

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 184

CANCER DU SEIN ASSOCIE A LA GROSSESSE
(A PROPOS DE 09 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Othmane YDDOUSSALAH

Né le 25 Juillet 1987 à Rabat
Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Cancer – Sein – Grossesse.

JURY

Mr. S. BARGACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. M. YOUSFI MALKI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. RAGALA OUAZZANI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. B. RHRAB

Professeur de Gynécologie Obstétrique

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

JUGES



17 JUIN 2013

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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-physiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSE KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-physiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufous
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale

Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale

Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAoui Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT IbtiSSam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie

Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation

Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid

Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique

Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-ptisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

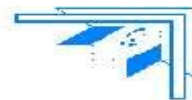
PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**Enseignants Militaires*

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

À la mémoire de mon grand père

ROKHO med

*Le destin ne nous a pas laissé le temps
pour jouir ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon respect.*

*Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos
de votre âme par sa sainte miséricorde*

A mes parents

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime,
le dévouement et le respect que j'ai pour vous.*

*Ce travail est le fruit de vos efforts et énormes sacrifices que vous
avez consentis pour mon éducation et ma formation.*

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi.

Que Dieu vous garde et vous procure longue vie.

*A ma tante Rokho saadia
et mon oncle Belsari Med*

*Vous êtes pour moi ma deuxième famille, je ne peux exprimer
avec des mots tout l'amour et l'affection que j'ai pour vous.*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite
beaucoup de bonheur et de réussite.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma
gratitude et mon grand attachement.*

A mes très chères sœurs et frères

Rajae, Fatimzahra, Firdaous, Rania, Oussama, Tawfik

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à tous beaucoup de réussite dans vos études mais aussi dans tout le reste.

A ma très chère famille

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.

Tous mes vœux de bonheur et de santé.

A toi

Qui n'a jamais cessé de croire

En moi ...

A mes très chers amis

Bekkali Oussama, Elsabri Mehdi, Nait Abdelatife,

*Rachidi Yassine, Rabie Andaloussi Mohammed, Sasbou Tarik,
Mouzount Abdelmalek, Jabbour Youness, Mounir Lhyani,
Abdelwahed Laasri, Azirar Amine, Belhassane salim, Rhounimi
Mounir, Tarik Madani, Brahim ElGajoui, Zahdi Othmane , Rochdi
Anas, Eljadi Hamza, Charhi Othman, Jean Pierre Dione, ayad
anass, saoud driss, Jakhlal Nabil*

*Nouha Zerkaoui, Wifak Bengarine, Benyachou Malika, Ezekari
Ilham, Elothmani Leila, Oumama Benjelloun, Kebbaje Lamiae
, ihssane sabrane....*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amis
sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni, je vous dédie ce travail et
je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À Tous les membres de l'AMIR et en particulier
à mes collègues de la promotion 2011.*

*À tous ceux qui ont participé de loin ou
de près à la réalisation de ce travail.*

Et à tous ceux que j'ai omis de citer.

A Monsieur Maakoul Rachid

Résident en gynécologie obstétrique

*Je vous remercie de votre aide à l'élaboration de ce travail, μ votre
soutien tout au long de la période
de notre étude était de grand apport.*

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.



Remerciements



A notre maître, Président de jury et rapporteur

Mr. Bargach Samir

Professeur de l'enseignement supérieur

Chef du service de Cancérologie et de grossesse à haut risque

Vous nous avez toujours accueillis avec amabilité et sympathie, malgré vos nombreuses occupations professionnelles.

Votre haute compétence, votre gentillesse et vos conseils nous ont facilité l'élaboration de ce travail. Que ce travail soit l'expression de notre profonde gratitude et le témoignage de notre grande estime.

*A notre maître et juge de thèse
Mr. Ragala Ouazzani Abdelhak
Professeur en Gynécologie Obstétrique*

Nous sommes profondément touché par la gentillesse et la spontanéité de votre accueil. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande estime.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse
Mr Rhrab Brahim
Professeur en Gynécologie Obstétrique

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse, votre accueil et vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute admiration et tout respect.

Veillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse
Mme YOUSFI MALKI MOUNIA
Professeur en Gynécologie Obstétrique

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de nous juger.

Nous sommes heureux de l'honneur que vous nous faites en s'intéressant à ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre estime et notre sincère reconnaissance.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPELS	5
I.ANATOMIQUE.....	6
II.MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DU SEIN AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE LA LACTATION.....	10
1.Sein avant la grossesse	10
2.Sein pendant la grossesse.....	12
3.Sein pendant la lactation.....	12
III.EPIDEMIOLOGIE	14
1.Cancer du sein en dehors de la grossesse	14
2.Cancer du sein au cours de la grossesse	16
a)Fréquence	16
b) Age	16
IV.FACTEURS DE RISQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE	18
1. Facteurs de risque du cancer du sein	18
2. Risque génétique dans cancer du sein associé grossesse	20
3. Interaction grossesse-allaitement –cancer du sein :	21
a. Grossesse et risque ultérieur d'un cancer du sein :.....	21
b. Allaitement et risque ultérieur d'un cancer du sein.....	27
c. Risque d'un cancer du sein au cours d'une grossesse	28
V.LE DIAGNOSTIC DE CANCER DU SEIN PENDANT LA GROSSESSE	32
MATERIEL ET METHODES	36

RESULTATS	45
I.PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :	46
A- Fréquence	46
1- Par rapport au nombre total de cancer du sein	46
B- Facteurs de risque	46
1-Age des patientes.....	46
2- Ménarche.....	46
3- Age de la première grossesse	46
4- Parité :	46
5- Allaitement	47
6- Contraception	48
7- Antécédents médico-chirurgicaux :	48
8- Antécédents toxiques	48
9- Antécédents familiaux	48
II- PROFIL CLINIQUE	49
A- Circonstances de découverte – délai de consultation.....	49
B- Terme de la grossesse au moment du diagnostic	49
C- Examen clinique des seins :	50
1-Topographie	50
2- Taille tumorale	51
3- Poussée évolutive	52
4- Aires ganglionnaires	52
5- Métastases à distance.....	52
III- BILAN PARACLINIQUE	53
A- Bilan d'orientation	53
1- Mammographie	53
2- Echographie mammaire	55

3- IRM	55
4- Cytologie	55
B- Bilan de certitude	55
IV- PROFIL ANATOMO-PATHOLOGIQUE	56
A- Type histologique.....	56
B- Grade histopronostique.....	56
C- Autres caractéristiques histologiques	58
1- Caractère uni ou multifocal.....	58
2- Présence d’embolies tumorales vasculaires et lymphatiques.....	59
3- Présence de récepteurs hormonaux	60
4- Envahissement ganglionnaire	60
HERCEPT test.....	61
D- Bilan d’extension	61
1- Bilan locorégional	61
2- Bilan général	62
V- CLASSIFICATION.....	63
VI- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	64
A- Prise en charge obstétricale	64
B- Prise en charge du cancer du sein	65
1- Chirurgie	65
2- Radiothérapie	67
a- Radiothérapie externe	67
2- Radiothérapie.....	67
a- Radiothérapie externe.....	67
La dose totale délivrée était en moyenne de 45 à 50 Gy.	67
3- Chimiothérapie	67
4- Hormonothérapie	68
5- Herceptine	68

DISCUSSION	69
I. CLINIQUE	70
II. PARACLINIQUE	71
1. Diagnostic	72
A. Radiologique.....	72
a. Mammographie.....	72
b. Echographie mammaire	75
c. IRM :.....	76
B. Anatomopathologique.....	78
a. Cytoponction	78
b. Micro biopsie.....	79
C. Biopsie exérèse avec étude histologique extemporanée	80
2. Bilan d'extension	81
II. PARTICULARITES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DES CANCERS DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE :.....	84
1. Délai de diagnostic.....	84
2. Taille de la tumeur.....	85
3. Type histologique.....	86
4. Récepteurs Hormonaux	88
5. Génétique.....	89
6. La Surexpression de cerb-B2.....	90
7. Poussées évolutives	91
8. Envahissement ganglionnaire	93
9. Métastase	93
IV- TRAITEMENT	95
A. Prise En Charge Du Cancer	95
1. Chirurgie	95

a. Particularités et risque de la chirurgie pendant la grossesse	95
b. Modalités chirurgicales du cancer du sein associé à la grossesse	98
2. Radiothérapie	100
3. Chimiothérapie.....	102
a. Pharmacocinétique maternelle.....	102
b. Transfert transplacentaire et pharmacocinétique fœtale	104
c. Répercussions de la chimiothérapie sur le fœtus	105
d. Retentissement néonatal de la chimiothérapie	110
e. Effets à long terme de la chimiothérapie	112
f. Surveillance materno-fœtale	112
g. Chimiothérapie et allaitement :	113
4. Hormonothérapie	113
5. Trastuzumab	114
B. Prise en charge obstétricale	116
C. Prise en charge psychologique	119
D. Stratégie thérapeutique	120
V. LA SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT	124
A. De la mère	124
B. De l'enfant.....	125
VI. PRONOSTIC	126
A. Fœtal	126
B. Maternel	127
VII. GROSSESSE APRES CANCER DU SEIN.....	130
CONCLUSION	137
RESUMES	140
BIBLIOGRAPHIE	144

ABREVIATIONS

AC : Adriomycine – Cyclophosphamide

ADP : Adénopathie

AT : Adriomycine – Toxotere

CSAG : Cancer du sein associé à la grossesse

CTH : Chimiothérapie

FAC : 5 Fluorouracile – Adriamycine – Cyclophosphamide

FEC : 5 Fluorouracile – Epirubicin – Cyclophosphamide

FUN : 5 Fluorouracile – Navelbine

Gy : Grays

ITG : Interruption thérapeutique de grossesse

MEC : Matrice extracellulaire

PEV : Poussée évolutive

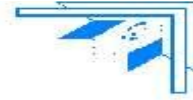
RCF : Rythme cardiaque fœtal

RH : Récepteurs hormonaux

RTH : Radiothérapie

SBR : Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson

SC : Stem cells.



Introduction



Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde entier. C'est le premier cancer féminin en termes de fréquence et de mortalité. Il représente 32,2% de l'ensemble des cancers féminins et l'on estime qu'une femme a 10% de probabilité d'être atteinte jusqu'à l'âge de 74 ans. [1]

En 2011 on a compté 1,5 million de diagnostic de cancer du sein dans le monde [2]. Selon l'OMS le cancer du sein provoque dans le monde 450 000 décès par année.

Chaque année dans le monde, plus d'un million de nouveaux cas de cancer du sein apparaissent, soit 30% des cancers féminins dans les pays industrialisés, et 14% des cancers féminins dans les pays en voie de développement. [1] Par ailleurs, plus de 400 000 femmes en meurent chaque année, D'où une femme meurt d'un cancer du sein toutes les 53 minutes. C'est la principale cause de mortalité chez la femme entre 35 et 65 ans. [1]

Pendant longtemps, le cancer du sein a été lié à un âge plus ou moins avancé. Cependant dans la littérature récente, le cancer du sein est de plus en plus observé chez une population jeune.

L'association « cancer de sein et grossesse » est définie par la survenue d'un cancer du sein durant la grossesse, ou durant l'année suivant l'accouchement, certains auteurs étendent cette période à 2 ans après l'accouchement [3].

La survenue concomitante d'un cancer du sein et grossesse est un événement rare qui comporte un conflit d'intérêt materno-foetal et qui pose les problèmes suivants :

- **Diagnostique** : en raison des modifications de la glande mammaire qui rendent le diagnostic difficile, et la mammographie qui perd sa sensibilité face à des seins denses hypertrophiés.
- **Thérapeutique** : le traitement anticancéreux doit être instauré sans retard préjudiciable à la mère et tout en respectant le produit de conception ; de même l'attitude obstétricale à adopter n'est pas de décision facile.
- **La chirurgie** : La chirurgie peut être proposée après la douzième semaine. Longtemps, la mastectomie partielle nécessitant une radiothérapie postopératoire a été rejetée.
- **La radiothérapie** : La radiothérapie ne peut être administrée qu'en post partum. L'irradiation fœtale est évaluée comme allant de 0,2 à 2 % de la dose maternelle
- **La chimiothérapie** : L'administration d'une chimiothérapie à une femme enceinte a longtemps été interdite. L'effet tératogène des agents anticancéreux est majeur au premier trimestre. Une poly chimiothérapie de type FAC ou FEC est possible aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, sans risque majeur pour le fœtus.

Une coordination minutieuse est importante, avec une communication permanente entre l'obstétricien, l'oncologue et le pédiatre.

- **Pronostique** : la grossesse est réputée avoir une influence péjorative sur l'évolution du cancer, notamment du fait de la fréquence des formes évoluées inflammatoires mettant en jeu le pronostic maternel et fœtal.

La complexité de cette situation rend indispensable une prise en charge par une équipe multidisciplinaire associant gynéco-obstétriciens, oncologues, et psychiatres. Des facteurs psychosociaux, éthiques, religieux et légaux seront aussi pris en considération [4].

Dans ce travail, notre objectif sera :

D'étudier la nature de relations qui peuvent exister entre cancer du sein et grossesse, de dégager les particularités cliniques et paracliniques de cette association, faire la différence entre facteur histopronostique des cancers du sein associé la grossesse et ceux qui survient en dehors.

D'établir une conduite à tenir vis-à-vis du cancer et vis-à-vis de la grossesse, et surtout d'apprécier à la fois le pronostic maternel et fœtal.



Rappels



I. ANATOMIQUE

Au nombre de deux, les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax et sont situés de chaque côté du sternum. Ils s'étendent de la 3^{ème} à la 7^{ème} côte.

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

- **Zone périphérique** : elle est lisse, souple et douce au toucher ;
- **Zone moyenne** : c'est l'aréole, elle est pigmentée, circulaire de 35 à 50 mm de diamètre. Son aspect est rendu granuleux par des volumineuses glandes sébacées : tubercules de MORGAGNI. Ces glandes deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.
- **Zone centrale** : c'est le mamelon ; il occupe le centre de l'aréole, sa pigmentation est identique à celle de l'aréole.

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

La partie interne du sein est irriguée par les branches perforantes de la mammaire, qui traversent les six premiers espaces intercostaux. La branche principale ou artère principale interne traverse le deuxième espace intercostal.

Les parties externes et inférieures reçoivent leurs artères de la mammaire externe, de la capsule inférieure de l'acromiothoracique et de la thoracique supérieure.

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

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

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

Le drainage lymphatique est centrifuge, de l'aréole vers les nœuds sub-mammaires, sub-scapulaires, thoraciques latéraux, thoraciques internes, axillaires, sub-claviers, supra-claviculaires mais également vers le droit de l'abdomen et le sein controlatéral (localisations controlatérales) :

- **Les collecteurs axillaires se divisent en 4 pédicules :**
 - Thoracique latéral (contourne le bord inférieur du grand pectoral, aboutit aux nœuds para-mammaires),
 - sub-scapulaire (rejoint les nœuds sub-scapulaires),
 - rétro-pectoral (passe derrière les muscles pectoraux, sur le dentelé antérieur, et rejoint les nœuds inter-pectoraux ou apicaux),
 - central (rejoint les nœuds centraux),

- **les collecteurs rétro-mammaires comprennent :**
 - Un pédicule transpectoral qui se draine dans les nœuds para-sternaux et intercostaux,
 - un pédicule inter pectoral qui rejoint les nœuds apicaux ou inter pectoraux, situés entre le grand et le petit pectoral,
- **Les collecteurs para-sternaux forment 2 pédicules :**
 - Transpectoral (traverse le grand pectoral et parcourt l'espace intercostal jusqu'au rachis : possibilité de métastases osseuses et pulmonaires) et infra-pectoral (contourne le bord inférieur du muscle), ces nœuds se drainent tous dans les nœuds sub-claviers

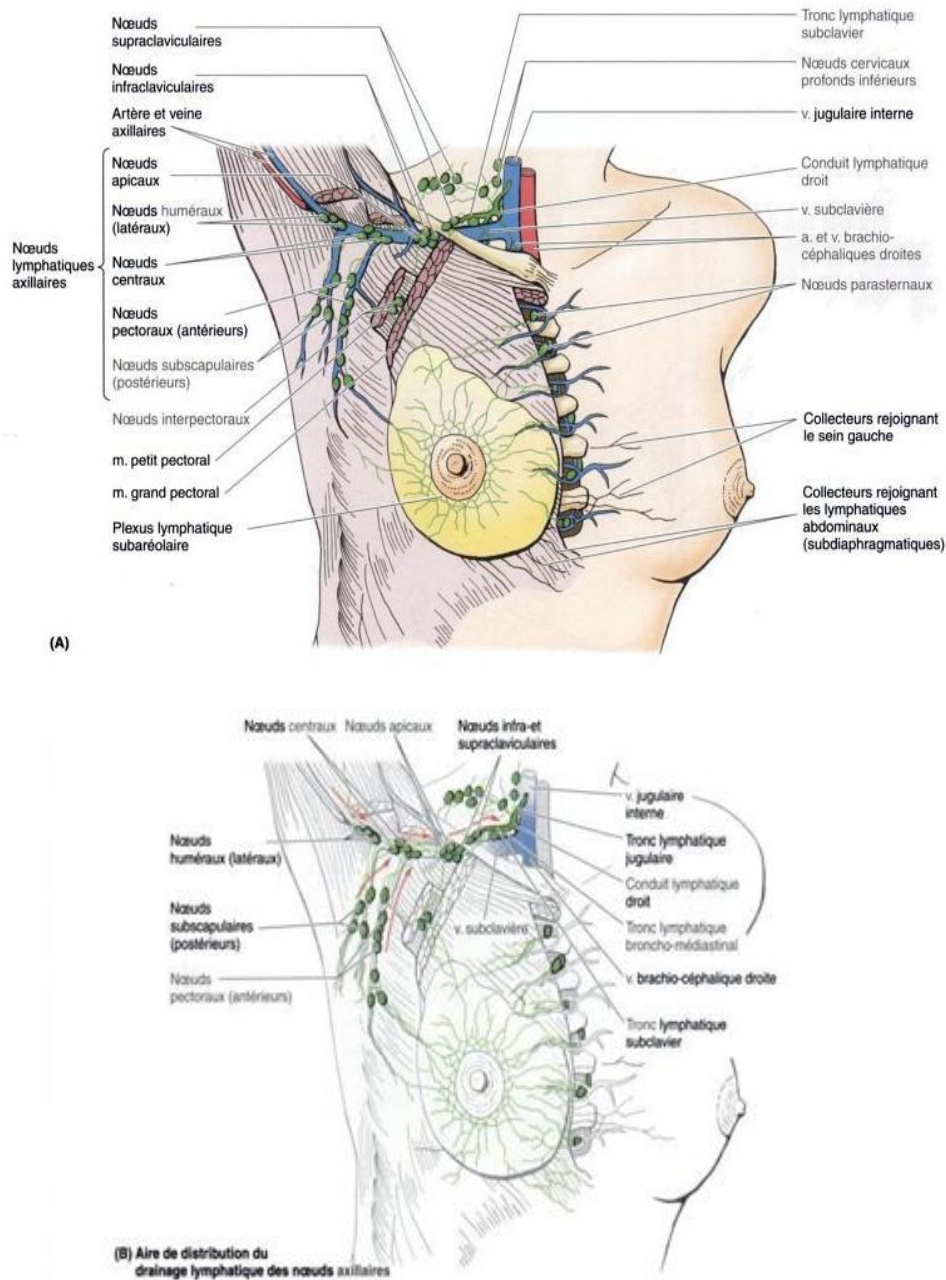


Figure 1 : Drainage lymphatique du sein **A.** la plupart des collecteurs lymphatiques rejoignent les nœuds lymphatiques axillaires **B.** les flèches rouges indiquent du flux lymphatique en provenance des nœuds axillaires et aboutissant dans le conduit lymphatique droit

II. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DU SEIN AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE LA LACTATION

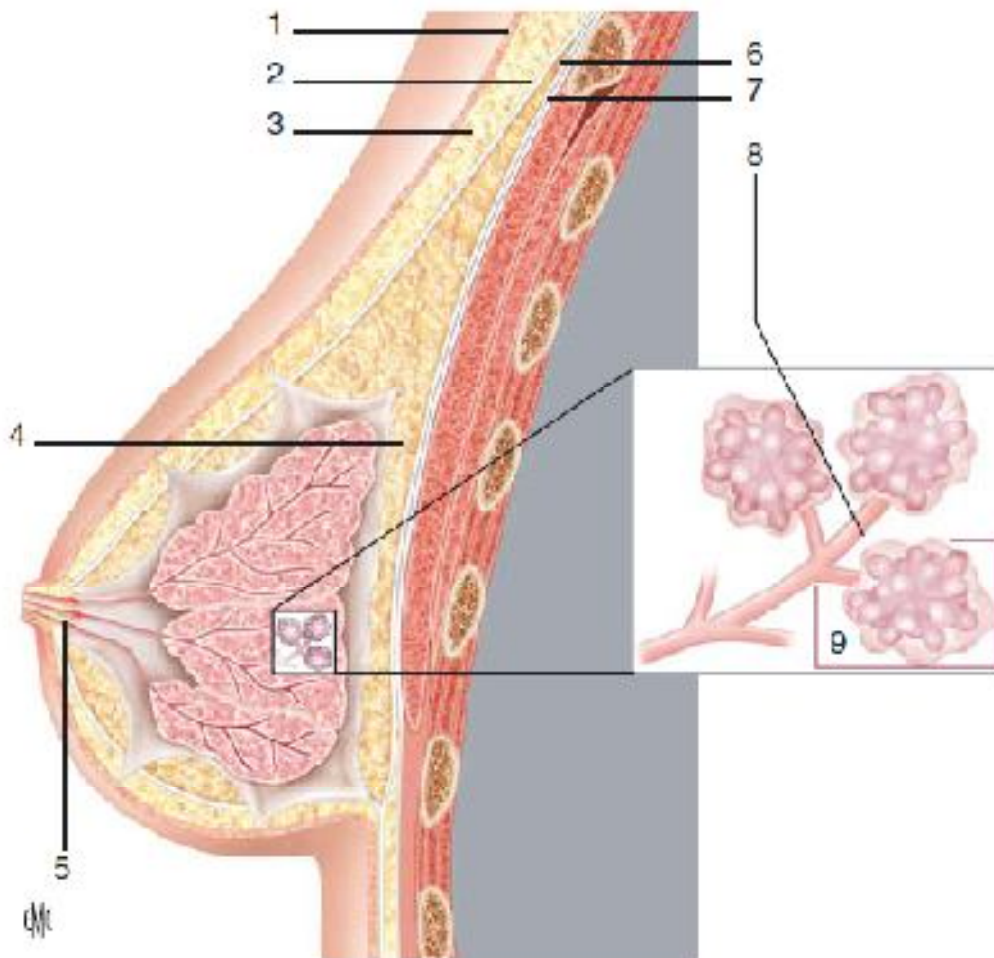
À la différence des autres espèces animales, la glande mammaire de la femme se développe avant tout stimulus coïtal ou gestationnel. Après le développement préliminaire embryologique du bourgeon mammaire, le sein subit des modifications majeures à la puberté. Puis, c'est un organe « au repos », subissant des stimulations répétées mineures lors des cycles menstruels. Il atteint un état complètement différencié pendant la grossesse et surtout la lactation [5]. Ces états alternent jusqu'au stade de régression majeure à la ménopause.

1. Sein avant la grossesse

Le sein 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 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.



1. Peau ; 2. Feuillet superficiel du fascia superficiel ; 3. Graisse sous-cutanée ; 4. Espace rétromammaire ; 5.sinus lactifère ; 6. Feuillet profond du fascia superficiel ; 7. Fascia prépectoral ; 8. Canal terminal extralobulaire ; 9. Unité ductolobulaire terminale.

Figure 2 : Coupe anatomique du sein.

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. 1).

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. Au premier trimestre, l'aspect histologique est proche de celui en dehors de la grossesse, mais avec une vacuolisation supranucléaire qui reste pauvre. À la fin du deuxième trimestre, l'activité sécrétoire est bien développée et commence à ressembler à l'état de lactation. Au troisième trimestre, les unités lobulaires accumulent des gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme de l'épithélium, deviennent de plus en plus dilatées et peuvent contenir du colostrum.

Parallèlement se produit une diminution du tissu conjonctif inter lobulaire 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 : sécrétion et transport.

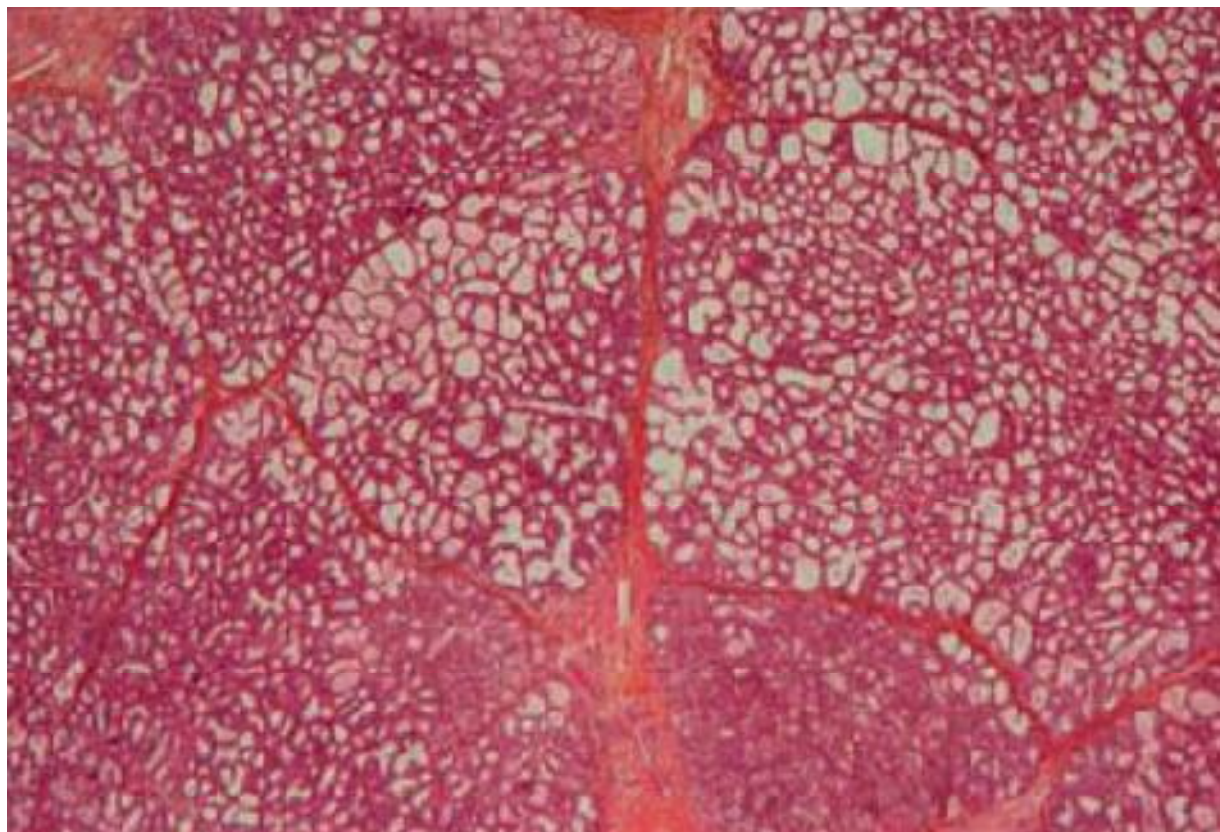


Figure 3: Histologie de la glande mammaire lactante (hématoxyline et éosine).

