



*UNIVERSITE MOHAMMED V*

*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-*

*ANNEE: 2013*

*THESE N°:130*

**CANCER DU SEIN ET GROSSESSE  
FERTILITÉ APRÈS CANCER DU SEIN.**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

***Mme. Hanan RAMSISS***

*Né le 01 janvier 1984 à AZILAL.*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Cancer du sein – Grossesse – Allaitement –

Facteurs de risques – Echo-mammographie – Chimiothérapie– Fertilité.

**JURY**

**Mme. A.KHARBACH**

Professeur en gynécologie obstétrique

**PRESIDENT**

**Mme. M.MALKI YOUSFI**

Professeur en gynécologie obstétrique

**RAPPORTEUR**

**Mme. S.EL AMRANI**

Professeur en gynécologie obstétrique

**Mr. A.ANSARI CHENGUITI**

Professeur Agrégé en gynécologie obstétrique

**JUGES**

**Mr. K.FATHI**

Professeur Agrégé en gynécologie obstétrique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة - الآية : 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

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

**PROFESSEURS :**

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam

Neurochirurgie

4. 4.Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid

Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed\*

Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed

Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali\*

Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUA Mohamed

Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*

Pneumo-phtisiologie

17. Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

18. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek \*
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
chirurg

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain \*
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor\*
43. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
48. Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADN AOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed\*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed\*
57. Pr. HACHIMI Mohamed
58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar\*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Médecine Interne  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

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

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
101. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
104. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique

106. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophthalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSE KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie

152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale
<u>Décembre 1996</u>	
162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie
<u>Novembre 1997</u>	
176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique
<u>Novembre 1998</u>	

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid ( M)	Traumatologie Orthopédie
<u>Novembre 1998</u>	
205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
206. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*	AnatomiePathologique
<u>Janvier 2000</u>	
208. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
209. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
210. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
213. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
216. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
218. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
219. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
220. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
<u>Novembre 2000</u>	
227. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie

241. Pr. LAHLOU Abdou  
 242. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
 243. Pr. MAHASSINI Najat  
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 245. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Traumatologie Orthopédie  
 Neurochirurgie  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil  
 248. Pr. AOUAD Aicha  
 249. Pr. BALKHI Hicham\*  
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 252. Pr. BENAMAR Loubna  
 253. Pr. BENAMOR Jouda  
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 255. Pr. BENNANI Rajae  
 256. Pr. BENOUACHANE Thami  
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 258. Pr. BERRADA Rachid  
 259. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 263. Pr. CHAT Latifa  
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 265. Pr. DAALI Mustapha\*  
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 270. Pr. EL MADHI Tarik  
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 274. Pr. ETTAIR Said  
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 276. Pr. GOURINDA Hassan  
 277. Pr. HRORA Abdelmalek  
 278. Pr. KABBAJ Saad  
 279. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 281. Pr. LEKEHAL Brahim  
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 283. Pr. MEDARHRI Jalil  
 284. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 285. Pr. MOHSINE Raouf  
 286. Pr. NABIL Samira  
 287. Pr. NOUINI Yassine

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie

288. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 289. Pr. SABBAH Farid  
 290. Pr. SEFIANI Yasser  
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 294. Pr. AMEUR Ahmed \*  
 295. Pr. AMRI Rachida  
 296. Pr. AOURARH Aziz\*  
 297. Pr. BAMOU Youssef \*  
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 300. Pr. BENZEKRI Laila  
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 310. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 313. Pr. HADDOUR Leila  
 314. Pr. HAJJI Zakia  
 315. Pr. IKEN Ali  
 316. Pr. ISMAEL Farid  
 317. Pr. JAAFAR Abdeloïhab\*  
 318. Pr. KRIOULE Yamina  
 319. Pr. LAGHMARI Mina  
 320. Pr. MABROUK Hfid\*  
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 325. Pr. OUIJILAL Abdelilah  
 326. Pr. RACHID Khalid \*  
 327. Pr. RAISS Mohamed  
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 329. Pr. RHOU Hakima  
 330. Pr. SIAH Samir \*  
 331. Pr. THIMOU Amal  
 332. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 333. Pr. ZRARA Ibtisam\*

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

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2004**

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

### **Janvier 2005**

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

378. Pr. HAJJI Leila  
 379. Pr. HESSISSEN Leila  
 380. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 381. Pr. KARIM Abdelouahed  
 382. Pr. KENDOUSI Mohamed\*  
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 385. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 386. Pr. RAGALA Abdelhak  
 387. Pr. SBIHI Souad  
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 389. Pr. ZERAIDI Najia

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

#### **AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 424. Pr. AFIFI Yasser  
 425. Pr. AKJOUJ Said\*  
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 427 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 428. Pr. BENCHEIKH Razika  
 429 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtiassam  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie

457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Nouredine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*

Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie

502. Pr. ABIDI Khalid  
503. Pr. MADANI Naoufel  
504. Pr. TANANE Mansour \*  
505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes  
Pr. AZENDOUR Hicham \*  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. EL OUENNASS Mostapha  
Pr. ZOUHAIR Saïd\*  
Pr. L'kassimi Hachemi\*

Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. BASSOU Driss \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. KADI Saïd \*

**Octobre 2010 :**

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*

Réanimation médicale  
Réanimation médicale  
Traumatologie orthopédie  
Traumatologie orthopédie

Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie  
Cardiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Dermatologie  
Gastro-entérologie  
Gynécologie obstétrique  
Hématologie biologique  
Hématologie biologique  
Hématologie clinique  
Médecine interne  
Médecine interne  
Microbiologie  
Microbiologie  
Microbiologie

Neuro-chirurgie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique

Médecine interne

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

#### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

\* *Enseignants Militaires*

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

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

Biochimie  
 Biologie  
 Biochimie  
 Chimie Organique  
 Pharmacognosie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique

# *Dédicaces*



### *A ma très chère maman Khadija*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour, mon respect, ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon éducation.*

*Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien tout au long de mes études.*

*Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Puisse Dieu te garder et te procurer santé bonheur et très longue vie.*

### *A mon très cher mari Omar*

*Qui, sans ton soutien ton dévouement dans la gestion quotidienne des difficultés pratiques que j'ai pu rencontrer, ce travail n'aurait pas vu le jour, tu m'as épaulé tout au long de cette thèse, et durant mes années d'études.*

*Aucun mot, aucune dédicace, ne serait exprimer mon amour éternel, mon affection, mon respect, et ma fierté.*

## *A la mémoire de mes grands parents*

*Puisse Dieu vous réserve sa démente à sa bien large miséricorde et vous accueille en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.*

### *A mes chers parents Bensalem Nadim et Malika Banouzekri*

*En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.*

*Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*Vous étiez et vous resterez toujours un exemple pour moi par vos qualités humaines, votre persévérance et votre perfectionnisme.*

*Vous m'avais appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.*



*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être..*

***A mes très chers beaux parents Azzeddine et Adiba***

*Aucun mot, aucune dédicace, ne serait exprimer mon amour, mon respect, et ma gratitude envers vos sacrifices. Sans votre soutien ce travail n'aurait pas vu le jour.*

*Votre bonté et votre générosité extrême sont sans limites.*

*Vos prières ont été pour moi d'un grand soutien moral.*

*Que dieu vous garde et vos procure sante, joie, sante, et longue vie.*

***A mes tantes :***

*Que ce travail soit le témoignage de mon affection  
et mon attachement.*

*Puisse Dieu vous procurer santé et bonheur.*

***A mes frères et belles sœurs :***

***Jawad, Zakaria, Saad, Mounia, Salima, Ikram***



*Najoua, Imane ,*

*En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail  
l'expression de mes sentiments les plus chaleureux,*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.*

