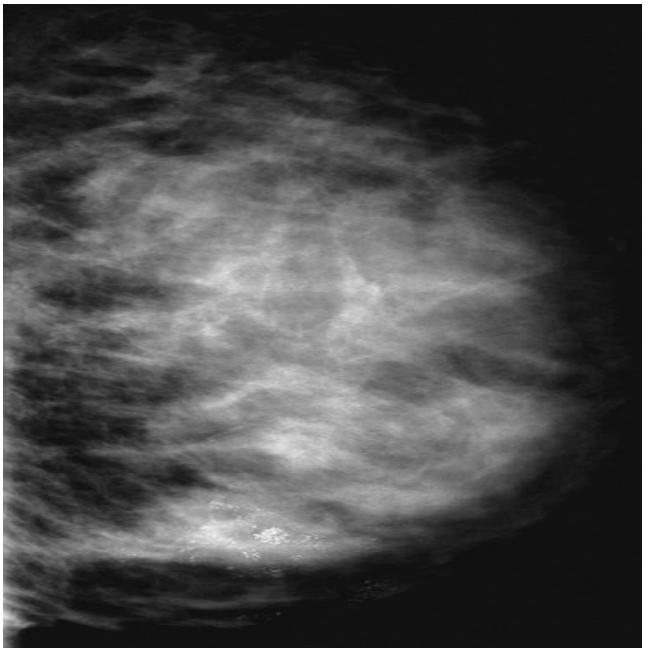

Figure 14 : **Incidence mammographique de profil du sein gauche chez une femme enceinte : foyer de microcalcifications des quadrants inférieurs associé à un cancer du sein à l'histologie (carcinome canalaire invasif grade 3) [142].**

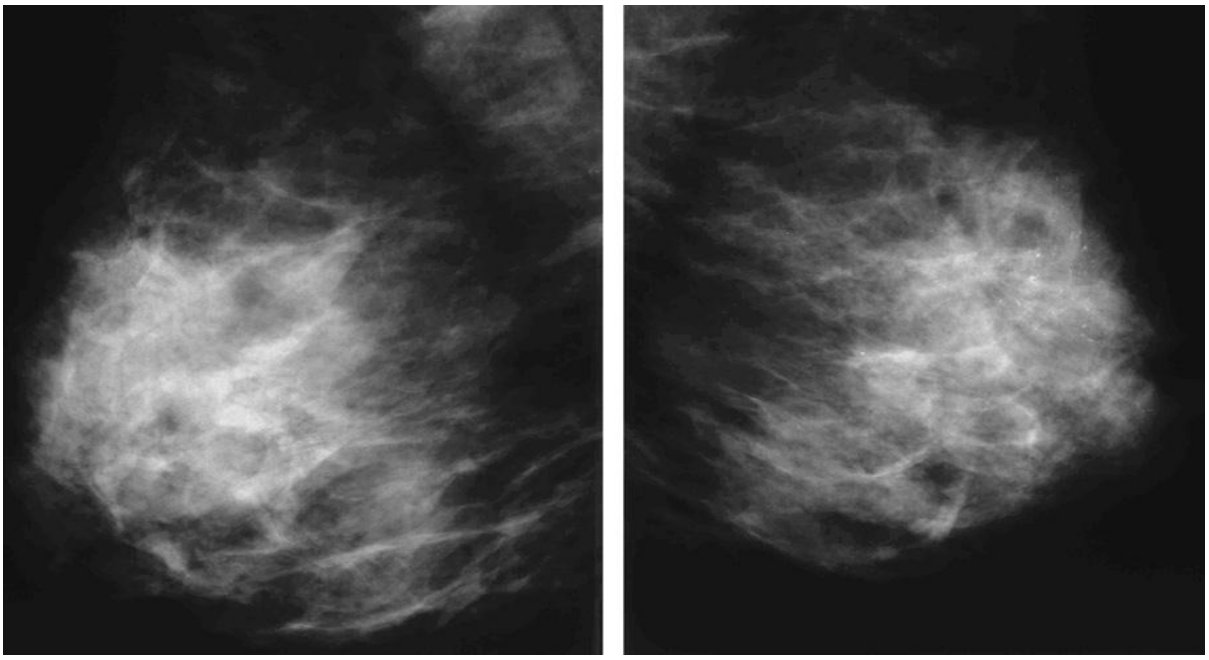

Figure 15 : **Incidences mammographiques obliques bilatérales chez une femme enceinte : distorsion architecturale et microcalcifications vermiculaires suspectes des quadrants supérieurs gauches correspondant à un cancer du sein [142].**

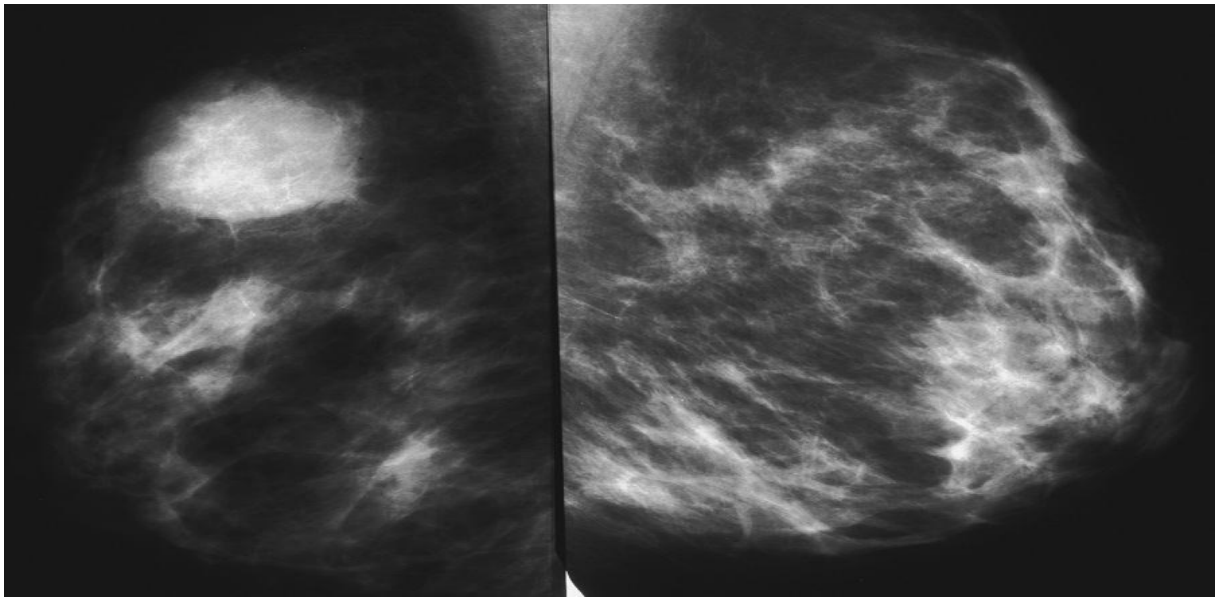

Figure 16 : **Incidences mammographiques obliques bilatérales chez une femme enceinte : masse spiculée des quadrants supérieurs droits correspondant à un cancer du sein [142]**

2) Échographie mammaire

C'est l'examen paraclinique de première intention dans ce cas-là et il doit être réalisé devant toute masse palpable [81]. Il peut être réalisé à n'importe quel âge de la grossesse sans risque pour la mère ou le fœtus [54, 176, 214, 269]. Il offre un contraste satisfaisant dû justement à l'hydratation mammaire.

Son intérêt n'est plus discuté en raison de son rendement élevé devant des seins congestifs peu explorables par la mammographie [16, 80, 189].

Sa sensibilité (proche de 100 %) est plus élevée que celle de la mammographie [2, 81, 142, 174, 176]. Environ 90 % des femmes ayant un CSAG ont une masse détectée aisément en échographie [142, 176]. Cet examen est très performant pour explorer une anomalie palpable permettant de distinguer des remaniements physiologiques de la masse. Elle permet d'explorer les aires ganglionnaires et de rechercher des lésions additionnelles intramammaires homo — ou controlatérales.

Seule la série d'Ahn et al. [2] retrouve un nombre plus élevé de tumeurs ayant une échostructure mixte avec des composants kystiques, en particulier lorsque l'histologie est un carcinome médullaire. Ce type histologique avec ses particularités échographiques est rencontré plus fréquemment chez les patientes ayant une mutation constitutionnelle délétère, plus fortement représentée dans les CASG.

Un autre intérêt de l'examen réside dans l'aide au repérage pour une cytoponction et/ou des microbiopsies [165].

Dans notre étude, l'échographie a évoqué le diagnostic de malignité dans 100 % des cas.

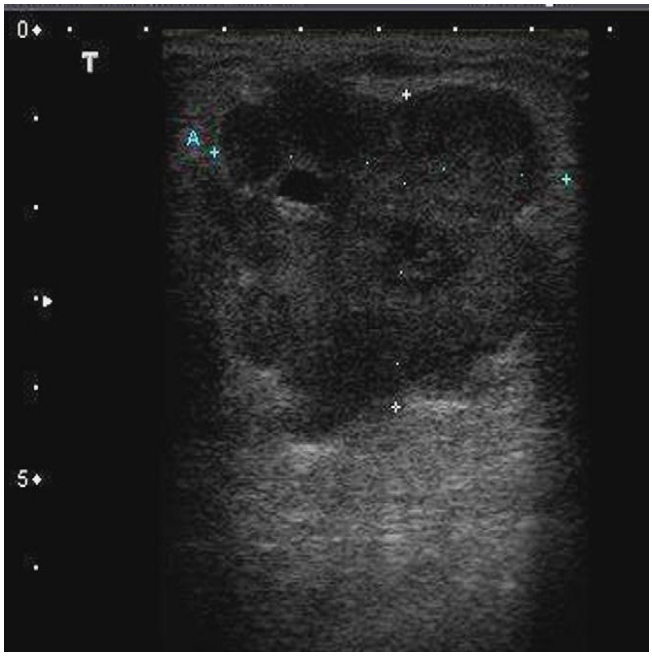

Figure 17 : **Échographie mammaire : cancer du sein chez une femme enceinte, masse hétérogène microlobulée avec zones pseudokystiques [142].**

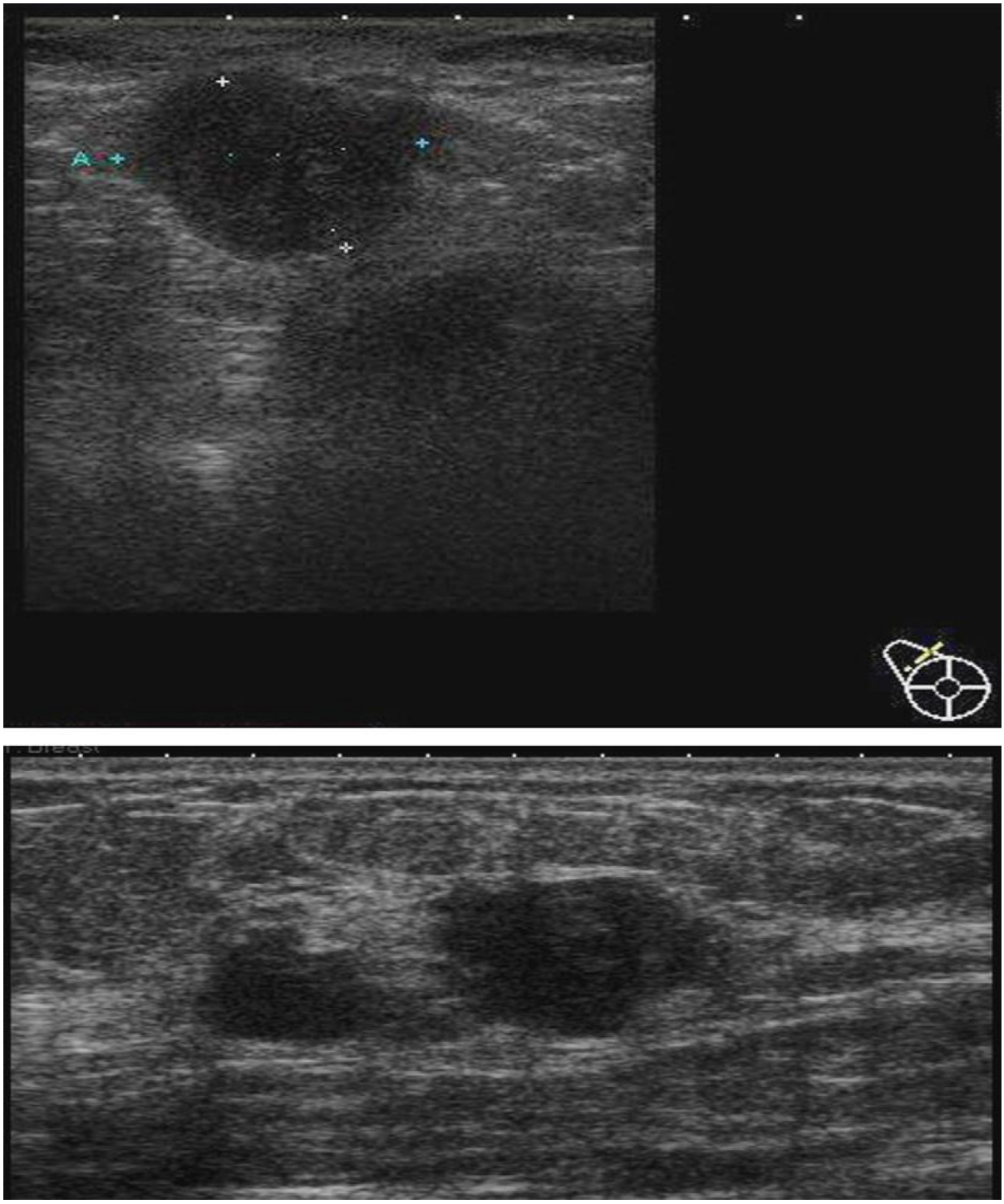

Figure 18 :

a **(image en haut) : échographie mammaire : adénopathie axillaire droite tumorale ;**

b **(image en dessous) : échographie mammaire : cancer du sein bifocal chez une femme enceinte montrant deux masses de contours irréguliers, hétérogènes juxtaposées [142].**

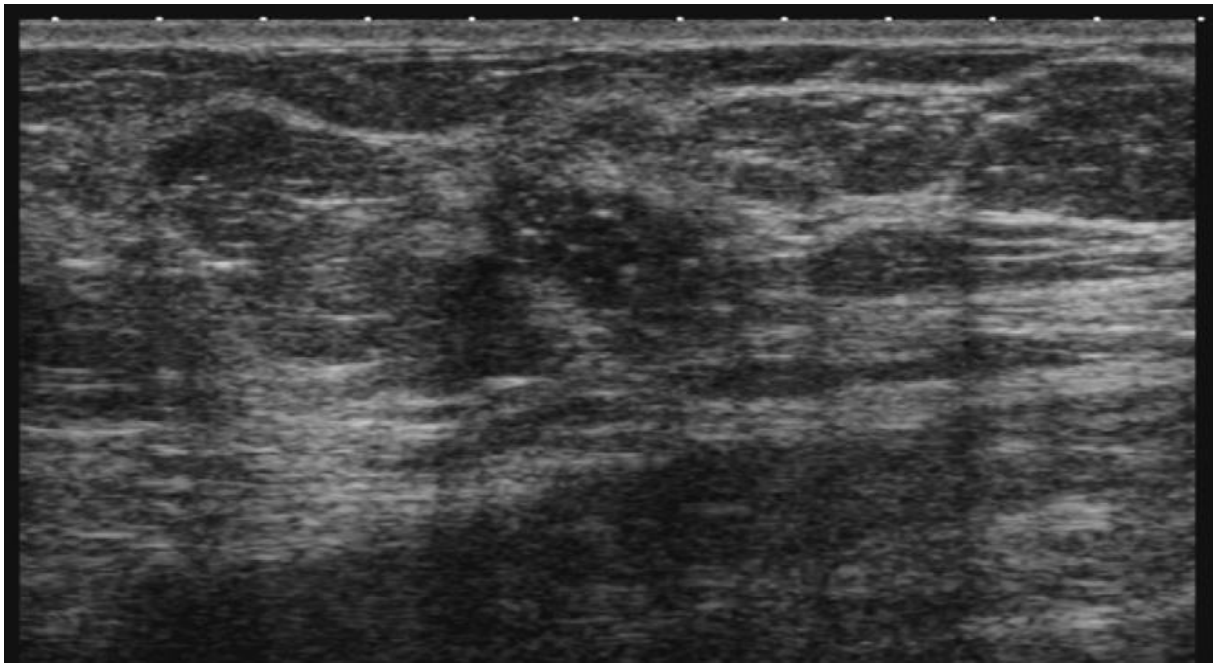

Figure 19 : **Échographie chez une femme enceinte : masse de contours irréguliers, associée à des microcalcifications échographiquement visibles et liée à un cancer du sein [142].**

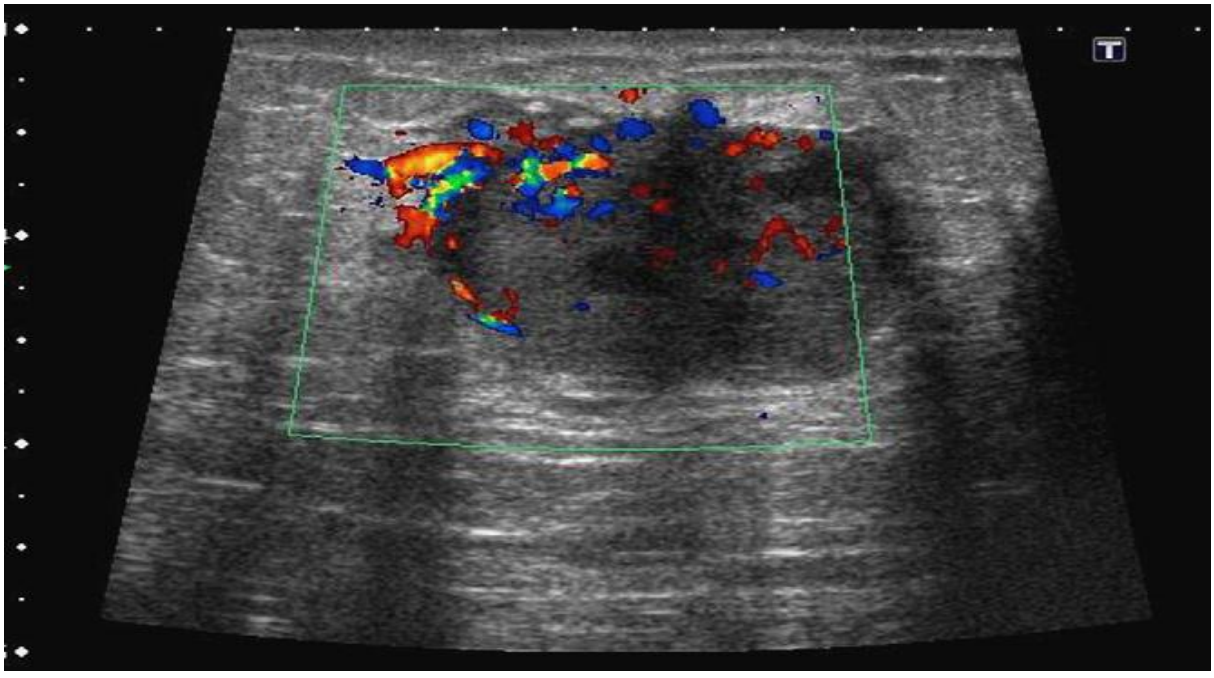

Figure 20 : **Échographie avec doppler couleur chez une femme enceinte : cancer du sein hypervascularisé [142].**

3) IRM [13, 29, 81, 108, 116, 127, 140, 142, 148, 173, 183, 214, 224, 227, 264, 267, 277, 271, 305, 309]

L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire n'est pas recommandée chez la femme enceinte surtout au premier trimestre, car les effets tératogènes et toxiques du champ magnétique et de l'agent de contraste sont incertains.