III. EPIDEMIOLOGIE :

1. Cancer du sein en dehors de la grossesse

Le cancer du sein chez la femme est le cancer le plus fréquent dans le monde. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale varie de 15 à 120 pour 100 000 femmes. Il est inférieur à 40 pour 100 000, notamment dans les pays d'Asie et d'Afrique, alors qu'il est fréquemment supérieur à 80 pour 100 000 dans les pays industrialisés (États-Unis, Europe occidentale, Australie et Nouvelle Zélande, exception faite du Japon, qui présente un taux plus faible) [6].

Au Maroc, le nombre de personnes affectées par cette maladie n'est pas encore défini, du fait de l'absence d'un registre national d'oncologie, Nous n'avons que deux registres régionaux à Casablanca et à Rabat et des registres d'institutions privées.

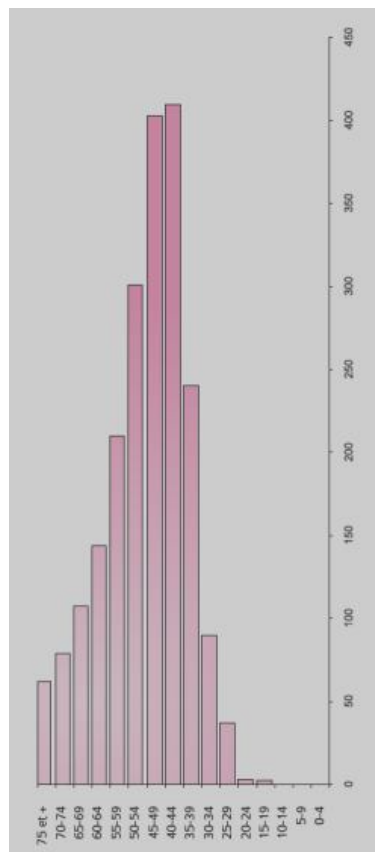
D'après le Registre des Cancers du Grand Casablanca de la période 2005-2007 L incidences du cancer du sein n'a cesse d'augmenter durant les trois années pour atteindre 39,9 nouveaux cas par 100 000 femmes en 2007. Il représente le tiers de l'ensemble des cancers de la femme. La moyenne d'âge du cancer du sein chez les femmes a été de 49,5 ans (Figures 19). La tranche d'âge la plus touchée est celle de 40-49 ans.

Ces chiffres sont approximatifs et peuvent être vus à la hausse au niveau national.

Tableau XIV - 1 : Incidence du cancer du sein chez la femme, RCRC, 2005 - 2007

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	666	690	763	2119
Incidence brute	35,9	36,6	39,9	37,5
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	3,76	3,7	4,17	3,88
Incidence standardisée sur la population marocaine	30,4	31,5	34,6	32,2
Incidence standardisée sur la population mondiale	35,1	35,4	38,6	36,4
Pourcentage par rapport au total des cancers	33,4	33	33,4	33,3
Pourcentage par rapport au total des cancers (peau exclue sauf mélanome)	34,2	34,1	34,7	34,3

Tableau 1 : Cancer du sein chez la femme, RCRC, 2005 - 2007



Courbes du registre du cancer sein du grand Casablanca :
nombre de cas du cancer du sein par tranche d'âge

2. Cancer du sein au cours de la grossesse :

[7,8,9,10,11,12,13,14,15,3,16,18,19,20]

a) Fréquence:

L'association du cancer du sein à une grossesse représente 0.2 à 3.8% des cancers du sein, soit environ un à trois cancers pour 10 000 grossesses ou un cancer du sein pour 3 500 grossesses.

Ces chiffres ont tendance à augmenter, du fait de l'augmentation de la prévalence du cancer du sein de 7 à 14% voir 15% si l'on ne considère que les femmes en âge de procréer, et du recul de l'âge à la première grossesse.

Dans une étude maghrébine SOUADKA et coll. [7] ont estimé la fréquence du cancer du sein et grossesse à 4,6%.

b) Age :

i. Age moyen :

L'association cancer du sein et grossesse concerne 8% des cancers du sein des femmes de moins de 45 ans, et 18% chez les femmes de moins de 30 ans. Plusieurs études estiment l'âge moyen des femmes atteintes de 31 à 35 ans [9, 8,10]. Celui ci a tendance à augmenter, du fait des grossesses de plus en plus tardives, notamment en cas de recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP).

Pour Sanders et al, l'âge moyen semble se situer aux environs des 34 ans [11]. Levêque et al, notent un âge moyen de 31 ans et demi [12], alors que l'âge des patientes traitées par Souadka est en moyenne de 33 ans avec des extrêmes allant de 19 ans à 50 ans [7].

D'après Barrat et al, la plupart des CSAG paraissent dans la quatrième décennie de la vie, avec un âge moyen entre 31 et 36 ans [13]. Dans le registre européen l'âge moyen des femmes au moment du diagnostic se situent autour de 33 ans (24-43ans) [14]; ce facteur dépend de l'âge moyen des grossesses dans chaque pays.

Ce jeune âge semble être un élément plus déterminant dans la survie que l'association à la grossesse ou au post-partum, la survie globale à 5 ans passe de 36% après 35 ans à 7% avant 34 ans [15], ceci peut être expliqué par la plus grande fréquence des lésions à facteurs pronostiques défavorables (T2-3, SBR II et III, formes familiales avec mutations BRCA 1 ou 2) [3].

ii. Age de la grossesse :

Il module la prise en charge thérapeutique. Plusieurs études fixent l'âge gestationnel moyen au diagnostic entre 17 à 25 semaines [16, 17, 10].

En Europe l'âge moyen de la grossesse au moment du diagnostic du cancer du sein est de 21 semaines. Le diagnostic est posé dans 21,6% des cas au premier trimestre, dans 43,3% des cas au cours du deuxième trimestre, et dans 35,1% des cas au cours du troisième trimestre [18].

IV. FACTEURS DE RISQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

1. Facteurs de risque du cancer du sein

a) Facteur Familiaux :

Cancer du sein chez la mère ou la sœur (RR 2 à 3 x plus élevé).

Un cancer du sein chez la mère et la sœur multiplie le risque par 15 et fait suspecté une mutation BRCA1 OU BRCA2

b) Les mastopathies bénignes :

La présence d'atypie épithéliale ↑ le risque

L'adénofibrome et la dysplasie kystique simple ne sont pas à risque

c) Facteurs liés à la reproduction :

Le rôle des facteurs hormonaux est important dans le cancer du sein

- Premières règles précoces.
- Ménopause tardive.
- Femmes stériles par anovulation.
- Nullipare ou paucipare.
- Célibataire et l'absence d'allaitement.
- Première grossesse tardive (> 35 ans)

d) Les traitements substantifs de la ménopause :

Le risque de cancer du sein ↑ avec la durée du traitement. Les estrogènes par voie percutanée, avec ou sans progestérone naturelle, n'augmente pas ce risque (Etude Française, Fournier ,2005).

e) Les Effets de la contraception estroprogestative :

La majorité des enquêtes ne met pas en évidence une liaison significative entre la prise d'estroprogestatifs, sa durée et l'apparition d'un cancer du sein

f) Niveau socio-économique

- Niveau de vie élevé (RR x/2)
- Stress (dysovulation)

g) Facteurs nutritionnels

- Consommation de graisses
- L'obésité :=> ↑ du risque après la ménopause.

h) Autres facteurs

- Irradiations (hautes doses)
- Les mammographies n'entraînent pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

2. Risque génétique dans cancer du sein associé grossesse

Les cancers du sein associés à une grossesse (CSAG) sont évocateurs d'une prédisposition génétique. Les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ont un risque significativement plus élevé de CSAG [OR : 3,9 ; IC 95 % : 1,4–10,8] que les patientes porteuses d'une mutation BRCA2 (OR : 1,9 ; IC 95% : 0,5–7,0) [21]. Une histoire familiale de cancer du sein est retrouvée trois fois plus fréquemment chez les femmes avec un CSAG par rapport aux patientes ayant un cancer du sein non associé à une grossesse [22]. Ces données incitent à recommander un conseil génétique aux patientes ayant un CSAG.

Les patientes BRCA1/2 ayant eu une grossesse développent leur cancer plutôt avant l'âge de 40 ans comparativement aux patientes BRCA1/2 nullipares. Par contre, il est difficile de savoir si les grossesses précoces protègent les patientes ayant une mutation avérée, car les données sont contradictoires.

En conclusion, les CSAG peuvent faire évoquer une prédisposition génétique. Une consultation d'oncogénétique doit être proposée.[23]

On distingue 3 principaux types de syndromes familiaux de cancer du sein [24] :

- ✚ Le syndrome du cancer du sein familial isolé : dans ces familles, l'atteinte mammaire représente la tumeur prédominante, le gène responsable est BRCA2 localisé en 13q12-13. [25]

- ✚ Le syndrome des cancers seins ovaires : dans lequel les femmes développent, soit un cancer du sein, soit un cancer de l’ovaire, le gène responsable est BRCA1 localisé en 17q21.
- ✚ Le syndrome de LI-FRAUMENI : on trouve dans ces familles des cancers du sein, des sarcomes, des hémopathies malignes, des tumeurs cérébrales, et le gène responsable est TP53.

Ces prédispositions génétiques sont rares, mais doivent conduire une approche spécialisée tant pour la surveillance que pour la prise en charge [26].

3. Interaction grossesse-allaitement –cancer du sein :

a. Grossesse et risque ultérieur d'un cancer du sein :

➤ Grossesses menées à terme :

Depuis les années 70, la plupart des études épidémiologiques ont clairement établis le rôle protecteur de la grossesse vis-à-vis du cancer du sein. Seulement depuis les années 80, toutes les études convergentes à confirmer que si au long terme la grossesse constitue une protection indéniable et indiscutable, cette protection reste modulée par certains variables, dont l'âge à la première grossesse. L'étude de l'effet de la grossesse à court terme sur le risque de cancer de sein quant à elle a amené quelques constatations aussi bien nouvelles que surprenantes [27].

En effet, si le risque relatif (RR) de cancer de sein est nettement diminué après une première grossesse à un âge jeune, ce risque augmente progressivement en fonction de l'âge à cette première grossesse: il est de 2,4 si celle-ci survient après 35 ans.

Après la première grossesse à terme, l'âge des autres grossesses a peu d'influence, mais à chaque naissance le risque de cancer du sein diminue d'environ 7% [28, 29].

A court terme cependant, il existe une augmentation transitoire et modérée des cancers du sein au cours des trois à quatre années qui suivent une grossesse.

Dans une étude prospective publiée en 1995, menée à partir d'une population de 802457 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 (RR 1,99, IC de 95% 1,7-2,3) [30]. Les mêmes auteurs ont publié récemment une actualisation de ces données [31,32]. 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 [31]. 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 [28, 29, 32].

Des résultats semblables ont été observés dans une étude cas témoins portant sur des Suédoises appariées suivant l'âge. 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 (IC de 95% 1,02-1,44) [28,29].

Par ailleurs, le risque de cancer mammaire semble être très légèrement moindre chez les femmes qui donnent naissance à des jumeaux ou à un garçon [28, 29].

➤ ***Grossesses interrompues :***

Les grossesses interrompues entraînent peu ou pas de modifications du risque de cancer mammaire [23]. Newton et al. Ont quantifié le risque de cancer du sein pour les femmes ayant des fausses couches ou des avortements provoqués [33]. 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 (IC de 95% 1,0-1,5) [28, 29].

➤ ***Effet protecteur de la grossesse :***

↳ La différenciation cellulaire mammaire : [29]

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 que permet l'état gravidique.

Les études de Russo et al. Ont en effet montré le rôle prépondérant de la grossesse dans la différenciation des cellules lobulaires en lobulaires 3 et 4 . Cette forme différenciée étant moins sensibles aux carcinogènes.

Cela a été bien montré par des études sur des tumeurs induites par des carcinogènes chimiques chez le rat [34, 35, 37]. 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'BCG (human chorionic gonadotrope) 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 [37].

Russo et al. , ont aussi montré l'existence de deux sous-types de cellules lobulaires l: SCI et SC2 (Stem cells 1 et Stem cells 2), les SCI étant sensibles aux carcinogènes et les SC2 réfractaires. L'hypothèse est que les femmes nullipares et celles qui ont un cancer du sein ont plutôt des cellules SCI, les femmes ayant accouché ou sans pathologie mammaire ayant plutôt des cellules SC2.

De plus, des études récentes portant sur des cellules épithéliales mammaires isolées, ont montré la présence d'une signature génomique spécifique et définitive liée à la grossesse, prouvant ainsi les modifications post gravidiques de l'épithélium mammaire [37].

↳ L'involution mammaire : [29]

Le deuxième mécanisme important permettant d'expliquer l'effet protecteur de la grossesse vis-à-vis de la carcinogenèse mammaire met en jeu l'involution de la glande mammaire.

En effet, 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. 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. Ceci permet d'expliquer le sur risque mammaire lié à la nulliparité.

↳ 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. 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 lactogénèse mais aussi lors de la transformation maligne. La MUC1/PEM est également présente chez le fœtus. Son passage dans la circulation maternelle [38] aboutit à une présentation d'épitopes antigéniques et à une immunisation [39]. Ces anticorps antimucines circulants peuvent contribuer à la lyse des cellules mammaires surexprimant MUC1/PEM (notamment les cellules initiées ou cancéreuses). 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.

➤ ***Effet péjoratif de la grossesse :***

Plusieurs mécanismes physiopathologiques permettent d'expliquer les effets délétères de la grossesse sur le risque de survenue d'un cancer mammaire ou son pronostic. Parmi ces mécanismes intervient en premier lieu la stimulation par les hormones gravidiques des cellules épithéliales initiées. Des études récentes impliquent également les modifications gravidiques et postnatales du stroma mammaire et notamment de la MEC, qui peut alors faciliter la croissance tumorale et la survenue de métastases.

Cet effet péjoratif de la grossesse concerne donc surtout le court terme, son illustration la plus flagrante; et relevant d'un mécanisme semblable à celui décrit ci-dessus; se voit en cas d'association du cancer du sein avec la grossesse et le post partum [29].

➤ ***Impact pronostique des grossesses survenues avant le cancer mammaire : [40, 29,41]***

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. De manière surprenante, il semble que les patientes atteintes d'un cancer mammaire et ayant donné naissance à un âge jeune, ont un pronostic plus défavorable comparé à celles qui ont eu une grossesse plus tardive. De même, **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 (RR de 1,69, IC de 95% 1,04-2,68) [41].

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 [40].

La grossesse précoce protège donc essentiellement des cancers ayant un bon pronostic. Après une grossesse précoce, moins de cancers mammaires sont observés, mais ils sont de moins bon pronostic.

b. Allaitement et risque ultérieur d'un cancer du sein

Aujourd'hui, le rôle de l'allaitement dans la prévention du cancer invasif mammaire est bien établi; d'ailleurs plusieurs études y convergent [42, 43, 44, 28, 45, 46]. Cette action préventive et protectrice est possible grâce à différents mécanismes :

L'allaitement réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et maintient un niveau d'œstrogène plus bas que celui que l'on observe au cours du cycle menstruel. De plus, l'allaitement fait diminuer le pH, le niveau d'œstrogène et les carcinogènes locaux des lobules et des canaux.

Parmi les substances carcinogènes, il faut citer les xéno-œstrogènes 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. 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. 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 [29].

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 [29].

c. Risque d'un cancer du sein au cours d'une grossesse

i. Facteurs hormonaux :

Le risque de développer un cancer du sein associé à une grossesse (CSAG) est âge dépendant, il augmente avec l'âge à la grossesse.

En effet, Il existerait un effet protecteur d'une première grossesse menée à terme à un âge jeune vis-à-vis du cancer du sein, et un effet défavorable d'une grossesse à un âge plus tardif, favorisant la promotion de cellules déjà transformées par la sécrétion menstruelle d'oestrogènes, donnant lieu à des tumeurs généralement plus agressives. Plusieurs facteurs et théories pourraient expliquer la survenue et l'agressivité de ces tumeurs [9, 47] :

➤ ***Action sur l'épithélium :***

La grossesse est une période d'inflation ostrogénique et progestative. Si une grossesse survient chez une femme dont les cellules épithéliales indifférenciées sont déjà initiées (c'est-à-dire comportant 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.

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) [29].

Plusieurs études ont également impliqué la prolactine dans la promotion, la croissance, et la progression tumorale [48, 49]. Des récepteurs à la prolactine sont exprimés à des degrés divers dans l'épithélium mammaire cancéreux [50]. L'interaction de ces récepteurs avec la prolactine contribue à la stimulation de la croissance des tumeurs mammaires cancéreuses.

Paradoxalement, de nouvelles études soutiennent une nouvelle théorie, selon laquelle la prolactine aurait un rôle protecteur [51].

Le rôle de la prolactine reste donc à asseoir par d'autres études et recherches plus approfondis

➤ ***Action sur la matrice extracellulaire et la membrane basale :***

[29, 52]

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 matrice extracellulaire et une altération de la membrane basale des unités terminales ductulo-lobulaires.

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 puisant leurs facteurs de croissance, nutriment et oxygène dans la circulation sanguine, grâce à la formation d'une néovascularisation par activation de protéines d'origine stromale.

L'invasion et la formation de métastases nécessitent la migration des cellules cancéreuses épithéliales à travers la membrane basale séparant les tissus épithéliaux du stroma. Au cours de l'involution, la protéolyse associée à la dégradation de la matrice extracellulaire et les altérations de la membrane basale conduisent à l'invasion de ces cellules et à leur dissémination métastatique.

ii. Facteur vasculaire :

Durant la grossesse s'observe une hypervascularisation artérioveineuse et lymphatique. Cette hypervascularisation contribue à l'augmentation des formes métastatiques ganglionnaires et générales souvent rencontrées au cours des cancers du sein associés à un état gravidique.

iii. Facteur immunologique :

Au cours de la grossesse, il y a une chute des lymphocytes T, une baisse de l'activité des lymphocytes contre les mitogènes, et une dépression physiologique de l'immunité humorale. Ceci conduit à un état de tolérance immunologique, et peut de ce fait expliquer l'absence de réaction immunitaire vis à vis de la prolifération carcinomateuse et la fréquence des formes métastatiques des cancers du sein associés à une grossesse [53].

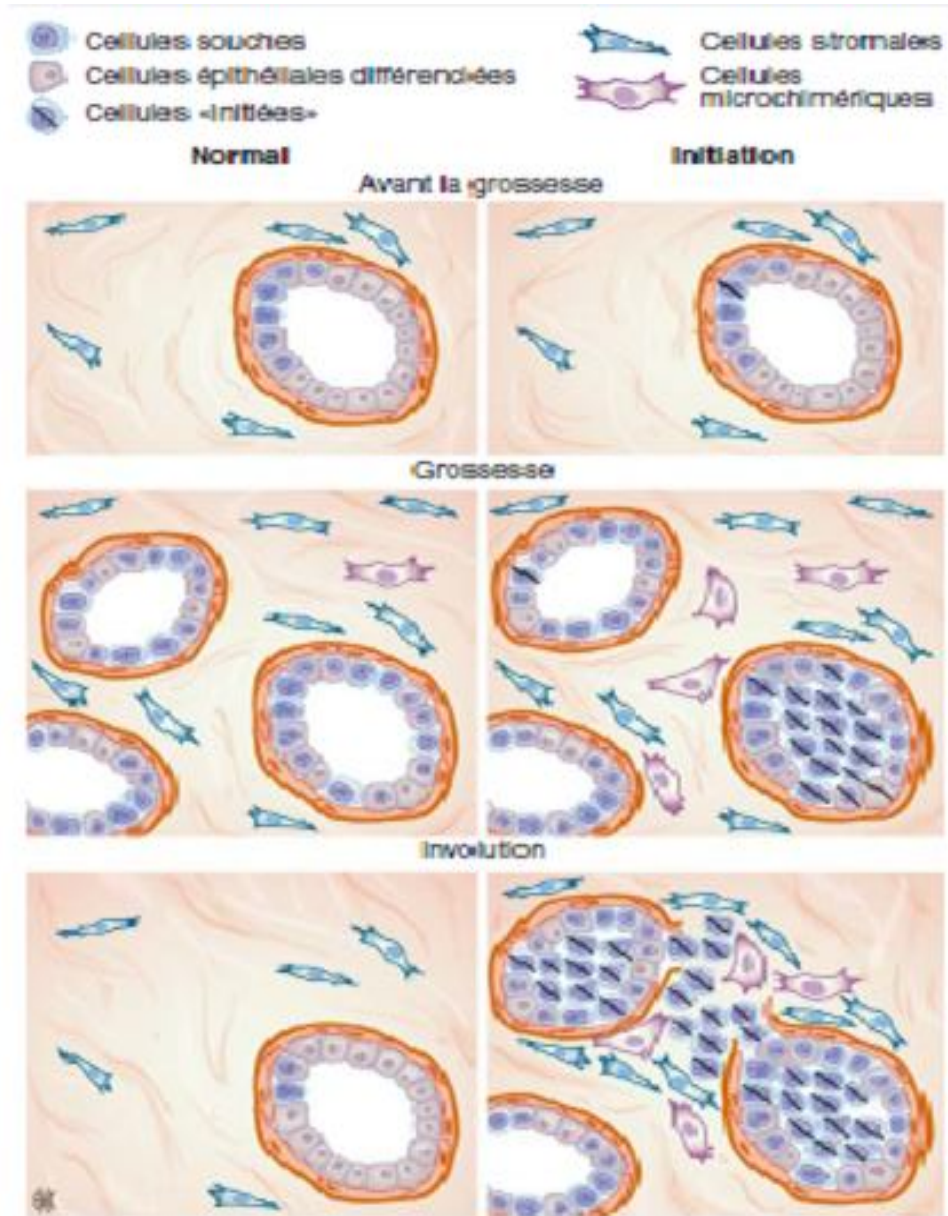


Figure 4 : Oncogénèse des cancers du sein associés à la grossesse.

V. LE DIAGNOSTIC DE CANCER DU SEIN PENDANT LA GROSSESSE

Les changements gravidiques des seins retardent le diagnostic de cancer. Un délai variant de 9 a 15 mois entre le début des symptômes et le diagnostic est observe. La taille de la tumeur au moment du diagnostic est en moyenne de 3,5 cm au cours de la grossesse versus 2 cm a distance d une grossesse. Le meilleur moment pour un examen mammaire est le premier trimestre. Dans 90 % des cas, c'est l'attention de la patiente qui est attirée par l un des deux signes d'appel les plus fréquents : l apparition d'un nodule et/ou un écoulement mamelonnaire.

La grossesse ne doit pas faire différer la stratégie diagnostique qui est identique a celle réalisée pour la femme non enceinte. La mammographie, acceptable pour le fœtus sur le plan des doses de radiation elle doit être réalisée avec une protection abdominale.

L'échographie mammaire est utile pour distinguer les kystes liquidiens des tumeurs solides.

La biopsie d un nodule sera privilégié, car la ponction cytologique est trop souvent fausement positive en raison de l'hyperplasie épithéliale physiologique. Le pathologiste sera averti de la grossesse pour tenir compte des modifications histologiques de la grossesse dans son interprétation.

Le bilan d'extension sera limite a la radiographie de thorax et a l'échographie abdominopelvienne.

Le cliché de thorax de face et de profil expose le fœtus à 0-0,0001 Gy. Les radiographies abdominales, les scintigraphies isotopiques seront évitées. L'efficacité de l'IRM pour les cancers du sein, examen sensible et peu spécifique, a rarement été étudiée chez la femme enceinte.

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

➤ **Dépistage**

Le dépistage consiste à identifier, à l'aide d'un ou de plusieurs méthodes et examens aisés, acceptables et peu coûteux, les sujets atteints d'un cancer ou d'une lésion précancéreuse asymptomatique passée jusque là inaperçue.

Il ne faut pas le confondre avec le diagnostic précoce, ce dernier consiste à diagnostiquer plus précocement un cancer à partir de l'apparition de certains signes cliniques ou signes d'alarme.

Une stratégie de dépistage peut être définie par un dépistage individuel ou de masse.

LES MOYENS DU DEPISTAGE

✓ Auto-examen des seins (AES) :

Consiste à apprendre aux femmes l'auto-inspection et l'autopalpation des seins de manière mensuelle. Cependant un sondage de la SOFRES (Société française d'enquêtes par sondages) montre que si 86% des femmes sont conscientes de l'importance de cet examen, 47% le font une fois par an, et seulement 10 à

20% des femmes le pratiquent de façon régulière. L'AES entraine une réduction de 10% du taux des cancers évolués, une augmentation de 20% du taux de petits cancers et une réduction de 7 à 15% de l'envahissement ganglionnaire sur des séries rétrospectives.

✓ Examen médical :

Son efficacité sur la réduction de la mortalité par cancer du sein est de l'ordre de 25%.

✓ La mammographie :

C'est l'examen de dépistage de choix, sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 90%. Les données actuelles indiquent qu'un intervalle de 2 à 3 ans est raisonnable, à partir de l'âge de 45-50 ans. L'efficacité du dépistage de masse du cancer du sein, en terme de gain en mortalité n'est plus à prouver, plusieurs études randomisées et non randomisées ont montré, quand le recul étant suffisant, que la mortalité par cancer su sein diminuait de 30 à 40%.

Il est évident que au cours de la grossesse le seul moyen de dépistage possible reste l'Auto-examen des seins et l'examen médical.

Au Maroc, les cancers du sein constitue un véritable problème de santé publique,

Depuis la mise en œuvre du Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer (PNPCC) en 2010, le cancer du sein fait l'objet d'un dépistage à l'échelle nationale.

Les services de diagnostic précoce de ce cancer est actuellement disponibles au niveau des centres de référence de santé reproductive.

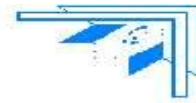
Tous les types de traitements (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie) sont actuellement standardisés sous forme de protocoles et sont possibles dans les différents centres d'oncologie.

➤ **Tests de dépistage et population cible**

L'examen clinique des seins est le test de dépistage de cancers du sein retenus par le programme marocain de détection précoce des cancers. Il est acceptables, peu onéreux et est fiables.

La population cible pour le dépistage du cancer du sein est représentée par toutes les femmes âgées de 45 ans à 69 ans révolus ainsi que les femmes ayant un antécédent familial de cancer du sein (grand-mère, mère, tante, sœur).

Sont exclues du programme toutes les femmes ayant déjà eu un cancer du sein. Pour assurer une bonne couverture et une bonne efficacité du dépistage du cancer du sein, le dépistage doit être refait tous les ans ou au minimum tous les deux ans si le résultat du test antérieur est négatif.



Matériel et méthodes



Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant de Janvier 2006 à juin 2012 réalisée au service de cancérologie et de grossesse à haut risque du Centre Hospitalier Universitaire ibn sina de rabat, elle porte sur une série de 9 cas présentant une association d'un cancer du sein à une grossesse.

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

Ce travail étudie rétrospectivement cette série, le but étant de cerner les spécificités cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de l'association tout en comparant les résultats à ceux de la littérature.

Les données relevées dans cette étude sont :

- ✧ identification
- ✧ les antécédents obstétricaux et familiaux de cancer
- ✧ les caractéristiques diagnostiques
- ✧ les caractéristiques du cancer du sein associé à la grossesse
- ✧ les modalités de prise en charge

L'outil employé pour cette étude est une fiche d'exploitation et les données ont été relevées à partir des dossiers médicaux.

FICHE D'EXPLOITATION

FICHE D'EXPLOITATION

Numéro du dossier :

❖ **Identité :**

- Nom et prénom :.....Tél :.....
- Age :.....
- Etat civil : Mariée Divorcée Célibataire
- Profession : Avec Sans
- Origine :.....
- Adresse :.....