*Que Dieu vous accorde joie et santé.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin  
à l'élaboration de ce travail.*



# *Remerciements*



*A notre maître et Président de thèse*

*Madame le Professeur A. KHARBACH*

*Professeur de gynécologie-obstétrique*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse*

*Madame le Professeur M. YOUSFI MALKI*

*Professeur de gynécologie –obstétrique*

*Vous nous avez fait l'honneur de nous avoir confié le sujet de cette thèse ,votre enthousiasme et vos remarques avisées ont apporté plus de pertinence et de précision à ce travail.*



*Votre sérieux, votre compétence, votre implication, votre dévouement,  
votre sens de l'humeur et votre grande sympathie, nous ont  
énormément marqué.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse  
considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités.*

***A notre maître et Juge de thèse***

***Madame le Professeur S.E.L AMRANI***

***Professeur de gynécologie-obstétrique.***

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec  
laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en  
acceptant de siéger dans notre jury de thèse.*

*Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime  
et haute considération.*

***A notre maître et juge de thèse***



*Monsieur le Professeur A. CHENGUITI ANSARI*

*Professeur agrégé en gynécologie-obstétrique*

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.*

*Votre rigueur dans le travail, votre sérieux, et votre gentillesse ont toujours été présents.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.*

*A notre maître et Juge de thèse*

*Monsieur le Professeur K. FATHI*

*Professeur agrégé de gynécologie-obstétrique*

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.*



*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.*

***A notre maître S.BARGACH***

***Chef de service et Professeur en gynécologie-obstétrique***

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

***A nos chers maîtres professeurs A.RAGAL A,  
M.A.BENYAHYA,***

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*



*A mon équipe de garde et tout le personnel du service de gynécologie  
obstétrique M2*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager  
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique,  
psychique et social.*





# *Sommaire*

<b>INTRODUCTION :</b>	1
<b>RAPPELS :</b>	6
<b>1. ANATOMIE DU SEIN</b>	7
<b>1.1 Situation :</b>	7
<b>1.2 Configuration externe :</b>	7
<b>1.2.1 Zone périphérique :</b>	7
<b>1.2.2 Aréole :</b>	7
<b>1.2.3 Mamelon :</b>	8
<b>1.3 Configuration interne :</b>	8
<b>1.4 Vascularisation et Innervation :</b>	9
<b>1.4.1 Les artères :</b>	9
<b>1.4.2 Les veines :</b>	10
1.4.2.1 Réseaux veineux superficiel :	10
1.4.2.2 Réseaux veineux profond :	10
<b>1.4.3 Les nerfs :</b>	10
<b>1.4.4 Les lymphatiques :</b>	11
1.4.4.1 Ganglions axillaires :	11
1.4.4.2 Ganglions de la chaîne mammaire :	12
<b>2. PHYSIOLOGIE DU SEIN</b>	18
<b>2.1 Effets des différentes hormones sur le sein en dehors de la grossesse et de la lactation :</b>	19
<b>2.1.1 Œstrogène :</b>	19
<b>2.1.2 Progestérone :</b>	20
<b>2.1.3 Autres :</b>	20
<b>2.2 Rôles des différentes hormones pendant la grossesse lactation :</b>	21

2.2.1 Prolactine :	21
2.2.2 Progestérone :	22
2.2.3 Œstrogènes :	23
2.2.4 Hormone lactogénèse placentaire :	24
2.3 Modification du sein au cours de la grossesse :	24
2.3.1 Macroscopiquement :	29
2.3.2 Histologiquement :	30
2.4 Pendant la lactation :	32
2.5 Rôle des facteurs de croissance et autres :	32

<b><u>CANCER DU SEIN ET GROSSESSE</u></b> :	35
<b>1. EPIDEMIOLOGIE ET DEFINITION</b>	36
1.1 Epidémiologie :	36
1.2 Définition :	37
<b>2. PAR QUELS MECANISMES LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT PROTEGENT-ILS DU CANCER DU SEIN ?</b>	37
2.1 La grossesse:	38
2.1.1 Données expérimentales :	38
2.1.2 Ce phénomène protecteur comporte des exceptions :	39
2.1.3 En résumé :	42
2.2 L'allaitement:	42
2.2.1 Importance de la durée de l'allaitement :	45
2.2.2 Hypothèses étiopathogéniques de l'impact de l'allaitement sur le risque de cancer du sein :	45
2.2.3 En résumé :	48
<b>3. LE DEVELOPPEMENT D'UN CANCER DU SEIN EST-IL FAVORISE PAR UN CLIMAT DE GROSSESSE ?</b>	49

3.1 L'immunotolérance :	50
3.2 La stimulation hormonale :	50
3.3 La théorie vasculaire :	51
<b>4. EFFETS DE LA GROSSESSE APRES UN CANCER DE SEIN TRAITÉ</b>	<b>51</b>
<b>5. FACTEURS DE RISQUES</b>	<b>56</b>
5.1 Le risque familial :	58
5.2 L'âge :	60
5.3 Les facteurs hormonaux :	62
5.4 La parité :	63
5.5 Le mode de vie :	64
5.6 Autres :	66
<b>6. LES DIFFERENTS TYPES DE CANCERS</b>	<b>67</b>
6.1 Le cancer non invasif (in situ) :	67
6.1.1 Carcinome canalaire in situ / intracanaire (CCIS) :	67
6.1.2 Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :	68
6.2 Le cancer invasif (infiltrant) :	69
6.2.1 carcinome lobulaire infiltrant	69
6.2.2 carcinome canalaire infiltrant	70
6.2.3 carcinome mucineux	72
6.2.4 carcinome lobulaire	72
6.2.5 carcinome médulaire	72
6.2.6 carcinome papillaire	72
6.2.7 carcinome kystique	72
6.2.8 cancer inflammatoire du sein	73
6.2.9 maladie de paget	74
<b>7. LES CLASSIFICATIONS</b>	<b>78</b>
7.1 La classification TNM :	78

7.2 Le classification FIGO :	84
7.3 Le classification PEV :	84
<b>8. LE DEPISTAGE</b>	<b>86</b>
<b>9. LES SYMPTOMES DU CANCER DU SEIN</b>	<b>88</b>
<b>10. LE DIAGNOSTIC</b>	<b>89</b>
10.1 Généralités :	89
10.1.1 Un diagnostic difficile :	89
10.1.2 Un retard diagnostic fréquent :	89
10.1.3 Une tumeur souvent plus évoluée :	90
10.2 Interrogatoire:	91
10.3 L'examen Clinique :	93
10.3.1 Conditions d'examen	93
10.3.2 L'inspection	93
10.3.3 La palpation	94
10.3.4 L'examen général	97
10.4 Examen complémentaires :	98
10.4.1 Echographie :	98
10.4.2 Mammographie :	101
10.4.3 IRM :	107
10.4.4 Biopsie :	107
10.4.5 Cytoponction :	111
10.5 Diagnostic différentiel :	112
10.6 Conclusion : Stratégie diagnostic :	114
10.7 Le bilan d'extension :	115
10.7.1 Cas de l'extension ganglionnaire :	116
10.7.2 Sur le plan de la biologie:	116
10.7.3 Sur le plan osseux:	117