De plus, le gadolinium utilisé comme moyen de contraste est contre-indiqué, car il traverse le placenta et entraîne des malformations chez le rat [305]. Par contre, selon les recommandations de la Société européenne de radiologie urogénitale, l'injection de gadolinium n'est associée à aucune complication référencée au cours de la grossesse [309, 108].

Cependant, sans produit de contraste, l'IRM devient de faible intérêt dans le diagnostic des lésions mammaires. Ce qui fait qu'elle n'a pas de place dans le bilan initial du cancer de sein au cours de la grossesse.

Dans certaines situations cliniques difficiles, si cet examen peut conditionner une modification de la prise en charge et que le ratio risque/bénéfice plaide en faveur de la réalisation de l'IRM mammaire, cet examen peut être pratiqué. Sa réalisation ne pose aucun problème en postpartum.

Figure 21 :

***a* : IRM mammaire, image après injection de gadolinium, temps précoce chez une patiente lors du postpartum : multiples prises de contraste annulaires suspectes du sein droit correspondant à un cancer du sein multifocal ;**

***b* : IRM mammaire, image postinjection soustraite au temps précoce chez une patiente en postpartum : prise de contraste focal de contours spiculés des quadrants externes gauches correspondant à un cancer unifocal [142].**

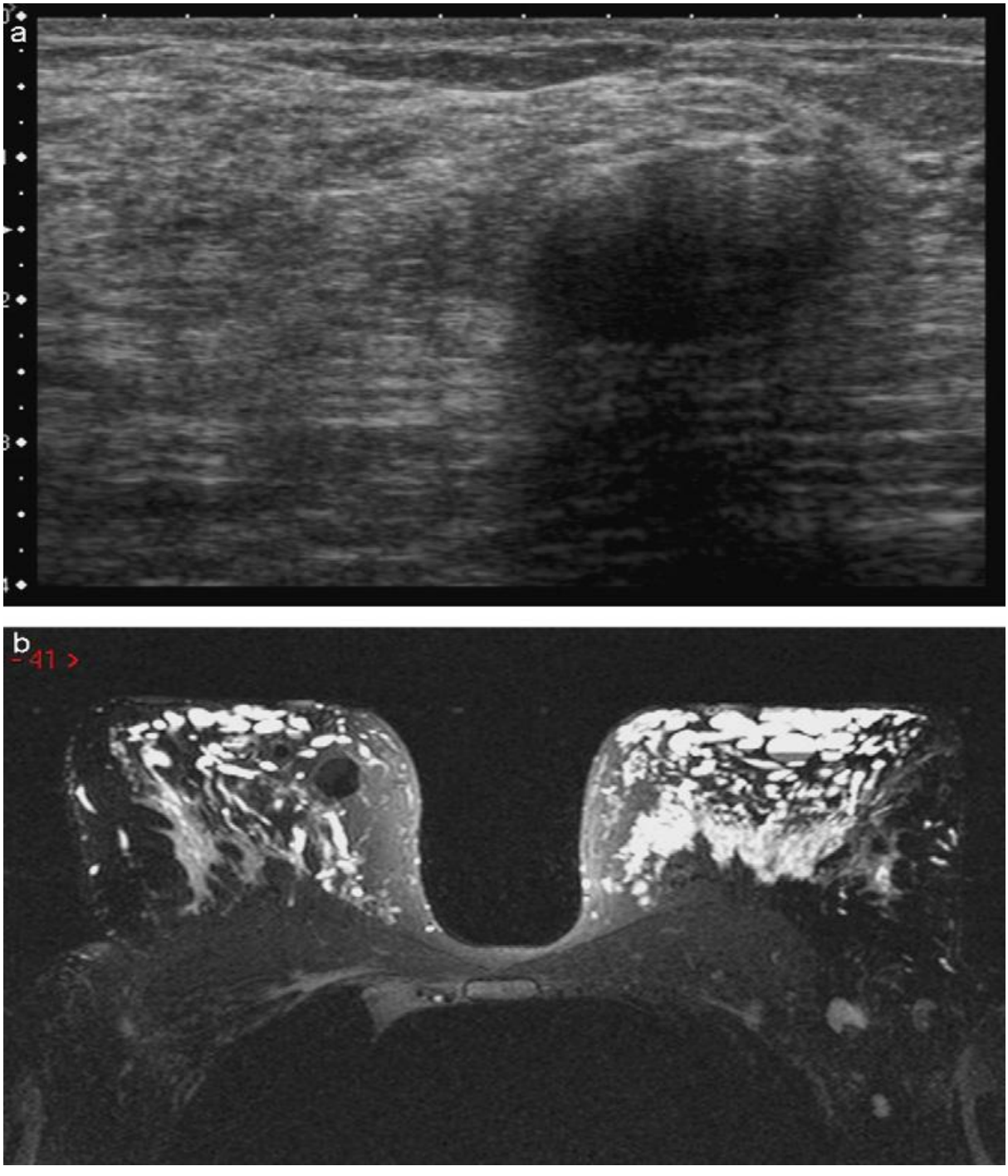

Figure 22 :

***a* : échographie mammaire : image hypoéchogène avec atténuation postérieure suspecte ; *b* : IRM mammaire, image pondérée T2 avec suppression de graisse, cancer du sein en postpartum dans la région postérieure du sein gauche avec des galactocèles bilatéraux spontanément en hypersignal T2 avec niveaux liquide-liquide [142].**

C) Anatomopathologique

1) Cytoponction [30, 52, 75, 86, 102, 108, 121, 140, 145, 176, 177, 184, 207, 208, 225, 237, 241, 286, 305]

La ponction cytologique reste un outil diagnostique essentiel, elle permettra de différencier un kyste, un galactocèle d'une masse solide. C'est un examen facile, et accessible pendant la grossesse, bien qu'elle soit considérée comme techniquement plus délicate à réaliser du fait de l'engorgement des seins.

Elle constitue selon Bottler le moyen diagnostic le plus fiable pour raccourcir le délai diagnostic [52]. Sa sensibilité est de 66 % pour Barnavon [30] et de 94 % pour Gallenberg [102].

Seulement, les changements histologiques propres à la grossesse rendent l'interprétation cytologique extrêmement difficile. En effet, la fréquence de l'hyperplasie lobulaire avec hypertrophie du nucléole et absence d'uniformité dans la taille confère à l'examen cytologique un risque de faux positif notamment en fin de grossesse et en post-partum qui se rajoute au risque de faux négatif propre à l'examen [75, 52, 237]. Le pathologiste doit donc être prévenu de la grossesse de la patiente, et surtout il doit avoir une certaine expérience dans l'interprétation des prélèvements faits pendant la période gravido-puerpérale pour éviter les erreurs diagnostic [121, 225].

Dès lors, la microbiopsie et la biopsie exérèse paraissent plus adaptées pour poser le diagnostic avec certitude, étant donné la difficulté d'interprétation cytologique.

2) Microbiopsie [48, 108, 140, 142, 145, 177, 227, 231, 240, 241, 247, 305]

Étant donné les difficultés liées à l'examen cytologique, la microbiopsie surtout celle au trocart, parait 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. [227]

À cause des changements gravidiques du sein, le risque de complications suite à la microbiopsie est plus élevé. La vascularisation et la cellularité plus riche du sein exposent à un risque plus important d'infection, hémorragie, hématome ou fistules lactés.

La fistule lactée peut être évitée par la suspension temporaire de la lactation une semaine avant le geste par un bandage des seins et la pose de vessies de glace, en cas d'échec, on recourt à la bromocriptine (2.5 mg 2 à 3 fois par jour). En cas de refus d'arrêt d'allaitement, un simple désengorgement mammaire avant la microbiopsie peut être tenté.

Un bandage compressif peut réduire le risque d'hématome ou hémorragie, alors que le risque infectieux peut être facilement prévenu par une simple antibioprophylaxie, associée bien sûr à une asepsie rigoureuse.

Plusieurs types de microbiopsie sont réalisables. Celle qui a une place de choix dans la démarche diagnostic est la microbiopsie échoguidée au pistolet automatique. Le forage biopsie présente une bonne sensibilité, mais aussi un risque légèrement plus élevé d'interprétations faussement positives pendant la lactation, en raison justement des changements cellulaires propres à la grossesse, alors que la biopsie par aspiration n'a d'intérêt que dans les microcalcifications.

3) Biopsie exérèse [80, 108, 142, 145, 177, 231, 241, 286]

C'est l'examen clé pour le diagnostic du cancer du sein. Les macrobiopsies sous stéréotaxie sont possibles sur les microcalcifications, avec une protection abdominale plombée et si la grossesse n'est pas trop avancée, puisque le positionnement en procubitus peut devenir problématique selon le volume abdominal.

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 aux indications de 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 microbiopsie du sein et/ou adénopathies satellites.

Comme la microbiopsie, 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. Bilan d'extension [16, 23, 28, 72, 75, 80, 95, 96, 108, 114, 142, 145, 223, 231, 233, 246, 247]

L'extension se fait par voie lymphatique ou par voie hématogène. Tous les organes peuvent être touchés : poumon, foie, os, système nerveux central, etc.…

Le bilan d'extension est d'autant plus nécessaire qu'il existe de nombreux cas de stade avancé avec souvent des métastases.

L'indication d'un bilan d'extension exhaustif doit être tempérée par le risque de radiations ionisantes sur le produit de conception [16, 23].

En règle la période de conception au 10ème-14ème jour est la plus sensible aux rayons, une irradiation se traduit alors par une augmentation très importante de la probabilité de fausse-couche [95].

La radiographie thoracique standard peut être réalisée sans risque. Le cliché de thorax de face et de profil expose le fœtus à 0-0,0001 Gy après bien sûr une protection abdominale par un tablier plombé [305].

L'échographie abdomino-pelvienne ne présente pas de contre-indication pendant la grossesse. Par contre, la radiographie du bassin, délivrant 230 rd, est contre indiquée.

Le bilan osseux est réalisé, en général, par des clichés radiographiques centrés en fonction de la symptomatologie. Ici, les auteurs conseillent de réaliser un bilan d'extension osseux en cas de facteurs de risque, de tumeur de plus de 4 cm, ganglions palpables, orientation clinique ou élévation importante des marqueurs tumoraux au niveau sanguin [189]. L'indication de la scintigraphie osseuse doit être pesée en fonction des bénéfices et des risques de cette procédure. Les doses reçues par un fœtus sont néanmoins très faibles (0,0063 mGy au niveau de l'utérus, 0,0046 mGy pour un embryon de 8 SA, 0,0026 pour un fœtus de 18SA). Elle peut être réalisée après l'accouchement et ne se justifie pendant la grossesse qu'en cas de suspicion de métastases osseuses modifiant la prise en charge thérapeutique. Dans les cas où elle s'avère indispensable, on utilise la technique de Baker avec hyperhydratation de la patiente au moment de la scintigraphie afin d'accélérer l'élimination de l'isotope utilisé pour l'exploration du squelette [28]. Dargent estime que la scintigraphie osseuse est moins irradiante que les radiographies standards [75].

Toute exploration scanographique est à proscrire en première intention. En présence de signes cliniques de suspicion ou d'une tumeur localement avancée, une IRM (cérébrale, hépatique, osseuse) peut éventuellement être discutée, mais certains auteurs recommandent de ne pas faire d'injection de produit de contraste paramagnétique au cours du premier trimestre sans qu'aucun consensus formel ne soit établi [231, 142].

Les marqueurs tumoraux sériques (ACE et CA 15-3) ne présentent pas le même intérêt qu'en dehors de la grossesse pour la surveillance des récidives, car ceux-ci sont déjà augmentés physiologiquement durant la gestation [75, 96, 116, 189, 245].

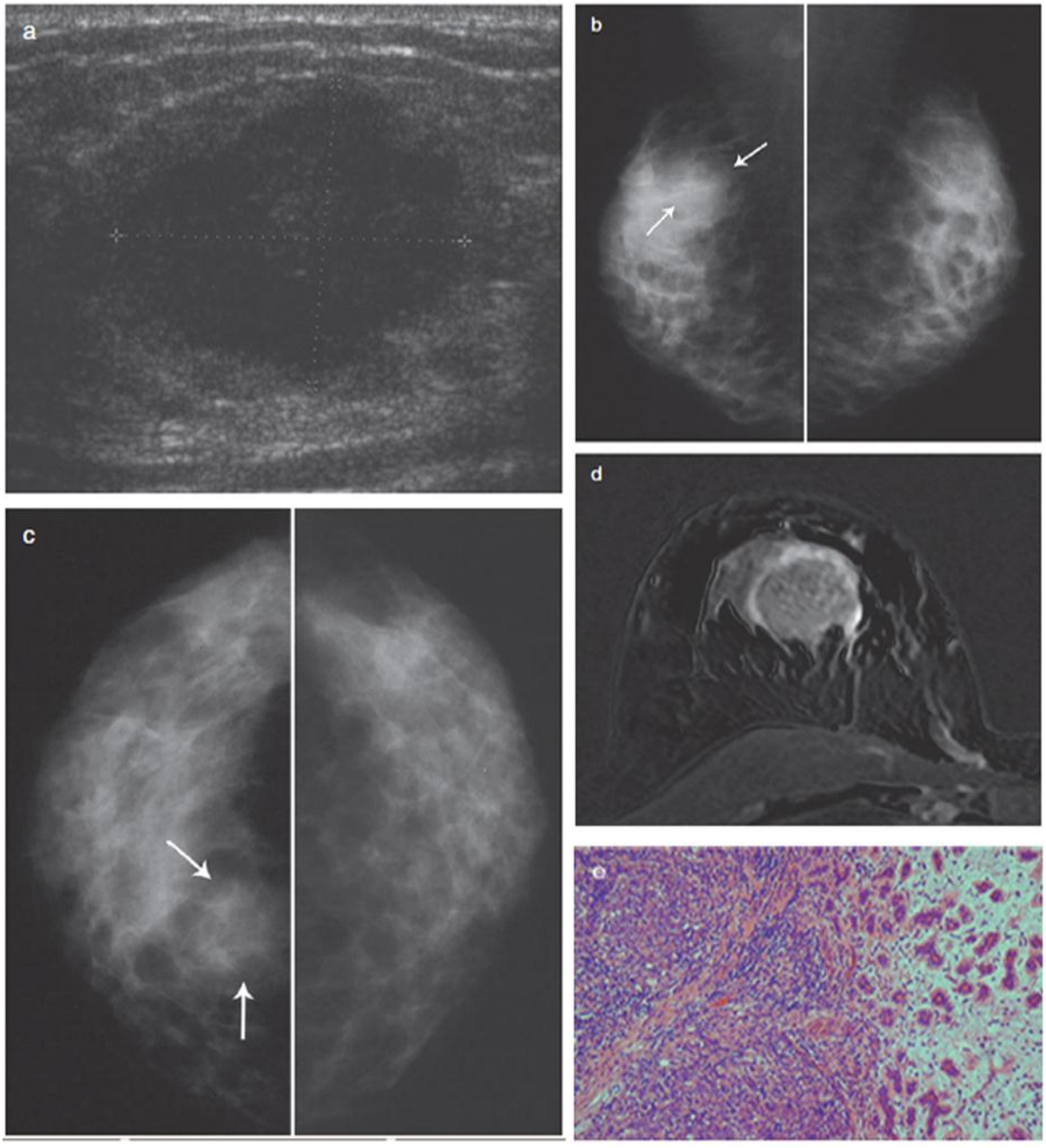

Figure 23 :

L'échographie (à 8 semaines en post-partum) montre une masse mal définie, hypoéchogène légèrement hétérogène. [mammographies : (b) oblique bilatérale et (c) craniocaudale].
Flèches : masse arrondie non calcifiée, avec des marges en partie obscurcies est visible malgré la présence du vaste parenchyme dense. (d) IRM (T1 après 90 s d'injection de gadolinium) montre : une masse arrondie, mal définie avec une jante épaisse et hétérogène.
(e) Coupe histologique : un large rebord d'adénose (moitié droite de l'image) est corrélé avec la jante épaisse irrégulière autour de la tumeur (la moitié gauche de l'image). Pathologie : carcinome canalaire infiltrant de grade 3 (SBR) [81].