❖ **Antécédent :**

➤ Personnels :

○ Gynéco-obstétricaux :

- Ménarche : < 8 ans 8-13 ans > 13 ans
- Cycle menstruel : régulier irrégulier
- Age de la 1^{ère} grossesse : 13-20 ans 21-30 ans > 30 ans
- Gestité :
- Parité : Nullipare Paucipare (< 3EF)
Multipare (3-6) Gde multipare (>6)
- Nombre d'enfant vivant :
- Stérilité : pas de stérilité Primaire Secondaire
- Allaitement - Durée :.....
- Contraception Type :... - Durée :.....
- Pathologie associée : Mastopathie bénigne : Fibrome
Cancer de l'ovaire
Cancer de l'endomètre

○ Médicochirurgicaux :

- HTA : Durée :.....- Traitement suivi :.....
- Obésité : Surpoids
- Alimentation : Normale Riche en graisse Pauvre en graisse
- Diabète : Type 1 Type 2 - Durée : - Traitement suivi :

- Cancer du colon
- Irradiation médiastinale
- Autres :
- Toxique Alcool Tabac (P/A)
- Familiaux :
 - Parenté 1^{er} degré :
 - Mastopathie bénigne
 - Cancer du sein
 - Autres : Cancer du colon Cancer de l'ovaire
 - Parenté 2^{ème} degré :
 - Mastopathie bénigne
 - Cancer du sein
 - Autres : Cancer du colon Cancer de l'ovaire

❖ **Données cliniques :**

a. Délai de consultation :

b. Circonstances de découverte :

• **Lésions cliniques :**

- Nodule Modification cutanée
- Mastodynie Ecoulement
- Inflammation ADP axillaire
- Autres : métastase os pleurésie ascite

• **Lésions paracliniques :** Mammographie Echographie
IRM

➤ **Examen clinique :**

1) Examen général : TA :

2) Examen gynécologique :

○ **Examen des seins :**

Inspection :

- Voussure rougeur Ulcération
- Rétraction cutanée Rétraction mamelonnaire
- PEV : 0 1 2 3
- Eczéma du mamelon

Palpation :

- Nodule
- Nombre :

Siège :QE QI QC 4Q

Taille : <2cm 2-5cm ≥5cm

Sensibilité

Consistance :

fixité : peau plan profond

Mobilité

Ecoulement mamelonnaire : Sanglant

Unipore multipore

○ **Examen ganglionnaire :**

ADP axillaire : unilatéral bilatéral

ADP sus claviculaire : unilatéral bilatéral

ADP cervicale

○ **Examen au spéculum :**

○ **Touchers pelviens :**

3) **Examen abdominal :** foie ...

4) **Examen pleuro pulmonaire :**

5) **Examen osseux :** rachis ; bassin

6) **Examen neurologique :**

7) **Le reste de l'examen somatique :**

↳ **Classification TNM :**

❖ **Données paracliniques :**

↳ **Bilan d'orientation :**

➤ Radiologique :

- Mammographie :

Opacité stellaire typique ; microcalcifications ; autres

- Echographie mammaire + creux axillaire

- IRM

➤ Cytologique :

- Cytoponction du nodule

- Cytologie du liquide d'écoulement

↳ **Bilan de certitude : prélèvement histologique :**

- Examen extemporané

- Biopsie

↳ **Etude histologique :**

- Type histologique
 - Canalaire in situ
 - Canalaire invasif
 - Lobulaire in situ
 - Lobulaire invasif
 - Autre
- Grade histopronostique
 - Grade 1
 - Grade 2
 - Grade 3
- Autres caractéristiques histologiques :
 - Caractère unifocal multifocal
 - Emboles tumoraux
 - Récepteurs aux œstrogènes
 - Récepteurs à la progestérone
 - Composante in situ
 - Envahissement ganglionnaire
 - Autres marqueurs : Cerb 2 Ki67
- Recherche de mutation génétique

❖ **Données paracliniques :**

↳ **Bilan d'extension :**

- Locorégional :
 - Clinique :
Peau plan profond mamelon ADP axillaire
 - Paraclinique :
Echographie mammaire + axillaire
- Général :
 - Clinique :
AEG ADP sus claviculaire pleurésie ascite
 - Paraclinique :
Rx thorax Echo abdominopelvienne TDM cérébrale
TDM thoracique Rx squelette scintigraphie osseuse
CA 15-3

↳ **Bilan préopératoire :**

❖ **Données sur la grossesse :**

↳ **Evolution de la grossesse :**

↳ **Accouchement :**

↳ **Suite de couches et contraception du post-partum :**

↳ **Données du nouveau-né :**

- Apgar
- Sexe
- Poids
- Taille
- Malformations : Oui Non

❖ **Traitement :**

↳ **Chirurgie mammaire :**

- Abstention
- Tumorectomie
- Mastectomie

↳ **Chirurgie ganglionnaire (axillaire) :**

- Aucune
- Curage
- Ganglion sentinelle
- Picking

↳ **Traitement adjuvant :**

- Chimiothérapie
 - néo adjuvante post opératoire palliative
- Radiothérapie
 - Externe : post opératoire exclusive
 - Curiethérapie
- Hormonothérapie
 - Additive (tamoxifène)
 - Castration chimique (Analogue LH-RH)
 - Castration radique
- Herceptin

❖ **Surveillance post thérapeutique :**

↳ **Rémission complète**

↳ **Récidive**

- Délai :
- Siège : sur le lit sur la paroi sur les ganglions
- Type :
- Traitement :

↳ **Métastase** :

- Délai de survenue :
- Siège :
- Traitement :

↳ **Complication post curage ganglionnaire**

- Lymphoedème

↳ **Complication post radiothérapie**

- Radiodermite
- Autres

↳ **Complication post chimiothérapie**

- Dermatologique
- Hématologique
- Digestive
- Autres

↳ **Complications psychiques de la mastectomie :**

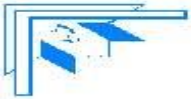
❖ **Prothèse mammaire** :

❖ **Survie** :

- a. SG :
- b. SSR :

Présentation de notre série

Cas	Age	Parité	Contraception orale	Délai diagnostique	Terme de découverte du nodule	sein	Stade clinique	Anatomie pathologie	Score SBR	Ganglions	Issue de Grossesse	traitement
1	30 ans	G 3P2	+ pdt 2ans	6 mois	19SA+4j	droit	T4aN1Mx	ADK canalaire infiltrant	II	+	Déclenchement à 36 SA	chimiothérapie néoadjuvante 3 FEC +patey avec curage axillaire
2	38 ans	G2P1	-	8 mois	14SA+4j	Gauche	T4dN1Mx	CCI	II	+	accouchement à terme	Patey gauche
3	29 ans	G2P1	-	5 mois	20 SA	Droit	T2N0M0	CCI mucineux		-	Accouchement programmé césarienne à 36SA	Tumerctomie et curage ganglionnaires + RTH + chimiothérapie ad
4	35 ans	G5P5	-	6 mois	17 SA	Gauche	T4dN1M0	Carcinome lobulaire infiltrant		+	IMG	Patey +curage chimiothérapie néoadjuvante +RTH
5	42 ans	G5P3	-	3 mois	30 SA	Gauche	T4dN2M0	CCI	III	+	Accouchement à terme par VB	chimiothérapie néoadjuvante (FEC) +mastectomie de propreté+ chimiothérapie
6	23 ans	G1P0	-	4 mois	5 SA	gauche	T3N0M0	ADK mucineux	II	-	IMG	Traitement conservateur
7	29 ans	G3P3	Pdt 2 ans	3 mois	28 SA	Gauche	T2N1M0	CCI	II	+	Accouchement à terme par VB	TUMERCTOMIE
8	38 ans	G4P4	-	12 mois	4 mois postpartm	gauche	T4cN0M0	CCI	II	-	Accouchement à terme	patey
9	35 ans	G2P2	-	6 mois	6 SA	droit	T4bN2M0 Pev2	CCI	II	+	IMG à 7 SA	Chimiothérapie, patey , radiothérapie



Résultats



I.PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

A- Fréquence :

1- Par rapport au nombre total de cancer du sein :

366 cas de cancer du sein étaient traités Durant la période allant de Janvier 2006 à juin 2012 au service de cancérologie et grossesse à haut risque du Centre Hospitalier Universitaire ibn sina de rabat (chiffre du service des statistiques de la maternité souissi). Avec neuf cas associés à un cancer du sein, soit un pourcentage de 2,46%.

B- Facteurs de risque :

1- Age des patientes :

La moyenne d'âge des patientes au moment de l'apparition du cancer était de 33,2 ans avec des extrêmes allant de 30 à 42 ans.

2- Ménarche :

L'âge moyen de la puberté était de 14 ans avec deux extrêmes de 11 et 16 ans, les cycles étaient réguliers chez 85% des patientes de notre série.

3- Age de la première grossesse :

L'âge de la première grossesse était précisé chez nos patientes, il était de 30 ans en moyenne avec des extrêmes de 26 à 35 ans.

4- Parité :

11 % des patientes sont des primipares, la parité maximale est de 5, la parité moyenne est de 2,3 :

- ✓ primipares (1) : 1cas, soit 11,11%
- ✓ paucipares (2-4) : 7 cas, soit 77,77%
- ✓ multipares (plus de 4) : 1 cas, soit 11,11%

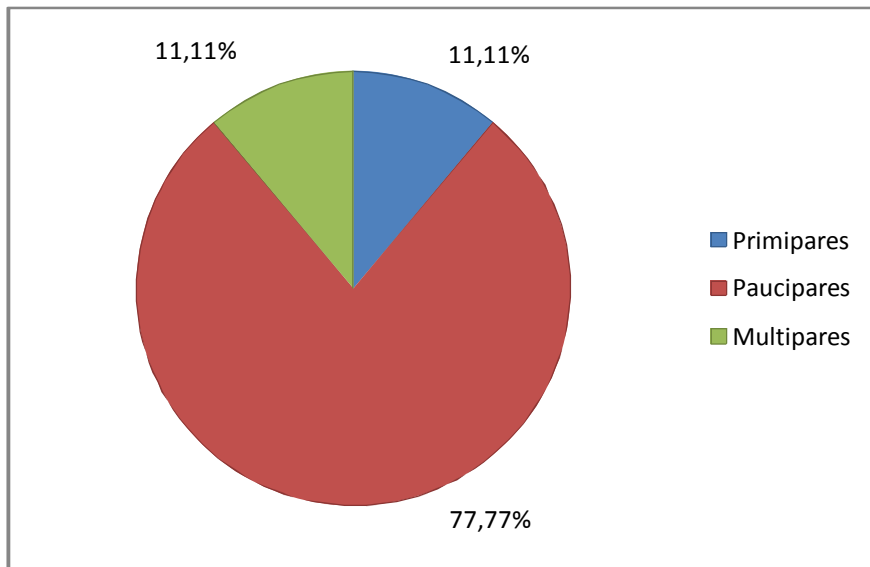


Figure 5 : Répartition des tumeurs selon la parité.

5- Allaitement :

6 patientes avaient déjà allaité, soit un pourcentage de 66.7 % des cas.

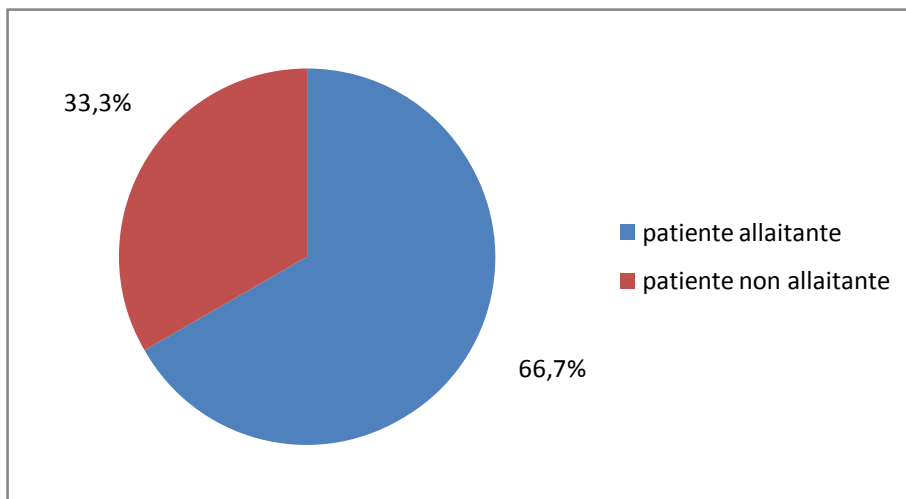


Figure 6 : Répartition des tumeurs selon l'allaitement.

6- Contraception :

Quatre de nos patientes avaient déjà pris une contraception orale,

- ✧ Une pour une durée de huit ans
- ✧ Une pour une durée d un an et
- ✧ Deux pour une durée de douze ans.

7- Antécédents médico-chirurgicaux :

- ✧ Le type de l'alimentation n'était pas précisé chez nos patientes.
- ✧ L'antécédent d'irradiation thoracique n'était noté chez aucune patiente.
- ✧ L'antécédent de cancer du colon ou de l'ovaire ou de l'endomètre n'était noté chez aucune patiente.
- ✧ L'antécédent de mastopathie fibrokystique proliférative n'était noté chez aucune patiente.
- ✧ Une seule patiente présente un antécédent de cancer du sein controlatéral elle y a 8 ans par rapport a la symptomatologie actuelle traité par une Tumorectomie plus curage ganglionnaires axillaire.

8- Antécédents toxiques :

Aucune habitude toxique n'était présente chez patiente de notre série.

9- Antécédents familiaux :

Une seule patiente avait un antécédent familial de pathologie mammaire (chez la mère), la nature bénigne ou maligne n'était pas précisée.

II- PROFIL CLINIQUE :

A- Circonstances de découverte – délai de consultation :

Le nodule du sein constituait le motif de consultation le plus fréquent observé chez huit patients, soit 88.8% des cas.

Le deuxième motif de consultation était représenté par une augmentation du volume du sein associé à un écoulement mamelonaire.

DELAI DE CONSULTATION PAR RAPPORT AU PREMIER SYMPTOME

Le délai de consultation variait de trois à douze mois

Avec un délai moyen de **7.5 mois**.

B- Terme de la grossesse au moment du diagnostic :

En effet, le diagnostic du cancer du sein était posé :

- ✧ Au premier trimestre pour deux patientes, soit 22,2%.
- ✧ Au deuxième trimestre pour quatre patientes soit 44.4%.
- ✧ Au troisième trimestre pour deux patientes soit 22.2%.

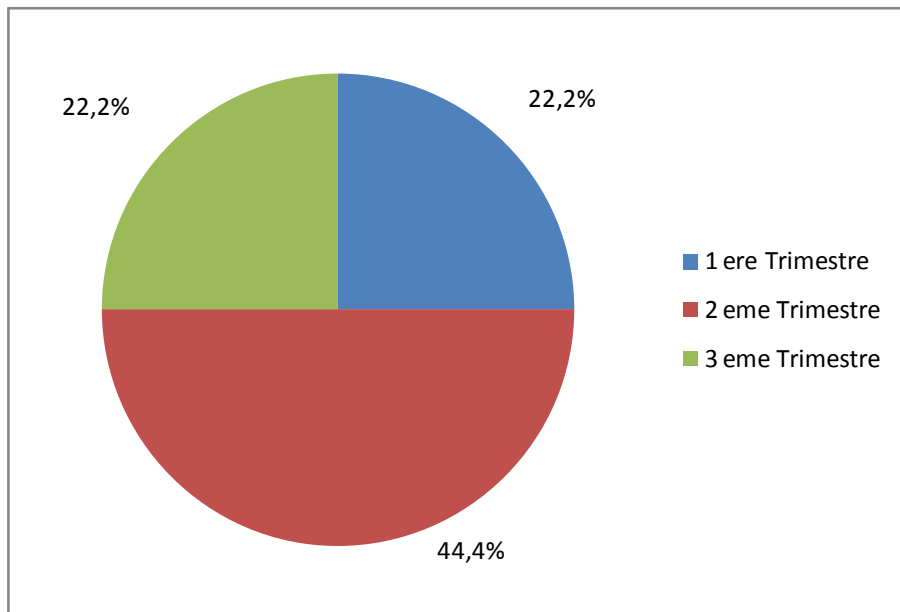


Figure 7 : Répartition des tumeurs selon le Terme de la Grossesse au moment du diagnostic.

Un cas de cancer du sein était retrouvé chez une patiente 4mois après un accouchement.

C- Examen clinique des seins :

L'examen des seins a permis de préciser le siège du nodule, sa taille, son nombre ainsi que la consistance et la sensibilité.

1- Topographie :

L'atteinte du sein gauche a touché six patientes soit un pourcentage de 67%.

L'atteinte du sein droit a touché 3 patientes soit un pourcentage de 33%.

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

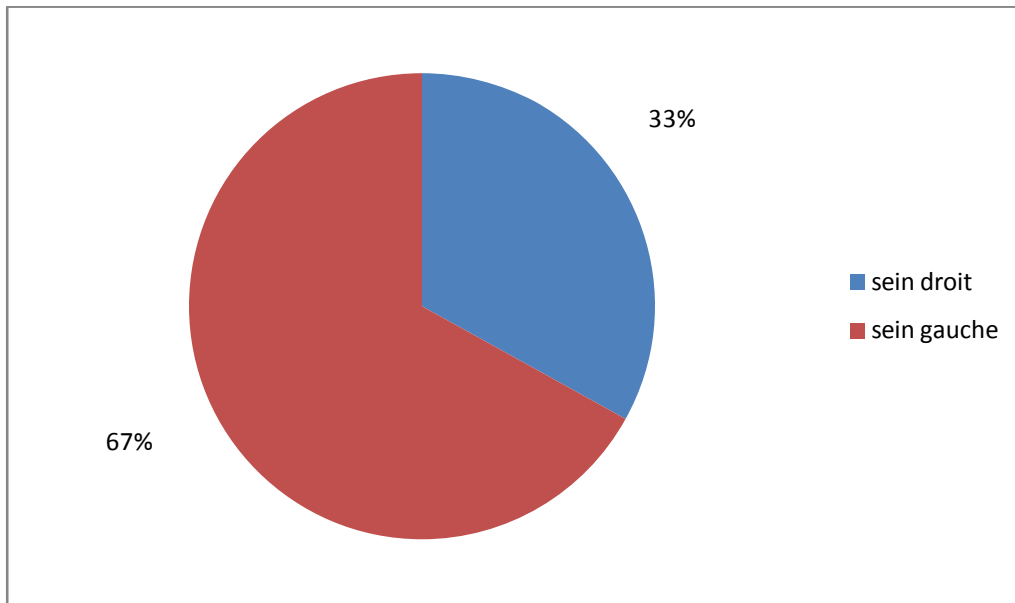


Figure 8 : Répartition des tumeurs selon la topographie de la lésion tumorale.

2- Taille tumorale :

La taille de la tumeur était en moyenne de 3.9 cm avec des extrêmes de deux et six cm.

On retrouve donc :

- ✧ La forme T1 n est retrouvée dans aucun cas.
- ✧ La forme T2 dans 2 cas.
- ✧ La forme T3 dans un seul cas.
- ✧ La forme T4 dans six cas.

Donc 78% des tumeurs sont diagnostiquées à un stade localement avancé (T3 ou T4)

3- Poussée évolutive :

L'inflammation du sein était notée chez trois patientes, soit un pourcentage de 33.3%.

4- Aires ganglionnaires :

Des adénopathies axillaires étaient palpables chez six patientes, soit un pourcentage de 67% :

- ✧ Quatre fois sous forme de N1 soit 67% des N+.
- ✧ Deux fois sous forme de N2 soit 33% des N+.

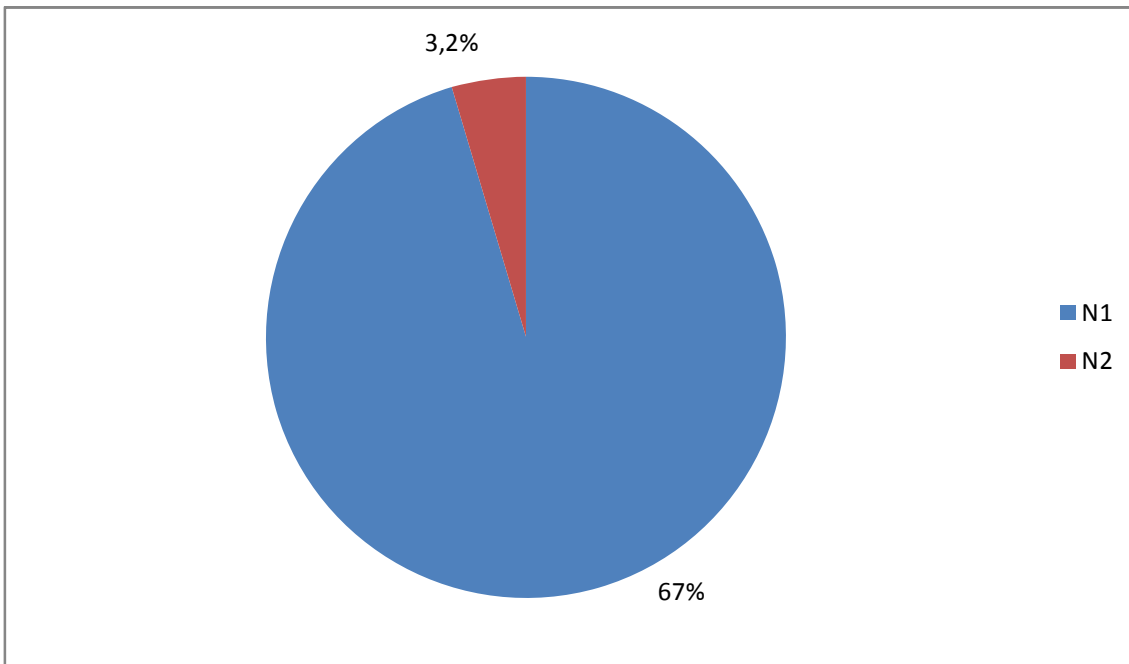


Figure 9 : Répartition des tumeurs selon les stades N1 et N2.

5- Métastases à distance :

Aucune patiente de notre série n'a présenté de métastases au moment du diagnostic de la pathologie cancéreuse.

III- BILAN PARACLINIQUE :

Le bilan para-clinique était subdivisé en deux :

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

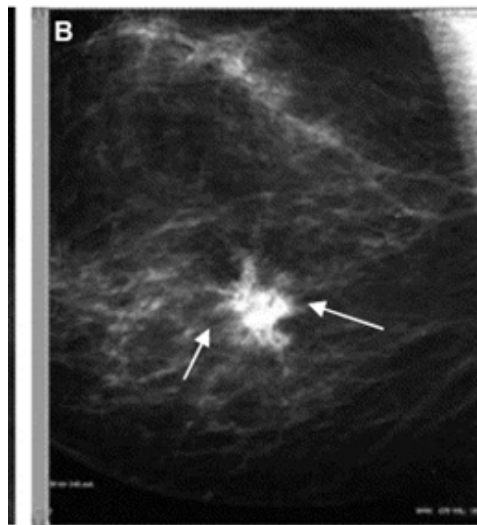
A- Bilan d'orientation :

1- Mammographie :

La mammographie était réalisée chez trois patientes, chez l'une d'elle elle était réalisée pendant la grossesse (28 SA) avec protection abdomino-pelvienne (tableau I).

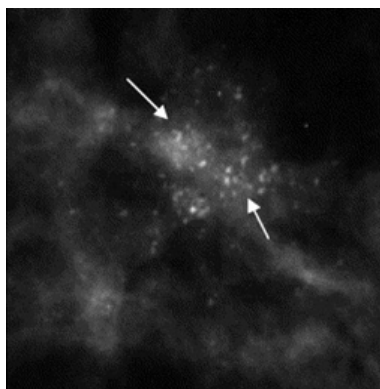
Tableau 2: Interprétation des images mammographiques.

Patiente	Temps de réalisation	Résultats de la mammographie
1	Début du 2ème trimestre	Présence d'une opacité stellaire à centre dense du QSE émettant des spéculations sein droit classé BIRADS 5

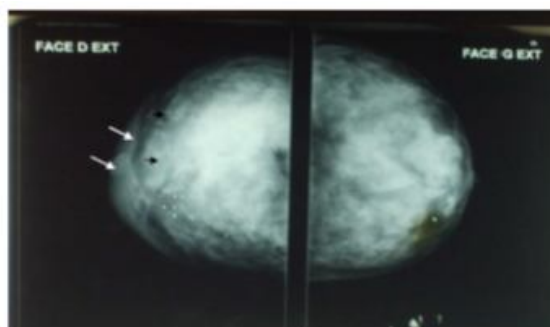


Les flèches indiquent l'opacité

2 début du 1ème trimestre seins denses, sein gauche siège d'irréguliers de 64/48mm accompagnés de microcalcifications se projetant sur QSI



Les flèches indiquent les microcalcifications



Cliché de mammographie, vue de profil

2- Echographie mammaire :

Elle était réalisée chez toutes les patientes, elle était fortement suspecte dans tous les cas en montrant des critères majeurs de malignité : lacune hypoéchogène, forme irrégulière, contours irréguliers, destructions des contours, cône d ombre postérieur.

3- IRM :

Aucune de nos patients n'avait bénéficié d'imagerie par résonance magnétique.

Peut d études se sont penché sur l utilité de l IRM durant la grossesse c est un examen à proscrire au premier trimestre et a réaliser avec précaution au cours du deuxième et troisième trimestre en cas d intérêt.

4- Cytologie :

Elle n était réalisée chez aucune de nous patiente.

B- Bilan de certitude :

L'examen histologique était réalisé chez toutes nos patientes, sept cas de biopsie au TRU-CUT, et chez deux patients preuves histologique sur des pièces de tumorectomie.

IV- PROFIL ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

A- Type histologique :

Le type histologique était précisé chez toutes nos patientes,

- ✧ **un carcinome canalaire infiltrant chez sept patientes**
- ✧ **un adénocarcinome mucineux chez une seule patiente.**
- ✧ **un carcinome lobulaire infiltrant chez une patiente**

B- Grade histopronostique :

Le grade histopronostique SBR de Scarff-Bloom et Richardson était précisé chez sept de nos patientes, il était :

- ✧ de III dans un seul cas et
- ✧ de II dans six cas (tableau II).

Tableau 3: Grade histopronostique.

Grade histopronostique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Grade II	6	86
Grade III	1	14
Total	7	100

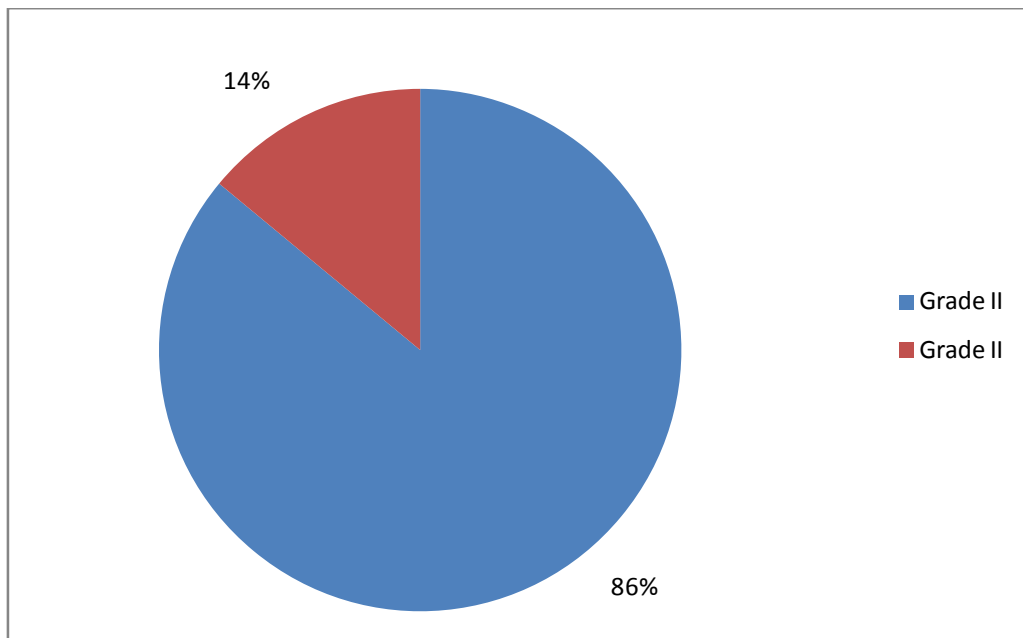


Figure 10 : Répartition des tumeurs selon Grade SBR.