10.7.4 Sur le plan pulmonaire :	117
10.7.5 Sur la plan hépatique :	118
10.7.6 Remarques :	118
<b>10.8 Les facteurs histo-pronostiques :</b>	<b>118</b>
10.8.1 L'âge de la patiente lors du diagnostic :	119
10.8.2 La taille tumorale :	119
10.8.3 L'envahissement ganglionnaire :	120
10.8.4 Le grade SBR :	121
10.8.5 Les emboles vasculaires :	122
10.8.6 Les récepteurs hormonaux :	122
10.8.7 Le récepteur Cerb-2 :	123
10.8.8 PEV :	125
10.8.9 Formes inflammatoires :	126
10.8.10 Déterminisme biologique:	126
<b>11. Les traitements</b>	<b>128</b>
11.1 Généralités :	128
11.2 Les traitements locorégionaux :	128
11.2.1 La chirurgie :	129
11.2.2 La radiothérapie :	135
11.3 Les traitements généraux :	139
11.3.1 La chimiothérapie:	139
11.3.1.1 Généralités:	139
11.3.1.2 Pharmacologie des antinéoplasiques pendant la grossesse :	142
11.3.1.3 Facteurs modifiant l'exposition foetale:	144
11.3.1.4 Choix des produits utilisables pendant la grossesse :	145
11.3.1.5 Effets de la chimiothérapie sur le déroulement de la grossesse et sur l'enfant à naitre :	149

11.3.1.6 Surveillance :.....	159
11.3.1.7 Conclusion :.....	160
<b>11.3.2 L'hormonothérapie :</b> .....	162
<b>11.4 Les traitements ciblés :</b> .....	163
<b>11.5 La stratégie obstétricale :</b> .....	163
<b>11.5.1 L'interruption thérapeutique de grossesse :</b> .....	163
<b>11.5.2 Le déclenchement de l'accouchement :</b> .....	163
<b>11.5.3 L'allaitement:</b> .....	164
<b>11.6 La stratégie thérapeutique</b> .....	165
<b>11.6.1 Contexte thérapeutique simple :</b> .....	165
11.6.1.1 La grossesse est près du terme : .....	165
11.6.1.2 il s'agit d'une forme localisée dans le sein et de très bon pronostic :.....	166
<b>11.6.2 Cancer déjà évolué en début de grossesse :</b> .....	166
<b>11.6.3 En milieu de grossesse :</b> .....	167
<b>11.6.4 Surveillance :</b> .....	171
11.6.4.1 Au premier trimestre :.....	171
11.6.4.2 Dès la période de vitalité foétale :.....	171
11.6.4.3 En fin de grossesse :.....	172
11.6.4.4 L'accouchement :.....	173
11.6.4.5 La grossesse est près du terme :.....	173
<b>11.7 Aspects psychologiques</b> .....	174
<b>11.7.1 Généralités:</b> .....	174
<b>11.7.2 Le cancer du sein: une atteinte à la féminité :</b> .....	175
<b>11.7.3 Du côté de la mère:</b> .....	176
<b>11.7.4 Du côté de l'enfant:</b> .....	180
<b>11.7.5 Du coté du conjoint :</b> .....	182

<b>11.7.6 Quand le cancer prend le dessus</b> :	183
<b>11.8 Pronostic</b> :	184
<b>11.8.1 Pronostic Maternel</b> :	184
11.8.1.1 De façon générale :	184
11.8.1.2 La survie globale :	185
11.8.1.3 Stade par stade :	186
11.8.1.4 Selon l'envahissement ganglionnaire :	186
11.8.1.5 Comparée à celle des femmes non enceintes :	187
11.8.1.6 Pronostic des métastases :	187
<b>11.8.2 La grossesse est-elle un facteur de mauvais pronostic</b> :	189
<b>11.8.3 Devenir de la grossesse et pronostic foetal</b> :	192
11.8.3.1 Concernant la grossesse :	192
11.8.3.2 Concernant l'enfant à naitre :	193
<b>11.9 Contraception</b> :	194
<b>11.9.1 Modalités</b> :	194
<b>11.9.2 Méthodes locales</b> :	195
<b>11.9.3 Stérilets</b> :	195
<b>11.9.4 Contraception hormonale</b> :	195
<b>11.10 Conclusion</b> :	197

<b><u>FERTILITE APRES CANCER DU SEIN :</u></b> .....	203
<b>1. INTRODUCTION :</b> .....	204
<b>2. IMPACT DES TRAITEMENTS DU CANCER SUR LA FERTILITE :</b> .....	205
<b>2.1 Réserve ovarienne :</b> .....	205
<b>2.2 Impact de la chimiothérapie :</b> .....	210
<b>2.2.1 Age lors du traitement :</b> .....	210
<b>2.2.2 Type de chimiothérapie :</b> .....	210
<b>2.2.3 Effets des traitements en fonction de l'âge :</b> .....	214
<b>2.2.4 Marqueurs de la réserve ovariennes aux décours d'une chimiothérapie :</b> .....	215
<b>2.3 Impact de l'hormonothérapie :</b> .....	223
<b>2.4 Effets de la radiothérapie :</b> .....	223
<b>3. ASPECT PSYCHOLOGIQUE :</b> .....	224
<b>3.1 Le désir de grossesse après un cancer du sein :</b> .....	225
<b>3.2 Le besoin d'information :</b> .....	225
<b>3.3 La sexualité :</b> .....	228
<b>4. DIFFERENTES TECHNIQUES DE PRESERVATION DE LA FERTILITE :</b> .....	229
<b>4.1 Préservation médicamenteuse :</b> .....	229
<b>4.2 Stimulation ovarienne :</b> .....	233
<b>4.3 La cryoconservation d'embryons ou d'ovocytes :</b> .....	236
<b>4.4 La cryoconservation ovarienne :</b> .....	242
<b>4.5 Maturation in vitro:</b> .....	246
<b>5. CONCLUSION :</b> .....	248
<b>6. RESUMES :</b> .....	253
<b>7. BIBLIOGRAPHIE :</b> .....	257



*INTRODUCTION*

L'association cancer et grossesse ; quoique rare ; n'est pas anecdotique, car les grossesses après 30 ans sont de plus en plus fréquentes. Les cancers du sein représentent les cancers les plus fréquemment diagnostiqués lors de la grossesse .

Le cancer est la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité chez les femmes âgées de 25 à 44 ans [1], ce qui rend l'association cancer et grossesse, possible du seul fait du hasard .

L'association cancer du sein et grossesse est définie par la survenue d'un cancer pendant la grossesse et jusqu'à un an après l'accouchement. Selon les études, l'incidence est de l'ordre de **1/3000 à 1/10000** [2].

La grossesse suggère le plus souvent des idées de vie, de bonheur, de commencement. La maladie, en particulier le cancer, suppose des relations de mort, de désespoir, de fin. Ce constat permet de saisir toute l'ambivalence qui peut toucher la femme enceinte atteinte d'un cancer du sein. Qui plus est, dans ce cas, c'est le symbole de la féminité et de la maternité qui est bafoué.

Face à un tel drame, quelle est la prise en charge adaptée ?

Les défis de cette situation sont de savoir évoquer le diagnostic et de traiter au mieux la mère sans répercussions majeures sur le fœtus.

Le diagnostic précoce du cancer du sein est primordial. En effet, il est plus facile de diagnostiquer par la palpation mammaire une anomalie au premier trimestre de la grossesse que lorsque la grossesse est plus évoluée.