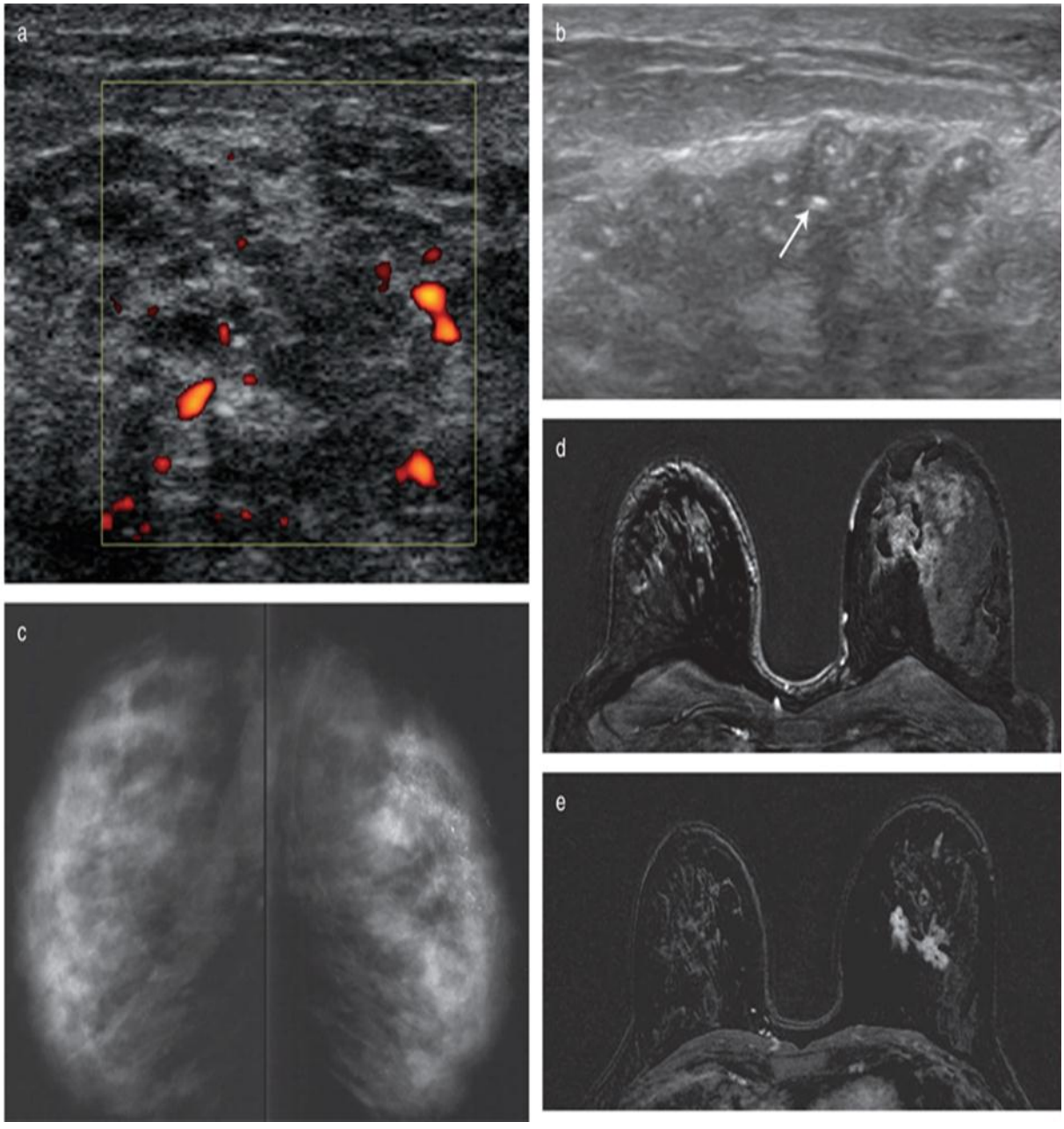

Figure 24 :

(a) Échographie (à 36 semaines d'aménorrhée) : montre un stroma élargi avec dilatation des voies hypoéchogènes avec une hypervascularisation et une distorsion architecturale. (b) Une zone mal définie de échogénicité réduite contenant des calcifications (flèche). (c) La mammographie montre des calcifications répandues et la distorsion du stroma dans le haut de la poitrine gauche. (d) IRM (T1 après 90 s d'injection de gadolinium) réalisée deux semaines post-partum montre une grande masse de forme irrégulière, mal définie.
Biopsie guidée : carcinome canalaire infiltrant de grade 3 (SBR).
(e) IRM (T1 après 90 s d'injection de gadolinium) réalisée après six cycles de chimiothérapie néo-adjuvante, montre une réduction marquée de la taille de la lésion [81].

V. PARTICULARITÉS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DES CANCERS DE SEIN EN COURS DE GROSSESSE

A) 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. En effet un retard de 1 mois augmente le risque de métastases ganglionnaires axillaires de 0.9 % pour un temps de dédoublement tumoral de 130 jours, 6 mois de retard augmentent le risque de 5.1 % [220].

Selon les séries, ce retard diagnostique est estimé entre 2 et 15 mois [75, 108, 305, 241].

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 [211], 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 [50].

Ce retard peut être attribué d'une part au changement gravidique du sein rendant plus difficile la détection d'une masse par la patiente ou lors d'un examen clinique, et d'autre part à la négligence de certains praticiens de l'examen des seins, se contentant du suivi de la grossesse, et leurs réticences non justifiées à demander des examens complémentaires de dépistage potentiellement irradiant.

Dans notre série le délai moyen de consultation est de 3,4 mois. Ce retard de délai est signalé par la plupart des auteurs comme le montre le tableau ci-après :

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

Auteurs	*Délais (mois)*
Dargent [75]	2
Bonnier [50]	2,2
MOUNZIL [212]	6,6
Bazouk [35]	6
Martin [189]	5
Dabrowiecki [74]	1,2
Notre série	**3,4**

B) Âge de la patiente

Le mauvais pronostic des cancers chez la femme enceinte est essentiellement dû au jeune âge de ce groupe de patientes [94, 108].

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 [189].

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 [106, 189, 211, 267].

C) Âge de la grossesse au moment du diagnostic

Dans notre série, on a trouvé quatre cas de grossesse contemporaine d'un cancer du sein dont toutes au troisième trimestre.

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 [16, 235]. 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 [65] 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 [244] :

- 45 % dans les formes découvertes au premier trimestre,
- 21 % dans les formes découvertes au troisième trimestre.

Pour Peters [235] quand à estime que les chances de survie à 5 ans sont de :

- 48 % si le cancer est traité pendant la première moitié de la grossesse,
- 11 % si le cancer est traité pendant la deuxième moitié de la grossesse.
- 30 % dans les suites de couches.

Enfin, Souadka [286] rapporte que le pronostic est meilleur en cas de tumeur découverte au 3ème trimestre.

D) Taille clinique de la tumeur

La taille clinique de la tumeur est un facteur pronostique important dans le cancer du sein. Plus la tumeur est volumineuse plus le pronostic est défavorable [94].

La taille tumorale est en général plus importante qu'en dehors de la grossesse [32, 108, 292].

Dans notre série, la taille tumorale moyenne est de 5,6 cm, et on a relevé 50 % de tumeurs classées T2 et 50 % de tumeurs classées T4.

Dans l'étude multicentrique cas-témoin de GIACALONE et al. [114], seuls 58 % des cancers ont une taille inférieure ou égale à 5 cm contre 85 % en dehors de la grossesse, l'étude de Bonnier et al confirme cette augmentation de taille clinique [50].

La taille tumorale moyenne est de 3.5 cm dans l'étude réalisée par Moore [211], de 4 cm pour Liberman [174], 4,5 cm pour Middleton [198], 4.7 cm pour Giacalone [115] et 3.6 cm pour Dabrowiecki [74].

Tableau X : ***Répartition selon la taille clinique de la tumeur selon les différentes études.***

Auteurs	*Taille (cm)*
Moore [211]	3,5
Liberman [174]	4
Middleton [198]	4,5
Bazouk [35]	5
Giacalone [115]	4,7
Dabrowiecki [74]	3,6
Rouzier [254]	5,8
Notre série	**5,6**

E) Poussée évolutive (Pev)

La fréquence des formes inflammatoires est difficile à apprécier, car il est bien difficile de différencier ce qui revient à la variété inflammatoire de ce qui est dû aux modifications mammaires de la grossesse [94].

Cependant, tous les auteurs s'accordent à la considérer plus fréquente qu'en dehors de la grossesse ; 24 % de Pev (contre 4 % en dehors de la grossesse) [16].

Dargent [75] explique que l'on peut croire faussement à une poussée évolutive pendant la grossesse ; les conclusions pessimistes de certains auteurs s'expliquent probablement en partie par ce biais.

On peut, à l'inverse interpréter à tort comme purement congestif, inflammatoire ou infectieux, un processus carcinomateux.

Dans notre série, les formes inflammatoires représentent un pourcentage de 30 %. Ces résultats sont proches à ceux de la littérature. Comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau XI : ***Répartition selon la forme inflammatoire selon les différentes études.***

Auteurs	*Pourcentage (%)*
Dargent [75]	28
Mounzil [212]	58,3
Levêque [172]	3
Dabrowiecki [74]	11
Notre série	**30**

F) Type histologique et le Grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson

Les différents types histologiques de cancer du sein surviennent à la même fréquence chez la femme enceinte que la femme non enceinte [59]. Les lésions sont donc majoritairement des carcinomes canalaires invasifs (70-90 %), suivis par les carcinomes lobulaires invasifs (10-20 %) [1, 81, 108, 142, 219, 247, 305]. Les cancers du sein inflammatoires sont rares (1,5-4 %) [50, 108, 142, 305]. La majorité des tumeurs sont de haut grade [142, 108, 305].

Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant représentait 100 % des cas.

Ce profil histologique de tumeur de mauvais pronostic est superposable à celui des tumeurs rencontrées chez des femmes jeunes âgées de moins de 40 ans [42, 108, 137, 198, 231, 279, 305].

G) Récepteurs hormonaux

La négativité des récepteurs hormonaux est plus fréquente pendant la grossesse ; 2/3 des cas [197, 305]. Pour certains, cette faible expression serait spécifique des femmes enceintes : Ishida rapporte 70 % de tumeurs récepteurs-négatives chez la femme enceinte contre 39 % chez des témoins appariées [137, 177, 186]. Pour d'autres, il s'agirait d'une caractéristique des cancers des femmes jeunes [90, 233].

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

Cependant, Mathelin et al. [186], 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/TFF1, 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/TTF1 dans les deux groupes de patiente. De plus, chez les patientes présentant un CSAG, le taux d'expression de pS2/TFF1 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 50 % des cas.

H) Risque génétique

Les cancers liés à une mutation délétère de BRCA1 ou de BRCA2 surviennent à un âge plus précoce que les cancers sporadiques [14]. 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 [143]. 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 [137].

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.

I) La surexpression de Cerb-b2

Le gène HER2 tire son nom de son homologie avec le récepteur de l'EGF (human epidermal growth factor receptor 2). Les gènes Cerb-b2 et HER étant homologues, Her2/neu est aussi appelé Cerb-b2. Il code pour un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase, la p185.

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 [26, 50, 198].

Dans les cancers invasifs, le taux de positivité est plus élevé dans les carcinomes canalaires que dans les carcinomes lobulaires. Dans les carcinomes in situ les taux sont supérieurs [17], 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 [194], 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 surexpression HER2neu était fortement exprimée dans trois 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 XII : *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.[137]	1992	Cas–témoin	Cas : 72 grossesses et 120 allaitantes; 191 contrôles	Pas de différence	ND	Moins de patientes RE+	ND	ND
Elledge et al. [89]	1993	Série rétrospective	14 cas	93 % CCI	ND	RE + : 50 %	RP + : 36 %	ND
Bonnier et al [50]	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 [279]	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 contrôle	50 % de positifs vs 91 % parmi les contrôles	30 % de RP+ vs 64 % parmi les contrôles	44 % +++ vs 18 % parmi les contrôles
Middleton et al. [199]	2003	Enregistrement prospective	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. [248]	2005	Série rétrospective	24 patientes	83 % CCI	26 % de grade 2 74 % de grade 3	RE + : 58 %	ND	42 % +++
Mathelin et al. [186]	2008	Enregistrement prospective	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 [125]	2009	Série rétrospective	32 patientes	96 % CCI	46 % de grade 2 46 % de grade 3	RE + : 36.7 %	RP + : 36.7 %	33.3 % +++
Dabrowiecki [74]	2010	Série rétrospective	9 patientes	88,8 % CCI	22,2 % de grade 2 44,4 % de grade 3	Positifs dans 66,6 %		ND
Rouzier [254]	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	**2011**	**Série rétrospective**	**10 patientes**	**100 % CCI**	**20 % de grade 2** **80 % de grade 3**	Positifs dans 50 %		**30 % +++**

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

J) 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** XII), semblables dans les séries plus récentes (Beadle et al. [36] : 71,2 % ; Largillier et al. [164] : 49,6 %)

Dans notre étude, l'envahissement ganglionnaire axillaire est de 50 % des cas. Ce résultat rejoint ceux de la littérature comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau XIII : ***Proportion de l'atteinte ganglionnaire selon les différentes études***

Études	***Pourcentage d'Envahissement Ganglionnaire***
Rosemond [252]	47 %
Applewhite [20]	50 %
Holleb[131]	72 %
Petrek[237]	61 %
Saoudka [286]	70 %
Ribeiro [244]	89 %
King [155]	62 %
Barrat [32]	89 %
Halaska [125]	65.5 %
Dabrowiecki [74]	55,5 %
Notre série	**50 %**

Le pronostic est le même qu'en dehors de la grossesse, alors qu'il est plus mauvais si N+ [16, 80, 189, 237, 305]. La grossesse semble donc aggrave le pronostic en augmentant la fréquence et la gravité de l'envahissement ganglionnaire [16, 80, 189].

K) Métastase

L'évolution métastatique des cancers de sein associés à la grossesse est plus fréquente [234, 250, 292] : de 11 à 32 % [115, 189]. 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.

Souadka a révélé des métastases pulmonaires dans 24 % des cas, hépatiques dans 41 % des cas et osseuses dans 35 % des cas [286]. Levêque déplore au moment du diagnostic une patiente métastatique sur neuf patientes traitées [171].

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 récidive locale, le taux de survenue de métastase et la survie globale n'a été observée [36, 305].

L'évolution métastatique générale n'est particulière que par une possible localisation placentaire ; Keer décrit des métastases placentaires dans les formes évoluées du cancer du sein sans conséquence fœtale, il recommande constamment une vérification histologique du placenta en particulier l'invasion vasculaire des villosités placentaires, paradoxalement, aucune métastase fœtale n'a été décrite [80, 171]. Dans une autre étude, soixante cas de métastases placentaires sont décrits sans retentissement fœtal [168].

Dans notre série, une patiente a présenté une métastase osseuse au moment du diagnostic, et une autre des métastases hépatiques qui compliquèrent l'évolution, ceci représente un taux global de 20 %. Ce résultat est conforme à celui indiqué dans la littérature, comme le montre le tableau ci-après :

Tableau XIV : ***Proportion de la forme métastatique selon les différentes études.***

Auteurs	*Nombre de cas*	*Année*	*Pourcentage (%)*
Gentilini [111]	38	2005	33,3 %
Garcia-Manero [103]	22	2009	22,7 %
Halaska [125]	32	2009	18,7 %
Notre série	**10**	**2011**	**20**

VI. TRAITEMENT

Le traitement du cancer du sein fait appel à la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie, diversement associées.

Ces traitements doivent tenir compte de deux impératifs :

- Le traitement du cancer chez une jeune femme, qui est enceinte, sans retard préjudiciable ;
- Le respect du bon développement de la grossesse et du fœtus.

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.

En revanche, chez une femme enceinte, plusieurs questions se posent : faut-il proposer une interruption médicale de grossesse pour pouvoir traiter au plus vite la pathologie tumorale ? Si non, comment concilier prise en charge carcinologique optimale et protection fœtale ?

A) Poursuite de la grossesse ou interruption thérapeutique de grossesse ?

Cette question concerne essentiellement les cas découverts au premier trimestre, pour lesquels l'instauration du traitement antitumoral est différée de plusieurs semaines pour être débutée au deuxième trimestre.

L'interruption de la grossesse a longtemps été considérée comme améliorant le pronostic [13, 123, 231]. Bien qu'il n'existe aucune preuve que l'interruption améliore le pronostic [33, 66, 131, 145, 240, 311], et malgré des recommandations du Royal College of Obstetricians and Gynaecologist [53, 122], une étude de la littérature montre que 50 % des grossesses, surtout au premier trimestre, sont interrompues. Elle reste médicalement justifiée que 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[231, 305].

. Ces situations correspondent [53, 108, 231, 305] :

- 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.

Dans les cas diagnostiqués aux deuxième et troisième trimestres, l'interruption thérapeutique de grossesse n'est pas justifiée puisqu'elle n'entraîne aucune amélioration du pronostic maternel et qu'une prise en charge carcinologique satisfaisante est possible [53].

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 [155].

B) Peut-on utiliser les méthodes thérapeutiques classiques du cancer du sein ?

1) Chirurgie

La chirurgie (et l'anesthésie qui lui est associée) est tout à fait possible pendant la grossesse, et ce quel que soit le terme de cette dernière [53].

a) Particularités et risque de la chirurgie pendant la grossesse

En peropératoire : les modifications hémodynamiques maternelles secondaires à l'anesthésie et au geste chirurgical peuvent avoir un retentissement sur le bien-être fœtal. Cela peut être surveillé par un enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) pendant l'intervention, à partir de 24 à 26 semaines d'aménorrhée (SA). L'interprétation doit être adaptée au contexte clinique, notamment à l'utilisation de certains médicaments anesthésiques qui ralentissent le RCF de base et sa variabilité : ne pas interpréter trop facilement des « anomalies » du RCF comme une souffrance fœtale alors qu'il ne s'agit que d'un effet « normal » non péjoratif et transitoire.

En postopératoire : on contrôle l'absence de contractions par tocométrie externe, l'utilisation des analgésiques pouvant masquer des douleurs de contractions et donc retarder une tocolyse. La prévention thrombotique par héparine de bas poids moléculaire est nécessaire en raison du risque accru de thrombose veineuse (stase veineuse postopératoire, terrain d'hypercoagulabilité sanguine dû à la grossesse ainsi qu'au cancer) [222].

Le geste chirurgical proprement dit est plus hémorragique à cause de la congestion et l'hypervascularisation locales [201, 108], surtout à proximité du terme.

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 [84].

Mazze et Kallen [191] 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 [120, 145]. 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 [60]. D'autres études portant sur de plus petites séries, notamment celles de Berry et al. [42] et Collins et al. [70], ont confirmé ces résultats.

b) Les options chirurgicales

➢ Chirurgie mammaire

Une étude compare trois stratégies chez 652 femmes de moins de 35 ans : soit une chirurgie conservatrice, soit une mastectomie seule, soit une mastectomie suivie d'irradiation. Pour les tumeurs de stade I, le type de traitement n'influe pas sur le taux de récidives locorégionales, contrairement aux stades II pour lesquels un meilleur contrôle locorégional est obtenu avec la mastectomie totale suivie de radiothérapie. Quelle que soit la stratégie chirurgicale, la chimiothérapie apporte un bénéfice à ces jeunes femmes [37].

- **<u>Chirurgie conservatrice : tumorectomie</u>**

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 [53, 108] 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 [111], ce qui permet maintenant de proposer un traitement conservateur, sous réserve que [53, 108, 216, 305] :

• 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 explicité à la patiente ;

• L'IRM mammaire n'est pas recommandée sauf en cas de doute sur une multifocalité.

Dans notre série, le traitement conservateur n'a été réalisé que chez trois patientes (une tumerectomie et deux quandrantectomies) soit un pourcentage de 30 %.

- **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 [305, 160].

Dans notre série, l'intervention de Patey a été réalisée dans 6 cas, soit un pourcentage de 60 %.