C- Autres caractéristiques histologiques :

1- Caractère uni ou multifocal :

Le caractère uni ou multifocal était précisé chez 5 patientes de notre série, il était unifocal chez trois patientes et multifocal chez deux patientes (tableau III).

Tableau 4 : Caractère uni ou multifocal.

Caractère unifocal ou multifocal	Nombre	Pourcentage (%)
Unifocal	3	33.3
Multifocal	2	22.2
Non précisé	4	44.4
Total	9	100

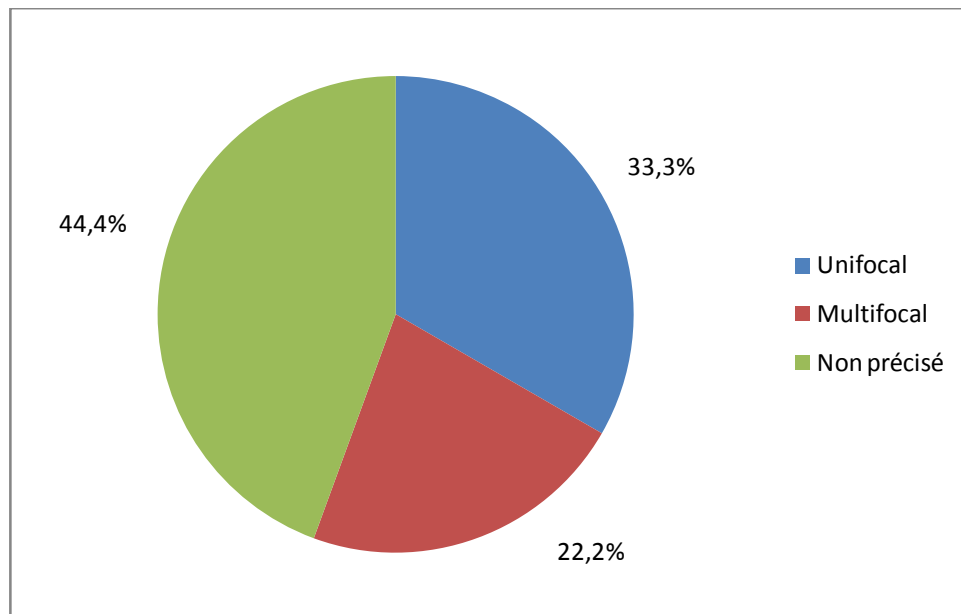


Figure 11 : Répartition des tumeurs selon Caractère uni ou multifocal.

2- Présence d’emboles tumoraux vasculaires et lymphatiques :

La présence d’emboles tumoraux vasculaires et lymphatiques était précisée chez cinq de nos patientes,

- ✧ Deux avaient des emboles positifs
- ✧ tandis que leur absence était retrouvée chez trois patientes

Tableau 5 : Présence d’emboles tumoraux.

Embols	Nombre	Pourcentage (%)
Présents	2	22.2
Absents	3	33.3
Non précisés	4	44.4
Total	9	100

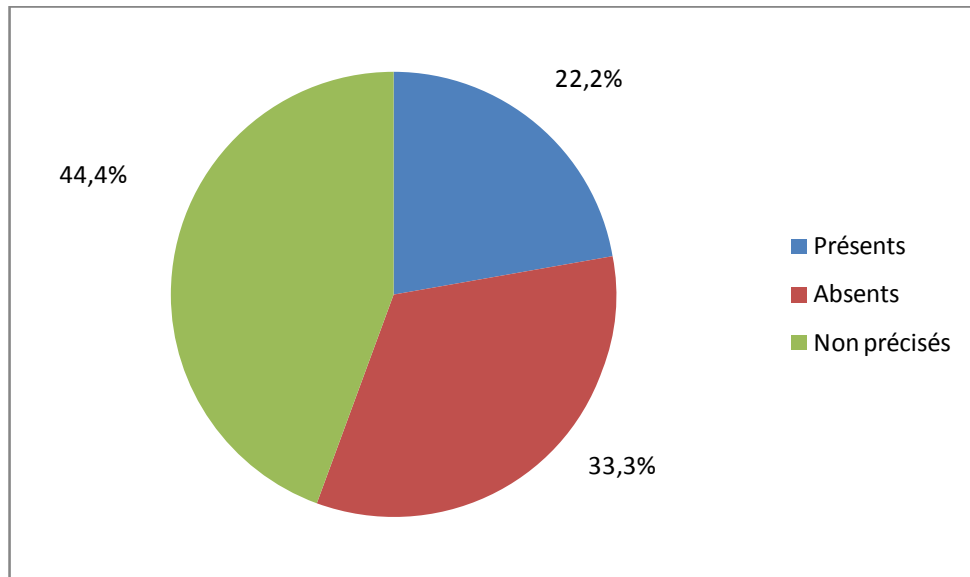


Figure 12 : Répartition des tumeurs selon la Présence d’emboles tumoraux.

3- Présence de récepteurs hormonaux :

N'était pas préciser sur les dossiers de nous patiente.

4- Envahissement ganglionnaire :

Le statut ganglionnaire était étudié chez toutes nos patientes,

- ✧ cinq patients avaient un envahissement ganglionnaire.
- ✧ et quatre patientes n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire.

Tableau 6 : Statut ganglionnaire.

Envahissement ganglionnaire	Nombre	Pourcentage %
Positive	5	56
Aucun	4	44
Total	9	100

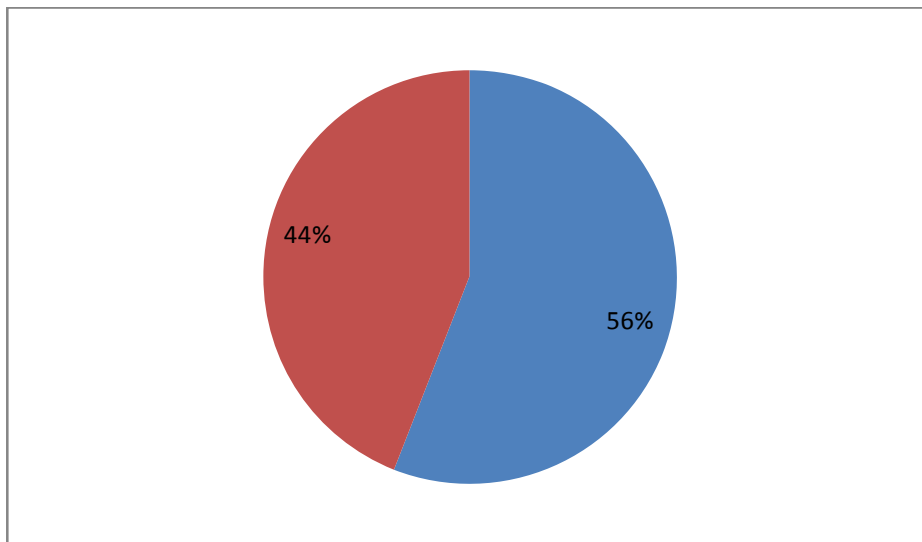


Figure 13 : Répartition des tumeurs selon le Statut ganglionnaire.

HERCEPT test

L'étude de la surexpression de l'HER-2 n'a pas été relevée sur les dossiers de notre série.

D- Bilan d'extension :

1- Bilan locorégional :

Chez toutes nos patientes la tumeur a été découverte suite à l'autopalpations d'un nodule.

Ce ci montre l'intérêt de réaliser un examen systématique des seins chez toute femme enceinte or c est un examen peu réaliser en pratique courante.

L'envahissement cutané à type d'ulcération était détecté chez deux patientes.

L'inflammation du sein avec un aspect en peau d orange était notée dans trois cas.

L'examen des aires ganglionnaires axillaires avait permis de retrouver des adénopathies chez six patientes, toutes unilatérales.

Ces adénopathies étaient :

- ✧ Mobiles chez quatre patientes.
- ✧ Fixes chez deux patientes.

2- Bilan général :

a- Bilan clinique :

L'examen clinique dans le but de rechercher une localisation secondaire n'avait pas objectivé d'éléments en faveur d'une localisation métastatique.

b- Bilan paraclinique :

➤ Radiographie du thorax :

Réalisée chez toutes les patientes de notre série avec une protection par tablier plombé et sans objectiver de signes en faveur de localisations secondaires pulmonaires.

➤ Echographie abdomino-pelvienne :

Elle était réalisée chez toutes les patientes et n'avait objectivé aucune anomalie.

➤ Bilan biologique :

Était réalisée chez toutes nos patientes il a comporté une NFS ; un bilan hépatique ; ionogramme et un dosage des marqueurs tumoraux du cancer du sein (Le marqueur tumoral CA 15-3).

V- CLASSIFICATION :

<u>STADIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN</u>	
<u>Tumeur primitive (T)</u>	
●Tx	Détermination de la tumeur primitive impossible
●T0	Pas de signe de tumeur primitive (non palpable)
●Tis	Carcinome <i>in situ</i>
●T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
<i>T1mic</i>	Micro-invasion < 0,1 cm dans sa plus grande dimension ⁽¹⁾
<i>T1a</i>	Tumeur > 0,1 cm et < 0,5 cm dans sa plus grande dimension
<i>T1b</i>	Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm dans sa plus grande dimension
<i>T1c</i>	Tumeur > 1 cm et < 2 cm dans sa plus grande dimension
●T2	Tumeur > 2 cm et < 5 cm dans sa plus grande dimension
●T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
●T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)
Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral	
<i>T4a</i>	Extension à la paroi thoracique
<i>T4b</i>	Œdème y compris la «peau d'orange», ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
<i>T4c</i>	A la fois 4a et 4b
<i>T4d</i>	<u>Carcinome inflammatoire</u> ⁽²⁾
<p>1. La micro-invasion est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer > 0,1 cm dans sa plus grande dimension.</p> <p>2. Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.</p>	
<u>Adénopathies régionales (N) :</u> (détectées à l'examen clinique ou radiologique)	
●Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
●N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
●N1	Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles
●N2	Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
●N3	Ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)
<u>Métastases (M)</u>	
*Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
*M0	Absence de métastases à distance
*M1	Présence de métastase(s) à distance

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

Tableau 7 : Classification TNM.

	T2	T3	T4	Total
N0	1	1	1	3
N1	1	0	3	4
N2	0	0	2	2
Total	2	1	6	9

VI- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A- Prise en charge obstétricale :

L'interruption thérapeutique de grossesse était réalisée dans trois cas, où le cancer était concomitant à des grossesses du premier et deuxième trimestre.

- ✧ Premier cas ITG à 5SA
- ✧ Deuxième à 7SA et troisième à 17SA.

Une seule patiente a bénéficié d'une césarienne programmée à 36SA.

Dans 4 cas, le cancer n'était découvert qu'au troisième trimestre et les grossesses étaient poursuivies avec un accouchement à terme par voie basse.

Le déclenchement de l'accouchement par voie basse était réalisé chez une seule patiente à 36SA.

B- Prise en charge du cancer du sein :

1- Chirurgie :

La chirurgie était réalisée chez toutes les patientes, essentiellement en dehors de la grossesse.

Deux patientes avaient bénéficié d'une chirurgie et curage ganglionnaire au cours de la grossesse.

- ✧ La chirurgie était conservatrice (Tumorectomie + curage ganglionnaire) dans trois cas ; soit 33% des cas.
- ✧ Et radicale pour six patientes, soit 77% des cas.

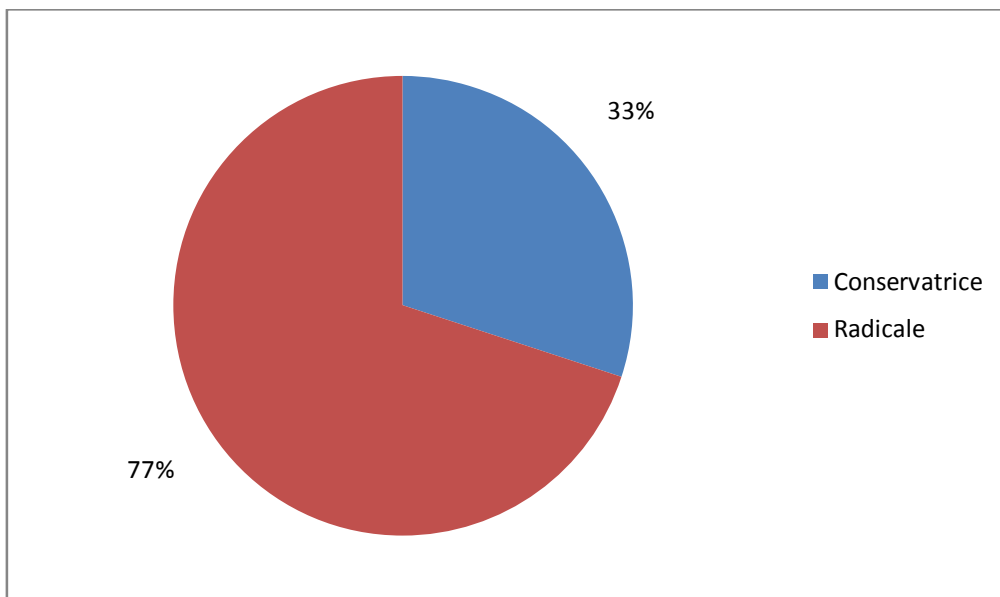


Figure 14 : Répartition des tumeurs selon types de chirurgie.

La chirurgie était première dans cinq cas, et avait succédé à une chimiothérapie néo adjuvante dans 4 cas (tableau 8).

Tableau 8 : Modalités d'intervention chirurgicale.

Cas	Stade clinique	Indication opératoire
1	T4aN1Mx	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante) avec curage axillaire
2	T4dN1Mx	Patey gauche (après chimiothérapie néoadjuvante)
3	T2N0M0	Tumorectomie + curage ganglionnaire (chirurgie première)
4	T4dN1M0	Patey gauche (après chimiothérapie néoadjuvante) avec curage axillaire
5	T4DN2M0	Patey gauche (après chimiothérapie néoadjuvante) avec curage axillaire
6	T3N0M0	Tumorectomie large + curage ganglionnaires
7	T2N1M0	TUMERCTOMIE
8	T4cN0M0	Patey gauche (après chimiothérapie néoadjuvante) avec curage axillaire
9	T4BN2M0 Pec 2	Patey droit ; avec curage axillaire

2- Radiothérapie :

a- Radiothérapie externe :

Elle était délivrée chez cinq malades, le volume cible était représenté par la paroi thoracique après mastectomie.

La dose totale délivrée était en moyenne de 45 à 50 Gy.

2- Radiothérapie :

a- Radiothérapie externe :

Elle était délivrée chez cinq malades, le volume cible était représenté par la paroi thoracique après mastectomie.

Et le sein après Tumorectomie et les aires ganglionnaires axillaires si le curage na pas était réalisé et sus claviculaires quand ces dernières étaient envahies.

La dose totale délivrée était en moyenne de 45 à 50 Gy.

3- Chimiothérapie :

La chimiothérapie était administrée chez huit patientes de notre série, trois patientes l'avaient en néoadjuvante et cinq patientes l'avaient en adjuvante. Il s'agissait dans tous les cas d'une polychimiothérapie.

Cette chimiothérapie était administrée en moyenne en six cures avec des extrêmes de quatre à huit cures.

Un seul patient a reçu une chimiothérapie pendant la grossesse au deuxième trimestre (21SA) ; a base 5FU, épirubicine, cyclophosphamide protocole FEC.

Les complications de la chimiothérapie étaient notées chez cinq patientes (complications dermatologiques, digestives, hématologiques).

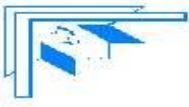
4- Hormonothérapie :

L administration de l hormonothérapie n a pas été précisée chez les patientes de notre série.

5- Herceptine :

Aucune des patientes de notre série n'avait reçu de l'herceptine.

Pour l hormonothérapie nos patientes sont adressées à l INO pour un complément de suivi c est pour quoi nos dossiers ne sont pas mis à jour.



Discussion



I. CLINIQUE : [54, 55, 3, 56]

Le diagnostic est souvent fait plus tardivement qu'en dehors de la grossesse. Cliniquement, l'aspect habituel retrouvé est celui d'une masse plus ou moins sensible, une atteinte cutanée, un écoulement surtout uni-orificiel et sanglant, ou plus rarement un aspect clinique typique de carcinome inflammatoire.

Parfois, le symptôme dominant et le simple refus de téter du sein malade en période d'allaitement.

La taille tumorale retrouvée est globalement plus grande que chez une femme non enceinte. Dans une étude multicentrique cas-témoin de Giacalone et al, la taille tumorale clinique est significativement plus importante dans les cancers associés à la grossesse par rapport aux témoins non enceintes. Cette plus grande taille tumorale est retrouvée dans l'étude de Bonnier et al.

Pendant la grossesse et l'allaitement, les seins augmentent de taille, leurs poids double, passant de 200 à 400g, et ils deviennent, plus fermes, denses et sensible ce qui rends l'examen clinique extrêmement difficile.

Malgré cela, cet examen doit être systématique à chaque consultation prénatale, surtout en début de grossesse où les modifications gravidiques sont minimales et donc le rendement de l'examen est maximal. En effet, une masse apparaissant au premier trimestre peut ensuite ne plus être palpable en raison de l'hypertrophie mammaire, et une occasion précieuse de détecter un cancer à un stade précoce se verrait perdue.

Seulement, bien que l'examen clinique ait un rôle important dans la détection précoce du cancer du sein, il est malheureusement rarement pratiqué par l'obstétricien qui se focalise sur le développement du fœtus et le suivi de la grossesse.

La technique de l'examen clinique est celle habituelle avec respect de la sensibilité mammaire propre à cette période, et sans omettre l'examen des aires ganglionnaire.

II. PARACLINIQUE :

La stadification précise du cancer mammaire, et le bilan d'extension, sont des paramètres vitaux pour une bonne prise en charge thérapeutique.

Pour pouvoir les réaliser il faut avoir recours à des examens para cliniques, dont la réalisation pourra être gênée par l'état gravidique.

L'imprégnation hormonale et l'œdème tissulaire liés à la grossesse vont gêner la lecture de certains examens, et le souci de préserver le bien être fœtal va limiter l'accès à certaines techniques de radiologie conventionnelle, incontournables cependant pour une stadification précise.

Plusieurs formes peuvent être retrouvées, que ce soit la forme multifocale ou bilatérale. Cette dernière est présente dans 4,6% des cas selon Clark [57]. Les formes inflammatoires se voient un peu plus fréquemment qu'en dehors de la grossesse.

1. Diagnostic :

A. Radiologique :

a. Mammographie : [58, 13, 19, 55, 3, 47, 59, 7]

L'usage de la mammographie comme moyen d'investigation est discuté, car on lui reproche d'une part d'irradier l'enfant, et d'autre part un faible rendement diagnostique pendant la grossesse.

Selon Petrek, il n'y a virtuellement pas de radiation ionisante susceptible d'irradier l'enfant si l'abdomen est protégé. Il précise que la mammographie n'est d'aucune utilité étant donné que l'hyperémie et l'œdème mammaires entraînent une augmentation de la densité radiographique du sein avec pour conséquence une perte de contraste des tissus graisseux permettant de souligner les limites des masses tumorales [58].

En revanche, **Antonelli** rapporte une sensibilité médiocre de la mammographie avec un diagnostic non évoqué de cancer du sein prouvé par analyse anatomo-pathologique chez 6 des 8 patientes traitées [58].

Barrat ne retire aucune utilité de la mammographie étant donné que les images pathologiques sont difficiles à identifier consécutivement à une augmentation de la densité du tissu mammaire pendant la grossesse [13].

Donc pour reprendre, et analyser de façon plus pratique l'intérêt de la mammographie : une mammographie peut éventuellement être dangereuse pour le fœtus à cause du risque d'irradiation qu'elle entraîne.

L'effet des radiations est dose dépendant. Des doses inférieures à 0.1 Gy n'ont aucun effet sur le fœtus, par contre des doses de 2.5 et 3 Gy et plus, peuvent respectivement entraîner des malformations fœtales ou l'avortement [47].

L'effet des radiations et aussi âge de grossesse dépendant. Une irradiation pendant la période d'implantation (9-10 jours) est létale, et entraîne un avortement. Elle est tératogène pendant la période d'organogenèse (2-16 semaines). Plus tardivement, vers la 20-25èmes semaines, elle peut entraîner une stérilité, des tumeurs malignes ou des pathologies génétiques [47].

La prescription d'une mammographie à une femme enceinte est tout a fait possible si on prend la précaution de protéger le fœtus par un tablier plombé, délivrant ainsi des doses de 10 à 50 mRad bien inférieures aux doses toxiques [3]. Seulement son interprétation est rendu difficile par les modifications gravidiques du sein; c'est pourquoi les études se contredisent quant à son intérêt et sa sensibilité, la décision de la prescrire ou pas, revient au jugement personnel du praticien; qui doit prendre en compte dans l'interprétation le taux de 40% de faux négatif [3].

Dans notre série La mammographie était réalisée chez trois patientes, chez l'une d'elle elle était réalisée pendant la grossesse (28 SA) avec protection abdomino-pelvienne.

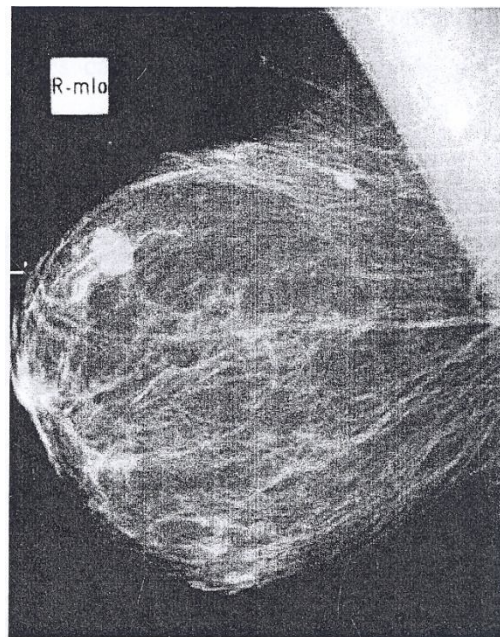


Figure 15: Mammographie montrant une opacité à marges indistinctes, irrégulières fortement suspectes [29].

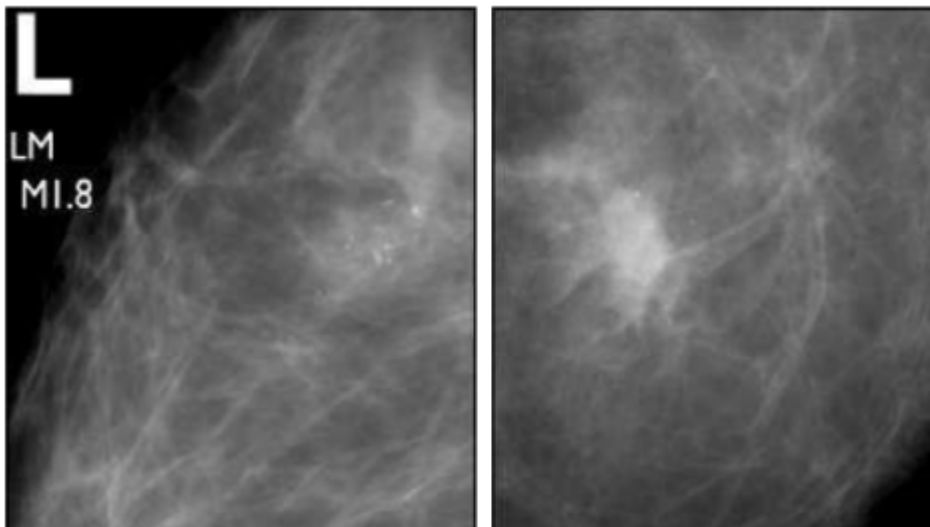


Figure 16 : Mammographie du sein droit un foyer de micro-calcifications.

b. Echographie mammaire :

De par son innocuité, et son accessibilité, l'échographie mammaire est l'examen de choix à demander devant tout nodule palpable chez la femme enceinte. Il ne présente aucun danger pour le fœtus, et offre un contraste satisfaisant dû justement à l'œdème et l'engorgement mammaire gravidique.

A l'échographie, le sein se présente sous la forme d'un cône conjonctif, échogène, occupant tout l'espace compris entre la peau et le muscle pectoral. Les canaux sont souvent dilatés parfois de façon très importante [54].

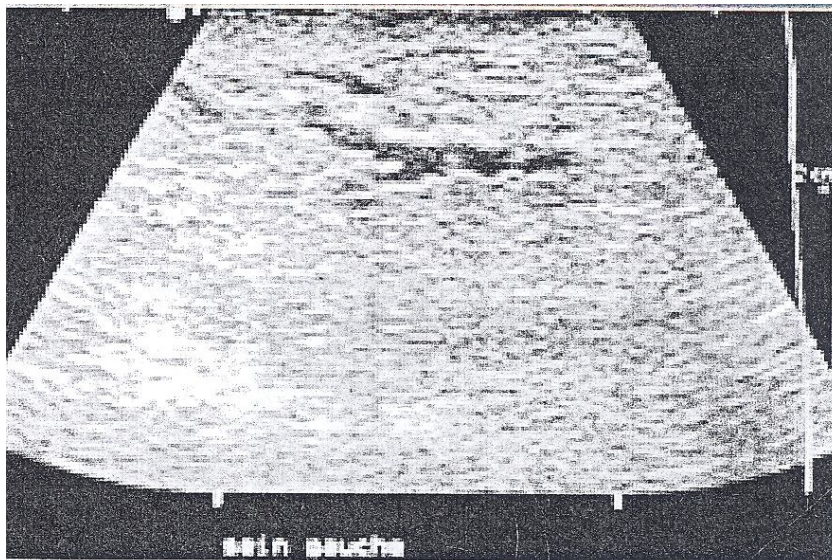


Figure 17 : Aspect échographique normal : cône conjonctif occupant l'espace entre la peau et le pectoral. Canal dilaté [54].

L'intérêt de l'échographie relève aussi de son efficacité dans la distinction des masses solides liquidiennes dans 97% des cas [47].

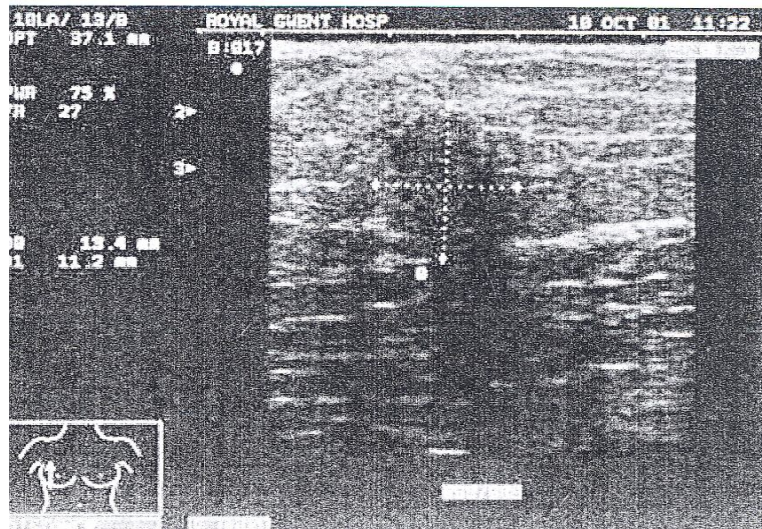


Figure 18 : Image échographique montrant une lésion hypoéchogène à limites irrégulières avec cône d'ombre postérieur [29].