La **prise en charge** thérapeutique est idéalement la plus proche possible de celle dont bénéficierait la patiente si elle n'était pas enceinte. En dehors du premier trimestre, les thérapeutiques menacent peu le fœtus.

Cependant, certains traitements sont contre-indiqués pendant toute ou une partie de la grossesse, imposant des « aménagements » dans les protocoles thérapeutiques, le but étant de concilier poursuite de la grossesse et traitement anti-tumoral en minimisant les risques foétaux, et en évitant une prise en charge carcinologique retardée ou sub-optimale.

Si des interruptions de grossesses ont pu être proposées, celles-ci sont peu justifiées car d'une part, elles n'améliorent pas le **pronostic** et d'autre part, la plupart des traitements initiaux du cancer du sein ne sont pas, selon les données disponibles, contre-indiqués.

Néanmoins, des facteurs personnels, médicaux, sociaux et religieux vont interférer avec la prise de décision.

Une stadification et une évaluation biologique précise sont nécessaires pour optimiser la prise en charge des patientes.

Le traitement **chirurgical** reste le traitement de choix.

La **chimiothérapie** peut être envisagée, associée à une stricte surveillance foétale. Elle est généralement évitée au cours du premier trimestre.

Quant à la **radiothérapie**, elle est envisageable au cours du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre avec précaution (doses irradiantes, protection foétale), mais il est préférable de la programmer après l'accouchement [3].

La complexité de cette situation clinique rend indispensable une prise en charge multidisciplinaire dans un centre d'expertise impliquant largement le couple. Cette équipe va décider du moment optimal de chaque temps thérapeutique [4].

Dans ce travail des recommandations sont repris tout d'abord le contexte des cancers du sein associées à la grossesse (CSAG), puis les possibilités thérapeutiques et enfin la stratégie de prise en charge en fonction de l'âge gestationnel et du stade du cancer.

La préservation de la **fertilité** ultérieure est un enjeu majeur chez ces femmes pour qui une autre grossesse est rarement contre-indiquée. Les anticancéreux peuvent entraîner une infertilité définitive.

La chimiothérapie adjuvante a permis de diminuer de façon significative les taux de rechute des cancers du sein, surtout chez la femme jeune [5], et d'augmenter leur survie, mais ces traitements ne sont pas sans avoir de conséquences à plus ou moins long terme. La qualité de la survie est influencée par les effets secondaires persistants des thérapeutiques qu'il est important de gérer au mieux. Parmi ces effets secondaires à long terme, ceux sur la fonction gonadique sont connus.

Les conséquences ovariennes de ces thérapeutiques doivent d'ailleurs être systématiquement expliquées aux patientes pour leur permettre de donner, en toute connaissance de cause, leur consentement au traitement proposé. Il semble que cette information soit souvent insuffisante ou mal intelligible et que les patientes confrontées à une infertilité secondaire le déplorent à posteriori [6].

Par ailleurs, les résultats concernant l'innocuité de la grossesse, son effet sur les rechutes ou sur le pronostic doivent être expliqué avec prudence aux patientes.

Actuellement, il est essentiel de s'interroger et, éventuellement, de proposer des techniques de préservation de la fertilité à ces patientes. En effet, depuis un peu plus d'une décennie, les techniques de préservation de la fertilité sont de plus en plus utilisées pour les patientes devant subir des traitements gonado-toxiques. Il s'agit d'un domaine d'investigation récent et prometteur, mais où certaines techniques sont encore expérimentales.



*RAPPELS*

## **1. ANATOMIE DU SEIN:**

La glande mammaire est une glande exocrine, paire et lobulée, de morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale.

### **1.1 Situation :**

La glande mammaire se développe dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antéro-latérale du thorax, depuis le bord inférieur de la 3<sup>ème</sup> côte jusqu'au 6<sup>ème</sup> cartilage costal et, transversalement depuis le bord latéral du sternum jusqu'à la ligne axillaire antérieure. La position du mamelon se situe, en général, sur une ligne horizontale passant par le milieu du bras, entre 18 à 20 cm du manubrium sternal. La distance inter mamelonnaire est de 20 cm.

### **1.2 Configuration externe : (fig.1)**

Elle comporte 3 zones :

#### **1.2.1 Zone périphérique :**

La peau est dans son ensemble lisse et souple ; elle est fine, mobile et glisse facilement sur la glande ; elle se plisse en donnant de nombreux et fins sillons ; glabre chez la femme et l'enfant, elle est revêtue d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme surtout près de la ligne médiane. Sous ce plan cutané existe un pannicule adipeux plus ou moins développé.

#### **1.2.2 L'aréole :**

C'est un disque assez régulier de 40 à 50 mm de diamètre entourant la base du mamelon avec lequel elle se continue. Elle est pigmentée, de coloration brunâtre ; plus foncée chez les bruns que chez les sujets blonds ; doublée à sa face profonde par le muscle de l'aréole, elle renferme des glandes

sudoripares et des glandes sébacées qui font saillie à sa face extérieure constituant les tubercules de "Morgagni". Ces derniers se développent au cours de la grossesse pour former les tubercules de "Montgomery".

### **1.2.3 Le mamelon :**

Il est placé au centre de l'aréole et forme une surélévation cylindrique de 10 à 12 mm de long et de 9 à 10 mm de large. De même coloration brunâtre que l'aréole, il présente à son extrémité une série de petits orifices correspondant à la terminaison des canaux galactophores. Sa face profonde est doublée par des fibres musculaires lisses constituant le muscle mamillaire. La forme du mamelon est enfin extrêmement variable. Peu développé chez l'homme et chez la jeune fille, il s'allonge chez la femme en particulier au cours de la grossesse. Il peut parfois s'invaginer, c'est le phénomène d'ombilication ou de rétraction du mamelon.

### ***1.3 Configuration interne : (fig. 2)***

La glande se réduit à un petit amas glandulaire de coloration blanc grisâtre, de forme discoïde située immédiatement en arrière de l'aréole. De consistance fibreuse, elle a néanmoins la même structure histologique que la glande adulte et reste susceptible de présenter les mêmes lésions pathologiques. Chez la femme: la glande mammaire se développe dès le début de la puberté et constitue une masse de tissu glandulaire de coloration blanc bleuâtre, de forme grossièrement circulaire située à la face antérieure de la partie externe du muscle grand pectoral.

Elle présente:

- une face postérieure sensiblement plane,
- une face antérieure convexe, irrégulière, présentant une série de crêtes plus ou moins marquées : les crêtes fibro-glandulaires de "Duret" qui donnent attache à des lamelles conjonctives du tissu cellulaire sous-cutané constituant les ligaments de "Cooper".

-une circonférence, très irrégulière, émettant des prolongements dont un seul est constant : le prolongement axillaire qui contourne le bord inférieur du muscle grand pectoral et empiète plus ou moins sur les plans superficiels du creux axillaire. C'est une masse fibro-adipeuse, parsemée de lobules qui donnent à la palpation du sein une sensation grenue (granuleuse).

#### *1.4 Vascularisation et Innervation : (fig.3, 4)*

##### **1.4.1 Les artères :**

La partie interne du sein est vascularisée par des branches profondes de l'artère thoracique interne. Les parties externes et inférieures reçoivent des branches de l'artère thoracique externe, de l'artère thoraco-acromiale et de l'artère thoracique suprême. Le tissu cellulaire et la peau sont irrigués par le même dispositif artériel car la glande et la peau ont la même origine embryologique. Il existe un réseau anastomotique artériel très riche dans la glande mammaire.