Tableau XV : ***Proportion des options chirurgicales selon les différentes études.***

Auteurs	*Nombre de cas*	*Année*	*les options chirurgicales*	
			Chirurgie conservatrice	*Patey*
MOUNZIL [212]	12	2001	16,6 %	83,3 %
Gentilini [111]	38	2005	71,4 %	28,5 %
Garcia-Manero [103]	22	2009	36,3 %	63,6 %
Halaska [125]	32	2009	43,7 %	37,5 %
Dabrowiecki [74]	9	2010	33,3 %	66,6 %
Rouzier [254]	48	2011	31,2 %	68,7 %
Notre série	**10**	**2011**	**30** %	**60 %**

- **Chirurgie axillaire : curage ganglionnaire ou ganglion sentinelle ?**

La technique du ganglion sentinelle, si elle est largement validée pour le cancer du sein non associé à la grossesse, pose deux questions essentielles pour sa réalisation dans les CSAG : innocuité fœtale et validité dans cette population.

- **<u>Innocuité fœtale</u>**

La procédure du ganglion sentinelle a longtemps été contre-indiquée chez les femmes enceintes, car elle fait appel à deux marqueurs potentiellement tératogènes : le technétium 99m (99mTc) radioactif pour la lymphoscintigraphie et le bleu patenté.

Spanheimer et al. [287], dans une étude prospective portant sur 14 patientes atteintes de cancer du sein, calculent la dose moyenne d'irradiation utérine à partir des doses moyennes de radiation mesurées en région abdominale, périnéale et vésicale (radioactivité urinaire). La dose de99mTc initiale était de 39 ± 20 mBq (1,04 ± 0,53 mCi), la dose calculée à l'utérus de 1,14 ± 0,76 µGy, bien inférieure à l'irradiation naturelle de 8,2 µGy par jour.

Pandit-Taskar et al. [229], dans une étude rétrospective portant sur 1 021 patientes non enceintes, trouvent des doses estimées d'irradiation fœtale de 0,014 mGy, de l'ordre de l'irradiation naturelle journalière. Ces résultats sont concordants avec ceux d'études plus anciennes [109, 110, 149, 300] et confirment que les doses d'irradiation reçues par le fœtus en cas de procédure du ganglion sentinelle sont bien en deçà des seuils considérés comme dangereux pour le fœtus [120].

Le bleu patenté n'a pas d'autorisation de mise sur le marché chez la femme enceinte [8, 53, 108] ; néanmoins son utilisation ne semble pas associée à une augmentation de morbidité et mortalité fœtale [239, 295], ou de malformations, sous réserve de séries rapportées de faibles effectifs (Mondi et al. [210] : une patiente ; Khera et al. [154] : dix patientes). Aucun cas d'échec de procédure n'a été rapporté.

La sensibilité du prélèvement ganglionnaire est diminuée lorsque le repérage n'est que radioactif [180].

- **<u>Validité dans les CSAG</u>**

La technique du ganglion sentinelle est théoriquement réservée aux tumeurs pour lesquelles le risque d'envahissement ganglionnaire axillaire est inférieur à 10 % (tumeurs de moins de 20 mm, unifocales) [108]. La majorité des CSAG ne répondent pas à ces critères : dans 75 % à 80 % des cas il s'agit de tumeurs de plus de 20 mm [36, 164] et l'envahissement des ganglions axillaires concerne plus de la moitié des patientes. Dans la série de Khera et al. [154], la moitié des patientes ont eu un curage axillaire en raison de la positivité du ganglion sentinelle.

- **Au total**

Même si elle est techniquement réalisable chez la femme enceinte, la procédure du ganglion sentinelle semble peu appropriée dans les CSAG.

2) Radiothérapie

La place de la radiothérapie dans le traitement des cancers de sein associés à la grossesse ne peut être établie, qu'après avoir précisé sa compatibilité avec la grossesse d'une part, et son innocuité pour le fœtus d'autre part.

D'après les internationales recommandations frome an expert meeting, la radiothérapie externe nécessaire au traitement curatif du cancer du sein est contre-indiquée pendant la grossesse compte tenu des risques fœtaux de l'irradiation [177]. Ainsi, elle devrait être reportée après l'accouchement [120, 231]. Cependant, il existe une controverse quant aux risques fœtaux durant l'irradiation mammaire.

De manière générale, l'exposition fœtale aux radiations dépend de plusieurs facteurs : la dose totale d'irradiation, la taille du champ d'irradiation et la distance fœtus-champs d'irradiation.

a) 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 des retards mentaux.

Les principaux effets de l'irradiation incluent :

- la mort de l'embryon pendant la période de préimplantation (depuis la conception à 10 jours) ;
- les malformations pendant la période d'organogenèse (jours 10 à 14 jusqu'à 8 semaines) : anomalies du système nerveux central (20 % pour une irradiation à 180 mGy et 100 % pour une exposition à 2 000 mGy) ;

- durant la dernière période de gestation (de 8 semaines jusqu'à terme), on retrouve moins de malformations congénitales et après 30 semaines d'aménorrhée, les déficits congénitaux radio-induits sont rarissimes.

Aucune anomalie n'est rapportée pour des doses reçues par l'embryon inférieures à 300 mGy (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 [118, 56] et la plupart des auteurs ne la proposent pas pour une irradiation inférieure à 100 mGy.

b) Doses d'irradiation reçues par le fœtus

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 [99]. À 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 [287, 289, 303].

Van der Giessen a estimé les doses de radiation reçues par le fœtus en fonction de l'âge gestationnel [303] : 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 [303]. 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 [190].

L'irradiation mammaire en cours de grossesse a été rapportée avec naissance d'enfants en bonne santé [19, 229, 303]. 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. [15] 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 récidive locale avec une radiothérapie différée après l'accouchement n'a été observée 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 % [220, 255, 310].

c) Au total

Peu d'études ont établi les effets à long terme chez des enfants ayant été exposés in utero à une radiothérapie utilisée lors du traitement du cancer du sein de leur mère, même si les doses reçues par le fœtus sont en réalité faibles [147]. Les données rapportées suggèrent que l'irradiation mammaire est possible avec l'utilisation d'un bouclier de plomb.

Ces données théoriques et ces observations sont susceptibles de remettre en cause le dogme « pas d'irradiation pendant la grossesse ».

En pratique, les traitements adjuvants ou néoadjuvants étant de plus en plus longs, l'irradiation mammaire peut le plus souvent être réalisée après l'accouchement et est encore contre-indiquée à l'heure actuelle pendant la grossesse [53, 108].

3) Chimiothérapie

a) Les agents cytotoxiques

L'effet de la chimiothérapie sur le fœtus semble dépendre du type, de la durée et des doses de médicaments cytotoxiques utilisés, ainsi que de l'âge gestationnel.

Pendant les quatre premières semaines post-conceptionnelles, la différenciation cellulaire et l'organogénèse sont minimales. La cytotoxicité de la chimiothérapie va donc entraîner, soit l'arrêt spontané de la grossesse soit aucun effet (loi du tout ou rien).

Lors des semaines ultérieures au premier trimestre, la chimiothérapie peut interférer avec l'organogénèse avec un risque tératogène important [31, 62, 247], c'est la phase la plus vulnérable de la gestation [9].

Tableau XVI : ***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 [88].***

Classe thérapeutique des médicaments	***Risque carcinogène à distance chez le patient directement traité.***	***Exposition 1er trimestre***	***Exposition 2ème et 3ème trimestre Points spécifiques****
Alkylants : interaction directe avec l'ADN : liaison covalente avec acides nucléiques Cyclophosphamide (Endoxane®) Holophosphamide ou ifosfamide (IPM) (Holoxan®)	Mutations délétions chromosomiques Cancer de vessie Leucémie aiguë non Lymphoblastique	Chez l'animal effet tératogène ++, malformations diverses, surtout sur le SNC (rat souris lapin) Chez l'être humain, risque malformatif variable suivant les auteurs Fréquence difficile à estimer en monothérapie	Pour tous les alkylants, fonction gonadique foetale
Mitomycine (Amétycinee®) Thiotepa (Thiotepa®)		Animal squelette, être : humain ?	Pour tous les médicaments. Numérotation formule sanguine chez le nouveau-né.
Antipyrimidique Cytarabine (Arac) (Aracytine®)		Chez l'animal : effets tératogènes ++ : malformations diverses dont squelette et SNC. Fréquence difficile à estimer en monothérapie	Pour Cytarabine : toxicité hématologique biphasique et récupération pouvant être prolongée.
Antipyrimidique Fluorouracile (5 FU) (Fluorourace®)		Chez l'animal : effets tératogènes sur plusieurs espèces : squelette prédominant. Très peu de données.	
Inhibiteurs des topoisomérases		Chez l'animal : effets tératogènes : coeur, SNC.	
Métal Ciplatine (DDP) Carboplatine		Animal : squelette, être humain : fréquence ? Très peu de données.	
Antimétabolites Antifolates , Méthotrexate® (MTX) Ledertrexate® Proche aminoptérine = méthylaminoptérine		Chez l'animal : effets tératogènes ++ : malformations diverses dont squelette et SNC. Chez l'être humain, publications concernant essentiellement arninoptérine tératogène ++ (n'est plus utilisé actuellement)	

(Suite)

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. Numérotation formule sanguine chez le nouveau-né.
Anthracyclines Daunonibicine Cerubidine®		Animal squelette, être humain ?	Pour tous les médicaments du tableau numérotation formule sanguine Pour toutes les anthracyclines : fonction cardiaque fœtale 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 fœtale ? 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)	Numérotation formule sanguine.
Hydroxycarbainide=hydroxyurée (Hvdreal®)		Tératogène chez l'animal : squelette et SNC.	

***** Le risque commun de toxicité fœtale associe mort in utéro, RCIU, risque hématologique et infectieux selon le délai entre accouchement et arrêt de la chimiothérapie, conséquences de la tolérance maternelle.

Aux deuxième et troisième trimestres, l'organogénèse est complète à l'exception du système nerveux central et des gonades. Des effets secondaires de la chimiothérapie sont rarement observés : retard de croissance intra-utérin, mort foetale in utero, accouchement prématuré, une myélosuppression transitoire maternelle et fœtale (surtout en cas de chimiothérapie après 35 SA). Les malformations sont rares avec une fréquence similaire à celle de la population générale (2 à 3 %) : stérilité, défaut de maturation du système nerveux central ou une diminution de quotient intellectuel peuvent être observés ultérieurement [62].

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

Deux séries importantes dans la littérature rapportent chacune 24 patientes traitées par doxorubicine lorsqu'elles étaient enceintes [42, 206]. Malgré une prééclampsie 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 [22]. 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 50mg/m2. En France, 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 [206].

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 [204, 278]. La démonstration de l'innocuité sur le foetus 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 fœtal 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 [278]. 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 polychimiothérapie (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 navelbine 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) [53].

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.

b) Chimiosensibilité

Selon les recommandations internationales, la chimiothérapie du CSAG suit le même protocole que celui appliqué au cancer du sein en dehors de toute grossesse, dans la mesure où celle-ci est réalisée après le premier trimestre de grossesse [45, 120, 176, 254].

Cependant, le CSAG présente des caractéristiques différentes de celles du cancer du sein classique, notamment sa pathogenèse qui est probablement différente. Se pose donc la question de l'efficacité de la chimiothérapie « classique » sur ce type de cancer. Rouzier et al. [53, 253], démontrent à l'aide d'un nomogramme que les CSAG sont aussi chimiosensibles que les cancers du sein classique.

c) Au total

La chimiothérapie peut être utilisée après le premier trimestre [45, 120, 289]. Un protocole à base d'anthracyclines (jusqu'à 100 mg/m2) semble pouvoir être prescrit sans conséquences maternofœtales majeures [176]. Deux éléments doivent cependant être pris en compte :

- 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 100 mg/m2 ;
- En l'absence d'effet délétère démontré, les taxanes [45, 204] sont maintenant un élément incontournable du traitement adjuvant des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire.

Ainsi, réaliser une chimiothérapie pendant la grossesse type 5-FU, épirubicine, cyclophosphamide (FEC 100) semble suboptimal. Il existe peu d'études pharmacodynamiques disponibles concernant l'administration d'agents cytotoxiques chez la femme enceinte. La prudence s'impose, car l'ensemble des populations étudiées est trop faible pour tirer des conclusions définitives.

En programmant les cycles de chimiothérapie, plusieurs précautions sont à prendre :

- La dernière cure de chimiothérapie ne doit pas être administrée après la 34^{e} semaine ;
- Un délai de quatre semaines après la dernière cure de chimiothérapie avant l'accouchement sera respecté pour diminuer le risque de naissance d'un nouveau-né présentant une neutropénie associée à une thrombopénie dont les conséquences peuvent être sévères.

Les recommandations des experts sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes ayant un cancer du sein. Des études pharmacodynamiques sont donc nécessaires pour optimiser l'administration des agents cytotoxiques.

Les adaptations métaboliques du nouveau-né (passage du métabolisme placentaire à celui des reins et du foie) expliquent pourquoi, lorsque la naissance survient rapidement après une cure, les molécules administrées peuvent persister longtemps chez le fœtus. Parfois ces problèmes de programmation ne peuvent être résolus que par un déclenchement ou une césarienne.

Tableau XVII : ***Les Types de protocoles de la chimiothérapie selon les différentes études***

Auteurs	*Année*	*Protocole de la chimiothérapie*
Berry [42]	1999	FAC
Garcia-Manero [103]	2009	FAC
Halaska [125]	2009	FAC
Dabrowiecki [74]	2010	FEC
Notre série	**2011**	**FEC**

FEC= 5-FU + épirubicine + cyclophosphamide ; FAC= 5-FU + Adriamycine + cyclophosphamide.

4) Hormonothérapie

a) Tamoxifène

Le tamoxifène est un inhibiteur sélectif du récepteur aux estrogènes. Il est utilisé comme traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles de la femme non ménopausée. Le tamoxifène est tératogène et entraîne de sévères malformations [10, 139, 292, 305].

Une revue de la littérature rapportant les grossesses menées sous tamoxifène pendant le premier trimestre ou plus a été réalisée en 2004 [34]. Il est décrit un cas d'ambigüité sexuelle et plusieurs cas de malformations craniofaciales (dont un cas de syndrome de Godendard). 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.

Le tamoxifène présente une structure chimique proche de celle du diethylstilbestrol (Distilbène®). Chez l'animal, l'exposition in utero serait responsable de malformations similaires (cancers et malformations gynécologiques chez les filles). Il n'y a pas de données à long terme sur des enfants ayant été exposés au tamoxifène pendant leur développement fœtal, ce qui pourrait être particulièrement important en raison des similitudes avec le diethylstilbestrol.

Malgré la complexité de l'utilisation du tamoxifène durant la grossesse, ce traitement n'est pas nécessairement associé à des complications fœtales et pourrait être considéré comme une option thérapeutique, dans certains cas, ce qui reste très discuté. Bien que Clark ait rapporté 85 femmes devenues enceintes alors qu'elles recevaient du tamoxifène sans relever d'anomalie fœtale [67].

L'ensemble de ces données indique qu'il est prudent d'arrêter le tamoxifène avant de tenter une grossesse. Cependant, la découverte inattendue d'une grossesse sous tamoxifène ne pose pas d'indication absolue à une interruption médicale de grossesse. Les parents doivent être informés qu'il est décrit quelques cas de malformations congénitales, mais que la majorité des enfants sont en bonne santé.

b) Anti-aromatase

L'aromatase est une enzyme impliquée de la dernière étape de la biosynthèse des estrogènes à partir des androgènes. Il existe peu d'informations sur la tératogénicité des anti-aromatases chez l'homme, mais les études animales ont montré que de faibles doses de létrozole sont suffisantes pour induire des effets délétères chez le foetus (augmentation de la mortalité intra-utérine et anomalies morphologiques) [53]. L'anastrozole, anti-aromatase de troisième génération ayant des propriétés pharmacocinétiques similaires au létrozole, mais une structure chimique légèrement différente, a également été étudié [296]. Il entraînerait chez le rat une augmentation dose-dépendante de la mortalité intra-utérine et un retard de croissance foetale sévère avec ossification incomplète.

Aucune preuve de tératogénicité n'a été mise en évidence. Bien que l'extrapolation de données animales à l'homme soit complexe, ces données suggèrent une morbidité foetale élevée en cas d'exposition in utero aux anti-aromatases. Des investigations complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir formuler des recommandations. Actuellement, les anti-aromatases sont donc contre-indiquées pendant la grossesse. De toute façon, l'utilisation des anti-aromatases n'a pas de place chez les femmes non ménopausées qui ont une imprégnation oestrogénique d'origine ovarienne, ce qui est le cas des femmes enceintes [53].

c) Au total

En se basant sur l'état actuel de nos connaissances, l'hormonothérapie devrait être envisagée en post-partum, éventuellement associée à une castration chimique en fonction des récepteurs hormonaux.

La prescription d'anti-aromatases, tératogènes chez l'animal n'a pas d'intérêt dans ces cancers puisqu'ils ne sont efficaces que chez la femme ménopausée [297, 305].

5) Trastuzumab [24, 27, 44, 45, 97, 205, 209, 232, 274, 280, 289, 307, 308]

Plusieurs tissus embryonnaires, le cœur, les reins et l'appareil neurologique, expriment le récepteur Her-2/neu dont la présence semble indispensable au bon développement [104, 218]. Deux pour cent à 4 % des patientes traitées par trastuzumab souffrent de complications cardiaques [63]. Les études sur les effets sur le fœtus en développement sont encore rares. Le passage transplacentaire des immunoglobulines-G1 rend les traitements anti-Her-2 théoriquement contre-indiqués pendant la grossesse [200, 249]. À trois reprises le trastuzumab a été utilisé aux deuxième et troisième trimestres entraînant un anamnios et deux oligohydramnios [27, 97, 205, 209, 274] ; l'expression de HER2 par les cellules épithéliales du tubule rénal fœtal (et non dans le rein adulte) pourrait expliquer ce phénomène [312]. Deux fois la quantité de liquide amniotique s'est normalisée à l'arrêt du traitement [27, 97]. La troisième patiente souffrait de métastases hépatiques et a reçu trastuzumab à partir de 27 semaines de grossesse. Les métastases ont complètement régressé avant l'accouchement à 34 semaines d'un enfant en bonne santé sans qu'il ne soit observé d'anomalie du liquide amniotique [97]. Quatre patientes ont commencé une grossesse alors qu'elles recevaient un traitement par trastuzumab. La première n'a reçu le traitement qu'autour de la fécondation [307], les trois autres arrêtèrent le traitement à 20 semaines [308], à 23 semaines [280] et à 30 semaines [230]. Dans ces quatre cas, les grossesses se sont déroulées normalement.

L'altération de la fonction rénale fœtale et l'impact à long terme encore inconnu suggèrent de limiter l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse. Une évaluation des

mécanismes d'action de HER2 dans le développement fœtal est encore nécessaire avant l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse [280].

L'emploi du trastuzumab ne peut pas être recommandé aujourd'hui, car trop peu de données sont disponibles. Le bénéfice du trastuzumab et son effet synergique avec les taxanes doivent être pris en compte en cas de tumeur avec amplification HER2 survenant tôt durant la grossesse, mais il reste nécessaire de retarder sa mise en route si la grossesse est conservée.