Dans une étude cas-témoins portant sur des femmes japonaises enceintes, la sensibilité de l'échographie était de 93%, elle a pu détecter 39 de 42 cancers du sein [60]. Dans l'étude de **Lieberman** sa sensibilité était de 100% [61].

Dans notre étude, l'échographie a évoqué le diagnostic de malignité dans 100% des cas, elle était réalisée chez toutes les patientes.

c. IRM :

Elle peut être intéressante car non irradiante, et permet de préciser les caractéristiques de la tumeur. Seulement, peu d'études se sont penchées sur les effets de l'IRM pendant la grossesse, c'est pourquoi son utilisation est à éviter pendant le premier trimestre, et doit se faire avec précaution durant les deux autres, ceci a été bien établi par «the UK medical devices agency» britannique, et «The Safety Committee of the Society» américaine.

Pour le gadolinium, sa capacité de traverser la barrière placentaire, et l'augmentation du risque fœtale de malformations squelettiques qui lui a été attaché dans les études sur animaux, font que son utilisation est à proscrire durant la grossesse. 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 du sein au cours de la grossesse, en revanche dans le post partum, en cas de sein dense et pour explorer une éventuelle multifocalité elle peut être d'un grand intérêt.

Figure 19 : IRM mammaire, image pondérée T2 avec suppression de graisse, cancer du sein en postpartum dans la région postérieure du sein gauche avec des galactocèles bilatérales spontanément en hypersignal T2 avec niveaux liquide.

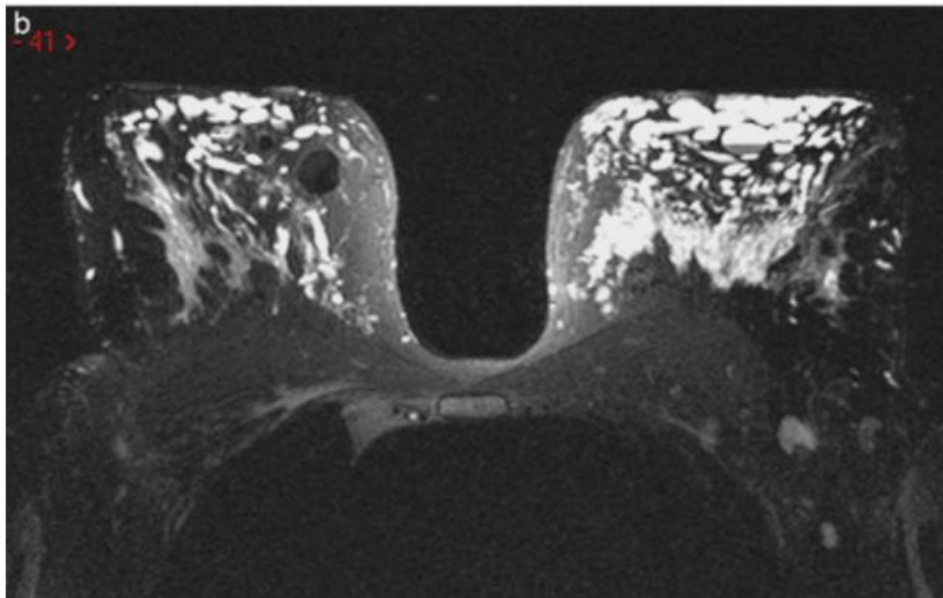


Figure 19:

B. Anatomopathologique :

a. Cytoponction : [53, 62, 63, 64, 65, 66,67, 59, 68, 69]

La cytoponction reste 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 **Botier** le moyen diagnostique le plus fiable pour raccourcir le délai diagnostique [62]. Sa sensibilité est de 66% pour **Barnavon** [53] et de 94% pour **Gallenberg** [64].

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 confèrent 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. [62,63, 59]. 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 diagnostiques [65, 67].

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

b. Micro biopsie : [54, 47, 20, 68, 10, 70]

Etant donné les difficultés liés à l'examen cytologique, la micro biopsie 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 enceinte, ce chiffre est très intéressant malgré l'absence d'études pendant la grossesse [70].

A cause des changements gravidiques du sein, le risque de complications suite à la micro biopsie est plus élevé. La vascularisation et la cellularité plus riche du sein, exposent à un risque plus important d'infection, hémorragie, hématome ou fistule lactée.

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 micro biopsie 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 antibioprofylaxie, associée bien sûr à une asepsie rigoureuse.

Plusieurs types de micro-biopsie sont réalisables. Celle qui a une place de choix dans la démarche diagnostic est la micro biopsie écho guidée 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 micro-calcifications.

Elle permet de poser le diagnostic chez sept patientes de notre série.

C. Biopsie exérèse avec étude histologique extemporanée : [19, 66,47]

Elle reste l'examen de choix pour un diagnostic de certitude. La seule exception est pour les formes en poussées évolutives ou la microbiopsie est la plus adaptée, le traitement chirurgicale premier étant contre indiqué.

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 qu'il est jugé nécessaire



Figures 20: Coupes Macroscopiques de pièces de mastectomie

2. Bilan d'extension : [19, 55,66, 47,68, 69, 10]

Le bilan d'extension est d'autant plus nécessaire, que le CSAG est classiquement découvert à un stade avancé, avec souvent des métastases.

Il nécessite un examen du sein controlatéral, un examen locorégional, et un examen général, et à l'issue de celui-ci, un schéma daté précisant la taille et la localisation de la lésion mammaire sera réalisé.

Tous les organes peuvent être touchés : poumon, foie, os, système nerveux central... etc.

Les indications se doivent de prendre en considération le bien être fœtal et donc être tempéré par le risque de radiations ionisantes. Souvent, seules la radiographie de thorax et l'échographie abdomino-pelvienne avec un bilan sanguin sont demandées, les autres explorations ne seront demandées qu'en cas de signes d'appels cliniques, et si leur apport peut modifier la conduite à tenir thérapeutique....

- ✧ La radiographie thoracique standard, ne délivre que 22 rads, elle peut être réalisée sans risque, après bien sûr une protection abdominale par un tablier plombé.
- ✧ L'échographie abdomino-pelvienne est sans risque. Elle peut éventuellement être remplacée par une IRM sans injection de produit de contraste à partir du 2eme trimestre, l'IRM étant plus performante pour l

- ✧ es métastases hépatiques. La radiographie du bassin délivrant 230 rad, est contre indiquée [19].
- ✧ Pour le bilan d'extension osseux, plusieurs auteurs conseillent de le prescrire qu'en cas de facteur de risque, soit tumeur de plus de 4 cm ganglions palpables, ou orientation clinique. Il se réalise par des cliché radiologiques centrés, la scintigraphie osseuse étant bien sûr contre indiquée durant la gestation du fait de son effet tératogène [63, 19].
- ✧ En cas de signe d'appel neurologiques, le système nerveux central peut être exploré par une IRM, à l'exclusion de la TDM beaucoup plu irradiante, et généralement contre indiqué si grossesse.
- ✧ Le bilan biologique doit tenir en compte l'augmentation physiologique durant la gestation des marqueurs tumoraux sériques (ACI et CA 15-3 qui deviennent donc sans intérêt, et aussi celle des phosphatases~ alcalines qui doublent ou même quadruplent... [71, 3].

Tableau 9 : Examens radiologiques et doses d'irradiation fœtale.

Examen	Moyenne (mGy)	Maximum (mGy)
Radiographies standards		
Poumon	< 0,01	< 0,01
Abdomen	1,4	4,2
Pelvis	1,1	4
Colonne lombaire	1,7	10
Scanner		
Cérébral	< 0,005	< 0,005
Thoracique	0,06	0,96
Abdomen	8,0	49
Pelvien	25	79
Colonne lombaire	2,4	8,6

II. PARTICULARITES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DES CANCERS DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE :

1. Délai de diagnostic :

Le diagnostic est souvent fait plus tardivement qu'en dehors de la grossesse, ce qui explique en partie les formes plus avancées et évolutives du CSAG. En effet un retard de 1 mois augmente le risque de métastases ganglionnaire axillaire de 0.9% pour un temps de dédoublement tumoral de 130 jours, 6 mois de retard augmentent le risque de 5.1% [72].

Selon les séries, ce retard diagnostic est estimé entre 2 et 15 mois [14, 97, 101]. Une étude réalisée au «Mémorial Sloan Kettering Cancer Institute » à New York a relevé un retard diagnostic moyen de 8.2 mois pour les patientes enceintes, contre 1.9 mois pour les non enceintes, avec plus de 50% des patientes non diagnostiquée pendant leurs grossesses malgré la présence de symptômes apparus pendant ou juste avant la grossesse [73], 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 [74].

Dans notre série le délai moyen de consultation par rapport au premier symptôme est de **7.5 mois**.

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 leur réticence justifiée à demander des examens complémentaires de dépistage potentiellement irradiant.

2. Taille de la tumeur :

La taille tumorale est en général plus importante qu'en dehors de la grossesse, sa moyenne variant entre 3.5 et 4.7 cm selon les études.

Dans l'étude multicentrique cas-témoin de **Giacalone** et al. [8], seuls 58% des cancers ont une taille inférieure ou égale à 5 cm (stade T0 : seuls 58% des cancers ont une taille inférieure ou égale à 5 cm en dehors de la grossesse, l'étude de **Bonnier** et al. Confirme cette augmentation de taille clinique [55].

La taille tumorale moyenne est de 3.5 cm dans l'étude réalisée au « Memorial Sloan Kettering Cancer Institute » [73], de 4 cm pour **Liberman** [61], 4.5 cm pour **Middleton** [56] et 4.7 cm pour **Giacalone** [8].

Une surélévation fréquente de la taille clinique de la lésion par rapport à la taille histologique a également été notée. Pour Giacalone la taille clinique moyenne de 47 mm correspondait à une taille histologique moyenne de 30.9 mm [8], ceci peut être expliqué par la congestion mammaire gravidique.

Dans notre série, la taille tumorale moyenne est de 3.9 cm.

3. Type histologique :

Quand retrouve dans le cancer du sein en dehors de la grossesse sont représenté par :

a) Les carcinomes.

Classification OMS

Tumeurs non infiltrantes:

- Carcinome canalaire insitu (Pc--->taille)
- Carcinome lobulaire in situ (multicentrique)
- *Tumeurs infiltrantes communes:*
- Carcinome canalaire infiltrant (+ Fréquent)
- Carcinome lobulaire infiltrant (souvent multifocal)
- Carcinome muqueux
- Carcinome médullaire
- Carcinome papillaire
- Carcinome tubuleux
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome apocrine
- Carcinome métaplasique
- Maladie de Paget (souvent associée à un carcinome intra canalaire)

b) Autres tumeurs maligne du sein:

(Tissu conjonctif).

- ✧ Sarcomes ou tumeurs phyllodes malignes.
- ✧ Fibrosarcomes, liposarcomes, lymphosarcome.

Les auteurs s'accordent à reconnaître que ce sont les même types histologique retrouvé au cours de la grossesse.

Petrek retrouve 78% de carcinomes canaux infiltrant, ce chiffre est identique à celui observé en dehors de la grossesse chez les femmes de moins de 40 ans. Les cancers lobulaires représentent 9% des CSAG et le cancer médullaires 4% [59].

Dans notre série, le carcinome canaux infiltrant représentait 78% des cas.

Le grade histopronostique (grading SBR de Scarff, Bloom et Richardson) est cependant plus élevé: dans une revue colligeant 200 cas de CSAG, les auteurs retrouvent 8% de SBR1, 39% de SBR2 et 53% de SBR3 [75].

Toutefois des travaux plus récents soutiennent que La proportion de tumeurs indifférenciées en cours de grossesse, est aussi identique à celle de formes non gravidiques. Parmi ceux les plus importants en nombre de patientes qui vont dans ce sens, l'étude multicentrique de **Giacalone** et al. Ainsi que celle de **Bonnier** et al [55].

Dans notre série, ce grading a été précisé chez sept patientes, le grade SBR III était retrouvé dans 14% des cas, le SBR II dans 86%, et le grade SBR I dans aucune des cas.

4. Récepteurs Hormonaux :

54 à 80% des CSAG sont récepteurs à œstrogène négatifs [10]. Pour certains, cette faible expression des récepteurs serait spécifique des femmes enceintes, pour d'autres, il s'agirait d'une caractéristique des cancers des femmes jeunes [76].

Les récepteurs hormonaux sont des facteurs prédictifs mais aussi pronostic, la plupart des études montre qu'ils existent une fréquence de récurrence nettement plus élevée et plus précoce pour les patientes, qui sont récepteurs ostrogéniques négatifs.

Ishida rapporte 70% de tumeurs récepteurs-négatives chez la femme enceinte contre 39% chez des témoins appariées [60]. **Bonnier** avait confirmé cette diminution des récepteurs et là non hormonodépendance quel que soit le mode de dosage des récepteurs, par radio immunologie ou par immunohistochimie. Ceci est un élément d'importance tant il est connu que la saturation des récepteurs par les stéroïdes circulants en cours de grossesse peut induire une fausse négativité dans le dosage des RE.

Ainsi, **Barnavon** [77] propose un dosage radio-immunohistochimique de ces récepteurs à l'aide d'anticorps monoclonaux afin de lutter contre cet artefact.

Elledge [78] conclue que par la technique de dosage radio-immunohistochimique, l'incidence des récepteurs à œstrogène et à progestérone, présents au sein des tumeurs mammaires des femmes enceintes, n'est pas significativement différentes des tumeurs provenant de femmes non enceintes. [79, 80,78]

Cependant, le dosage par immunohistochimie n'utilisant pas de réaction de compétition, est plus fiable que le dosage radio immunologique et confirme la plus grande fréquence des formes tumorales non hormonodépendantes en cours de grossesse [55].

5. Génétique :

Un taux plus élevé de patientes porteuses des gènes de susceptibilité au cancer de sein BRCA 1 et 2 parmi celles présentant l'association cancer du sein et grossesse a été relevé.

Dans l'étude multicentrique japonaise cas-témoins de **Ishida** et al. Portant sur 383 cas, une histoire familiale de cancer de sein a été retrouvé 3 fois plus fréquemment chez les patientes enceintes ou allaitantes avec un cancer mammaire, par rapport au patiente non enceinte atteinte du même cancer (12.4% vs 4.2% chez les témoins) [60].

Une études suédoise portant sur 292 ayant moins de 40 ans, connues porteuses de gènes mutés BRCA 1 et 2 et atteintes d'un cancer de sein, a relevé que ces gènes exposent a plus de risque de développer un cancer du sein pendant la grossesse, du fait de l'accélération de la transformation maligne des cellules déjà initiés par les taux élevés d'œstrogène circulant pendant la grossesse [81].

Cette augmentation de l'incidence d'atteinte de cancer du sein pendant la grossesse chez les patientes porteuse de la mutation des gènes BRCA 1 et 2 peut s'expliquer par l'âge jeune commun a ces deux situations a savoir la grossesse et la présence des gènes BRCA 1 et 2, et donc une population atteinte commune.

6. La Surexpression de cerb-B2 : [47, 10, 82]

Le gène *cerb-b2*, également appelé HER2 neu, Le terme HER2/neu signifie : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (récepteur pour les facteurs de croissance épidermaux humains) et il est spécifié neu en raison de la conséquence qu'amène sa mutation. code pour un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase, la p185. Or, d'après certaines observations, la protéine p185 est surexprimée dans les cellules épithéliales fœtales.

Des chercheurs ont pu remarquer dans certains cas de cancer du sein que le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez **20 à 30%** des patientes. Cette amplification de la transcription est due à certaines **mutations**. La surexpression de HER2 résultant de cette mutation s'accompagne alors d'une prolifération des cellules cancéreuse. **On dit qu'une cellule normale produit environ 20 000 protéines HER2 tandis qu'une cellule cancéreuse pourra en produire jusqu'à 1,5 million.** Ces tumeurs sont alors dites « **HER2+** ».

La surexpression de Her2/neu est associée à certains 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.

Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressive et beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie.

Aussi, dans les cancers invasifs, le taux de positivité est plus élevé dans les carcinomes canaux que dans les carcinomes lobulaires. Dans les carcinomes in situ les taux sont supérieurs, de même que dans les comédocarcinomes et les cancers inflammatoires du sein.

La surexpression de *cerb-b2* concerne 10 à 25% de tous les cancers du sein, et 25 à 50% des cancers chez la femme de moins de 35 ans [47].

Pour le CSAG, le peu d'études présentes s'accordent à fixer la surexpression de *cerb-b2* à 28 à 58% des tumeurs, mais on a besoin de plus d'études pour confirmer et interpréter ces chiffres.

7. Poussées évolutives

Cette notion de poussée évolutive (PEV) n'est pas reconnue par tous les auteurs (en outre anglo-saxons), et n'appartient pas à la classification TNM (qui ne définit que le T4d). Elle a été proposée initialement par l'IGR.

- ✧ *La PEV 1* se définit par le doublement du volume tumoral en moins de 6 mois. Son affirmation n'est pas toujours simple : interrogatoire fiable, examen clinique régulier, mammographies, patient ayant différé son traitement.
- ✧ *La PEV 2* correspond à une inflammation localisée du sein.
- ✧ *La PEV 3* correspond à une inflammation étendue de tout le sein (mastite carcinomateuse).

Pour le caractère inflammatoire des CSAG, le peu d'équipes qui s'y sont intéressés amènent à quelques contradictions.

Certaines études rapportent que le pourcentage des cas de seins inflammatoires est de **1,5 à 4%**, similaire à celui observé en dehors de la grossesse [83, 84, 85,86].

En revanche, plusieurs auteurs signalent que la forme inflammatoire est plus fréquente pendant l'état gravido-puerpéral, elle représente **le ¼** des cancers mammaires gravidiques : **11 cas sur 43** dans la série de **Souadka [87]**, soit **25,6%** ; **11 cas sur 54** pour **Dargent [88]** soit **30%** ; **11 cas sur 41** soit **25%** pour **Lacour [89]** ; **24 %** pour **Giacalone et al. [90]** ; **14,3%** pour **Tretli et al. [91]**.

Le taux retrouvé pour **notre série** va aussi dans ce sens avec une valeur de **33 %**.

Cependant, il est difficile d'évaluer précisément le caractère inflammatoire de ces tumeurs du fait de l'œdème gravidique et de l'engorgement mammaire, élément conduisant probablement à une surestimation de la fréquence des formes inflammatoires (PEV). Les formes PEV, ou les signes inflammatoires siègent en regard de la tumeur, représentent **33%** des CSAG, les mastites carcinomateuses **7,5%** [92].

En conclusion, la plupart des études s'accordent sur le fait que la fréquence des formes inflammatoires est plus élevée qu'en dehors de la grossesse. Toutefois, la classique mastite carcinomateuse est une forme rarissime.

8. Envahissement ganglionnaire : [13, 19,55, 7]

Bien que **Giacalone** et al. Et **Bonnier** et al. ne retrouvent pas de différence quant à la fréquence de l'envahissement axillaire entre les formes associées à la grossesse et les formes non gravidiques [55], les chiffres de la littérature rapporte une atteinte ganglionnaire plus fréquente chez les femmes enceintes avec un cancer de sein, avec des taux variables allant de 47% à 89% en passant par des taux intermédiaires de 50 à 62%.

Dans la série de **Souadka** [7] l'envahissement ganglionnaire histologique est retrouvé dans 70% des cas sur 19 étudiés dont 40% avec plus de trois ganglions envahis, alors que **Barrat** [13] a estimé de 50 à 80% de N+ contre 55% en dehors de la grossesse. La série de **Petrek** retrouve des taux de 61% de N+ pour 28% de N+ dans la série témoin ne présentant pas de grossesse, et dans la série de **Levêque**, deux patientes sur neuf sont N+ avec une atteinte massive [19].

Le taux d'envahissement ganglionnaire retrouvé dans **notre série** est de 56%.

9. Métastase : [12, 3, 7]

L'évolution métastatique des cancers du sein associés a la grossesse est plus fréquente : de 11 à 32% [3]. Les métastases à distance se localisent préférentiellement au foie, aux poumons et à l'os, comme en dehors de la grossesse.

Souadka a révélé des métastases pulmonaires dans 24% des cas, hépatiques dans 41% des cas et osseuses dans 35% des cas [7]. **L'évêque** déplore au moment du diagnostic une patiente métastatique sur neuf patientes traitées [12].

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.

Deux formes de métastases placentaires sont décrites. Dans la première forme, les cellules tumorales envahissent les espaces inter-villeux. Dans la seconde forme, les cellules néoplasiques franchissent la barrière des villosités placentaires. Les métastases fœtales ne se voient jamais dans la première forme alors qu'elles s'associent plutôt à la seconde forme.

Les métastases placentaires sont un facteur de mauvais pronostic pour la mère. Quant à L'enfant, s'il est indemne de tumeur, il peut par contre souffrir d'une hypotrophie, Probablement secondaire à un trouble des échanges maternofoetaux [166].

Il recommande constamment une vérification histologique du placenta en particulier l'invasion vasculaire des villosités placentaires, paradoxalement, aucune métastase fœtale n'a à ce jour été décrite [19].

Dans notre série aucune patiente n'a présenté de métastases a distance métastases placentaire inclus au moment du diagnostic de la pathologie cancéreuse.

IV- TRAITEMENT

Le traitement comporte deux volets ; le premier médicochirurgical concerne le cancer maternel; le deuxième obstétricale prend en charge la grossesse. Il sera individualisé en tenant en compte de l'âge de la grossesse au moment du diagnostic, les préférences de la patiente et le stade de la maladie. Il doit aussi répondre à deux exigences :

Le traitement de la maladie maternel sans retard préjudiciable;

Le respect de l'embryon et du fœtus à ses divers stades de maturation, autant que cela est compatible avec la nécessité de bien traiter la pathologie maternelle [19].

A. Prise En Charge Du Cancer :

1. Chirurgie :

La chirurgie constitue la principale arme thérapeutique en cas de cancer du sein associé à la grossesse. Sa pratique doit prendre en considération les changements propres à la phase gravidique.

a. Particularités et risque de la chirurgie pendant la grossesse :

Pendant la grossesse, certains changements physiologiques peuvent éventuellement compliquer aussi bien le protocole anesthésique que la chirurgie.

Ainsi, l'anesthésie est rendue plus délicate du fait de certaines modifications physiologiques survenant durant la grossesse, dont élévation du débit cardiaque et du volume sanguin, une hypotension, augmentation de la consommation en oxygène, une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle, une hypercoagulabilité, une surélévation du diaphragme et une vidange gastrique plus lente [69, 10].

Le choix d'une technique d'anesthésie, intégrant les modifications physiologiques et anatomiques liées à la grossesse, est orienté de façon à limiter les perturbations de l'homéostasie materno-foetale.

De nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont tenté d'apprécier les risques pour le fœtus de l'administration d'un anesthésique à la mère. L'interprétation des résultats se heurte à la difficulté de distinguer les événements fœtaux strictement liés à l'anesthésie, de ceux en rapport avec une perturbation de l'état hémodynamique maternel avec la technique chirurgicale ou avec la pathologie cancéreuse. Schématiquement, on peut distinguer :

- **Le risque tératogène** : considéré comme d'autant plus important que l'exposition à une drogue a lieu entre 13 et 55 jours de gestation, période de l'embryogenèse qui correspond à l'individualisation de l'ébauche des différents organes ;
- **Le risque d'avortement spontané au cours des deux premiers trimestres, ou d'accouchement prématuré au-delà.**

La stratégie de prise en charge anesthésique doit viser à assurer simultanément la préservation des constantes physiologiques de la mère et du fœtus. L'apport d'oxygène à ce dernier dépend du transport vers l'unité fonctionnelle utéro-placentaire, donc de l'oxygénation et de l'état hémodynamique maternels.

Puis, le geste chirurgical proprement dit est plus hémorragique à cause de la congestion et l'hypervascularisation locale [93], surtout à proximité du terme.

Aussi, la chirurgie quelque soit son indication chez la femme enceinte n'est pas tout à fait dépourvu de risque. Elle a en effet été incriminée dans 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 [94].

Mazze et **Kallen** [95] 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 risque cité ci-dessus, la chirurgie en cas de cancer du sein associé à la grossesse peut être considéré comme sans risque majeure, surtout si en prenait en considération le bénéfice attendue. De plus, les drogues anesthésiques sont tout à fait compatibles avec la grossesse.

Dans une étude de **Byrd** et al. Faite en 1962 sur 134 patientes un seul cas de fausse couche a été noté [21]. Des études plus récentes portant sur de plus petites séries, notamment celles de **Berry** et al. [16] et **Collins** et al [96], ont confirmé ces résultats.

L'état grévise ne doit donc pas influencer la prise de décision de réaliser une chirurgie mammaire, ou servir de prétexte pour la retarder. Les mêmes indications qu'en dehors de la grossesse doivent être gardées.

b. Modalités chirurgicales du cancer du sein associé à la grossesse :

Classiquement, la chirurgie choisie en cas de CSAG était une mastectomie systématique avec curage axillaire, afin d'éviter le recours à la radiothérapie. Dorénavant, Il est admis que le traitement conservateur, soit une tumorectomie élargie avec lymphadénectomie axillaire est tout à fait réalisable pendant la grossesse, à la double condition que la radiothérapie ne soit pas retardée de deux mois pour **Barnavon** [53], ou de trois mois pour **Clark** [57] et **Dargent** [63], et qu'elle ne soit pas toxique compte tenu de l'âge de la grossesse, du site d'impact et des doses délivrées.

Par ailleurs, au cours de la grossesse, la chirurgie ne permettra qu'une oncoplastie très minime à cause de l'hyper-vascularisation. De même, une reconstitution mammaire immédiate a peu de sens, aussi du fait du volume mammaire controlatéral modifié par la grossesse

Ainsi, l'acte chirurgical reste fonction de la taille de la lésion, et de l'existence ou non d'autres foyers. Bien qu'il faille prendre en considération l'âge et l'état de la grossesse, celle-ci ne modifie pas les indications du type de chirurgie, mutilante ou conservatrice.

On procède donc, soit à :

- ✧ Une mastectomie avec curage axillaire.
- ✧ Une chirurgie conservatrice avec curage axillaire.
- ✧ Exceptionnellement à une chirurgie de propreté SI forme avancée.

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

Le curage axillaire est d'une importance primordiale, et doit être réalisé avec minutie étant donné la fréquence des métastases ganglionnaires.

Procédure du ganglion sentinelle

On dispose de peu de données autres que théoriques pour savoir si la procédure du ganglion sentinelle est envisageable chez la femme enceinte.

Keleher et coll.46 et **Gentilini** et coll.47 ont étudié de façon théorique les doses du traceur radioactif reçues par un fœtus en cas de procédure du ganglion sentinelle. Celles-ci sont minimales et donc bien en dessous des recommandations.

Récemment, **Mondi** et al. ont rapporté une série de 9 patientes enceintes ayant eu une procédure du ganglion sentinelle.⁴⁸ Aucun effet délétère fœtal n'a été observé.

En 2005, l'American Society of Clinical Oncology a réuni un panel d'experts qui a émis des recommandations pour la pratique du ganglion sentinelle 49. La procédure du ganglion sentinelle n'est pas recommandée en cas de grossesse du fait de l'insuffisance de données disponibles. C'est actuellement la position de la plupart des équipes françaises, car même si le traceur radioactif semble pouvoir être utilisé 48, le bleu Patenté ne peut pas l'être (absence d'AMM) 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 90.

2. Radiothérapie :

La place de la radiothérapie dans le traitement des CSAG 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.