### **1.4.2 Les veines :**

Le trajet veineux est important à connaître car il représente la voie rapide de métastase des embolés carcinomateux.

#### 1.4.2.1 Réseaux veineux superficiel :

- Les veines sous cutanés : au dessus du fascia pré-mammaire.
- Le cercle péri-mamelonnaire (cercle veineux de Haller): il se draine vers les veines jugulaires externes, céphaliques et sous cutanés de l'abdomen.

#### 1.4.2.2 Réseaux veineux profond :

Il est anastomosé au précédent:

- Le drainage interne aboutit aux veines thoraciques internes qui communiquent avec les capillaires pulmonaires et constituent une voie métastatique vers les poumons.
- Le drainage latéral s'effectue vers la veine axillaire.
- Le drainage postérieur s'effectue vers les veines intercostales, qui se drainent vers la veine Azygos qui représente la voie métastatique pulmonaire et osseuse et par les veines vertébrales.

### **1.4.3 Les nerfs :**

- Les nerfs profonds sont tous des filets sympathiques qui regagnent la glande avec les vaisseaux.
- Les nerfs superficiels sont fournis par : la branche sus-claviculaire du plexus cervical superficiel, les rameaux perforants antérieurs et latéraux du deuxième au sixième nerf intercostaux.

#### **1.4.4 Les lymphatiques :**

##### **1.4.4.1 Ganglions axillaires :**

Relais principal, ils représentent l'adénopathie essentielle du cancer du sein.

On distingue six groupes :

-Le groupe pectoral (antérieur) : est situé au bord inférieur du grand pectoral, à l'intérieur du pli axillaire. Les ganglions drainent la paroi thoracique antérieure et la plus grande partie des seins.

-Le groupe sous-scapulaires (postérieur): suit le bord latéral de l'omoplate et se palpe en profondeur, dans le pli axillaire postérieur. Les ganglions drainent la paroi thoracique postérieure et une partie des bras.

-Le groupe central (en profondeur dans l'aisselle): fait de douze ganglions environ, siégeant sous le plan cutané, donc facilement palpables, ils permettent l'appréciation clinique de l'envahissement.

C'est vers eux que se drainent les canaux des autres groupes.

-Le groupe inter pectoral (de Rotter) : fait de un à quatre ganglions, entre les deux muscles pectoraux, le long des branches thoraciques de l'acromio-thoracique.

-Le groupe latéral: est palpable à la partie supérieure de l'humérus, il draine la majeure partie du bras.

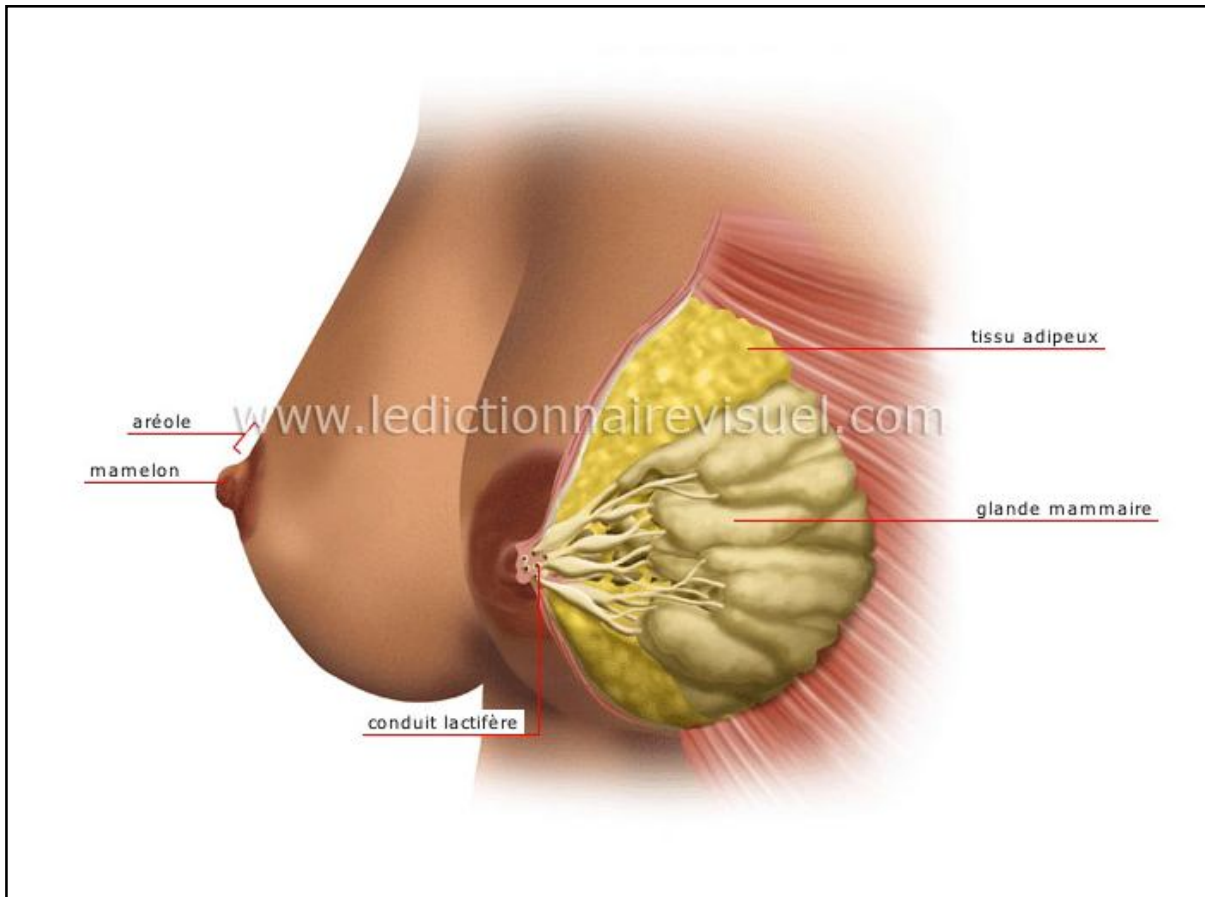
-Le groupe apical: haut situé, au dessus de la veine acromio-thoracique.

Des ganglions axillaires centraux, la lymphe se draine vers les ganglions sus- et sous- claviculaires.