6) Médicaments de soutien

Il n'y a pas de contre-indications aux antalgiques ou aux corticoïdes. En revanche, l'utilisation des AINS devra être limitée (contre-indiqués au premier et troisième trimestre).

Les biphosphonates traversent la barrière placentaire et sont responsables d'anomalies du développement osseux chez l'animal et de troubles du métabolisme calcique chez l'animal et chez l'homme, leur utilisation est donc contre-indiquée pendant la grossesse [135, 203].

L'utilisation d'antiémétiques (ondansétron et métoclopramide) est possible durant la grossesse, aucun effet sur le fœtus n'a été rapporté [87, 41].

L'érythropoïétine ne traverse pas la barrière placentaire et dans les quelques cas d'utilisation chez la femme enceinte n'a pas montré d'effet fœtal [53, 273, 58]. L'utilisation de facteurs de stimulation des colonies de granulocytes semble être sans danger selon les quelques cas rapportés [108, 195, 228] : leur utilisation est possible si nécessaire en cas de neutropénie fébrile.

C) Indications [305]

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.

1) T1–T4a–c, N0, N1

La chirurgie sera identique à celle de la femme non enceinte excepté le prélèvement du ganglion sentinelle.

S'il y a indication de chimiothérapie, l'âge de la grossesse sera l'élément décisif :

- ***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 pergravidique selon le protocole FEC ;
- ***Au troisième trimestre :*** l'accouchement sera provoqué dès la maturité fœtale puis chimiothérapie.

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

2) T4d

- ***Au premier trimestre :*** la grossesse sera interrompue avant la chimiothérapie ;
- ***Au deuxième trimestre :*** deux attitudes seront discutées :
    - soit interruption de grossesse puis chimiothérapie,
    - soit chimiothérapie pergravidique ;
- ***Au troisième trimestre :*** l'accouchement sera provoqué à maturité fœtale pour mettre en route la chimiothérapie rapidement ;

Le traitement locorégional sera proposé secondairement.

3) Cancers métastatiques

Les cas publiés de cancers du sein avec métastases au cours de la grossesse sont rares.

Une stratégie générale ne pouvant être proposée, seule une approche multidisciplinaire apportera des réponses thérapeutiques à discuter au cas par cas avec la patiente. Sans certitude quelques experts apportent les mêmes réponses aux trois questions posées que le cancer se présente avec ou sans métastase :

- L'interruption de la grossesse n'améliorerait pas le pronostic [33, 53, 108, 240, 313] ;
- L'état gravidique ne modifierait le pronostic des formes avec métastase [1] ;
- La chimiothérapie (anthracyclines [112, 124, 248], taxanes [76, 155, 204], vinovelbine [97] et épirubicine [25, 101]) a été utilisée au cours des deuxième et troisième trimestres sans toxicité apparente.

D) Prise en charge obstétricale

Avant d'entreprendre un traitement, l'âge gestationnel et l'état du fœtus seront évalués. La surveillance étroite du fœtus permettra d'intervenir rapidement en cas d'anomalie. Aucune preuve ne supporte l'affirmation que la chimiothérapie induit un accouchement prématuré. Les 40 % de faibles poids de naissance rapportés résultent soit d'un retard de croissance intra-utérin, soit d'un travail prématurément induit [231]. Le déclenchement du travail ne doit pas être systématique, mais il est recommandé dans deux circonstances :

- La mère refuse la chimiothérapie pendant la grossesse (l'accouchement sera provoqué entre 32 et 34 semaines de grossesse, de sorte que l'intervalle sans chimiothérapie soit minimisé) ;
- Les patientes qui nécessitent une chimiothérapie durant le dernier mois de grossesse.

De préférence, la voie d'accouchement sera la voie basse qui présente moins de risque pour la mère [179] et de retard à la mise en route d'une éventuelle chimiothérapie.

Aucun cas de métastase du cancer du sein au fœtus n'a été rapporté, mais les cas de métastases placentaires observés [168, 233, 282] justifient l'examen histopathologique du placenta [7, 85].

L'allaitement est interdit pendant la chimiothérapie. Les concentrations dans le lait des substances sont dépendantes des doses et du délai [11, 93]. Si la patiente le souhaite et si la lactogène est maintenue, un délai, après la dernière cure, d'au moins quatre semaines est conseillé avant retour à l'allaitement

E) Stratégie thérapeutique générale

Le traitement repose sur une prise en charge multidisciplinaire : la chirurgie peut être réalisée pendant toute la grossesse et la chimiothérapie ne peut débuter qu'après la fin du premier trimestre [8, 53, 92, 114, 177, 305]. Le traitement proposé doit en réalité être le plus similaire à celui qui serait proposé en dehors d'une grossesse. Néanmoins, 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**. 24 et 25).

L'interruption de la grossesse peut être envisagée tout en sachant que dans les séries anciennes, elle ne modifiait pas le pronostic [66, 311]. 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 classique reste la mastectomie avec curage axillaire [16, 42, 53, 160, 177, 248]. Une tumorectomie élargie avec lymphadénectomie axillaire est envisagée à la condition que la radiothérapie ne soit pas retardée, même si en pratique celle-ci est repoussée après l'accouchement. 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 [82].

La chimiothérapie peut être utilisée après le 1er trimestre dès 14 SA. Un protocole à base d'anthracylines (jusqu'à 100 mg/m², mais 50 mg/m² dans la plupart des études) semble pouvoir être prescrit sans conséquence materno-fœtales majeures. Deux éléments doivent cependant être pris en compte :

– une dose de 50 mg/m² d'anthracylines n'est pas optimale en particulier chez les patientes avec envahissement ganglionnaire [49] :

– l'ajout de taxanes améliore la survie chez ces mêmes patientes dans les études randomisées [315, 61].

Mais, en l'absence de données importantes, leur utilisation ne peut être recommandée de première intention. Il n'y a aucune étude pharmacodynamique disponible concernant l'administration d'agents cytotoxiques chez la femme enceinte. Les recommandations des experts [177] sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes ayant un cancer du sein. La recommandation peut être d'utiliser de l'épirubicine à la dose de 100mg/m².

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.

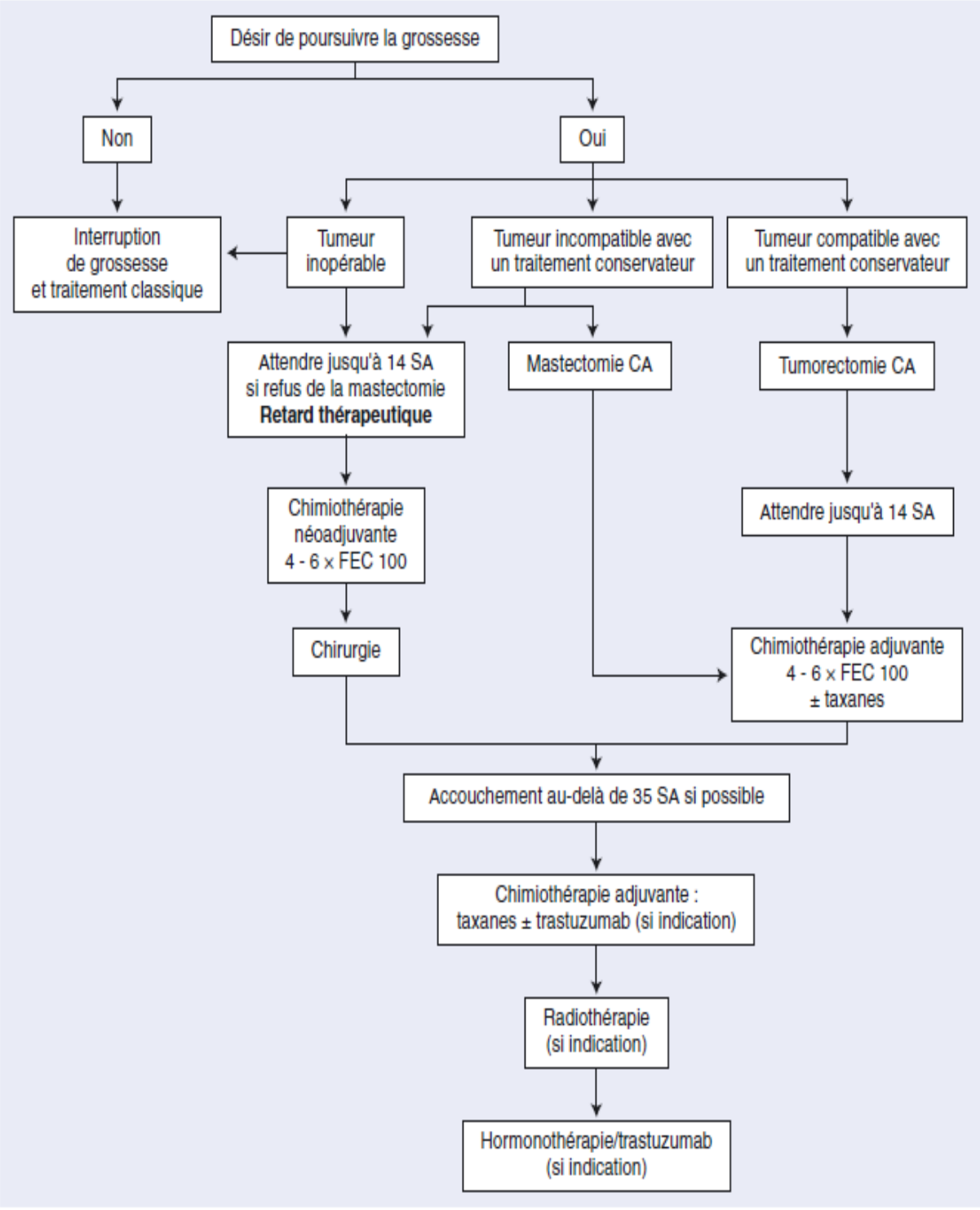

Figure 24 : **Arbre décisionnel de la prise en charge en cas de cancer du sein découvert avant 14 semaines d'aménorrhée (SA) [108].**
FEC 100 : 5-Fuorouracile, épirubicine, cyclophosphamide ; CA : curage axillaire.

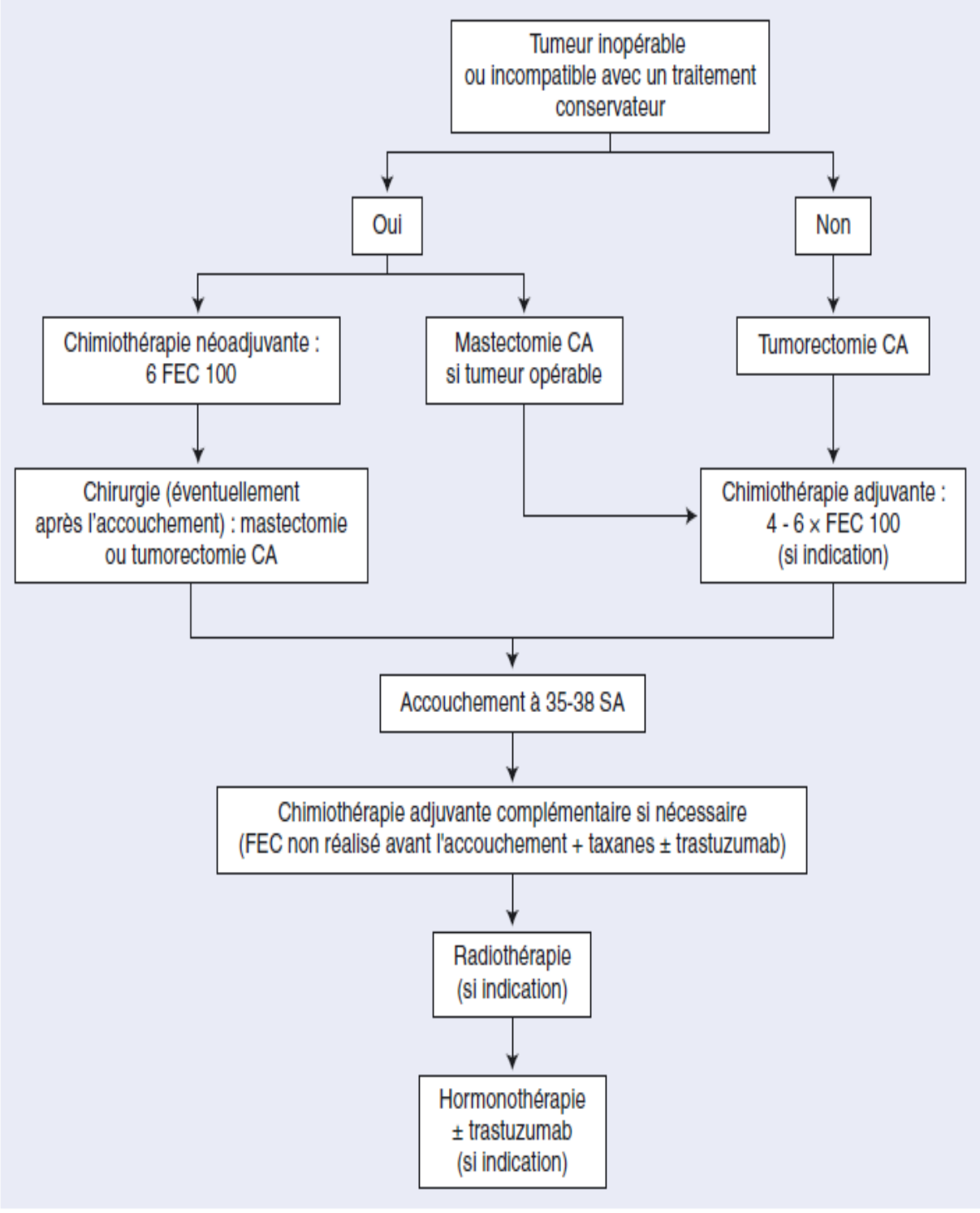

Figure 25 : **Arbre décisionnel de la prise en charge en cas de cancer du sein découvert après 14 semaines d'aménorrhée (SA) [108].**
FEC 100 : 5-Fuorouracile, épirubicine, cyclophosphamide ; CA : curage axillaire.

VII. Pronostic

A) Obstétrical et fœtal

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 XVIII : ***Devenir des grossesses associées à un cancer du sein selon les différentes études.***

Auteur	***Nombre de grossesses***	***FCS***	***ITG***	***Accouchement prématuré***	***Accouchement À terme***	***Mort-nés***
Ribeiro [244]	*121*	*4*	*19*	*2*	*96*	*0*
Bonnier [50]	*92*	*3*	*29*	*16*	*42*	*2*
Zemilikis [315]	*119*	*12*	*22*	*85*		*2*
Giacalone [113]	114	3	35	17	59	0
Dabrowiecki [74]	9	0	0	6	3	0
Notre série	**4**	**0**	**0**	**0**	**4**	**0**

Dans l'étude rétrospective de Van Calsteren et al. [302] 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 ± 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.

On recense dans la littérature que le pronostic fœtal est dominé par le risque de prématurité et l'augmentation de la morbidité néonatale avec un surcroît d'hospitalisations en réanimation néonatale. Aucune augmentation du risque malformatif ne semble exister pour des traitements instaurés à partir du deuxième trimestre de grossesse.

B) Maternel

Les CSAG sont considérés comme de plus mauvais pronostics que les cancers du sein non associés à la grossesse.

La grossesse est-elle vraiment un facteur de mauvais pronostic ?

Certaines publications semblent montrer une évolution défavorable pour les cancers diagnostiqués pendant la grossesse :

Par exemple, l'étude de Bonnier et al. [50] sur 154 patientes présentant l'association comparée à un groupe témoin de 308 patientes : des survies à 5 ans respectivement de 68 % en cas de grossesse et de 77 % chez les témoins ; et en cas de tumeur N+, une différence très en défaveur de la grossesse avec des taux de survie à 5 ans respectivement de 31 % et 63 %.

Pour les chiffres relevés par Giacalone et al.[115], vont dans le même sens, avec sur 178 cas, une probabilité de survie abaissée par rapport aux femmes non enceintes, aussi bien à 3 ans (57 % contre 74 %), qu'à 5 ans (43 % contre 64 %). La survie globale serait donc réduite de 10 à 15 %.

Aussi dans la cohorte norvégienne de Stensheim [288] rapportant 13 211 cancers du sein dont 105 CSAG chez des femmes de 16 à 49 ans, les taux de mortalité sont nettement plus élevés au sein de la population des CSAG : pour la mortalité spécifique, 44 % et 67 % de taux de décès durant la période étudiée (1967-2002) pour les femmes enceintes et en post-partum respectivement, contre 31 % pour celles ayant un cancer non associé à la grossesse.

D'autres, au contraire, démontrent l'absence d'effets :

Pour Gemignani [106] et Moore [211], le pronostic plus sombre est lié au jeune âge de ces patientes ; stade par stade, la grossesse ne modifie pas le pronostic de ces tumeurs.

L'étude de Peters [236] concerne 130 patientes ayant eu l'association cancer du sein et grossesse, comparées à une série de témoins ayant des cancers de stades comparables. La survie à 5 ans est identique qu'il y ait ou non une grossesse associée (34 % à 5 ans). Peters conclut que la grossesse ne semble pas modifier par elle-même le cours évolutif d'une tumeur concomitante du sein ; souvent de mauvais pronostic.

L'étude de Ribeiro et al. [244] concerne 121 patientes comparées à une série témoin : il n'y a pas de différence de survie entre les patientes et leurs témoins de même stade. Ribeiro et al. concluent également à l'absence d'influence péjorative de la grossesse sur le déroulement du cancer.

Dans l'étude de Beadle et al. [36] portant sur 652 patientes de moins de 35 ans atteintes de cancers du sein dont 104 CSAG, aucune différence significative n'est trouvée concernant la survie globale, le taux de récidive locale et métastatique à 10 ans.

Ces résultats pourraient être le fruit d'un biais de période ; différences de prise en charge sur les décennies étudiées ; retard de prise en charge chez les patientes allaitantes.

Ainsi, le mauvais pronostic des CSAG ne serait pas lié à la grossesse en elle-même, mais pourrait s'expliquer par [21, 53, 59] :

- le jeune âge des patientes, facteur de mauvais pronostic en soi ;
- le retard au diagnostic, avec un stade plus avancé ;
- l'augmentation de la fréquence et la gravité de l'envahissement ganglionnaire pendant la grossesse.

VIII. Grossesse après cancer du sein

La question de la grossesse après cancer du sein concerne un nombre croissant de femmes.

Deux points seront abordés :

- La fertilité après un cancer du sein traité.
- Le délai optimal entre cancer du sein et grossesse.

A) La fertilité après un cancer du sein traité

La fertilité est affectée par le traitement du cancer du sein [36, 105, 144, 283, 305] surtout chez la femme de plus de 30 ans chez qui la chimiothérapie peut diminuer les réserves ovariennes conduisant à une ménopause précoce. Ce risque doit être connu de la patiente.