La toxicité de la radiothérapie dépend de la dose, de l'énergie d'irradiation, de la taille des champs et de la distance entre le fœtus et le volume irradié, l'âge gestationnel étant alors fondamental pour évaluer la vulnérabilité fœtale [55].

La dose d'irradiation reçue par le fœtus est évaluée à 0,2% à 2% de la dose maternelle, malgré les mesures de protection. En fait, avec la dose habituelle de 50 Gy sur le sein, le fœtus recevra au minimum 0,15 Gy au premier trimestre, et 2 Gy au dernier trimestre [97] alors que la dose supportable est fixée à 0,05 Gy [98,99].

Une irradiation au-dessus des seuils de sécurité dans les dix premiers jours de gestation est létale ; pendant l'organogenèse (10-14 jours jusqu'à huit semaines) et le début de la période fœtale on observe une microcéphalie, une arriération mentale, un retard de croissance et des malformations au niveau du squelette. En cas d'irradiation plus tardive il a été décrit la possibilité de stérilité et de cancers ultérieurs [55].

Malgré ces observations, certains radiothérapeutes soutiennent que radiothérapie n'est pas tout à fait contre indiquée pendant la grossesse, qu'elle peut être réalisée après adaptation des doses d'irradiation, réduction de son champs, et une bonne protection fœtale par un tablier plombé [68, 100]. Seulement, d'une part, aucune précaution ne peut garantir un taux d'irradiation nul du fœtus, et même une faible irradiation est à éviter, étant donné l'absence de certitudes quant à ses effets cytogénétiques à long terme. D'autre part la protection fœtale ne peut jamais être jugée suffisante.

La radiothérapie ne peut donc être considérée sans danger pendant la grossesse, et son indication doit être reportée à après l'accouchement [48, 70]. De toute façon le caractère agressif habituel des CSAG, et le jeune âge des patientes font que la chimiothérapie est plus à discuter à titre adjuvant [70].

Tableau 10 : Effets de la radiothérapie sur le produit de conception

Stade de gestation	Age gestationnel	Effets du traitement	Commentaires
Implantation	0 à 2 semaines	Avortement	Loi du 'tout ou rien'
Organogenèse	2 à 8 semaines	Malformations	Variables en fonction de l'âge gestationnel
Période de développement fœtal	9 semaines au terme	Retard de croissance global, anomalies de l'organogenèse	Sensibilité du SNC, œil, système hématopoïétique

3. Chimiothérapie :

Le Caractère habituellement agressif des cancers du sein associé à la grossesse, et l'âge jeune des patientes font que la chimiothérapie occupe une place importante dans la thérapeutique à proposer.

Toutefois, L'initiation d'une chimiothérapie doit prendre en compte l'intérêt de la mère et du fœtus. L'utilisation d'un tel traitement en cours de grossesse doit être justifiée par un réel bénéfice attendu pour la mère. Ce bénéfice doit être mis en balance avec le risque fœtal, surtout en début de grossesse. La réalisation de cycles de chimiothérapie en cours de grossesse doit enfin prendre en compte les modifications métaboliques maternelle~ ainsi que le passage transplacentaire des drogues [55].

a. Pharmacocinétique maternelle : [19, 55, 101, 102]

Au cours de la grossesse s'opèrent des modifications physiologiques qui peuvent interférer avec la pharmacocinétique des drogues de chimiothérapie. Ces modifications agissent comme suit :

- ✧ La mobilité du tube digestif diminue, entraînant une baisse de l'absorption et donc une augmentation de la demi-vie.
- ✧ Avec l'hypervolémie qui accompagne la grossesse, le volume de distribution augmente entraînant une dilution de certains médicaments avec diminution de leurs pics de concentration et prolongation de leur demi-vie.
- ✧ Les concentrations plasmatiques d'albumine diminuent interférant ainsi avec la distribution des drogues hydrosolubles.

- ✧ Les fortes concentrations en œstrogènes entraînent une augmentation globale du nombre de protéines plasmatiques pendant la grossesse. Cela peut contribuer à la diminution de la fraction non fixée (active) des médicaments.
- ✧ Le passage entéro-hépatique des médicaments peut être augmenté, entraînant ainsi plus de biodisponibilité des drogues.
- ✧ L'élimination des médicaments peut aussi être altérée par des modifications des fonctions rénale et hépatique. L'excrétion rénale des médicaments peut être augmentée (augmentation de la filtration glomérulaire et de la clairance de la créatinine durant la grossesse). La clairance hépatique peut être soit augmentée (la fonction oxydase hépatique est accélérée chez la femme enceinte), soit diminuée. Une augmentation de la clairance des médicaments induit une réduction de l'aire sous la courbe x temps (AUC), ce qui peut réduire considérablement leur efficacité.
- ✧ Le liquide amniotique, peut fonctionner comme un troisième secteur pharmacologique retardant l'élimination et donc augmentant la toxicité de certaines drogues en particulier le méthotrexate.

Tableau 11 : Influence des facteurs pharmacocinétiques pendant la grossesse (d'après Wiebe [102]).

Facteurs pharmacocinétiques	Effet
Volume de distribution	Augmenté
Pic de concentration de la drogue	Diminué
Demi-vie	Augmentée ou diminuée
Concentration X temps (AUC)	Augmentée ou diminuée
Absorption du médicament	Augmentée ou diminuée
Passage entéro-hépatique	Augmentée ou diminuée
Fixation protéique	Augmentée
Clairance rénale	Augmentée
Clairance hépatique	Augmentée ou diminuée

Ces modifications de la pharmacocinétique peuvent rendre l'estimation de la dose appropriée des médicaments difficile, et contribue ainsi à augmenter la toxicité materno-fœtale de la chimiothérapie.

b. Transfert transplacentaire et pharmacocinétique fœtale :

Le placenta est une barrière biologique protectrice contre de nombreuses substances, cependant elle n'assure pas de protection absolue.

Certaines substances peuvent passer, et ce passage dépend de leurs propriétés physico-chimiques [19, 103, 101, 69].

Une partie importante des molécules non ionisées, faiblement lipophiles, de bas poids moléculaire (moins de 1 kilodalton), et avec un faible pourcentage de liaison protéique traversent facilement la barrière hémato-placentaire. Or, La

plupart des agents de chimiothérapie ont ces particularités, et par conséquent peuvent passer [103]. La proportion de ce passage varie selon les propriétés physiques et chimiques des drogues administrées, mais sa valeur pour chaque drogue de façon individuelle demeure encore non précisée [69].

Une fois dans la circulation fœtale, les drogues de chimiothérapie peuvent [19, 20] :

- ✧ Subir une activation ou une inactivation par le foie et les reins fœtaux, les métabolites qui en résultent sont sécrétés dans le liquide amniotique, et peuvent être réingérés par le fœtus et réabsorbés dans son tractus intestinal, ce qui augmente les effets secondaires potentiels surtout si les métabolites sont sous leurs forme active.
- ✧ Être excrété, sous leur forme initiale ou métabolisés, par le placenta.

A la naissance, le nouveau né se retrouve privé de l'action protectrice de l'excrétion placentaire, ceci associé à ses capacités de métaboliser et d'excréter les diverses drogues encore sous-développées rends la chimiothérapie réalisée juste avant la naissance éventuellement dangereuse [101].

c. Répercussions de la chimiothérapie sur le fœtus :

L'action des drogues de chimiothérapie se fait essentiellement sur les cellules en division, c'est pourquoi le fœtus avec sa vitesse de division cellulaire rapide et particulièrement vulnérable. Cet effet fœtal est en fonction de la drogue administrée, l'âge gestationnel, la synergie avec d'a drogues administrées ou une irradiation associée [19, 10].

➤ *Actions des différentes drogues :*

L'imputabilité à une drogue donnée d'une toxicité est observée difficile à affirmer, car, dans la plupart des cas cliniques rapporté le traitement consiste en une polychimiothérapie [104]. Les quelques observations qu'on a pu tirer à partir d'études réalisées essentiellement avec des protocoles de chimiothérapie pour des maladies hématologiques, précisent globalement que :

- ✧ Les antimétaboliques : dans cette classe, les antifoliques sont tératogènes, en particulier au cours du premier trimestre [104, 105] méthotrexate et l'aminoptérine ont été responsables de syndrome polymalformatifs. Le dosage plasmatique maternel du méthotrexate, l'apport ajusté d'acide folinique pourraient diminuer la toxicité fœtale.

Cytosine arabinoside est un analogue pyrimidique et 2 cas ont été rapportés de malformation congénitale lors de son utilisation au cours du premier trimestre [104, 106].

- ✧ Les agents alkylants : Les agents alkylants, tels que le busulfan, le chloraminophène, le cyclophosphamide et les moutardes azotées, sont contre-indiqués au cours du premier trimestre [104, 107].
- ✧ Les antibiotiques cytotoxique : Les anthracyclines, telles que la doxorubicine, sont moins toxique que les agents alkylants, bien qu'une toxicité cardiaque leur a été attribuée [108].
- ✧ La doxorubicine est considérée comme peu toxique, à l'inverse, l'idarubicine a entraîné une cardiotoxicité sévère sur le fœtus [5, 104, 109] et un cas a été rapporté avec la daunorubicine [104, 110]. Il semblerait que l'utilisation de l'idarubicine en perfusion continue des doses diminuées soit moins délétère [111, 104].

- ✧ La bléomycine a été administrée à des femmes enceintes sans toxicité fœtale.
- ✧ Les alcaloïdes de la pervenche : La vincristine et la vinblastine ont été utilisées tout au long de la grossesse, même pendant le premier trimestre, sans effet secondaire [104].

Toutefois, dans certaines pathologies, en particulier hématologiques, la chimiothérapie est utilisée seule et un certain nombre de publications font état de développements fœtaux normaux dans ces séries [112, 113], soutenant ainsi l'hypothèse que ce serait surtout l'association radiothérapie -chimiothérapie qui serait délétère [114, 115, 116].

➤ *Effet selon l'âge gestationnel :*

□ 1^{er} trimestre :

Pendant le premier trimestre se fait l'implantation (2 semaines), puis l'organogenèse.

Avant l'implantation, plus spécifiquement pendant la première semaine de grossesse, l'administration d'anticancéreux produit probablement un phénomène du « tout ou rien » : avortement spontané ou enfant normal. Après cela, au moment de l'organogenèse, phase critique de tératogénicité, les drogues peuvent induire des malformations congénitales et/ou un avortement. Ce pouvoir tératogène et abortif diffère selon l'anticancéreux, ainsi, Les antimétabolites et les agents alkylants semblent être particulièrement toxique pendant cette période, et donc contre indiqués [101].

Selon les séries, l'incidence de ces malformations se situe entre 7% et 17% [101]. Elle a été estimée à 11.5% selon Murry et al. [117], 12.7% pour Schapira [55], et 16% pour Doll et al.

Il a également été rapporté des interactions tératogènes synergiques dans les combinaisons de médicaments [115] ou lors de l'utilisation séquentielle de mono chimiothérapies. Le taux de malformations congénitales paraît identique si l'on utilise pendant le premier trimestre des mono chimiothérapies (18%) ou des associations (17%) [116]. Cependant, si l'on exclut les antifoliques et l'utilisation concomitante de radiothérapie, l'incidence des malformations tombe à 6% en cas de monothérapie.

Tableau 12 : Conséquences fœtales de la chimiothérapie pendant le premier trimestre selon Doll.

Anti-cancéreux	Nombre de patientes Exposées	Malformations fœtales
Agents alkylants	40	6
Antimétabolites	77	15
Vinblastine	14	1
Daunorubicine	1	0
Procarbazine	1	1
Amsacrine	1	1
Displatine	1	0
Total	135	24 (18%)

Pour conclure, le risque indubitablement élevé des malformations et d'avortement, rend la chimiothérapie au premier trimestre contre-indiqué.

Son indication doit être retardée ou accompagnée d'une interruption thérapeutique de grossesse.

□ 2^{ème} trimestre :

Durant le second et troisième trimestre, l'organogenèse étant terminée, le risque de survenue de malformations fœtales après chimiothérapie paraît minime.

L'incidence rapportée par **Doll** et al. Est de 1.3% [118]. Elle est nulle pour Murray et al. [117], Giacalone et al. [17], **Schapira** [119], ainsi que dans les deux études prospectives du M.D. Anderson Cancer center réalisées par **Berry** et al. [16] et **Hahn** et al. [120]. Les autres publications présentes donnent des chiffres ne dépassant pas 4%, ce qui rejoint l'incidence pour les grossesses normales, qui est de 3% [121, 122].

Tableau 13 : Effets de la chimiothérapie pendant les seconds et troisièmes trimestres (selon Doll).

Classe de l'anticancéreux	Nombre de patientes exposées	Nombre de malformations fœtales
Agents alkylants	26	1
Antimétabolites	38	0
Antibiotiques	1	0
Alcaloïdes des plantes	6	0
Association	79	1
Total	150	2 (1.3%)

Cependant, si le risque malformatif est pratiquement inexistant pendant cette période, d'autres risques persistent. C'est ainsi qu'on a observé:

- ✧ Des retards de croissance intra-utérins [69, 10].
- ✧ Un petit poids de naissance (40% des fœtus exposés selon Nicholson [123]).
- ✧ Accouchement prématuré ou même un avortement tardif [69, 124].
- ✧ Anomalies organiques fonctionnelles (hypoplasie médullaire [16, 17], toxicité cardiaque...).
- ✧ Des atteintes cardiaques (infarctus du myocarde, diminution de la fraction d'éjection) ont également été signalées chez les enfants exposés à la doxorubicine pendant la période fœtale [108].

Malgré ces quelques complications, en prenant en compte que 95% des grossesses permettent la naissance d'enfants vivant avec une faible morbidité, l'indication de la chimiothérapie paraît sans grand risque pendant les deux derniers trimestres. Comme toujours durant la grossesse, la préférence ira aux produits qui ont déjà été utilisés dans ces circonstances et qui se sont avérés les moins tératogènes ou foetotoxiques.

Une polychimiothérapie de type FAC ou FEC est ainsi possible, à condition d'effectuer le minimum de cures [66].

d. Retentissement néonatal de la chimiothérapie :

Quelques observations ponctuelles de toxicité directe chez le nouveau né exposé dans la deuxième moitié de la grossesse à la chimiothérapie, ont été rapportées dans la littérature.

Parmi les effets toxiques éventuels :

- Une pancytopenie ou aplasie médullaire ont été observés, induisant des infections ou des hémorragies fœtales pouvant menacer le pronostic vital [125, 126, 127]. Le risque de survenue est d'autant plus grand, que l'accouchement survient à moins de 3 semaines après l'arrêt de la dernière cure de chimiothérapie (33% des nouveau-nés dont la mère a reçu une chimiothérapie pendant] dernier mois de grossesse ont une cytopénie à la naissance [128] Cependant, pour certains médicaments, il existe des durées plus longues deux phases de pancytopenie (par exemple : Aracytine ® : cytarabine etoposide)
- Des atteintes digestives surviennent dans un contexte chronologique identique à celui des atteintes hématologiques [121, 102].
- Des atteintes cardiaques ont été signalées chez des enfants exposés aux anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine) pendant la période fœtale [110].
- Enfin, une alopecie et surdité (toxicité décrite chez l'adulte) ont été observées chez un nouveau-né exposé en fin de grossesse (la cisplatine (Cisplatyl ®), bléomycine et étoposide [128]).

e. Effets à long terme de la chimiothérapie :

Croissance :

La chimiothérapie peut parfois être responsable d'un retard transitoire de croissance [129].

Développement intellectuel :

Les effets potentiels de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives et intellectuelles après exposition in utero sont peu connus et mériteraient d'être explorés [101].

Fonction gonadique :

De nombreux produits touchent les lignées germinales, et si leurs effets sont le plus souvent réversibles chez l'adulte, rien ne dit qu'il en est de même chez le fœtus, exposant celui-ci à des problèmes de stérilité ou de mutation génique et donc de risque malformatif dans la descendance. [55, 101].

Seconds cancers :

Le taux de cancers chimio-induits par une exposition in utero est actuellement inconnu étant donné le faible nombre de cas et la difficulté à les recenser [55, 101].

f. Surveillance materno-fœtale : [16, 19, 118, 17]

La surveillance doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire, obstétricaux-pédiatrique et oncologique.

La surveillance maternelle doit s'intéresser à la tolérance d'une part, de la grossesse, et d'autre part de la chimiothérapie, et ce d'autant que le terme approche, afin d'éviter toute complication hémorragique ou infectieuse à l'accouchement.

Une surveillance fœtale et néonatale adaptée au protocole de chimiothérapie de la mère peut être proposée au cas par cas.

Pour les médicaments à toxicité cardiaque, une surveillance fœtale adaptée (RCF, échographie, échographie cardiaque fœtale) sera proposée.

En cas d'intolérance maternelle à la chimiothérapie, on surveillera tout particulièrement par échographie, les paramètres de viabilité et la croissance fœtale.

Une surveillance néonatale hématologique doit également être démarrée après l'accouchement.

g. Chimiothérapie et allaitement :

Plusieurs antinéoplasiques dont le Cyclophosphamide, méthotrexate, et doxorubicine... peuvent passer dans le lait maternel. C'est la raison pour laquelle l'allaitement est contre-indiqué pendant la chimiothérapie.

4. Hormonothérapie :

Elle n'a pas de place en cours de grossesse : l'avortement thérapeutique systématique et l'ovariectomie n'amènent aucune amélioration pronostique.

En effet, l'hormonothérapie n'a d'intérêt que dans les formes RH+. Or pendant la grossesse, entre 54 et 80% des tumeurs sont RH- [10]. Il n'y a donc pas, a priori, d'indication au tamoxifène pendant la grossesse, d'autant que celui-ci est considéré comme tératogène par la grande majorité des auteurs [130].

Dans une étude portant sur 50 grossesses exposées au tamoxifène, 10 fœtus présentèrent des malformations, dont 2 défauts cranio-faciaux [100].

D'autres malformations plus rares ont été observées, parmi elles des cas d'ambiguïté sexuelle, et du syndrome de **Goldenhar** ou syndrome de dysplasie oculo-auriculo-vertébrale.... [131, 132].

Cependant, **Isaacs** et al. [133] rapportent un cas récent d'un cancer du sein métastatique découvert pendant la grossesse, traité par tamoxifène seul, sans conséquences fœtales ou néonatales immédiates, avec obtention d'une bonne réponse tumorale.

L'auteur conclut de cette expérience que malgré la complexité de l'utilisation du tamoxifène durant la grossesse, ce traitement n'est pas nécessairement associé à des complications fœtales et pourrait être considéré comme une option thérapeutique, dans certains cas, ce qui reste très discuté.

Donc, 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.

5. Trastuzumab :

L'Herceptine est le nom commercial pour trastuzumab, un anticorps monoclonal murin humanisé de la classe des immunoglobulines G1 (IgG1).

C'est un des premiers traitements par anticorps monoclonaux utilisé en routine en cancérologie. Ce traitement inhibe la croissance de tumeurs malignes en ralentissant la prolifération des cellules cancéreuses surexprimant de la protéine HER2. C'est un anticorps monoclonal ciblant directement l'onco-récepteur de surface HER2, est commercialisé depuis août 2000.

Cette liaison anticorps récepteurs :

- entraîne l'internalisation du récepteurs HER2, ce qui le rend inactif ;
- bloque leur dimérisation donc aucune activité kinase n'est possible ;
- stimule la formation de tétramère de protéine Her2, une conformation non propice à l'activité kinasique.

Chacun de ces trois mécanismes empêchent l'activation des récepteurs HER2 et donc la prolifération cellulaire.

Le taux de réponse chez les malades surexprimant l'her-2 est important de l'ordre de 50%. Ces réponses sont souvent de longue durée (plusieurs mois voire 3 ans) chez les malades qui ne répondaient plus aux chimiothérapies habituelles. D'après les données de l'ASCO (Société américaine d'oncologie clinique) en 2005, l'association du Trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante permet une réduction du risque de rechute de l'ordre de 50% à quatre ans chez les patientes surexprimant Her2.

Sur les 6 publications rapportant l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse, 3 cas d'oligoamnios voir anamnios ont été rapporté [134]. Un cas s'est révélé réversible à l'arrêt du trastuzumab.

Aucun cas de malformation fœtale n'a été rapporté et les enfants semblent en bonne santé avec 2 à 18 mois de recul (moyen : 6 mois).

Le rôle du Trastuzumab dans la thérapie adjuvante pour les cancers du sein à invasion locale est discuté actuellement chez les patientes Her2+ avec un cancer métastatique. Parce qu'il cible spécialement le récepteur cellulaire des tumeurs surexprimant Her2, il cause sûrement moins d'effet cytotoxique que la

chimiothérapie traditionnelle. Les résultats intérimaires de plusieurs essais ont montré des effets prometteurs de la thérapie adjuvante avec le Trastuzumab, ceci dans l'augmentation de la survie globale et la survie sans récurrence. Ainsi, l'utilité du Trastuzumab comme thérapie adjuvante chez des patientes ayant un cancer du sein Her2+ peut conduire à une augmentation de la survie.

Les études montrent, en outre, que le plus mauvais pronostic des malades ayant une surexpression de Her-2 est complètement corrigé par l'utilisation du Trastuzumab. En effet, la courbe de survie des malades Her-2 + traitées par Trastuzumab rejoint la courbe de survie des malades Her-2 négatives.

La tolérance est généralement bonne, avec une toxicité cardiaque de 0,5% faisant éviter un trop long traitement par anthracycline.

Dans **notre étude**, aucune patiente n'a reçu du Trastuzumab.

B. Prise en charge obstétricale :

Pendant longtemps, l'interruption de la grossesse a été considérée comme améliorant le pronostic des cancers du sein, et a été proposée systématiquement [47].

Actuellement, des données récentes ont prouvé qu'elle n'apporte en soi aucune amélioration à la survie ou au pronostic, et n'a pas de vertu thérapeutique [59]. Son indication n'est désormais 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 [101].

Ainsi, l'ITG peut être proposée:

- ✧ En cas de stade précoce de la grossesse là où les traitements adjuvants sont nécessaires et trop agressifs pour le fœtus [63, 135, 47].
- ✧ Dans les formes très agressives du cancer du sein [47].
- ✧ Et parfois, pour les stades avancés de la maladie avec un pronostic mauvais [47].

Toutefois, l'âge de la grossesse peut influencer le choix thérapeutique lorsque la grossesse est très désirée. Le consentement de la patiente après explication est capital.

2. Poursuite de la grossesse

Si la grossesse est poursuivie, la réalisation d'une consultation de diagnostic anténatal est indispensable, afin d'exposer les risques des différents thérapeutiques, et d'informer au mieux le couple.

La surveillance fœtale et obstétricale doit être stricte, rapprochée, avec surveillance clinique, biologique et échographique régulière. En cas d'utilisation d'une chimiothérapie potentiellement cardiotoxique, on proposera une échocardiographie fœtale en milieu spécialisé pour s'assurer de l'absence de retentissement fœtal [136].

La surveillance maternelle est digestive, infectieuse, et hématologique (étant donné le danger d'une aplasie ou de troubles de la coagulation près du terme).

L'accouchement à terme est l'éventualité la plus fréquente, un accouchement prématuré peut être provoqué pour limiter le nombre de cures de chimiothérapie pendant la grossesse, ou débiter rapidement un traitement médical, ou une irradiation. Il nécessite au moins deux conditions : une maturité fœtale et un hémogramme normal.

Mais, afin d'avoir une bonne maturation fœtale, le déclenchement du travail doit être aussi près du terme, et spontané que possible. Il peut être réalisé à 34-35 SA si une chimiothérapie pergravidique doit être poursuivie en péri-partum, et à 32-34 SA si les traitements adjuvant ont été reporté au postpartum. Son moment doit respecter le délai de 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie, cette dernière peut être reprise en toute sécurité 1 à 2 semaines après [84].

L'accouchement peut être fait par voie haute ou basse, le choix se fait selon les indications obstétricales classiques, et le jugement propre de l'équipe traitante [84].

Certains risques sont à prévoir chez le nouveau-né (neutropénie, détresse respiratoire, gastro-entérite, septicémie), notamment en cas de cure de chimiothérapie réalisée moins de 3 semaines avant la naissance [84].

Chez l'enfant, une surveillance prolongée gonadique, endocrinienne (Thyroïde et surrénale), cancérologique, et hématologique, est entreprise [84].

C. Prise en charge psychologique

L'association cancer maternel et grossesse est à l'origine de réactions émotionnelles maternelles très contradictoires, dont la gestion peut être extrêmement douloureuse. C'est une promesse de vie nouvelle contre menace de mort. Développement harmonieux d'un être nouveau contre croissance anarchique et mortifère.

En plus, malgré tous les progrès thérapeutiques réalisés, le cancer sein a gardé un certain degré de gravité. Ceci crée une situation de stress psychique intense, et tout à fait légitime, diversement vécu par les patientes atteintes.

En cas d'association à la grossesse, au stress suscité par le cancer maternel, se rajoute le stress que génère le conflit d'intérêt entre le bien être foétale, et la thérapeutique anti-cancéreuse maternelle. La patiente se retrouve souvent dans une situation où elle doit prendre une décision, vis-à-vis de sa grossesse, ou vis-à-vis d'une thérapeutique éventuellement à risque pour son enfant.

Souvent, interviennent des considérations psycho-sociales, éthiques, religieuses, et légales ainsi que des décisions médicales de type multidisciplinaire.

D'un autre côté, le désir d'enfant chez une femme traitée pour un cancer du sein présente une différence dans le sens où il comportera, non seulement toutes les composantes classiques du désir d'enfant de toute femme, mais un désir de réparation, de reconstruction de la féminité, en partie menacée par traitement du cancer, un peu comme un combat. D'une manière générale, la confrontation avec l'idée de mort génère un réflexe de vie, et de prolongation.

Ce climat psychique pénible ne peut être vécu sans assistance adaptée par une équipe pluridisciplinaire à l'écoute de la patiente, et qui saura prendre en considération tous les facteurs psychosociaux, éthiques, religieux et légaux, pour l'aider à prendre une décision éclairée d'une part, et à vivre au mieux cette situation délicate d'autre part.

D. Stratégie thérapeutique : [3, 138]

Certains principes et acquis doivent demeurer présents à l'esprit pour toutes propositions thérapeutiques :

- ✧ On doit s'attacher à proposer une attitude curative comme en-dehors de la grossesse tout en préservant l'avenir de cette dernière.
- ✧ Le traitement chirurgical locorégional doit répondre aux mêmes principes oncologiques et cosmétiques qu'en dehors de la grossesse.
- ✧ La radiothérapie doit être évitée impérativement au cours de la période d'organogenèse à cause du risque de malformations induites, et doit être reportée après la naissance de l'enfant.
- ✧ La chimiothérapie doit être proscrite absolument au premier trimestre de la grossesse du fait des risques tératogènes.

Selon le terme; les indications thérapeutiques suivantes peuvent être proposées :

☐ Au premier trimestre: l'ITG est proposée, la décision finale revenant toujours à la mère.

- ✧ En cas de cancer en poussée évolutive ou d'emblée métastatique, l'ITTG reste conseillée par la plupart des auteurs, et le traitement du cancer immédiatement débuté.
- ✧ En cas de décision de poursuite de la grossesse, la chirurgie est réalisée au premier trimestre incluant en général une mastectomie, et le traitement complémentaire est si possible reporté au 2^e trimestre.

□ Au deuxième trimestre: la chirurgie peut être entreprise, en attendant de déclencher l'accouchement dès que la viabilité fœtale est atteinte, et d'entreprendre le traitement complémentaire dans le postpartum.

Si une chimiothérapie est d'emblée indiquée, elle peut être réalisée à partir du 4^{ème} mois, de type FEC ou FAC, la dernière cure étant programmée au moins 3 semaines avant le déclenchement organisé dès que possible.