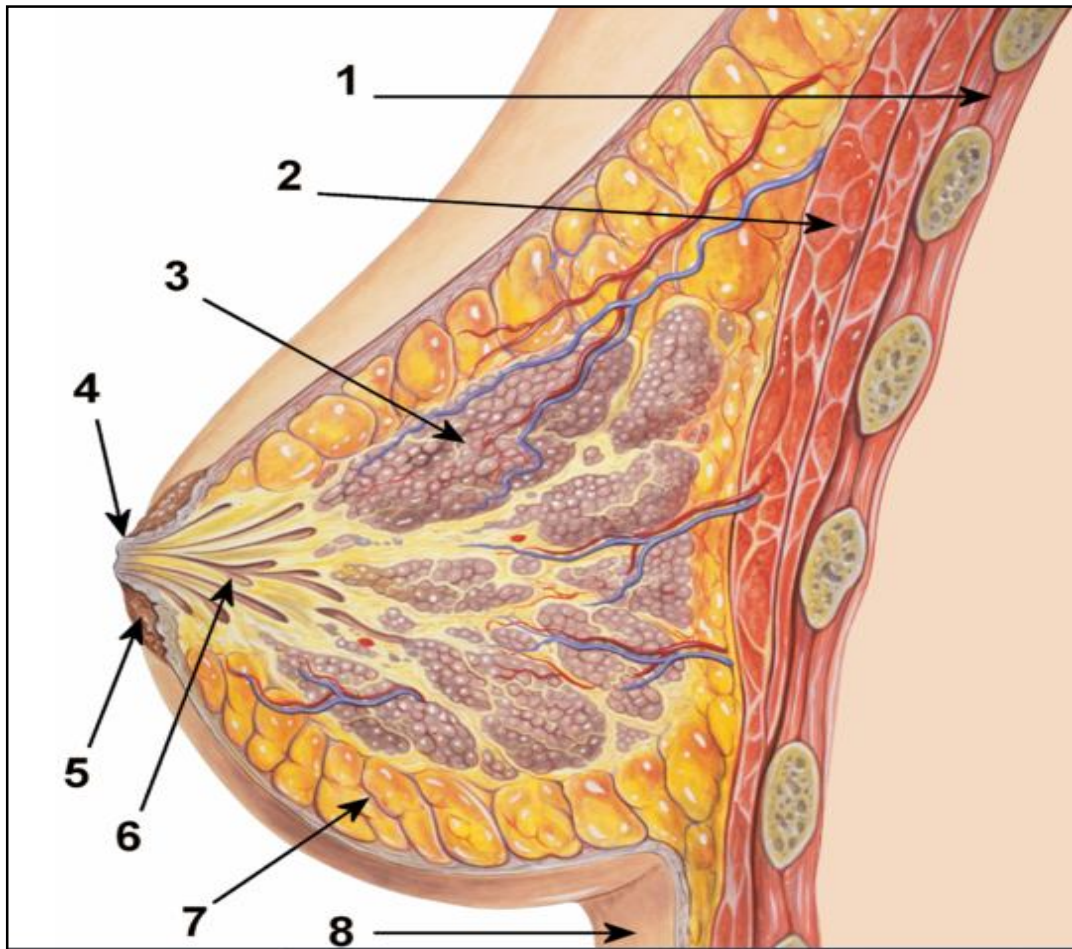
A noter que les lymphatiques du sein ne se drainent pas tous vers l'aisselle. Selon la localisation d'une lésion dans le sein, les cellules malignes peuvent migrer directement aux ganglions sous-claviculaires ou à des canaux profonds dans le thorax.

#### 1.4.4.2 Ganglions de la chaîne mammaire interne :

Situé le long de l'artère thoracique interne, les ganglions sont envahis dans environs 30% des cancers centraux et internes.