L'effet de la chimiothérapie est très variable selon les drogues utilisées (**Tableau XIV**). La toxicité est en fonction de la durée d'exposition au traitement et des doses cumulatives.

Tableau XX : ***Classification des agents de chimiothérapie selon leur toxicité ovarienne [105].***

Gonadotoxicité élevée	***Gonadotoxicité modérée***	***Gonadotoxicité faible ou nulle***
Agents alkylants : - busulfan - chlorambucil - cyclophosphamide - méphalan - procarbazine	Adriamycine Cisplatine Doxorubicine Paclitaxel	5-fluorouracile Bléomycine Méthotrexate Vincristine

Une étude évalue les risques selon le type de chimiothérapie [306] : Les cyclophosphamides induisent de 18 à 61 % d'aménorrhée chez les femmes de moins de 40 ans, avec les anthracyclines 30 à 60 % des patientes de moins de 40 ans seront en aménorrhée.

Dans une étude randomisée, le remplacement du cyclosphamide (protocole FAC) par docétaxel (protocole TAC) augmente le risque d'aménorrhée de 10 % (62 % vs 52 %) [144, 185]. Actuellement, beaucoup de femmes jeunes ayant un cancer du sein vont recevoir des taxanes lors de leur chimiothérapie. L'association des taxanes aux anthracyclines améliore la survie sans récidive et la survie globale particulièrement chez les femmes ayant un

envahissement ganglionnaire [185]. L'utilisation des taxanes semble augmenter légèrement le risque d'aménorrhée chimio-induite.

Le protocole FEC, moins long et avec des doses totales d'alkylants plus faibles, est associé à des taux d'aménorrhée chimio-induite plus faibles variant de 8 à 13 % en dessous de 40 ans et de 57 à 71 % au-dessus de 40 ans [293].

Le Breast Cancer International Research Group (BCIRG) a rapporté 51,4 % d'aménorrhée dans le groupe TAC (docétaxel, doxorubicine, cyclophosphamide) contre 32,8 % dans le groupe FAC (5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide) [215]. Tham et al. [293] ont retrouvé que l'âge supérieur à 40 ans et l'association de taxanes à la doxorubicine et au cyclophosphamide augmentaient le taux d'aménorrhée.

Les patientes présentant une aménorrhée persistante auraient un meilleur taux de survie avec ou sans récidive [305, 306].

Concernant les nouvelles thérapeutiques ciblées, le trastuzumab ne semble pas délétère sur la fonction ovarienne [105, 187].

B) Le délai optimal entre cancer du sein et grossesse

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 de un an après la fin du traitement aboutirait à une survie après grossesse comparable à celle des femmes non enceintes [189, 275].

Pour les autres, le risque de récidive locale est maximal vers 4 ans pour les patientes N– , et autour de 2 ans pour celles qui sont N+ [130].

L'étude de Clark et al. [65], 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 %.

Un délai allant de 2 ans pour les cancers de bon pronostic [3], à 5 ans pour les cancers ayant nécessité un traitement plus important [77].

Les grossesses survenant après ces cancers ne présentent pas de risque particulier.

Ces grossesses doivent, de toute façon, être planifiées :

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

IX. Cancer du sein et son approche psychologique [74, 163, 251]

Se savoir atteint du cancer engendre chez les patients des réactions émotionnelles intenses.

Après le choc naturel qu'entraîne généralement l'annonce du diagnostic, différents types de défense contre l'angoisse de mort se mettent en place. On notera par exemple une négation de la maladie, une confiance excessive en la médecine et ses représentants, ou encore une hyperréactivité.

Puis rapidement, le traitement contre le cancer investit la vie du patient dont l'anxiété est inévitable. Parfois, cette situation difficile peut déclencher un état dépressif, de la révolte ou la réactivation d'une pathologie mentale préexistante.

Le cancer du sein : une atteinte à la féminité

Le sein féminin de par ses fonctions multiples, revêt plusieurs symboles : il participe à la définition de l'identité féminine, symbolise le rapport de l'enfant à la mère, et joue un rôle important dans la vie sexuelle de la femme, et donc les relations avec son conjoint.

La découverte d'un cancer du sein chez une jeune femme est un évènement particulièrement douloureux.

Les représentations du cancer varient beaucoup d'une patiente à l'autre, en fonction de leur histoire personnelle. Elles influencent en grande partie le type et l'intensité des réactions psychologiques inhérentes au fait d'être porteuse d'un cancer du sein. En particulier, l'existence d'un antécédent de cancer du sein chez la mère de la patiente est lourde de réactivations émotionnelles intenses.

Le cancer crée une blessure profonde, remet en cause l'évidence de sa survie à court et moyen terme.

Sa féminité est souvent très affectée par l'atteinte du sein, tant sur le plan psychologique que sur plan physique (mutilation de la chirurgie, conséquence de radiothérapie), pouvant aller parfois jusqu'au sentiment de dépersonnalisation.

La découverte d'un cancer du sein d'une femme pendant sa grossesse semble surréaliste.

La femme est plongée dans un paradoxe douloureux, entre l'élan de la vie qui se prolonge à travers la venue d'un nouvel enfant, et la menace de la mort.

Au moment où elle transmet la vie, sa propre vie est mise en danger.

Parvenu à son rôle physiologique ultime – satisfaire les besoins du nouveau-né – le sein est brutalement agressé et destitué de sa fonction maternelle.

La relation avec le nouveau-né, déjà malmenée par la maladie, ne peut pas bénéficier de ce rapport d'intimité que procure en général l'allaitement au sein.

La relation fusionnelle que vivent naturellement la mère et l'enfant pendant les premiers mois est parasitée par une menace ; le cancer.

Le repli instinctif que génère la maladie envahit l'espace psychique de la femme qui doit lutter pour sa propre survie et affecte la disponibilité que lui demande son nouveau rôle de mère. Ainsi, au lieu que la venue du nouvel enfant et les joies qui l'accompagnent investissent pleinement la vie de la jeune femme, elle doit les partager avec les impératifs que demande la lutte contre le cancer.

Ce dilemme est souvent source de culpabilité face à son rôle de mère qu'elle ne peut pas assumer comme elle le souhaiterait.

C'est pourquoi la continuité du bon déroulement de la vie familiale et en particularité de la prise en charge du ou des enfants semble être un élément primordial pour ces femmes qui vivent en parallèle une cassure interne ; le fait que la vie continue autour d'elles de façon aussi habituelle que possible constitue un appui psychologique, qui les aide à supporter ce qu'elles vivent à côté (les séances de traitement notamment).

Cela demande une bonne cohésion et une organisation familiale, qui n'est pas évidente dans tous les cas.

Les principales difficultés psychologiques vécues pendant le traitement sont liées aux conséquences physiques des effets du traitement : éloignement des enfants pendant les périodes d'hospitalisation, intégrité corporelle, douleurs, fatigue. Moralement, la femme est soutenue par son entourage et par l'équipe médicale qui s'associent à son combat.

Le rôle du conjoint

Les conjoints ne sont pas épargnés par la maladie de leur femme ; hormis la souffrance de voir celle qu'ils aiment et avec laquelle ils partagent leur vie, atteinte d'une maladie grave, ils sont souvent désarmés quant à l'attitude à adopter avec leur épouse.

L'incertitude de l'évolution de la maladie est souvent particulièrement difficile à gérer. Le vécu de chacun relatif à l'atteinte particulière du sein de leur amante dépend probablement de facteurs individuels variés influençant notamment le type de relation particulière qu'ils ont tissé avec leur femme, et la féminité en général.

Parfois, le cancer peut s'immiscer entre leur femme et eux, altérant ainsi l'intimité qu'ils connaissent ; la femme blessée par l'atteinte de son intégrité physique et en particulier de l'érotisme attribué au sein, se retranche des relations intimes conjugales, et parfois même remet en cause les bases de l'existence de son couple. Cette situation d'impuissance associée à l'altération des relations au sein du couple peut conduire le conjoint à fuir. À la détresse de la situation en cours s'ajoute alors celle de la séparation du couple.

Il parait donc important de veiller à maintenir un dialogue sincère dans ce couple malmené par la maladie ; car elle constitue pour la patiente un soutien psychologique majeur.

De plus, dans ce cas particulier, le mari, en tant que jeune père doit faire face à de multiples responsabilités et assumer au mieux les besoins impérieux de son bébé, et souvent aussi ceux des aînés.

Cette tâche souvent lourde est moins difficile quand l'organisation familiale a su faire appel à un tiers. C'est souvent les grands-parents des enfants qui remplissent ce rôle, permettant parfois le maintien d'une certaine harmonie dans le quotidien de la famille.

Le rôle du médecin

Le cancer du sein d'une patiente jeune est très souvent de pronostic sombre et soumis à des récidives fréquentes. La situation est d'autant terrible que cette femme est une jeune mère, et la perspective d'une issue fatale plonge chacun dans la détresse.

La détresse des patientes va être aggravée par la peur de la douleur, de nouvelles mutilations, de la reprise de traitements aux effets secondaires connus et redoutés ; l'angoisse de mort est plus présente.

La qualité de la relation médecin-patiente prend toute son importance dans ce moment de mise à l'épreuve. Cela est d'autant plus important que la relation avec l'équipe médicale va devenir un ultime recours au moment où la patiente et son entourage doutent d'eux-mêmes.

Le soutien psychologique nécessaire alors dans le contexte des soins palliatifs relève essentiellement de la sensibilité de chacun des intervenants qui essaieront d'entourer la patiente et sa famille de toute la chaleur de leur humanité.

X. Prévention – Dépistage

Tout d'abord, il ne faut pas confondre dépistage et diagnostic précoce ; ce dernier consiste à diagnostiquer un cancer le plus tôt possible à partir de l'apparition de signes cliniques, donc chez des sujets demandeurs de soins. Quant au dépistage, il s'adresse à des sujets se considérant en bonne santé, afin d'identifier le petit nombre de personnes devant subir des examens complémentaires.

Dans le domaine du cancer, et du cancer du sein en particulier, il n'existe actuellement pas de prévention primaire c'est-à-dire de mesures capables d'empêcher la survenue de la maladie, car plusieurs facteurs en cause ne sont pas modifiables ; par contre, il est possible grâce surtout à la mammographie, et secondairement à l'examen physique des seins et à l'auto-examen, de dépister le cancer du sein de façon plus au moins précoce (prévention secondaire).

Pour protéger les femmes enceintes du cancer mammaire, il serait souhaitable de leur offrir un examen systématique des seins lors des consultations prénatales en gardant à l'esprit la possibilité de survenue d'un cancer mammaire chez la femme jeune et enceinte ; d'autant plus si la patiente présente un ou plusieurs antécédents familiaux ou personnels de cancer.

On distingue 3 types :

1) Dépistage en masse

Il signifie le contrôle de toute une population féminine d'une nation, avec des moyens et un rythme définis.

Ce type de dépistage est difficile à réaliser dans notre pays, en raison des difficultés d'ordre humain, géographique, culturel et socio-économique, technique et financière.

2) Dépistage orienté

Il est précédé par une compagne d'information vis-à-vis de la population féminine, il s'agit de compagne de sensibilisation dans l'intérêt de dépistage par la pratique de l'autopalpation, ce type de dépistage est de plus en plus réalisé dans notre pays grâce à l'action l'Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer.

3) Dépistage par prescription individuelle

Il reste le meilleur moyen de dépistage, il faut que le médecin pense à l'examen clinique mammaire chez toute femme enceinte pendant les consultations prénatales, et de ne pas hésiter à réaliser une échographie mammaire au moindre doute et aller plus loin par la réalisation de la mammographie, cytoponction jusqu'aux biopsies-exérèses devant des images anormales, pour infirmer ou confirmer le diagnostic de cancer.

CONCLUSION

L’association cancer de sein et grossesse est une entité rare, mais dont la prévalence tend actuellement à augmenter : vu l’augmentation de la fréquence du cancer du sein dans la population générale et vu l’âge de plus en plus tardif à la première grossesse.

La gravité de cette association est essentiellement liée d’une part : au retard diagnostic, ce qui fait que les tumeurs sont découvertes à un stade plus avancé, et d’autre part : au jeune âge, ce qui expliquerait la fréquence plus élevée de l’envahissement ganglionnaire, et des formes métastatiques. Ceci confirme l’importance de l’examen clinique des seins ; lors des consultations de suivi de grossesse ; pour le dépistage, et au moindre doute une l’échographie mammaire, éventuellement associée à une mammographie avec blindage abdominale et surtout la réalisation de prélèvements biopsiques.

Sur le plan thérapeutique, le traitement doit être traité par des équipes multidisciplinaires permettant de prendre en charge au mieux les aspects carcinologiques, obstétricaux et psychologiques à cette association difficile.

Le traitement chirurgical garde les mêmes indications qu’en dehors de la grossesse. La patiente peut bénéficier d’un traitement chirurgical tout au long de la grossesse et d’une chimiothérapie adaptée au 2ème et 3ème trimestre. Les protocoles les plus utilisés sont de type FEC et FAC.

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.

L’interruption thérapeutique de grossesse ne doit plus être systématique, car elle n’améliore pas le pronostic. Elle doit être prise en fonction du désir du couple et des nécessités thérapeutiques.

Le pronostic reste défavorable, son amélioration dépend de nouveaux protocoles thérapeutiques, mais aussi de la précocité du diagnostic pour un traitement peu mutilant et approprié.

RÉSUME

Dix cas d'association de cancer du sein et grossesse ont été colligés au service de Gynécologie-Obstétrique I de Maternité du centre hospitalier Ibn Sina de Rabat, durant la période étendue de premier janvier 2005 au 30 juin 2011, soit une fréquence de 2,04 % des cancers mammaires.

L'âge moyen de nos patientes est de 30,6 ans ; 100 % des patientes sont des multipares.

Le diagnostic est souvent porté avec un retard moyen de 3,4 mois.

Trois patientes présentèrent un carcinome inflammatoire ; le stade T4 concerna cinq patientes et T2 concerna cinq patientes.

Le diagnostic de malignité a été établi par cytoponction dans 50 % des cas.

Le type histologique retrouvé est le carcinome canalaire infiltrant, dans tous les cas.

Sur le plan thérapeutique, trois patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur et six patientes ont bénéficié de l'intervention de Patey. La chimiothérapie était administrée chez neuf patientes. Le protocole de la chimiothérapie utilisé était de type FEC. La radiothérapie a été réalisée chez les dix patientes, elle était palliative dans un seul cas.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une métastase osseuse pour une patiente, et de lésions métastatiques hépatiques chez une autre. Pour les autres cas, il y a eu une bonne réponse initiale au traitement avec un recul moyen de 12 mois.

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

Ten cases of breast cancer associated with pregnancy have been collected in the gynecology and obstetrics I of Maternity of the university hospital Ibn Sina of Rabat, from January the first 2005 to June 30st, 2011. They represent a frequency of 2,04 % of mammary cancers.

The mean age of our patients is 30,6 years; 100 % of the patients are multiparous women.

The diagnosis is often worn with an average delay 3,4 months.

Tree presented an inflammatory carcinoma; the stage T4 concerned five patients and T2 five patients. Metastases were found for two patients.

The diagnosis of malignancy was established by FNA in 50% of cases.

The histological type was found on invasive ductal carcinoma, in all cases.

From the therapeutic, three patients received conservative treatment and six patients received the intervention Patey. Chemotherapy was administered in nine patients. The protocol of chemotherapy used was type FEC. Radiotherapy was performed in ten patients it was palliative in one case.

The evolution was marked by the appearance of bone metastasis in a patient, and liver metastatic lesions in another. In other cases, there was a good initial response to treatment with a median follow-up of 12 months.

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

في الفترة الممتدة ما بين 1 يناير 2005 و30 يونيو 2011، تم حصر عشر حالات سرطان ثدي مصاحبة للحمل لوحظت بمصلحة أمراض النساء والولادة I بالمستشفى الجامعي ابن سينا بنسبة تردد % 2,04 من سرطانات الثدي.

معدل سن المريضات هو 30,6 سنة، كلهم متكررات الولادة.

إن التشخيص غالبا ما يوضع مع معدل تأخر يصل إلى 3,4 شهرا.

النوع الالتهابي للورم وجد عند ثلاث مريضات، في حين أن مستوى تقدم المرض (T4) وجد عند خمس مريضات، والمستوى (T2) عند خمس مريضات.

تم تشخيص الطبيعة الخبيثة للورم بطريقة الرشف بالإبرة الرفيعة بالنسبة ل 50 % من الحالات.

النوع الورمي الذي وُجِد هو "السرطان الغلاكتوفوري الارتشاحي" بالنسبة لكل الحالات.

من الناحية العلاجية، تلقت ثلاثة مريضات العلاج المحافظ، في حين تم معالجة ستة مريضات على طريقة "Patey". أما العلاج الكيميائي فقد استفادت منه تسع مريضات، وكان البروتوكول الكيميائي المستخدم من نوع FEC. وتم إجراء العلاج الإشعاعي عند كل المريضات، كان مسكنا عند مريضة واحدة.

وقد تميز تطور المرض، بظهور انبثاث عظمي عند مريضة واحدة، وانبثاثات كبدية عند أخرى. أما باقي الحالات، فقد عرفت استجابة جيدة للعلاج الأولي مع متوسط متابعة 12شهرا.

وهنا تتجلى أهمية ممارسة الجس الذاتي والفحوصات النظامية للثدي عند جميع النساء الحوامل عند كل مراقبة طبية للحمل، بالإضافة إلى الفحص بالصدى مع دراسة عينة نسيجية عند أدنى شك.

RÉFÉRENCES

[1] Aebi S, Loibl S.
Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis.
Recent Results Cancer Res 2008; 178:45–55.

[2] Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al.
Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: Mammographic and sonographic findings.
J Ultrasound Med 2003; 22:491–7.

[3] Alain Thille, Karen Kinkel, Bruno Boyer.
Dans quel délai une femme traitée pour cancer du sein peut-elle envisager une grossesse et quel est l'impact sur le pronostic ?
Imagerie de la Femme 2007; 17:67-71.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al.
Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant.
J Clin Oncol 2003; 21:2179–86.

[8] Amant F, Brepoels L, Halaska MJ, Gziri MM, Calsteren KV.
Gynaecologic cancer complicating pregnancy: an overview.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2010; 24:61—79.

[9] Amant F, Van Calsteren K, Vergote I, Ottevanger N.
Gynecologic oncology in pregnancy.
Crit Rev Oncol Hematol 2008; 67:187—95.

[10] Amant Frederic, Deckers Sarah, Van Calsteren Kristel.
Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting.
Breast Cancer Res (2010) 12(1):R10.

[11] Amato D, Niblett JS.
Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk.
Med J Aust 1977; 1:383–4.

[12] 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.

[13] Andrea Molckovsky, Yolanda Madarnas.
Breast cancer in pregnancy: a literature review.
Breast Cancer Res Treat (2008) 108:333–338.

[14] 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.

[15] Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C.
Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery.
Fetal Diagn Ther 2005; 20:442-4.