□ Au troisième trimestre: une naissance prématurée est le plus souvent organisée, avant de débiter le traitement du cancer du sein proprement dit.

Recommandations du Groupe français d'étude des cancers gynécologique et de la grossesse

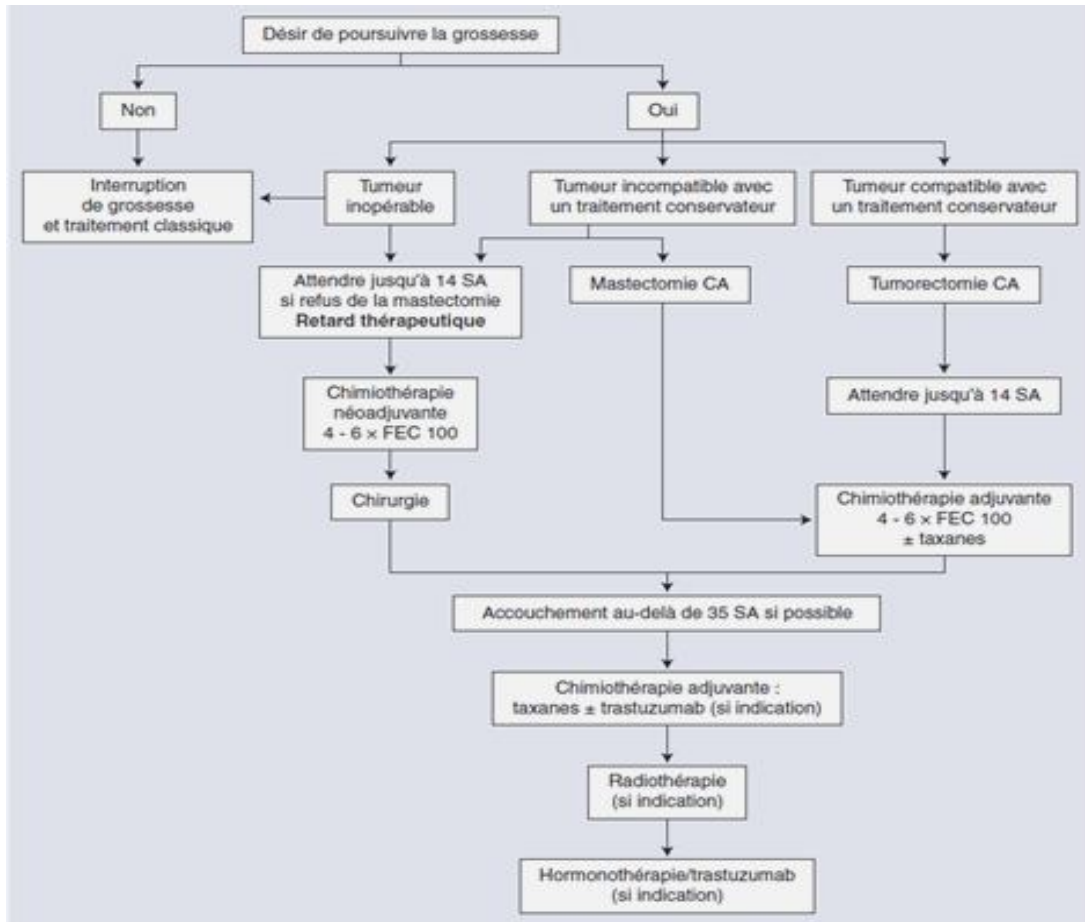


Figure 21 : Arbre décisionnel .prise en charge en cas de cancer du sein découvert avant 14 semaine d'aménorrhée. FEC 100 : 5-fluorouracile,épirubicine,cyclophosphamide ;CA : curage axillaire.

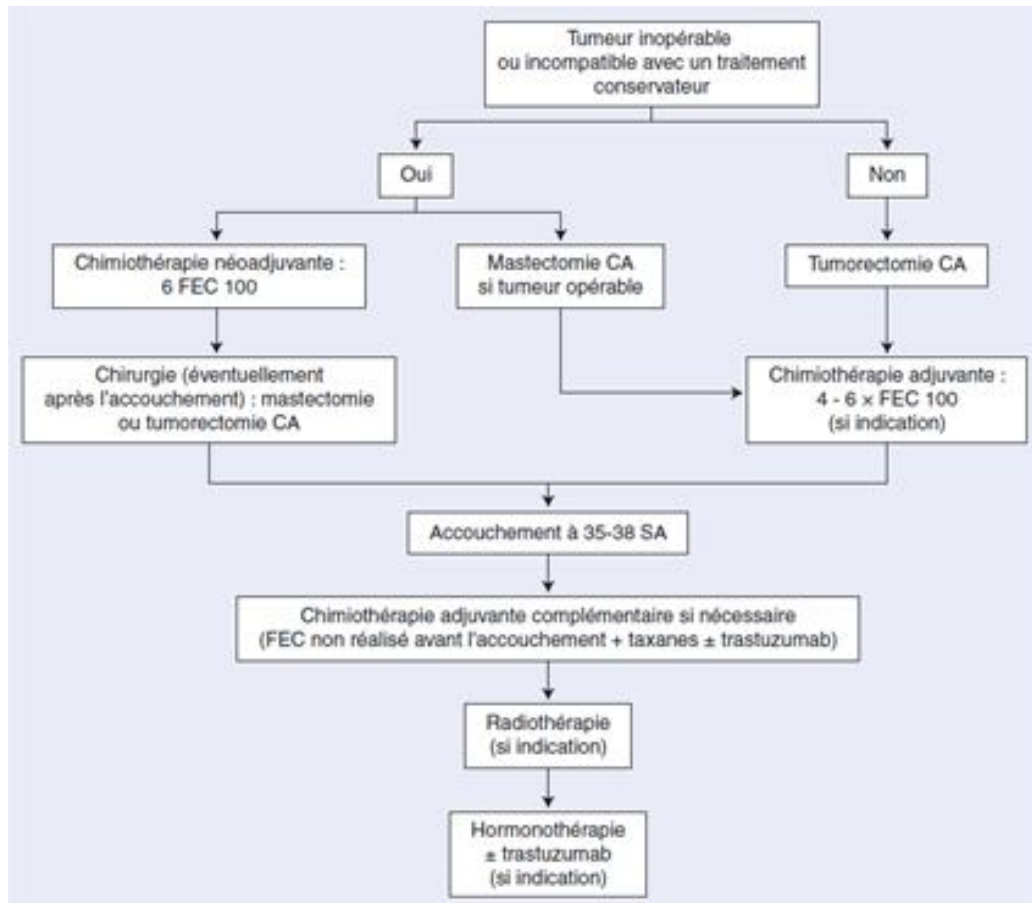


Figure 22 : Arbre décisionnel .prise en charge en cas de cancer du sein découvert après 14 semaine d’aménorrhée. FEC 100 : 5- fluorouracile, épiburicine,cyclophosphamide ;CA : curage axillaire.

V. LA SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT

A. De la mère

L'intérêt de la surveillance après traitement est le dépistage d'une récurrence locale, d'un cancer controlatérale, ou d'une métastase le plus tôt possible, afin d'assurer une thérapeutique adaptée. Le but final de cette surveillance est en théorie d'améliorer la durée et/ou la qualité de vie.

La surveillance d'un cancer du sein traité est le motif de consultation le plus fréquent en oncologie. La surveillance doit être prolongée en raison des récurrences tardives.

50% des patientes récidiveront dans les 10 ans, les $\frac{3}{4}$ des temps sous forme métastatique, et dans le $\frac{1}{4}$ restant sous formes d'une récurrence locorégionale.

La majorité de ces récurrences survient dans les 5 ans, dans 80% des cas, mais la rechute à long terme est possible même après 10 ans.

La surveillance vise les organes les plus fréquemment touchés par le processus néoplasique : ce sont les sites locorégionaux (sein traité, sein controlatéral, paroi thoracique, aires ganglionnaires adjacentes), et les localisations métastatiques les plus fréquentes : os, poumons, foie.

L'ASCO (American society of clinical oncology) recommande de surveiller les patientes en insistant sur l'interrogatoire et l'examen clinique, avec une visite tous les 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an. Une mammographie doit être réalisée une fois par an à la recherche de récurrence locale ou controlatérale. Les examens para cliniques ne sont pas pratiqués de façon systématique, d'une part parce qu'un grand nombre de métastases sont révélées par un symptôme clinique, et d'autre part car 90% des examens systématiques effectués en surveillance (Rx thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse, marqueurs tumoraux) sont négatifs.

B. De l'enfant

Certains risques sont à prévoir chez le nouveau-né (neutropénie, détresse respiratoire, gastro-entérite, septicémie), notamment en cas de cure de chimiothérapie réalisée moins de 3 semaines avant la naissance. Chez l'enfant, une surveillance prolongée gonadique, endocrinienne (thyroïde et surrénale), cancérologique, et hématologique, est entreprise.

VI. PRONOSTIC :

A. Fœtal :

Le pronostic fœtal est conditionné par la nature des mesures thérapeutiques entreprises, et l'état maternel.

Il est dominé par deux risques principaux : la prématurité, le plus souvent iatrogène [93] et l'hypotrophie fœtale expliquée non seulement la prématurité mais éventuellement aussi par l'altération de l'état général maternel et/ou de possibles effets secondaires de la thérapeutique anticancéreuse [138, 123]. Accessoirement, à ces deux risques peut se rajouter le risque malformatif d'une chimiothérapie précoce.

Tableau 14 : Evolution fœtale après traitement du cancer de sein dans les différentes séries.

Auteur	Traitement						Etat fœtal		
	N	St	Ch	RTH	CTH	Malformations	Poids à la naissance	Décès néonatal	Suivi
Byrd [19]	24	I-II = 41.5 III-IV = 58.5	83	8	100	0	Normal	0%	45 ans
King [61]	63	I-II = 47 III-IV = 16	95	NP	NP	NP	NP	2.5%	NP
Zemlicki s [138]	118	I-II = 85.5 III-IV = 14.5	75	62	22	0%	Bas	2%	NP
Berry [12]	20	I-II = 50 III-IV = 50	55	0	100	0%	Normal	15%	3.5 ans
Giacalone [43]	20	I-II = 45 III-IV = 55	55	0	100	0%	NP	5%	3.5 ans

N : Nombre ; St : Stade ; Ch : Chirurgie ; RTH : Radiothérapie ; CTH : Chimiothérapie ; NP : non précisé.

B. Maternel :

Le pronostic des cancers du sein découvert lors de la grossesse est globalement moins bon [12].

La responsabilité de l'état gravide semble faible. Plusieurs travaux n'ont pas montré de différence significative dans la survie entre les patientes enceintes et celles qui ne le sont pas lorsqu'elles sont réparties sur l'âge, le stade et l'année du diagnostic:

L'étude de **V. Peters [139]** 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. [140]** 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 (75% à 5 ans pour le stade I, 38% pour le stade II, 18% pour le stade III). **Ribeiro et al.** Concluent également à l'absence d'influence péjorative de la grossesse sur le déroulement du cancer.

Toutefois, plusieurs facteurs non gravidiques, mais caractéristiques du CSAG, s'imbriquent pour obscurcir le pronostic du cancer de sein pendant la grossesse :

- Le retard de diagnostic habituel est préjudiciable, avec un stade plus avancé, 24% de PEV (contre 4% en dehors de la grossesse), 11% de formes métastatiques d'emblée (contre 2,5%) [8].

- L'âge de la patiente semble être un élément plus déterminant dans la survie que l'association à la grossesse ou au post-partum : ces cancers du sein survenant chez des femmes jeunes ou très jeunes sont caractérisés par la fréquence plus grande de lésions à facteurs pronostiques défavorables (T2-3, SBR II et III, formes familiales avec mutations BRCA 1 ou 2), et les récepteurs hormonaux sont négatifs dans 70% des cas environ.

- Enfin, pendant la grossesse, il y a une augmentation de la fréquence et la gravité de l'envahissement ganglionnaire. Cet envahissement ganglionnaire retentit sur le pronostic. En effet, selon plusieurs études, en cas d'absence d'envahissement ganglionnaire le pronostic est le même qu'en dehors de la grossesse, il est de une à trois fois plus mauvais en cas de présence d'adénopathie [19].

Tableau 15: Survie globale à 5 et 10 ans fonction de l'envahissement ganglionnaire selon Petreck [60].

	Grossesse/N-	Témoins N-	Grossesse/N+	Témoins N+
Survie à 5 ans	82%	82%	47%	59%
Survie à 10 ans	77%	75%	65%	41%

Etudes	Patientes enceintes	Patientes non enceintes
Pepper	52%	80%
Giacalone	43%	64%
Bonnier	68%	77%

**La survie globale à 5 ans comparée à celle des femmes non enceintes est moins favorable de 10 à 15%.

Tableau 16

Etudes	Nombre de patientes	Taux de survie si N-	Taux de survie si N+
Harrington [52]	100	40%	4%
Peters [95]	130	45%	12%
White [134]	40	83%	43%
Ribeiro [106]	121	65%	25%

Ainsi, le pronostic du cancer du sein associé à la grossesse sans tenir compte de l'âge, le stade et l'année du diagnostic; semble globalement péjoratif, avec pour **Giacalone** et al. [8] sur 178 cc 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%.

Les chiffres relevés par **Bonnier** et al. [73] vont dans le même sens avec sur 154 patientes présentant l'association comparées à un témoin de 308 patientes: des survies à 5 ans respectivement de 68% (de grossesse et de 77% chez les témoins ; et en cas de tumeur différence très en défaveur de la grossesse avec des taux de survie respectivement de 31% et 63%.

VII. GROSSESSE APRES CANCER DU SEIN [4,141]

Le cancer du sein chez la femme jeune est une situation rare et difficile à prendre en charge, car de pronostic réservé et associé à un traitement souvent agressif pouvant entraîner, en plus de la mutilation physique, un retentissement sur la capacité de reproduction.

La question de la grossesse après cancer du sein concerne un nombre croissant de femmes, 10% des nouveaux cas de cancer du sein (plus de 25000) en France, concernant des femmes de moins de 40 ans. On estime que 10 à 15% des femmes en âge de procréer présenteront une grossesse (quelqu'un soit l'issue) après leur cancer du sein [142,141].

Sept pour cent des femmes de moins de 40 ans traitées pour un cancer du sein et non ovariectomies seront enceintes, 72% de ces grossesses surviennent dans les 2 ans suivant le traitement [142].

✚ Impacts des traitements adjuvants sur la fonction ovarienne et préservation de la fertilité

La toxicité de la chimiothérapie entraîne des dommages sur la réserve ovarienne, avec pour conséquence potentielle une ménopause précoce [143]. Cette dysfonction ovarienne peut se présenter sous la forme de cycles anovulatoires, d'une aménorrhée transitoire ou définitive. L'irrégularité du cycle ou une aménorrhée transitoire sont fréquentes pendant la chimiothérapie et certaines patientes peuvent retrouver un cycle normal dans les six à 24 mois suivant la fin du traitement [144].

Âge de la patiente

L'âge de la patiente est le facteur primordial. Au vue de la littérature, les forts taux d'aménorrhée induite se retrouvent dans les groupes de patientes âgées de 40 ans et plus [145]. Cela peut être expliqué par le déclin de la quantité des follicules ovariens, connu pour s'accélérer à partir de 35 ans, âge où le nombre de follicule est estimé à 25 000 en moyenne contre 300 000 à la puberté [146]. À titre d'exemple, il a été décrit que la dose cumulée de cyclophosphamide nécessaire pour induire une aménorrhée chez une patiente de 40 ans représentait un quart de la dose nécessaire pour une femme de 20 ans [147]. Si l'on considère le protocole 5-fluorouracile (5-FU), épirubicine et cyclophosphamide (FEC) utilisé en France pour le traitement du cancer du sein [148], une ménopause précoce a pu être constatée chez 10 à 25 % des patientes de moins de 40 ans, alors que ce taux s'élevait à 90 % dans le groupe de patientes de plus de 40 ans [148].

Type de médicament utilisé

La toxicité ovarienne dépend également du type de médicaments utilisés, chaque agent n'ayant pas le même impact sur la réserve ovarienne. Une étude prospective [149] a montré que sur six patientes ayant reçu uniquement de fortes doses prolongées de 5-FU, seule une patiente a développé une aménorrhée transitoire [149]. Pour l'association épirubicine—vinorelbine, une étude plutôt rassurante a montré que sur 28 patientes, seulement deux patientes avaient présenté une aménorrhée [150].

À l'opposé, en ce qui concerne le cyclophosphamide, la toxicité ovarienne semble importante [151]. En effet, dans une étude prospective portant sur 18 patientes ayant reçu du cyclophosphamide, les auteurs retrouvaient un taux d'aménorrhée de 94 % [149] pour une dose moyenne de 9,3 g de cyclophosphamide.

Enfin, le protocole FEC seul engendrerait 10 à 30 % d'aménorrhée contre 30 à 60 % pour les associations FEC + taxanes [152]. Une étude prospective portant sur 122 patientes a confirmé cette tendance, en montrant que 72 % des patientes traitées par FEC présentaient une aménorrhée contre 90 % des patientes ayant reçu FEC + taxanes [153].

Préservation de la fertilité

La préservation de la fertilité est un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patientes. Le fait de consulter précocement un spécialiste de la médecine de la reproduction, avant même le traitement chirurgical, augmenterait significativement la probabilité d'obtenir une quantité suffisante d'ovocytes, sans retarder pour autant la prise en charge thérapeutique [154] (Tableau 1).

La technique la plus établie semble être la fécondation in vitro (FIV) avec congélation d'embryons [152]. Mais la FIV requiert une stimulation de l'ovulation. Cette stimulation de l'ovulation engendrant une augmentation du taux d'œstradiol et compte tenu du rôle des estrogènes dans la physiopathologie du cancer du sein [155], de nombreux praticiens sont réticents à l'utilisation d'une stimulation ovarienne standard [156,157]. Ainsi, des protocoles alternatifs de stimulation hormonale sont actuellement en cours d'évaluation, comme ceux utilisant le letrozole ou le tamoxifène, afin de réduire l'exposition aux estrogènes [152].

Une étude prospective non randomisée portant sur 79 patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant eu une FIV après stimulation par letrozole et gonadotrophines a montré que le risque relatif de récurrence du cancer était de 0,56 (IC95 % : [0,17—1,19]). Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes de survie entre le groupe ayant eu une FIV après stimulation par letrozole, et le groupe n'ayant pas bénéficié d'une FIV [158]. Cependant, la médiane de suivi était seulement de 23,4 mois, or il est nécessaire d'obtenir des résultats à partir de suivis plus longs.

Concernant l'efficacité de la stimulation, il a été montré que l'utilisation du tamoxifène seul serait moins efficace en termes de nombre d'embryons obtenus que l'association tamoxifène—gonadotrophines ou letrozole—gonadotrophines [159,160].

Concernant la congélation d'ovocytes matures, il s'agit d'une technique considérée encore comme expérimentale, bien que plus de 900 naissances aient déjà eu lieu à l'aide de cette méthode [161]. De nouvelles méthodes comme la maturation folliculaire in vitro ou la cryopréservation de tissu ovarien nécessitent encore des données complémentaires (moins d'une dizaine de naissances publiées) [162]. En effet, une limite à la cryopréservation du cortex ovarien serait le risque d'accélération du déclin ovocytaire après amputation d'une partie de l'ovaire. En cas de perte de la fonction ovarienne, les couples peuvent avoir recours au don d'ovocyte.

✚ Surveillance de la grossesse

Le suivi d'une grossesse après traitement d'un cancer du sein nécessite une prise en charge multidisciplinaire entre obstétriciens et oncologues. Certains auteurs ont recommandé, compte tenu du risque accru de retard de croissance intra-utérin et d'accouchement prématuré, surtout si la grossesse est débutée moins d'un an après la fin de la chimiothérapie, des échographies régulières avec étude des Doppler et évaluation de la croissance fœtale [163]. La pertinence d'une amniocentèse systématique après traitement par chimiothérapie pour réalisation d'un caryotype fœtal est discutée [164]. En 2011, une revue de la littérature recommandait un suivi échographique régulier et la réalisation d'une amniocentèse dans les seuls cas où une anomalie échographique était décelée [163].

✚ Influence de la grossesse sur le pronostic d'un cancer du sein préalablement traité

Sur la base de la littérature disponible, aucun effet délétère de la grossesse après cancer du sein n'est mis en évidence en termes de survie. Toutes les études publiées sont concordantes sur l'absence de modification du pronostic du cancer du sein lorsqu'une grossesse survient ultérieurement [165].

Ainsi, interrompre la grossesse survenant après cancer du sein n'améliorerait pas son pronostic ultérieur. La grossesse ne doit être ni encouragée ni contre-indiquée ni interrompue lorsqu'elle survient chez une patiente antérieurement traitée pour un cancer du sein et en rémission complète.

**✚ Délai optimal pour initier une grossesse après traitement
[142, 4, 141,134]**

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, dite excellente . Pour les autres, le risque de récurrence locale est maximal vers 4 ans pour les patientes N-, et autour de 2 ans pour celles qui sont N+.La récurrence locale est, dans 35 à 60% des cas, l'annonce d'une récurrence métastatique dans les mois qui suivent, et son pronostic est mauvais avec une survie globale moyenne de 24 mois. L'étude de Clark et al. [142], portant sur 136 patientes va dans ce sens. Dans ce travail rétrospectif, le délai moyen entre le cancer du sein et la grossesse était de 2 ans. Les femmes enceintes moins de 6 mois après la fin du traitement avaient un moins bon pronostic que celles dont la grossesse avait débuté entre 6 et 24 mois après, avec une survie à 5 ans respectivement de 54 et de 78%. Pour les femmes ayant attendu 5 ans ou plus pour être enceintes, la survie était de 100 %.

Il apparaît donc logique de conseiller d'attendre 2 à 3 ans avant d'envisager une grossesse pour les femmes ayant eu un cancer du sein de bon pronostic (N-), et 5 ans dans les cas de mauvais pronostic (N+). Ceci permet d'éviter la survenue concomitante d'une grossesse et d'une récurrence, ou d'une métastase dont le traitement est plus aléatoire au cours de la grossesse. Le second argument est d'éviter à l'enfant à naître le risque de décès précoce de sa mère.

Les grossesses survenant après ces cancers ne présentent pas de risque particulier. Elles feront l'objet d'une surveillance plus intense, mais il ne semble pas que le risque notamment malformatif soit majoré. L'allaitement sera évité.



Conclusion



L'incidence de l'association « Cancer du sein et grossesse » est faible mais son augmentation est à prévoir, vu l'âge de plus en plus tard de la première grossesse.

La gravité de cette association est essentiellement liée au retard diagnostique, auquel s'en suit une 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 suivie de grossesse; pour le dépistage, et de l'échographie mammaire au moindre doute.

Une fois le diagnostic posé, le traitement carcinologique par l'équipe multidisciplinaire, ne doit pas être retardé, tout en préservant le bien être fœtal.

Le traitement chirurgical peut être entrepris sans danger, tout au long de la grossesse.

La chimiothérapie peut être administrée dès le 4^{ème} mois. Si le diagnostic est posé au 3^{ème} trimestre, elle sera préférentiellement reportée postpartum après un déclenchement prématuré de l'accouchement. Les protocoles les plus utilisés sont de type FEC et FAC.

En cas d'hormonosensibilité, le traitement hormonal sera débuté après l'accouchement.

L'interruption thérapeutique de grossesse ne doit plus être systématique. Elle n'est à proposer que si une thérapeutique adjuvante ou néo-adjuvante doit être réalisée sans délai pour un cancer découvert au 1^{er} trimestre. Dans tous les cas, la décision ne doit être prise qu'après consentement éclairé de la mère.

Enfin, Le pronostic du cancer du sein associé à la grossesse a nettement profité des avancées thérapeutiques et des techniques de dépistage, mais des efforts restent à fournir pour améliorer la qualité de la prise en charge.

En fin, la création d'un site pilote et d'un registre national semble indispensable pour permettre d'optimiser la prise en charge des patientes ayant un CSAG.



Résumés



RESUME

Titre : cancer du sein associé à la grossesse

Auteur : YDDOUSSALAH OTHMANE

Mots clés : Cancer, Sein , Grossesse

L'association cancer du sein et grossesse est une entité rare, définie par la survenue d'un cancer du sein durant la grossesse, ou durant l'année suivant l'accouchement.

Durant la période allant de Janvier 2006 à juin 2012, neuf cas de cancer du sein associé à une grossesse ont été colligés au service cancérologie et grossesse a haut risque du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de rabat.

L'âge moyen des patientes; qui étaient majoritairement paucipares ; était de 33,2 ans, il s'agissait d'une première grossesse pour une seule patientes. La première consultation étant effectuée avec un retard moyen de 7.5 mois.

Le diagnostic de malignité fut établi par étude anatomopathologique, type histologique prédominant étant le carcinome canalaire infiltrant.

Deux patientes présentèrent un carcinome inflammatoire, le stade T4 concernant six patientes et T2 deux patientes. Aucunes lésions métastatiques n a étaient observé chez nos patientes.

Sur le plan thérapeutique, 3 grossesses ont été interrompues et six menées à terme.

Selon les différentes études, en cas de cancer du sein associé à la grossesse, le traitement chirurgical locorégional doit garder les mêmes indications qu'en dehors de la grossesse, et peut être entrepris sans grand risque quelque soit le terme. La radiothérapie doit être reportée au postpartum, alors que la chimiothérapie doit être proscrite au premier trimestre de la grossesse et peut être administrée dès le 2ème trimestre, les protocoles recommandés étant de type FAC ou FEC.

Le mauvais pronostic attribué au cancer du sein associé à la grossesse tient plus à la fréquence des formes inflammatoire et métastatiques, et au jeune âge de la patiente, qu'à la grossesse.

La meilleure arme thérapeutique reste le dépistage par l'autopalpation.

SUMMARY

Title: Pregnancy-associated breast cancer

Author yddoussalah othmane

Key words : Cancer, Breast, Pregnancy

Pregnancy-associated breast cancer is rare; it is defined as breast cancer that occurs during pregnancy or within one year of delivery. During the period from January 2006 till June 2012, nine cases of pregnancy associated to breast cancer have been collected in the gynecology and high-risk pregnancy University Hospital Ibn Sina of rabat.

The mean age of the patients, mainly paucipares, at the time of diagnosis was 33, 2 years, the cancer occurs in the first pregnancy for a single patient. And the average delay of the first medical consultation is of 7.5 months.

The diagnosis of cancer was established by anatomopathologic study, the histological prevailing type being the invasive ductal carcinoma.

Two presented an inflammatory carcinoma; the stage T4 concerned six patients and two T2 patients. No metastatic lesions were observed in our patients.

The obstetric management consisted on a therapeutic termination of pregnancy which concerned three patients; six pregnancies were led to the term.

According to the literature, the surgical management of breast cancer associated to pregnancy has to keep the same indications as for non pregnant women; it can be performed at any term of pregnancy without any big risk.

The radiotherapy must be delayed after the birth of the child; while the chemotherapy must be banned in the first trimester of the pregnancy and can be administered at the 2nd and 3rd trimester, the recommended protocols are F AC or FEC.

The poor prognosis attributed to the cancer of breast associated with the pregnancy depends on the frequency of inflammatory and metastasis forms, and the young age of the patient, rather than the pregnancy.

The best therapeutic weapon remains the screening by the self palpation.

ملخص

العنوان: سرطان الثدي المصاحب للحمل

من طرف: عثمان إيدوصالح

الكلمات الأساسية: سرطان ، الثدي ، الحمل

سرطان الثدي المصاحب للحمل حالة نادرة، تعرف بظهور سرطان الثدي أثناء الحمل أو أثناء السنة التي تلي الوضع.