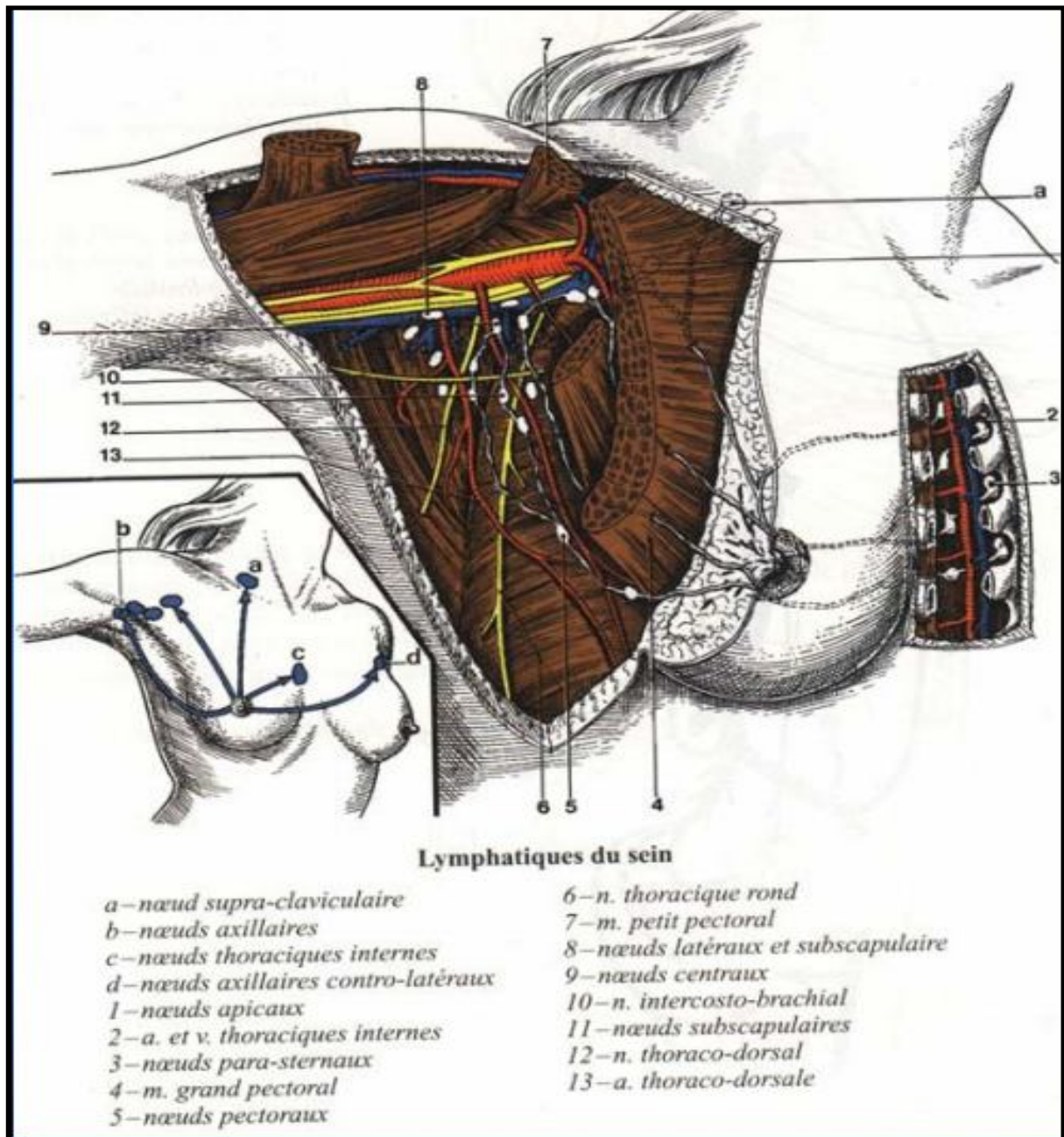


**Fig.1** : Configuration externe de la glande mammaire.

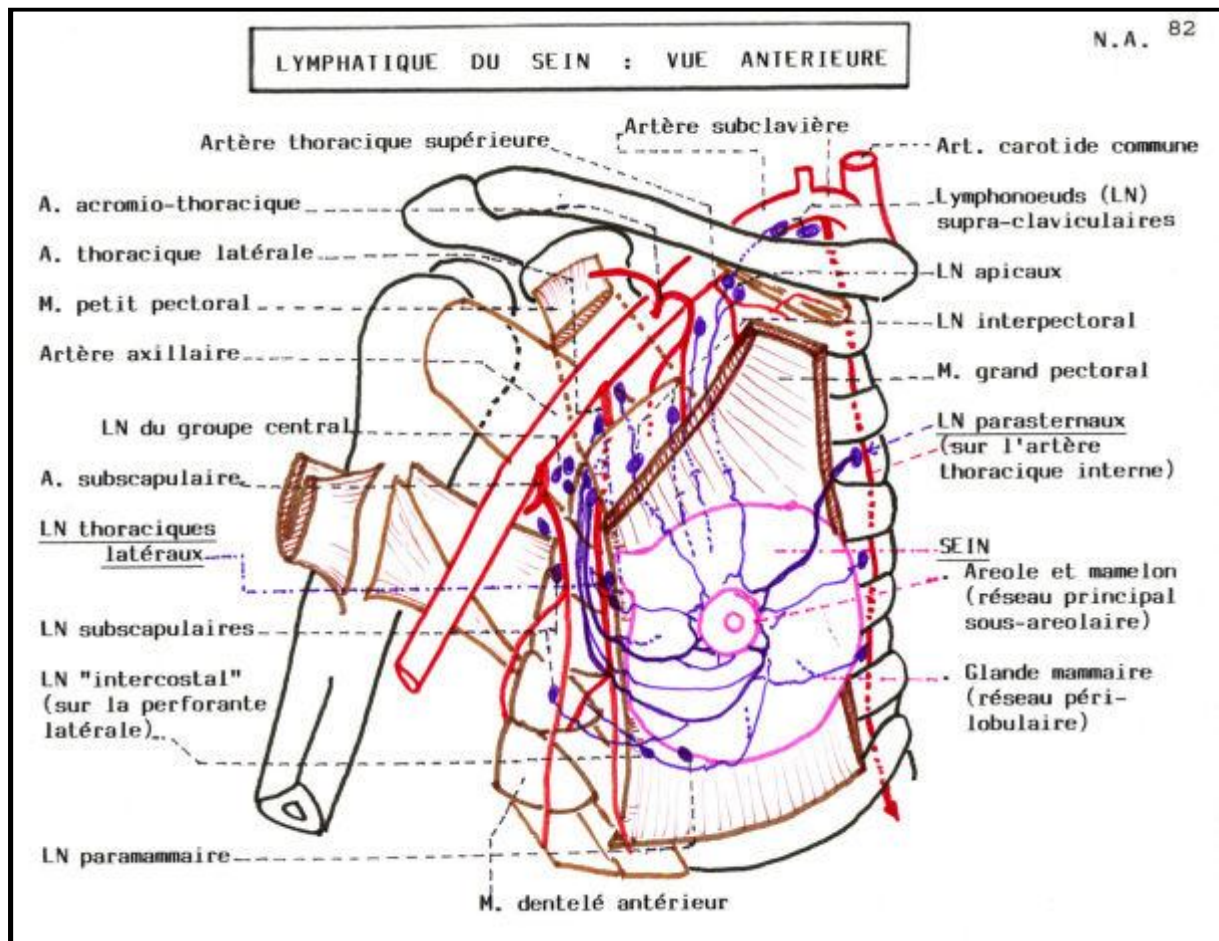


**Fig.2** : Coupe para-sagittale montrant la configuration interne de la glande mammaire

1 : muscle intercostal 2 : muscle grand pectoral 3 : lobule mammaire 4 : mamelon  
5 : aréole 6 : canal galactophore 7 : tissu adipeux 8 : sillon sous mammaire



**Fig.3** : Vascularisation du sein (nerfs et lymphatiques).



**Fig.4, : Vascularisation du sein (artères et lymphatiques).**

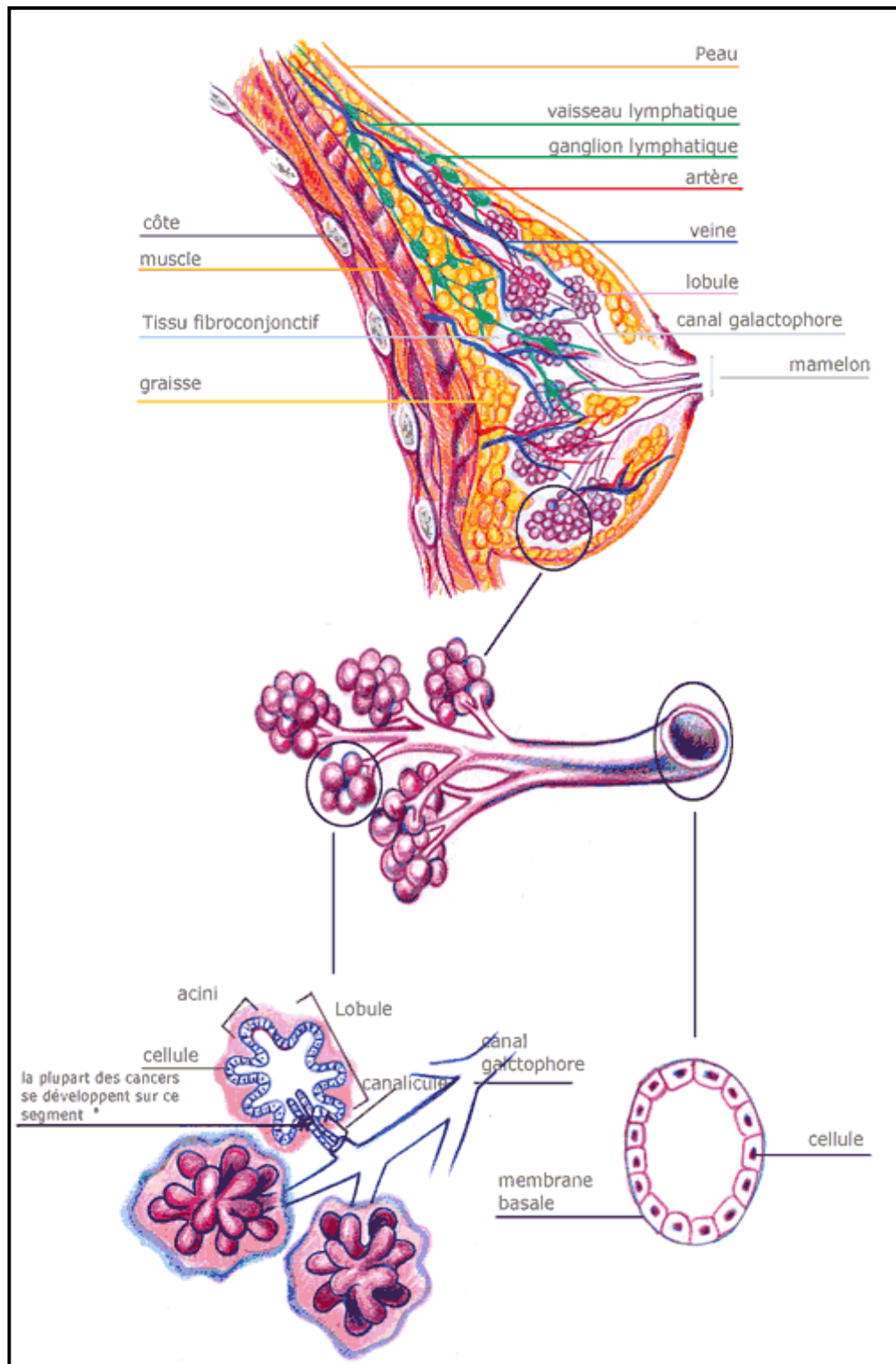


Fig.5 : L'unité terminale ductolobulaire.

## *2. PHYSIOLOGIE DU SEIN:*

Après le développement préliminaire embryologique du bourgeon mammaire, le sein subit des modifications majeures à la puberté.