[16] Antoine J.M, Uzan S, Merviel P, Berkane N. [150]
Cancers et grossesse.Cancer du sein au cours ou à proximité d'une grossesse.
Johne Libbey, Paris 2002: 22-23.

[17] Antoine M., Teilhac M.-F., Poulet B., Cros J.
De la cellule mammaire normale à la cellule cancéreuse
Médecine Nucléaire 34 (2010) 14–22.

[18] Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lalloo F.
Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutationcarriers.
Breast Cancer Res 2006; 8(6):R72.

[19] Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J.
Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:995-9.

[20] Applewhite R, Smith L, Divicenti F.
Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation.
Ann. Surg 1973; 39: 101-104

[21] Asgeirsson KS.
Pregnancy-associated breast cancer.
Acta Obstet Gynecol Scand. 2011; 90(2):158-66.

[22] Aviles A, Neri N, Nambo MJ.
Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy.
Ann Oncol 2006;17:286—8.

[23] Ayoubi J.M, Charazon T, Parent O, EL Ghaocin A, Monroczies X.
Problèmes posés par l'association cancer du sein et grossesse.
Rev Fr Gynécol Obstét 2000; 93, 5: 393-401.

[24] Azim HA Jr, Del Mastro L, Scarfone G, Peccatori FA.
Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more...
Breast. 2011 Feb;20(1):1-6. Epub 2010 Dec 15.

[25] Azim Jr HA, Peccatori FA.
Treatment of metastatic breast cancer during pregnancy: we need to talk!
Breast 2008; 17:426–8.

[26] 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.

[27] Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauz G, Petru E.
Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy.
Lancet Oncol 2007; 8:79–81.

[28] Baker J, Ali A, Groch MV.
Bone Scanning in pregnant patients with breast carcinoma.
Clin Nicl Med 1987; 12: 519.

[29] 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.

[30] Barnavon Y, Wallack MK.
Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast.
Surg Gynecol Obstet 1990; 171:347–52.

[31] Barnes DM, Newman LA.
Pregnancy-associated breast cancer: a literature review.
Surg Clin North Am 2007; 87:417–30.

[32] Barrat J, Marpean L.
Cancer du sein et grossesse.
Rev Fr Gynécol Obstét 1993; 17: 506-512.

[33] Barthelmes L, Davidson LA, Gaffney C, Gateley CA.
Pregnancy and breast cancer.
BMJ 2005; 330:1375–8.

[34] Barthelmes L, Gateley CA.
Tamoxifen and pregnancy.
Breast 2004; 13(6):446—51.

[35] Bazouk S.
Cancer du sein et grossesse.
Thèse Méd Rabat 2005; N°401.

[36] 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.

[37] Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, et al.
En-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73:734–44.

[38] Belot A, Grosclaude P, Bossart N, et al.
Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980–2005.
Rev Epidemiol Sante Publique 2008; 56:159–75.

[39] 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.

[40] 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.

[41] Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, et al.
Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study.
Am J Perinatol 2002; 19:311–6.

[42] 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

[43] 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.

[44] Berveiller P, Mir O, Sauvanet E, et al.
Ectopic pregnancy in a breast cancer patient receiving trastuzumab.
Reprod Toxicol 2008; 25:286–288.

[45] Berveiller P, Veyrie N, Rouzier R, Carbonne B, Mir O.
Anti-Cancer Agents for Breast Cancer Treatment During Pregnancy.
J Surg Oncol. 2011 Oct; 104(5):560.

[46] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL.
Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence.
Cancer 2004; 100(3):465–9.

[47] Bock K, Hadji P, Ramaswamy A, Schmidt S, Duda VF.
Rationale for a diagnostic chain in gestational breast tumor diagnosis.
Arch Gynecol Obstet 2006; 273:337–45.

[48] Boisserie-Lacroix. M, Dos Santos. E, Belléannée.G et al.
La femme enceinte; Difficultés diagnostiques.
J. Le Sein, 2004, t. 14, n° 2, pp. 145-152.

[49] Bonneterre J, Roche H, Kerbrat P, et al.
Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial.
J Clin Oncol 2005; 23:2686-93.

[50] Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM et al.
Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: A case-controlstudy.
Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group.
Int. J. Cancer 1997; 72: 720–7.

[51] Botelho F, Clark DA.
How might pregnancy immunize against breast cancer?
Am J Reprod Immunol 1998; 39(4):279–83.

[52] Bottles K, Taylor R.
Diagnosis of breast masses in pregant and lactating women by aspiration cytology.
Obstet Gynecol 66 (1985), pp. 77–78.

[53] 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.

[54] Bourgeot P., Robert Y.
First trimester ultrasonography
Radiologie 1 (2004) 68–97.

[55] 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.

[56] Brent RL.
The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray,nmicrowaves, and Ultrasound.
Clin Obstet Gynecol 1983; 26:484-510.

[57] Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C.
Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application?
J Clin Oncol 2005; 23(29):7350–60.

[58] Briggs GC, Freeman RK, Yaffee SM.
A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation.
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.

[59] Buré LA, Azoulay L, Benjamin A, Abenhaim HA.
Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstetrical care provider.
J Obstet Gynaecol Can. 2011; 33(4):330-7.

[60] Byrd BJ, Bayer D, Robertson J.
Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation.
Ann Surg. 1962; 155:940-947.

[61] Campone M, Fumoleau P, Bourbouloux E, Kerbrat P, Roche H.
Taxanes in adjuvant breast cancer setting: which standard in Europe?
Crit Rev Oncol Hematol 2005; 55:167-75.

[62] Cardonick E, Iacobucci A.
Use of chemotherapy during human pregnancy.
Lancet Oncol 2004; 5:283-91.

[63] Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al.
American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects.
J Clin Oncol 2007; 25:3991–4008.

[64] Chackmuth EM, Harlow CL.
Milk fistula: a complication after core breast biopsy.
AJR 1993; 161: 961-962.

[65] Clark RM, Chua T.
Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge.
Clin Oncol (R Coll Radiol) 1989; 1:11-8.

[66] Clark RM, Reid J.
Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978; 4:693-8.

[67] Clark S.
Prophylactic tamoxifen.
Lancet 1993; 342:168.

[68] Clevenger CV.
Role of prolactin/prolactin receptor signaling in human breast cancer.
Breast Dis 2003; 18:75–86.

[69] Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE.
Melatonin-estrogen interactions in breast cancer.
J Pineal Res 2005; 38(4):217–22.

[70] Collins J, Liao S, Wile A.
Surgical management of breast masses in pregnant women.
J Reprod Med. 1995; 40:785-788.

[71] Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP.
Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis.
J Mammary Gland Biol Neoplasia 2003; 8(2):205–14.

[72] Cordoliani YS, Foehrenbach H.
Grossesse et exposition médicale.
Feuillets de Radiol 2003; 43:154–9.

[73] 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.

[74] Dabrowiecki V, Vanlemmens L.
Breast cancer and pregnancy: Treatment and role of the midwife in diagnosis
The Journal of Midwife (2010) 9, 264—278.

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

[76] De Santis M, Lucchese A, De Carolis S, Ferrazani S, Caruso A.
Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel.
Eur J Cancer Care (Engl) 2000; 9:235–7.

[77] Debree Eelco, Makrigiannakis A., Askoxylakis J., Melissas J.
Pregnancy after breast Cancer. A Comprehensive Review
Journal of Surgical Oncology 2010; 101:534–542.

[78] Deemarsky LJ, Neishtadt EL.
Breast cancer and pregnancy.
Breast 1981; 7:17-21.

[79] 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.

[80] Dequanter D, Hertens D, Veys I, Nogaret JM.
Breast cancer and pregnancy: Review of the literature.
Gynecol Obstet Fertil 2001; 29(1):9–14.

[81] 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(1):33-42.

[82] 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.

[83] Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D.
Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer.
Clin Breast Cancer 2002; 3(1):65–72.

[84] Duncan P, Pope W, Cohen M, Greer N.
Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy.
Anesthesiology. 1986; 64:790-794.

[85] Dunn Jr JS, Anderson CD, Brost BC.
Breast carcinoma metastatic to the placenta.
Obstet Gynecol 1999; 94:846.

[86] Eedarapall P., Jain S.
Breast cancer in pregnancy
Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2006; 26(1): 1-4.

[87] Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G.
The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. BJOG 2004; 111:940–3.

[88] Elefant E, Bavoux F.
Risque embryonnaire, foetal et néonatal des anti-cancéreux pendant la grossesse.
Cancer et grossesse 2002. Ed John Libbey: 1-19.

[89] 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.

[90] Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, Mcguire WL.
Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients.
Cancer 1993; 71(8):2499-506.

[91] Elliott RL, Jiang XP, Phillips JT, Barnett BG, Head JF.
Human leukocyte antigen G expression in breast cancer: role in immunosuppression.
Cancer Biother Radiopharm. 2011; 26(2):153-7.

[92] Emmanuel Barranger, Emmanuelle Mathieu, Serge Uzan, Emile Daraï.
Cancer du sein et grossesse.
Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction, V 6, N 3, 160-4, 2004.

[93] Engan T, Krane J, Kvinnsland S.
Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy measurements of methylene and methyl line widths in plasma: significant variations with extent of breast cancer, duration of pregnancy and aging. NMR Biomed 1991; 4:142–9.

[94] 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.

[95] Espie M, Cuvier C.
Traitement du cancer du sein pendant la grossesse.
Contracept Fertil Sex 1996; 24, 11: 805-810.

[96] Fajdić J, Gotovac N, Hrgović Z, Fassbender WJ.
Diagnosis and therapy of gestational breast cancer: a review.
Adv Med Sci. 2008; 53(2):167-71.

[97] Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, Adam K, Thompson RA.
Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy.
Clin Breast Cancer 2005; 6:354–6.

[98] Fanchin R, Gallot V, Rouas-Freiss N, Frydman R, Carosella ED.
Implication of HLA-G in human embryo implantation.
Hum Immunol 2007; 68:259-63.

[99] Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M.
Pregnancy and radiation.
Cancer Treat Rev 2001; 27:1-7.

[100] Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C.
Breastfeeding and breast cancer.
Gynecol Obstet Fertil 2005; 33(10):739–44.

[101] Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al.
Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature.
Anticancer Res 2003; 23:5225–9.

[102] Gallenberg M and Loprinzi C.
Breast cancer and pregnancy.
Semin Oncol 16 (1989), pp. 369–376.

[103] 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.

[104] Garratt AN, Ozcelik C, Birchmeier C.
ErbB2 pathways in heart and neural diseases.
Trends Cardiovasc Med 2003; 13:80–6.

[105] 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.

[106] Gemignani ML, Petreck JA.
Breast cancer during pregnancy. Diagnostic and therapeutic dilemmas.
Adv Surg 2000; 34: 273-86.

[107] 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.

[108] 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.

[109] Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al.
Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(1):78–83.

[110] Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G.
Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer.
Ann Oncol 2004; 15:1348-51.

[111] 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.

[112] Germann N, Goffinet F, Goldwasser F.
Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients.
Ann Oncol 2004; 15: 146-50.

[113] GiacalonE PL, Laffargue F, Benos P.
Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey.
Cancer 1999; 86: 2266–2272.

[114] Giacalone PL, Laffargue F.
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.

[115] 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.

[116] Gorins A.
Les concentrations préopératoires de CA15-3 président le devenir des patientes atteintes du cancer du sein.
Act Reprod Hum 1999; VII, 2: 25-27.

[117] Greenberg ER, Vessey MP, McPherson K, Doll R, Yeates D.
Body size and survival in premenopausal breast cancer.
Br J Cancer 1985; 51(5): 691–7.

[118] Greer BE, Goff BA, Koh W.
Cancer in the pregnant patient.
In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors.
Principles and practice of gynecologic oncology.
New York: Lippincott Raven; 1997.

[119] Grubbs CJ, Peckham JC, Cato KD.
Mammary carcinogenesis in rats in relation to age at time of N-nitroso-N methylurea administration.
J Natl Cancer Inst 1983; 70(1):209–12.

[120] Guidroz JA, Scott-Conner CE, Weigel RJ.
Management of pregnant women with breast cancer.
J Surg Oncol. 2011; 103(4):337-40.

[121] Gwyn K, Theriault R.
Breast cancer during pregnancy.
Oncology (Huntingt). 2001; 15:39-46.

[122] Gynaecologists RCOOA.
Breast cancer and pregnancy.
Guideline no 122004.

[123] Haagensen CD.
Cancer of the breast in pregnancy and during lactation.
Am J Obstet Gynecol 1967; 98:141–9.

[124] Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al.
Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero.
Cancer 2006; 107:1219–26.

[125] Halaska Michael J., George Pentheroudakis, Pavel Strnad, et al.
Presentation, 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.

[126] Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK.
Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer.
BMC Cancer 2004; 4:82.

[127] 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.

[128] Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W.
Breast cancer (1).
N Engl J Med 1992; 327(5):319–28.

[129] Helewa 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).

[130] Hery M.
Facteurs pronostiques des cancers du sein sans envahissement ganglionnairepN0. Histoire naturelle des cancers du sein N–. Évolution des facteurs pronostiques en fonction du temps. Oncologie 2000 ; 2 : 255-60.

[131] Holleb AI, Farrow JH.
Breast cancer and pregnancy: a report of 283patients.
Acta Unio Int Contra Cancrum 1964; 20:1480–2.

[132] Howard BA, Gusterson BA.
Human breast development.
J Mammary Gland Biol Neoplasia 2000; 5:119-37.

[133] Hsieh C, Wuu J, Trichopoulos D, Adami HO, Ekbom A.
Gender of offspring and maternal breast cancer risk.
Int J Cancer 1999; 81(3):335–8.

[134] Http://www.cancer.org/Healthy/FindCancerEarly/WomensHealth/Non-CancerousBreastConditions/non-cancerous-breast-conditions-normal-breast-tissue. Site consulté en 21/12/2011.

[135] Illidge TM, Hussey M, Godden CW.
Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate.
Clin Oncol (R Coll Radiol) 1996; 8:257–8.

[136] Ing R, Petrakis NL, Ho JH.
Unilateral breast-feeding and breast cancer.
Lancet 1977; 2(8029):124–7.

[137] Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al.
Clinicopathologic 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.

[138] Ismail PM, Amato P, Soyal SM, DeMayo FJ, Conneely OM, O'Malley BW.
Progesterone involvement in breast development and tumorigenesis-as revealed by progesterone receptor "knockout" and "knockin" mouse models.
Steroids 2003; 68(10–13):779–87.

[139] 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.

[140] 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.

[141] Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C.
Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.
J Natl Cancer Inst 2004; 96(14):1094–8.

[142] Jocelyne Chopier A, Roman Rouzier B.
Breast cancer diagnosed during pregnancy: Particularities
Imagerie de la Femme (2009) 19, 240—246.

[143] Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H.
Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers.
Lancet 1998; 352:1359-60.

[144] Juan de la Haba-Rodriguez, Milagros Calderay.
Impact of breast cancer treatment on fertility.
Breast Cancer Res Treat (2010) 123:59–63.

[145] Junda C. Woo, Taechin Yu, Thelma C. Hurd.
Breast Cancer in Pregnancy: a Literature Review.
Arch Surg. 2003; 138:91-98.

[146] Kahlert S, Bauerfeind I, Strauss A, Untch M.
Breast cancer treatment during pregnancy–experiences in the department of OB/GYN Grosshadern-Munich and review of international data.
Zentralbl Gynakol 2004; 126(3):159–66.

[147] Kal HB, Struikmans H.
Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction.
Lancet Oncol 2005; 6:328-33.

[148] Kanal E, Gillen J, Evans JA, Savitz DA, Shellock FG.
Survey of reproductive health among female MR workers.
Radiology 1993; 187:395–9.

[149] Keleher A, Wendt R, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM.
The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid.
Breast J 2004; 10:492-5.

[150] Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al.
Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy.
J Am Coll Surg 2002; 194:54-64.

[151] Kelsey JL, Gammon MD, John EM.
Reproductive factors and breast cancer.
Epidemiol Rev 1993; 15(1):36–47.

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

[153] 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.

[154] Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL et al.
Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping.
Breast J 2008; 14:250-4.

[155] King RM, Welch JS, Martin JK, Coulam CB.
Carcinoma of the breast associated with pregnancy.
Surg Gynecol Obstet. 1985; 160(3):228-32.

[156] Kinzler KW, Vogelstein B.
Landscaping the cancer terrain.
Science 1998; 280(5366):1036–7.

[157] Kojouharova T, Arnould N, Favreau J-J, Gharbi M, Gairard B, Mathelin C.
Grossesse après cancer infiltrant du sein : expérience du CHRU de Strasbourg et revue de littérature
Gynecologie Obstetrique Fertilite 36 (2008) 757–766.

[158] Kroman N, Mouridsen HT.
Prognostic influence of pregnancy before, around, and after diagnosis of breast cancer.
Breast 2003; 12(6):516–21.

[159] Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, Mouridsen HT, Westergaard T.
Age at first childbirth and the prognosis of primarybreast cancer.
Br J Cancer 1998; 78(11):1529–33.

[160] Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL.
Conservative surgery andchemotherapy for breast carcinoma during pregnancy.
Surgery 2002; 131:108–10.

[161] Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekbom 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.

[162] 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.

[163] Lambrichs PL.
Psychisme et cancer.
A. Lehmann; 2005. P.160-74.

[164] 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.

[165] 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

[166] Ledee-Bataille N, Olivennes F, Kadoch J, Dubanchet S, et al.
Detectable levels of interleukin-18 in uterine luminal secretions at oocyte retrieval predict failure of the embryo transfer.
Hum Reprod 2004; 19:1968-73.

[167] 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.

[168] 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.

[169] 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.

[170] Lesieur B, Vercambre M, Dubernard G, Khosrotehrani K, Uzan S, Rouzier R.
Risk of breast cancer related to pregnancy.
J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2008; 37(1):77-81.

[171] 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.

[172] Leveque J, Giono A, Poulain P, et al.
Breast cancer associated with pregnancy. Nine case reports.
Review of the literature and current update.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1992; 21:616-24.

[173] Levine D, Barnes PD, Edelman RR.
Obstetric MR Imaging.
Radiology 1999; 211:609–17.

[174] Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA.
Imaging of pregnancy-associated breast cancer.
Radiology 1994; 191:245—8.

[175] Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM.
Breast cancer diagnosis during pregnacy.
Womens Health 2009; 5:243—9.

[176] Litton JK, Theriault RL.
Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment.
Oncologist. 2010; 15(12):1238-47.

[177] 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.

[178] Lunghi L, Ferretti M, Medici S, Biondi C, Vesce F.
Control of human trophoblast function.
Rep Biol Endocrinol 2007; 5:6.

[179] Lydon-Rochelle M, Holt VL, Martin DP, Easterling TR.
Association between method of delivery and maternal rehospitalization.
JAMA 2000; 283:2411–6.

[180] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al.
American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer.
J Clin Oncol 2005; 23:7703-20.