في المدة الممتدة من يناير 2006 إلى يونيو 2012 ، 9 حالات سرطان الثدي مصاحبة للحمل لوحظت بمصلحة أمراض النساء و الولادة بالمستشفى الجامعي ابن سينا.

معدل سن المريضات هو 2, 33 سنة، معظمهن قليلات ألولادة مريضتان إصابتهما بالسرطان تصاحب حملهما الأول.

معدل تأخر التشخيص هو 7.5 شهرا.

تم اكتشاف الطبيعة الخبيثة للورم بدراسة عينية نسيجية، النوع الورمي الذي وجد هو "السرطان الغلاكتوفوري الارتشاحي" بالنسبة لكل الحالات.

النوع الالتهابي وجد عندا مريضتين.

مستوى تقدم المرض "T4" وجد عند ستة مريضات و المستوى T2 عند اثنتين مريضات.

على المستوى ألعلاجي 3 حالات حمل تم إجهادها و 6 حالات استكملت فيها مدة الحمل.

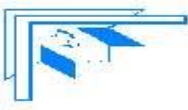
أكدت الدراسات المتوفرة أن العلاج الجراحي لحالات سرطان الثدي المصاحبة للحمل، يجب أن يكون مماثلا للحالات بدون حمل، كما يمكن إجراءه دون خطر طيلة مدة الحمل.

العلاج الاشعاعي يجب تأجيله لما فترة الحمل، أما العلاج الكيميائي، فيجب تفاديه بالأشهر الثلاث الأولى، و يمكن إجراؤه انطلاقا من الشهر الرابع للحمل. أفضل ما يوافق الحمل هما النظامين الكيميائيين FAC و FEC.

إن قرار الإجهاض، يجب أن يأخذ بعين الاعتبار حاجات العلاج و رأي الأم.

المأل السيئ الذي طالما ارتبط بسرطان الثدي المصاحب للحمل، مرتبط أساسا بكثرة الأشكال الالتهابية و الانبثائية و السن الصغيرة المريضة، أكثر من ارتباطه بالحمل.

من هذا كله، تتجلى أهمية الوقاية بالجنس أذاتي و فحص الثديين عند كل مراقبة طبية للحمل، بالإضافة إلى الفحص بالصدى مع دراسة عينية نسيجية عند أدنى شك.



Bibliographie



- [1] **Bureau regional de l'organisation mondiale de la SANTE (BREAST HEALTH GLOBAL INITIATIVE)** Statistiques d'octobre 2006.
- [2] **source: World Breast Cancer Report 2012 OMS**
- [3] **Mathieu E., Merviel P., Barranger E., Antoine J-M., Uzans.** Cancer du sein et grossesse : Revue de littérature. *J Gynécol. Obstet Biol. Reprod* 2002 ; 31 : 233-42.
- [4] **Mathieu E, Merviel P, Antoine J-M, Uzan S.** Cancer et grossesse : le point de vue de l'obstétricien.
Bulletin du Cancer. Volume 89, Numéro 9, 758-64, Septembre 2002, Dossier thématique : Cytogénique oncologique.
- [5] **Achtari C., Hohlfeld P.** Cardio toxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 511-2.
- [6] **Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al.** Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX Lyon, eds IARC Scientific Publications No. 160, 2007.
- [7] **Souadka A., Zouhal A., Souadka F., J ALIL N et al.** Cancer du sein et grossesse. A propos de 43 cas colligés à l'Institut National d'Oncologie entre 1985 et 1988.
Rev. Fr. Gynécol. Obstet. 1994 ; 89 : 67-72.
- [8] **Giacalone PL., Bonnier P., LAFFARGUE F et al.**
Cancer du sein pendant la grossesse. Étude multicentrique à propos de 178 cas.
Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Dijon 1994.
- [9] **Merviel P.** Cancer et grossesse: aspects obstétricaux.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2004 ; 33 (suppl. au n° 1) : 1515-1522.

- [10] **Ring A.E., Smith le et Ellis P.A.**Breast cancer and pregnancy.
Ann Oncol 2005; 16 : 1855-60.
- [11] **Sanders M et Baum M.**Breast cancer pregnancy - A review.
J R Soc M 1993; 86 : 162-166.
- [12] **Leveque J., Giono A., Poulain P., Broux P.L., Loget P et al.**Cancer du sein associé à la grossesse.
J. Gynécol. Obstet. Reprod. 1992 ; 21 : 616-624.
- [13] **Barrat J., Marteau L., Demuynck B.**Cancer du sein et grossesse.
Revue Française de Gynécologie Obstétrique 1993 ; 88 : 544-549.
- [14] **Petrek JA, Dukoff R and Rogatko A.**
Prognosis of pregnancy – Associated breast cancer.
Cancer 67 (1991), pp. 869–872.
- [15] **Morcel K., Rouquette S., dugast C., Benda C., Audrain O., Leveque I.**
Prévention des cancers du sein : de la chimioprévention à la chirurgie prophylactique.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ; 37 : 661-671.
- [16] **Berry DL., Theriault RL., Holmes FA et al.**Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol.
J. Clin. Oncol. 1999 ; 17 : 855-61.
- [17] **Giacalone PL., Laffargue F., Benos P.**
Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey.
Cancer 1999; 86: 2266-72.
- [18] **Aebi .S And S. Loibl.**Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis,
Recent Results
Cancer Res 178 (2008), pp. 45–55.

- [19] **Dequanter D., Hertens D., Veys I and Nogaret J.M.** Cancer du sein et grossesse. Revue de la littérature.
Gynécol Obstét Fertil 2001 ; 29 : 9-14.
- [20] **Petrek J.A.**Breast cancer during pregnancy.
Cancer 1994; 74 : 518-27.
- [21] **Byrd BJ., Bayer D., Robertson J.**Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation.
Ann Surg 1962; 155: 940-47.
- [22] **Boufettal H., Kamri Z., El Kerroumi M., Mikou F., Ghazi M., Matar N.**
Conduite à tenir devant un nodule du sein.
Les Cahiers du Médecin, 2008 ; 122 (12) : 34-8.
- [23] **.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; 9414 : 1007-16.
- [24] **Liderean R, Nogues C.**Génétique et cancer : application au sein.
Arch Anta Cyt Path 1999 ; 43 (1-2).
- [25] **Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H.**
Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers.
Lancet 1998 ;352:1359-60.
- [26] **Oncogenetique .** Source: le médecin généraliste n°1786.
MAJ: Lettre Circan n°23 et 24 septembre 1998.
- [27] **Pepper S.** Pregnancy-associated breast cancer and metastasis.
Nature reviews-Cancer., 2006.

- [28] **Freund C., Mirabel L., Annane K., Mathelin C.** Allaitement maternel et cancer du sein.
Gynécol. Obstét. Fertil. 2005 ; 33 : 739-44.
- [29] **Mathelin C., Youssef C., Brettes J-P., RIO M-C.** Effets paradoxaux de la grossesse sur le cancer du sein.
Gynécol Obstét Fertil., 2007 ; 35 : 449-56.
- [30] **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 : 480-84.
- [31] **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 : 167-75.
- [32] **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 : 1468-74.
- [33] **Newcomb P.A., Storer.B.E., Longnecker M.P et al.** Pregnancy termination in relation to risk of breast cancer.
JAMA 1996; 275 : 283-287.
- [34] **Russo J., Gusterson B.A., Rogers A.E et al.** Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis.
Lab. Invest. 1990; 62 : 244-278.
- [35] **Russo J. and russo I.H.** Differentiation and breast cancer.
Medicina 1997; 57 : 81-91.

- [36] **Russo J., Tay L.K et Russo I.H.** Differentiation of the Mammary gland and susceptibility to carcinogenesis.
Breast Cancer Res. Treat. 1982; 2 : 5-73.
- [37] **Russo J., Mailo D., HU Y.F et al.** Breast differentiation and its implication in cancer prevention.
Clin. Cancer Res. 2005; 11 : 931-6.
- [38] **Croce M.V., ISLA-Larrain M.T., Capafons A et al.**
Humoral immune response induced by the protein core of MUC1 mucin in pregnant and healthy women.
Breast Cancer Res. Treat. 2001; 69 : 1-11.
- [39] **Botelho F and Clark D.A.** How might pregnancy immunize against breast cancer.
Am J Reprod Immunol. 1998; 39 : 279-83.
- [40] **Greenberg E.R., Vessey M.P., McPherson K et al.** Body size and survival in premenopausal breast cancer.
Br. J. Cancer 1985; 51 (5) : 691-697
- [41] **Schouten L.J., Hopperets P.S., Jager J.J et al.** Prognostic significance of etiological risk factors in early breast cancer.
Breast Cancer Res. Treat. 1997; 43 : 217-223.
- [42] **Breast cancer: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** 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: 187-95.
- [43] **Enger S.M., Ross R.K., Henderson B., Bernstein L.** Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer.
Br. J. Cancer 1997 ; 76 : 118-23.

- [44] **Freudenheim JL., Marshall JR., VENA JE., Moysich KB et al.**
Lactation history and breast cancer risk.
Am. J. Epidemiol. 1997 ; 146 : 932-8.
- [45] **Lipworth L., Bailey L.R and Trichopoulos D.**
History of breast - feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epiderniologic literature.
J. Nat. Cancer Inst. 2000; 92 : 302-312.
- [46] **Romieu L., Hernandez A., vila M., Lazcano E et al.** Breast cancer and lactation history in Mexican women.
Am. J. Epidemiol. 1996; 143 : 543-52.
- [47] **Pavlidis N., Pentheroudakis G.**The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management.
Canr Treat Rev 2005; 31 : 439-447.
- [48] **Charles V. Clevenger., Priscilla A. Furth., Susan E. hankinson., Linda A. Schuler.**The Role of Prolactin in Mammary Carcinoma.
Endocr Rev. 2003; 24 : 1-27.
- [49] **Tworoger S.S and Hankinson S.E.**Prolactin and breast cancer risk.
Cancer Lett (2006).
- [50] **Clevenger C.V.**Role of prolactin/prolactin receptor signaling in human breast cancer.
Breast Dis. 2003; 18 : 75-86.
- [51] **Goodman G., Bercovich D.**Prolactin does not cause breast cancer and may pre vent it or be therapeutic in some conditions.
Med. Hypotheses 2007, doi:10.1016/j.mehy.2007.05.027.
- [52] **Polyak K.** Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin.
Cancer Cell 2006 ; 3 : 151-53.

- [53] **Barnavon Y., Wallack M.**
Management of the PREGNANT patient with carcinoma of the breast.
Surg. Gynecol. Obstet. 1990; 171: 347-52.
- [54] **Boisserie-Lacroix M., Dos Santos E., Belleanne G et al.** La femme enceinte; Difficultés diagnostiques.
Imagerie Femme, 2004 ; 14 : 145-52.
- [55] **Giacalone Pl., Laffargue F.**
Cancer du sein en cours de grossesse, les difficultés de la prise en charge.
J. Le Sein, 2004 ; 14 : 153-157.
- [56] **Middleton L., Amin M., Gwyn K., et al.** Breast carcinoma in pregnant women.
Cancer 2003 ; 98 : 1055-60.
- [57] **Clark R., Reid J.** Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation.
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1978 ; 4 : 693-698.
- [58] **Antonelli NM., Dotters Dj., Katz V.L., Kuller J.A.** Cancer in pregnancy: A review of the literature.
Obstet. Gynecol. Surg. 1996; 51 : 125-8.
- [59] **Petrek JA., Dukoff R., Rogatko A.** Prognosis of pregnancy - Associated breast cancer.
Cancer 1991; 67 : 869-872.
- [60] **Ishida T., Yokoe T., Kasumi F., et al.** Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of casecontrol study in Japan.
JPN J Cancer Res. 1992; 83: 1143-49.
- [61] **Liberman L., Giess CS., Dershaw DD., Deueh BM, Petrek JA.**
Imaging of pregnancy-associated breast cancer.
Radiology 1994 ; 191 : 245-248.

- [62] **Botties K., Taylor R.** Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration cytology.
Obstet. Gynecol. 1985 ; 66 : 77-8.
- [63] **Dargent D.** Cancer du sein et grossesse.
Traité d'Obstétrique: Pathologie Médicochirurgicale de la Grossesse, Masson, Paris 1999 ; 210-20.
- [64] **Gallenberg M., Loprinzi C.** Breast cancer and pregnancy.
Sémin. Oncol. 1989 ; 16 : 369-376.
- [65] **Gwyn K., Theriault R.** Breast cancer during pregnancy.
Oncology 2001; 15: 39-46.
- [66] **Lishner M.** Cancer in pregnancy.
Ann Oncol., 2003; 14 : 31-36.
- [67] **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.
- [68] **Puckridge PJ., Saunders CM., Ives AD., Semmens JB.** Breast cancer and pregnancy: A Diagnostic and management dilemma.
ANZ J. Surg. 2003; 73 : 500-503.
- [69] **RING A.** Breast cancer and pregnancy.
The Breast 2007; 07-025.
- [70] **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.
- [71] **Gorins A.** Les concentrations préopératoires de CA 15-3 prédisent le devenir des patientes atteintes du cancer du sein.
Act. Reprod. Hum. 1999 ; VII, 2 : 25-27.

- [72] **Nettleton J., Long J., Kuban D., WU R et al.**Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay.
Obstet. Gynecol. 1996; 87: 414-418.
- [73] **Moore H.C.F., Foster R.S J R.**Breast cancer and pregnancy.
Semin. Oncol. 2000; 27: 646-53.
- [74] **Bonnier P., Romain S., Dilhuydy JM et al.**Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: A case-control study. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group.
Int J Cancer 1997; 72 : 720-7.
- [75] **Dargent D., Mayer M., Lansac J., Carret JL.**Cancer du sein et grossesse: à propos de 96 cas.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1976 ; 5: 783-804.
- [76] **Pavlidis NA.**Coexistence of pregnancy and malignancy.
Oncol 2002; 7 : 279-87.
- [77] **Barrat J, Marteau L, Demuynck B.**Cancer du sein et grossesse.
Revue française de gynécologie obstétrique 88 (1993), pp. 544–549.
- [78] **Elledge, D.R. Ciocca, G. Langone AND W.L. Mcguire.**
Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients, *Cancer* 71 (1993), pp. 2499–2506.
- [79] **Acouturier J.S, Camus E.**Cancer du sein et grossesse.
Centre René-Huguein de pathologie mammaire 2001/2002.
- [80] **Antoine J.M, USAN .S, Merviel P, Berkane N.**Cancers et grossesse. Cancer du sein au cours ou à proximité d’une grossesse.
John Libbey, Paris 2002: 22-23.
Bibliographie.

- [81] **Johannsson O., Loman N., Borg A., Olsson H.** Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers.
Lancet. 1998; 352: 1359-1360.
- [82] **Thèse : Cancer du sein et grossesse : Revue de littérature et étude pratique à propos de 17 cas.**
Clermont Ferrand. France.
- [83] **Middleton L, Amin M, Gwyn K, ET AL.**
Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features, Cancer 98 (2003), pp. 1055–1060.
- [84] **Pavlidis N, Pentheroudakis G**
The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management.
Cancer treatment reviews (2005) 31, 439–447
- [85] **Petrek. J.A**
Breast cancer during pregnancy.
Cancer 74 Suppl 1 (1994), pp. 518–527.
- [86] **Ring A.E, Smith I.e et ellis P.A**
Breast cancer and pregnancy.
Annals of Oncology 16: 1855–1860, 2005
- [87] **Souadka A, Zouhal A, Souadka F, Jalil N et AL.**
Cancer du sein et grossesse. A propos de 43 cas colligés à l’Institut National d’Oncologie entre 1985 et 1988.
Rev. Fr. Gynécol. Obstet. 1994, 89 (2): 67-72.
- [88] **Dargent D.** Cancer du sein et grossesse.
Traité d’obstétrique : pathologie médicochirurgicale de la grossesse, Masson, Paris (1999), pp. 210–220.

- [89] **Lacour ET AL.** Nouveau traitement adjuvant dans le cancer du sein opérable. *Gynécologie* 32 (1991), pp. 527–532.
- [90] **Mazze R., Kallen B.** Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1178-85.
- [91] **Mathelin .C. et Matis J.**
Cancers du sein associés à la grossesse et la lactation.
La lettre du gynécologue, Nov-Dec 1994, N : 196, supplément sénologie.
- [92] **Dargent D.** Cancer du sein et grossesse.
In : *Traité d'obstétrique : pathologie médico-chirurgicale de la grossesse.* Paris, Masson, 1985 : 210-20.
- [93] **Mignot L.** Grossesse et cancer du sein.
Espié Met Gorins A. Le sein. Eska Ed, Paris, 1995 : 528-33.
- [94] **Duncan P., Pope W., Cohen M., Greer N.** Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy.
Anesthesiology 1986 ; 64 : 790-794.
- [95] **Mazze R., Kallen B.** Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 161: 1178-85.
- [96] **Collins J., Liao S., Wile A.** Surgical management of breast masses in pregnant women.
J. Reprod. Med. 1995 ; AO: 785-788.
- [97] **USING.** Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women.
Breast cancer research and treatment 1998; 50, 2:175-184.

- [98] **Antypas, P. Sandilos and J. Kouvaris et al.**
Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 (1998), pp. 995–999.
- [99] **Mazonakis, H. Varveris, J. Damilakis, N. Theoharopoulos and N. Gourtsoyiannis.** Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation.
- [100] **Saunders CM.** Breast cancer in pregnancy.
Shaughn O'Brien P, MacLean A (eds): Hormones and Cancer. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press 1999 : 312-21.
- [101] **Pautier P., Lhomme C., Morice P.**
Cancer et grossesse: le point de vue du chimiothérapeute.
Dossier Thématique: Cytogénique Oncologique. Bulletin du Cancer. Septembre 2002 ; 89 : 779-85.
- [102] **White T.** Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women : analysis of 1,413 cases.
Surg. Gynecol. Obstetric. 1955 ; 100 : 661-6.
- [103] **MUCKLOW JC.** The fate of drugs in pregnancy.
Clin. Obstet. Gynaecol. 1986 ; 13: 161-75.
- [104] **Mathieu E., Merviel P., Antoine J-M., Uzan S.** Cancer et grossesse: le point de vue de l'obstétricien.
Dossier thématique: Cytogénique oncologique. Bulletin du Cancer. Septembre 2002 ; 89 : 758-64.
- [105] **Sorosky F., Sood A., Buekers T.** The use of chemotherapeutic agents during pregnancy.
Obstet Gynecol Clin North Am 1997 ; 24 : 591-9.

- [106] **Vinatier e et al.**
Cancer du sein et grossesse.
Gynécol Obstét Fertil 2009 , 10-1016.
- [107] **Ramsey-Goldman R.**The risk of cytotoxic drugs during pregnancy.
Scand J Rheumatol 1998 ; 27 : 133-5.
- [108] **Meyer- Wittkopf M., Barth H, Emons G., schmidt S.**
Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature.
Ultrasound Obstet. Gynecol. 2001; 18: 62-6.
- [109] **Reynoso E., Huerta F.**Acute leukemia and pregnancy : fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester.
Acta Oncol 1994 ; 33 : 703-16.
- [110] **Schaison G., Jacquillat C., Auderc G., Weill M.**
Les risques fœto-embryonnaires des chimiothérapies.
Bull Cancer 1979 ; 66 : 165-70.
- [111] **Claahsen H., Semmekrot B., van Dongen P., Mattijsen V.**Successful fetal outcome after exposure to idarubicin and cytosinearabinoside dUling the second trimester of pregnancy-a case report.
Am. J. Perinatol 1998; 15: 295-7.
- [112] **Aviles A., Niz J.**Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy.
Med. Pediatr. Oncol. 1988 ; 16 : 3-6.
- [113] **Doll DC., Ringenberg QS., Yarbrow JW.** Management of cancer during pregnancy.
Arch. Intern. Med. 1988 ; 148 : 2058-64.

- [114] **Espie M., Cuvier C.**Treating breast cancer during pregnancy. What can be taken safely?
Drug Safety 1998 ; 18 : 135-142.
- [115] **Sweet DLJ., Kinzie J.**Consequences of radiotherapy and antineoplastic therapy for the fetus.
J. Reprod. Med. 1976 ; 17 : 241-6.
- [116] **Wiebe VJ., Sipila PE.**Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy.
Crit. Rev. Oncol. Hématol. 1994 ; 16 : 75-112.
- [117] **Murray CL., Reicher JA., Anderson J., twiggs LB.**Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy.
JAMA 1984; 252: 2607-8.
- [118] **Doll DC., Ringenberg QS., Yarbrow JW.**Antineoplastic agents and pregnancy.
Sémin. Oncol. 1989 ; 16 : 337-346.
- [119] **Schapira DV., Chudley AE.**
Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy.
Cancer 1984 ; 54 : 800-3.
- [120] **Hahn Kme., 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.
- [121] **Ebert U., Loffler H., Kirch W.** Cytotoxic therapy and pregnancy.
Pharmacol. Ther. 1997; 74: 207-20.
- [122] **Willemse PH., Van Der SIJDE R., Sleijfer DT.**Combination chemotherapy and radiation for stage IV breast cancer during pregnancy.
Gynecol. Oncol. 1990 ; 36 : 281-4.

- [123] **Middleton L., Amin M., Gwyn K., et al.** Breast carcinoma in pregnant women.
Cancer 2003 ; 98 : 1055-60.
- [124] **Sutcliffe SB.** Treatment of neoplastic disease during pregnancy: maternal and fetal effects.
Clin Invest Med 1985 ; 8 : 333-8.
- [125] **Colbert N., Najman A., Gorin NC., Blum F et al.** Acute leukaemia during pregnancy: favourable course of pregnancy in two patients treated with cytosine arabinoside and anthracyclines.
Nouv. Press. Med. 1980 ; 9 : 175-8.
- [126] **Murray NA., Acolet D., Deane M., Price J., Roberts IAG.**
Fetal marrow suppression after maternal chemotherapy for leukaemia
Arch. Dis. Child. 1994; 71 : 209-10.
- [127] **Pizzuto J., Aviles A., Noriega L., NIZ J., Morales M., Romero F.**
Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases.
Cancer Treat. Rep 1980; 64 : 679-83.
- [128] **Raffles A., Williams J., Costeloe K., Clark P.**
Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case report.
Br. J. Obstét. Gynaecol. 1989; 96 : 1099-100.
- [129] **Garber JE.** Long-term follow-up of children exposed in utero to antineoplastic agents.
Sémin. Oncol. 1989 ; 16 : 437-44.
- [130] **Halaviki-Clarke L., CHO E., Onojafe I., Liao DJ., Clarke R.**
Maternal exposure to Tamoxifen during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis among female rat offspring.
Clin Cancer Res 2000; 6: 305-8.

- [131] **Cullins SL., Pridjian G., Sutherland CM.** Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation.
JAMA 1994 ; 271 : 1905-1906.
- [132] **Tewari K., Bonebrake RG., asrat T., Shanberg AM.** Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero.
Lancet 1997 ; 350 : 183.
- [133] **Isaacs RJ., Hunter W., Clark K.** Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy: case report and literature review.
Gynecol. Oncol. 2001 ; 80 : 405-8.
- [134] **Roman rouzier, Olivier MIR, Catherine UZAN ET AL.** Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse. Groupe français d'étude des cancers gynécologiques et de la grossesse.
Publié le 16 Décembre 2008. France.
- [135] **Hoover H.** Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg. Clin. North. Am* 1990. 70 : 1151-63.
- [136] **Duncan P, Pope W, Cohen M, GREER N.** Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy.
Anesthesiology. 1996; 64:790-794.
- [137] **Merviel P., Salat-Baroux J., Uzan S.** Cancer du sein et grossesse.
Bull. Cancer 1996 ; 83 : 266-75.
- [138] **Cappelaere P., querleu D., Demaille A.** Influence de la grossesse sur l'évolution et le pronostic du cancer.
Médecine Périnatale Arnette Ed., Paris, 1986 : 129-38.
- [139] **Peters MV.** The effect of pregnancy in breast cancer. Prognostic factors in breast cancer.
Ed. Forrest and Kunkler, 1968 ; 65-80.

- [140] **Ribeiro G., Jones DA., Jonts M.** Carcinoma of the breast associated with pregnancy.
Br. J. Surg. 1986 ; 73 : 607-9.
- [141] **Mathieu E, merviel P, Barranger E, antoine JM, Uzan S.**
Breast cancer and Pregnancy: review of the literature.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002; 31:233-42.
- [142] **Clark AND T. CHUA.** Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge.
Clin Oncol (R Coll Radiol) 1 (1989), pp. 11–18.
In : *Cancer du sein et grossesse.* CHU de Lille. France. 2009.
- [143] **Minton SE, Munster PN.** Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control* 2002;9:466—72.
- [144] **Jung M, Shin HJ, Rha SY, Jeung HC, Hong S, Moon YW, et al.** The clinical outcome of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal young patients with breast cancer with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3259—68.
- [145] **Oktay K, Sonmezer M.** Fertility issues and options in young women with cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:203—24.
- [146] **Faddy MJ, Gosden RG.** A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod* 1995;10:770—5.
- [147] **McCarthy NJ.** Care of the breast cancer survivor: increased survival rates present a new set of challenges. *Postgrad Med* 2004;116:39—40.
- [148] **Stearns V, Schneider B, Henry NL, Hayes DF, Flockhart DA.** Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nat Rev Cancer* 2006;6:886—93.

- [149] **Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y.** Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39:1403—9.
- [150] **Zekri JM, El-Helw LM, Purohit OP, Hatton MQ, Coleman RE.** Epirubicin/vinorelbine adjuvant chemotherapy in young women with breast cancer is associated with preservation of menstrual function. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:513—6.
- [151] **Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA.** Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718—29.
- [152] **Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, Delaloge S, Rouzier R, Uzan S.** Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol* 2010;19:e47—55.
- [153] **Han HS, Ro J, Lee KS, Nam BH, Seo JA, Lee DH, et al.** Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:335—42.
- [154] **Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, Moy F, Oktay K.** Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4683—6.
- [155] **Yager JD, Davidson NE.** Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270—82.
- [156] **Ayhan A, Salman MC, Celik H, Dursun P, Ozyuncu O, Gultekin M.** Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1104—11.

- [157] **Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy.** *Oncologist* 2006;11: 422—34.
- [158] **Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in women with breast cancer: a prospective controlled study.** *J Clin Oncol* 2008; 26:2630—5.
- [159] **Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen.** *Hum Reprod* 2003; 18:90—5.
- [160] **Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy.** *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3885—90.
- [161] **Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies.** *Reprod Biomed Online* 2009;18:769—76.
- [162] **Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease.** *J Clin Oncol* 2007;25:332—7.
- [163] **Lawrenz B, Banys M, Henes M, Neunhoffer E, Grischke EM, Fehm T. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature.** *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:837—43.

- [164] **Willemse PH, van der Sijde R, Sleijfer DT.** Combination chemotherapy and radiation for stage IV breast cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1990;36:281—4.
- [165] **Moore H.C.F, Foster R.S JR.** Breast cancer and pregnancy. *Semin. Oncol*
- [166] **E. Ben Brahim, K. Mrad, M. Driss, F. Farah, H. Oueslati, H. Rezigua, K. Ben Romdhane** Métastase placentaire d'un cancer du sein *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, Volume 29, Issues 7–8, July August 2001, Pages 545-548).

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 184

سنة : 2013

سرطان الثدي المصاحب للحمل (بصدد 9 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : عثمان إيدوصالم

المزاد في: 25 يوليوز 1987 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان - ثدي - الحمل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

أعضاء

السيد: سمير بركاش
أستاذ في طب النساء والتوليد
السيدة: مونية يوسف مالكي
أستاذة في طب النساء والتوليد
السيد: عبد الحق ركالة
أستاذ في طب النساء والتوليد
السيد: إبراهيم غراب
أستاذ في طب النساء والتوليد