[181] Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF.
Pregnancy and breast cancer: when they collide.
J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2009 Jun; 14(2):87-98.

[182] MacMahon B, Cole P, Lin TM, et al.
Age at first birth and breast cancer risk.
Bull World Health Organ (1970) 43:209–221.

[183] 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.

[184] Marsden J.
The menopause, hormone replacement therapy and breast cancer.
Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 83 (2003) 123–132.

[185] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al.
Adjuvant docetaxel for nodepositive breast cancer.
N Engl J Med 2005; 352:2302–13.

[186] Mathelin C, Annane K, Treisser A, et al.
Pregnancy and postpartum breast cancer: a prospective study.
Anticancer Res 2008; 28:2447–52.

[187] Mathelin C, Brettes JP, Diemusch P.
Premature ovarian failure after chemotherapy for breast cancer.
Bull Cancer 2008; 95:403-12.

[188] Mathelin C, Youssef C, Brettes JP, Rio MC.
Paradoxical interactions between pregnancy and breast cancer.
Gynecol Obstet Fertil. 2007 May; 35(5):449-56.

[189] Mathieu E et Coll.
Cancer du sein et grossesse : revue de la littérature.
J Gynécol Obstét Biol Reprod 2002; 31, 3: 233-242.

[190] 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.

[191] Mazze R, Kallen B.
Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases.
Am J Obstet Gynecol. 1989; 161: 1178-1185.

[192] 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.

[193] McNeilly AS, Tay CC, Glasier A.
Physiological mechanisms underlying lactational amenorrhea.
Ann N Y Acad Sci 1994; 709:145–55.

[194] Meden H, Marx D, Rath W, Tsikuras P, Kuhn W, Schauer A.
Breast carcinoma in pregnancy. Clinical, histological and immunohistichemical findings.
Zentralbl Chir 1992; 117:216-19.

[195] Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, Ulich TR, Del Castillo J, Andresen J.
Granulocyte colony-stimulating factor crosses the placenta and stimulates fetal rat granulopoiesis.
Blood 1993; 81:916–22.

[196] Meeske K, Press M, Patel A, Bernstein L.
Impact of reproductive factors and lactation on breast carcinoma in situ risk.
Int J Cancer 2004; 110(1):102–9.

[197] Merkel DE.
Pregnancy and breast cancer.
Semin Surg Oncol 1996; 12(5):370-5.

[198] Middleton L, Amin M, Gwyn K, et al.
Breast carcinoma in pregnant women.
Cancer 2003; 98: 1055-60.

[199] Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A.
Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features.
Cancer 2003; 98:1055–60.

[200] Mielke S, Meden H, Kuhn W.
Expression of the c-erbB-2-encoded oncoprotein p185 (HER-2/neu) in pregnancy as a model for oncogene-induced carcinogenesis.
Med Hypotheses 1998; 50:359–62.

[201] Mignot L.
Grossesse et cancer du sein.
Espié M et Gorins A. Le sein. Eska Ed, Paris, 1995: 528-33.

[202] MignotL.
Cancer du sein et grossesse: le point de vue du sénologue.
Bull Cancer 2002; 89:772-8.

[203] Minsker DH, Manson JM, Peter CP.
Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat.
Toxicol Appl Pharmacol 1993; 121:217–23.

[204] Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al.
Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review.
Ann Oncol 2010; 21:425-6.

[205] Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, et al.
Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy.
Ann Oncol 2008; 19:607–13.

[206] 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.

[207] Miriam S. Lenhard A, Ingo Bauerfeind A, Michael Untch B.
Breast cancer and pregnancy: Challenges of chemotherapy
Critical Reviews in Oncology/Hematology 67 (2008) 196–203.

[208] Mitre BK, Kanbour AI, Mauser N.
Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation.
Acta Cytol 1997; 41:1121-30.

[209] Molckovsky A, Madarnas Y.
Breast cancer in pregnancy: a literature review.
Breast Cancer Res Treat. 2008 Apr; 108(3):333–8.

[210] Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH, Levine EA.
Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience.
Ann Surg Oncol 2007; 14:218-21.

[211] Moore HC, Foster RS.
Breast cancer and pregnancy.
Semin Oncol 2000; 27:646-53.

[212] Mounzil C, Nejjar H, Guelzim K, Chraibi C, Dehayni M, El fehri S, Alaoui M-T.
Cancers du sein et grossesse à propos de 12 cas.
Médecine du Maghreb 2001 n°88.

[213] Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, Mendola P, Kostyniak P.
Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7(3):181–8.

[214] Musielak-Zanetti C, Flipo R-M, Cotton A.
Quelle imagerie au cours de la grossesse?
Revue du Rhumatisme 72 (2005) 750–754

[215] Nabholtz J, Pienkowski T, Mackey J.
Phase III trial comparing TACwith FAC in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: interim analysis of theBCIRG001 study.
Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:36a.

[216] Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, Dousias V et al.
Breast cancer during pregnancy: a mini-review.
Eur J Surg Oncol 2008; 34(8):837—43.

[217] Nechuta Sarah, Nigel Paneth, Ellen M. Velie.
Pregnancy characteristics and maternal breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature.
Cancer Causes Control (2010) 21:967–989.

[218] Negro A, Brar BK, Lee KF.
Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function.
Recent Prog Horm Res 2004; 59:1–12.

[219] Nettelon J.
Breast Cancer duruing Pregnancy.
Obstet. Gynecol., 1996, 87 (3).

[220] Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, Shaefffer J, El-Mahdi A.
Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay.
Obstet Gynecol 1996; 87:414–8.

[221] Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER.
Pregnancy termination in relation to risk of breast cancer.
JAMA 1996; 275(4):283–7.

[222] Ni Mhuireachtaigh R, O'Gorman DA.
Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery.
J Clin Anesth 2006; 18(1):60—6.

[223] Nicklas AH, Baker ME.
Imaging strategies in the pregnant cancer patient.
Semin Oncol 2000; 27:623–32.

[224] 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.

[225] Novotny D, Maygarden S, Shermer R, FrableW.
Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy.
Acta Cytol. 1991; 35:676-686.

[226] Nugent P, O'Connel TX.
Breast cancer and pregnancy.
Arch Surg 1985; 120: 1221-1224.

[227] 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.
Américan journal of perinatology /vol24, number 4-2007.

[228] Ozer H, Armitage Jo, Bennett Cl, et al.
American Society of Clinical Oncology, 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical OncologyGrowth Factors Expert Panel.
J Clin Oncol 2000; 18: 3558–85.

[229] Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Divgi CR.
Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients.
J Nucl Med 2006; 47:1202-8.

[230] Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, FarrarW, Shapiro CL.
Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy.
J Clin Oncol 2008; 26:1567–9.

[231] Pavlidis N, Pentheroudakis G.
The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management.
Cancer Treat Rev 2005; 31:439-47.

[232] Pavlidis N.
Cancer and pregnancy: what should we know about the management with systemic treatment of pregnant women with cancer?
Eur J Cancer. 2011 Sep; 47 Suppl 3:S348-52.

[233] Pavlidis NA.
Coexistence of pregnancy and malignancy.
Oncologist 2002; 7:279–87.

[234] Pereg D, Koren G, Lishner M.
Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions.
Cancer Treat Rev 2008; 34:302–312.

[235] Peters M.V.
Carcinoma of the breast associated with pregnancy.
Radiol 1962; 78: 58-67.

[236] Peters MV.
The effect of pregnancy in breast cancer. Prognostic factors in breast cancer.
Éd. Forrest and Kunkler, London, 1968; 65-80.

[237] Petrek JA, Dukoff R and Rogatko A.
Prognostics of pregnancy associated breast cancer.
Cancer 1991; 67: 869-872.

[238] Polyak K.
Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin.
Cancer Cell 2006; 9(3):151–3.

[239] Pruthi S, Haakenson C, Brost BC, Bryant K, et al.
Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer-implications for use in pregnancy.
Am J Surg. 2011; 201(1):70-5.

[240] Psyrri A, Burtness B.
Pregnancy-associated breast cancer.
Cancer J 2005; 11:83–95.

[241] Puckridge PJ, Saunders CM, Ivest AD, Semmens JB.
Breast cancer and pregnancy: a diagnostic and management dilemma.
ANZ J Surg. 2003 Jul; 73(7):500-3.

[242] Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L.
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.

[243] Reed W, Sandstad B, Holm R, Nesland JM.
The pronostic impact of hormone receptors and c-erB-2 in pregnancy-associated breast cancer and their correlation with BRCA1 and cell cycles modulators.
Int J Surg Pathol 2003; 11: 65-74.

[244] Ribeiro G, Jones DA, Jones M.
Carcinoma of the breast associated with pregnancy.
Br J Surg. 1986 Aug; 73(8):607-9.

[245] Riedinger JM.
Intérêt des marqueurs tumoraux: quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ?
Médecine Nucléaire 34 (2010) 44–51

[246] Ring A.
Breast cancer and pregnancy.
The Breast (2007), doi: 10.1016/j.

[247] Ring AE, Smith IE, Ellis PA.
Breast cancer and pregnancy.
Ann Oncol 2005; 16:1855–60.

[248] 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.

[249] Robinson AA, Watson WJ, Leslie KK.
Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy.
Lancet Oncol 2007; 8:738–43.

[250] Rodriguez AO, Chew H, Cress R, Xing G, McElvy S, Danielsen B, Smith L.
Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer.
Obstet Gynecol 2008; 112:71–78.

[251] Rosanna Z-D, Sibil T, Olav L, Wolfgang H, et al.
Psychological management of pregnancy-related breast cancer.
The Breast (2006) 15(S2) S53–S59.

[252] Rosemond G, Maier W.
The complication of pregnancy on breast cancer? Breast cancer management.
Early and late London: Heineman 1971: 227-35.

[253] 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.

[254] Rouzier R, Werkoff G, Uzan C,et al.
Pregnancy-associated breast cancer is as chemosensitive as non-pregnancy-associated breast cancer in the neoadjuvant setting.
Ann Oncol. 2011 Jul; 22(7):1582-7.

[255] Ruo Redda MG, Verna R, Guarneri A, Sannazzari GL.
Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment.
Cancer Treat Rev 2002; 28:5–10.

[256] 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.

[257] 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.

[258] 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.

[259] 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.

[260] Russo J, Russo I.
The Breast as a developping organ. Molecular Basis of Breast Cancer.
Prevention and treatment.
Heidelberg, Germany: Springer; 2004.

[261] Russo J, Russo IH.
Differentiation and breast cancer.
Medicina (B Aires) 1997; 57(Suppl 2):81–91.

[262] Russo J, Tay LK, Russo IH.
Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis.
Breast Cancer Res Treat 1982; 2(1):5–73.

[263] Russo J, Balogh G-A, Chen J, Fernandez S-V, 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: 151-172.

[264] Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, Las Heras P.
Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation.
Radiographics 2007; 27: 101—24.

[265] Saber A, Dardik H, Ibrahim IM, Wolodiger F.
The milk rejection sign: a natural tumor marker.
Am Surg 1996; 62:998–9.

[266] Samuels TH, Liu FF, Yaffe M, Haider M.
Gestational breast cancer.
Can Assoc Radiol J 1998; 49:172-80.

[267] Sanchez Martinez, Amparo Ruiz Simon.
Breast cancer during pregnancy.
Breast Cancer Res Treat (2010) 123:55–58.

[268] Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Mediavilla D, Martinez-Campa C, Gonzalez A.
Melatonin-estrogen interactions in breast cancer.
J Pineal Res 2005; 38(4):217–22.

[269] Saunders CM, Baum M.
Breast cancer and pregnancy: a review.
J R Soc Med 1993; 86:162-5.

[270] Schedin P.
Pregnancy-associated breast cancer and metastasis.
Nat Rev Cancer. 2006 Apr; 6(4):281-91.

[271] Schmiedl U, Maravilla KR, Gerlach R, Dowling CA.
Excretion of Gadopentetate Dimeglumine in human breast milk.
AJR 1990; 154: 1305–6.

[272] Schouten LJ, Hupperets PS, Jager JJ, Volovics L, Wils JA, Verbeek AL.
Prognostic significance of etiological risk factors in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1997; 43(3):217–23.

[273] Scott LL, Ramin SM, Richey M, Hanson J.
Erythropoietin use in pregnancy: two cases and a review of the literature.
Am J Perinatol 1995; 12:22–4.

[274] Sekar R, Stone PR.
Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy.
Obstet Gynecol 2007; 110:507–10.

[275] Serin D, Escoute M.
Cancer du sein et grossesse.
In: Cancer du Sein: Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie. 13-20 janvier 2001, Namer M, Springer Editor.

[276] Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS.
Conversion to core-biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results?
J Clin Pathol 2001; 54:762–5.

[277] Shellock FG, Kanal E.
Policies, guidelines and recommendations for MR imaging safety and patient management.
J Magn Reson Imaging 1991; 1:97–101.

[278] Shieh MP, Mehta RS.
Oligohydramnios associated with administration of weekly paclitaxel for triple-negative breast cancer during pregnancy.
Ann Oncol. 2011 Sep; 22(9):2151-2.

[279] Shousha S.
Breast carcinoma presenting during or shortly after pregnancy and lactation.
Arch Pathol Lab Med 2000; 124:1053-60.

[280] Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D, Koren G.
pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy: Case report and updated literature review.
Reprod Toxicol 2007; 23:611–3.

[281] Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R.
Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry.
Am J Obstet Gynecol 2003; 189:1128–35.

[282] Smythe AR, Underwood PB, Kreutner A.
Metastatic placental tumors: report of three cases.
Am J Obstet Gynecol 1976; 125:1149–51.

[283] Sonmezer M, Oktay K.
Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy.
Oncologist 2006; 11:422–34.

[284] 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.

[285] Sorosky JI, Scott-Conner CE.
Breast disease complicating pregnancy.
Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:353-63.

[286] Souadka A, Zouhal A, Souadka F, Jalil N, Benjelloun S, et al.
Cancerdu sein et grossesse.
Revue française de gynécologie obstétrique 1994; 89 Suppl 2: 67 72.

[287] Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ.
Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy.
Ann Surg Oncol 2009; 16:1143-7.

[288] Stensheim H, Moller B, Van Dijk T, Fosse 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.

[289] Sukumvanich P.
Review of current treatment options for pregnancy-associated breast cancer.
Clin Obstet Gynecol. 2011; 54(1):164-72.

[290] Swinford AE, Adler DD, Garver KA.
Mammographic appearance of the breasts during pregnancy and lactation: false assumptions.
Acad Radiol 1998; 5:467-72.

[291] Tartakover-Matalon S., Mizrahi A., Epstein G., Shneifi A., Drucker L. et al.
Breast cancer characteristics are modified by first trimester human placenta: in vitro co-culture study.
Human Reproduction 2010, Vol.25, No.10 pp. 2441–2454.

[292] Taskin O, Gokdeniz R, Atmaca R, Burak F.
Normal pregnancy outcome after inadvertent exposure to long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist in early pregnancy.
Hum Reprod 1999; 14:1368–71.

[293] ThamY-L, Sexton K,Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R.
The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane.
Am J Clin Oncol 2007; 30:126-32.

[294] Theriault R, Hahn K.
Management of breast cancer in pregnancy.
Curr Oncol Rep 2007; 9(1):17–21.

[295] Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM.
A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer.
Am J Surg 2005; 189:236–9.

[296] Tiboni Gm, Marotta F, Rossi C, Giampietro F.
Effects of the aromatase inhibitor letrozole on in utero development in rats.
Hum Reprod 2008; 23(8):1719—23.

[297] Tiboni GM. [238]
Aromatase inhibitors and teratogenesis.
Fertil Steril 2004; 81:1158–9.

[298] Tworoger SS, Hankinson SE.
Prolactin and breast cancer risk.
Cancer Lett; 2006.

[299] Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C.
Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection.
J Midwifery Womens Health. 2009 Sep-Oct; 54(5):357-63.

[300] Uren RF, Howman-Giles R, Chung DK, Morton RL, Thompson JF.
The reproducibility in routine clinical practice of sentinel lymph node identification by preoperative lymphoscintigraphy.
Ann Surg Oncol 2007; 14:899–905.

[301] 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.

[302] Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM et al.
Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes.
J Clin Oncol 2010; 28:683-9.

[303] Van der Giessen PH.
Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays.
Radiother Oncol 1997; 42:257-64.

[304] Vinatier D, Collinet P.
Cancer du sein découvert pendant la grossesse.
les nouvelles pratiques. 8–10 novembre; 2006. p. 26–7.

[305] Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D.
Breast cancer during pregnancy.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 147(1):9-14.

[306] Walshe JM, Denduluri N, Swain SM.
Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer.
J Clin Oncol 2006; 24:5769–79.

[307] Waterston AM, Graham J.
Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy.
J Clin Oncol 2006; 24:321–2.

[308] Watson WJ.
Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios.
Obstet Gynecol 2005; 105:642–3.

[309] Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK.
The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation.
Eur. Radiol 2005; 15(6):1234–1240.

[310] Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al.
Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph nodenegative breast cancer.
J Natl Cancer Inst 2002; 94:1143–50.

[311] White TT.
Carcinoma of the breast and pregnancy; analysis of 920 cases collected from the literature and 22 new cases.
Ann Surg 1954; 139:9-18.

[312] Wilson S, Amsler K, Hyink D, et al.
Inhibition of HER-2/(neu/ErbB2) restores normal function and structure to polycystic kidney disease (PKD) epithelia.
Biochim Biophys Acta2006; 1762:647–55.

[313] Woo JC, Yu T, Hurd TC.
Breast cancer in pregnancy: a literature review.
Arch Surg 2003; 138:91–8 [discussion 99].

[314] Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Witman GJ, Theriault R.
Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy.
Radiology 2006; 239:52—60.

[315] Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al.
Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy.
Am J Gynecol Obstet 1992; 166: 781-7.

[316] Zervoudis Stefanos, Iatrakis George, Navrozoglou Iordanis.
Reproduction after breast cancer.
Clinical Obstetrics and Gynaecology 24 (2010) 81-86.

قسم أبو قراط

بسم الله الرحمان الرحيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية، أتعهد علانية:

بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.

أن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.

أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول.

أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.

أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.

أن أعتبر سار الأطباء إخوة لي.

أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.

أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.

أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشرفي.

و الله على ما أقول شهيد.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.

Même sous menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة : 2012 **أطروحة رقم : 07**

سرطان الثدي والحمل

(بصدد 10 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 27 يناير 2012

من طرف

السيد : بوزكراوي هشام

المزداد في 28 غشت 1985 بقصر تازناقت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان ثدي؛ حمل؛ تكهن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد : ادريس فرحاتي **رئيس**

أستاذ في علم أمراض النساء والتوليد

السيدة : أمينة لخضر **مشرفة**

أستاذة في علم أمراض النساء والتوليد

الأعضاء

السيد : ابراهيم غراب

أستاذ في علم أمراض النساء والتوليد

السيد : زاكي الحنشي

أستاذ في علم أمراض النساء والتوليد