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 lors de la lactation [8]. Ces états alternent jusqu'au stade de régression majeure à la ménopause et après.

Le sein est composé de deux groupes distincts de cellules :

- La lignée de cellules épithéliales forme les canaux galactophores et les acini glandulaires.
- Le stroma mésenchymateux est constitué par les cellules graisseuses du sein et le stroma conjonctif inter et intralobulaire.

En dehors de la grossesse, ce deuxième tissu est prédominant.

Par contre, en cas de grossesse, la composante épithéliale augmente fortement afin d'assurer le développement des canaux galactophores et des acini glandulaires en vue de la lactation.

La glande mammaire est avant tout un récepteur hormonal et, par voie de conséquence, elle reflète constamment le climat hormonal de la femme.

De la vie embryonnaire à la ménopause, et surtout pendant la grossesse et la lactation, le sein subit en permanence une stimulation hormonale. Les hormones qui interviennent sont nombreuses: stéroïdes ovariens, prolactine, facteurs de croissance, cortisol, thyroxine, insuline.

*2.1 Effets des différentes hormones sur le sein en dehors de la grossesse et de la lactation : (fig 6, 7, 8)*

Le sein est composé d'unités fonctionnelles lobulaires produisant du lait et d'un système de canaux qui connectent les lobules au complexe aréolo-mamelonnaire. Autour de ces unités se trouve un tissu conjonctif et adipeux. (fig5).

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) aboutissant à l'unité glandulaire borgne: le « ductule terminal » ou acinus.

L'épithélium se compose d'une couche continue de cellules cuboïdales et est doublé d'une couche discontinue de cellules myoépithéliales. Il est entouré d'un tissu conjonctif lâche, avec un réseau capillaire abondant, des fibres élastiques abondantes près des canaux et pauvres près des acini, puis d'un tissu adipeux au delà.

La glande mammaire réagit aux variations hormonales au cours du cycle menstruel, les œstrogènes et la progestérone étant les deux hormones principales.

**2.1.1 Œstrogène :**

Le 17-bêta-œstradiol, la forme active de l'hormone agit sur l'épithélium galactophorique et sur le tissu conjonctif intralobulaire par augmentation de sa vascularisation et la perméabilité des capillaires.

Ses effets sont:

- croissance canalaire,
- congestion du tissu conjonctif,
- croissance et pigmentation de l'aréole et du mamelon,
- stimulation de la sécrétion de prolactine hypophysaire,
- inhibition de la lactogénèse et de la lactopoïèse.

### **2.1.2 Progestérone :**

Elle est paradoxalement synergique et antagoniste de l'œstradiol. Ses effets sont :

- freination de la croissance canalaire,
- différenciation des acini,
- action anti-inflammatoire conjonctive,
- freination de la sécrétion de prolactine,
- inhibition de la lactogénèse.

### **2.1.3 Autres :**

Les autres paramètres hormonaux ont un rôle secondaire dans la physiologie mammaire en dehors de la grossesse et de la lactation. En effet le cancer du sein se développe le plus souvent dans un tableau de déséquilibre hormonal, entre œstrogène et progestérone.

Ainsi, un déficit en progestérone par exemple, peut potentialiser l'effet des œstrogènes par l'intermédiaire de la prolactine en augmentant les récepteurs aux œstrogènes.

In vitro, la progestérone et les progestatifs inhibent la croissance des cellules mammaires normales et malignes.

L'œstradiol serait un élément promoteur, révélateur d'un cancer débutant.

Quant au rôle inducteur des androgènes et de la prolactine, il est encore incertain.

### *2.2 Rôles des différentes hormones pendant la grossesse :*

Le sein change d'aspect selon les variations hormonales liées au cycle menstruel.

Au début de la puberté, il commence à se développer sous l'action d'une hormone hypothalamique GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone). Cette hormone génère la sécrétion hypophysaire de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH).

Cette cascade de sécrétions provoque celle des hormones ovariennes responsables du développement de la glande mammaire. En effet, elles permettent la prolifération canaliculaire en augmentant le volume du tissu conjonctif inter-lobaire et inter-lobulaire et de cellules adipeuses [9].

Pendant la période d'activité génitale, au cours de la deuxième partie du cycle menstruel, les alvéoles se développent sous l'effet de la progestérone. Puis elles régressent en l'absence de grossesse.

A la ménopause, il se produit une involution progressive du système canaliculaire.

#### **2.2.1 Prolactine :**

C'est l'hormone de la lactogénèse et de la lactopoïèse.

Son action mammogène (différenciation acineuse, stimulation de la croissance des cellules épithéliales en présence d'œstradiol) in vivo est manifeste,

contrairement à ce qui est observé in vitro, ce qui laisse supposer la participation d'une molécule relais pour son action.

Son action lactogène est, par contre directe.

Une forte augmentation de la concentration de prolactine est indispensable pour induire la sécrétion lactée: le nombre de récepteurs de la prolactine s'accroît pendant la gestation et la lactation, pour décroître après le sevrage et la demi-vie de la prolactine est augmentée au niveau des cellules mammaires.

### **2.2.2 Progestérone :**

Sa sécrétion est maximale au cours de la grossesse; elle est à la fois synergique et antagoniste de l'œstradiol.

A partir du 1<sup>er</sup> mois de grossesse, elle joue un rôle prépondérant dans le développement du système alvéolaire et dans la différenciation acineuse avec la mise en place progressive des éléments sécrétoires cellulaires.

Au niveau épithélial, elle freine la croissance galactophorique en bloquant le cycle mitotique induit par l'œstradiol.

Au niveau conjonctif; elle diminue la vascularisation et la perméabilité capillaire induites par l'œstradiol.

Puis, elle freine l'induction de la sécrétion lactée par une action indirecte: en inhibant la sécrétion hypophysaire de la prolactine; et par une action directe: en inhibant la synthèse de la caséine et de la lactalbumine.

### **2.2.3 Œstrogènes :**

Leur taux s'élève également beaucoup pendant la grossesse.

Ils jouent un rôle essentiel dans le développement de la glande mammaire, et particulièrement le 17-bêta-œstradiol. Il semble que chez l'animal, le début de la croissance de la glande mammaire soit stimulé par l'augmentation de la sécrétion d'œstrogènes et que cette stimulation soit indispensable à la lactation; en effet, l'augmentation de leur concentration lève l'inhibition qui empêchait la croissance mammaire.

Ils favorisent le développement de l'épithélium galactophorique, entraînant une croissance canalaire .

Ils augmentent la vascularisation du tissu conjonctif palléal et la perméabilité capillaire. Comme pour la prolactine, il semblerait que les œstrogènes n'agissent pas directement sur la glande mammaire, mais par l'intermédiaire de différents facteurs.

Les œstrogènes agissent en augmentant la sécrétion de prolactine par l'hypophyse (par inhibition du Prolactin Inhibiting Factor) et en augmentant le nombre de récepteurs de la progestérone sur la glande mammaire.

De plus, ils possèdent un effet stimulant vis-à-vis des facteurs de croissance.

Le taux de récepteurs des œstrogènes augmente sensiblement pendant la grossesse et la lactation.

Au niveau de la matrice extracellulaire, les œstrogènes semblent également jouer un rôle : lors de la croissance des bourgeons mammaires, ceux-ci ne sont plus entourés par la matrice extracellulaire.

Le rôle des œstrogènes pourrait être de provoquer la destruction totale de cette matrice, permettant le développement des bourgeons. Cet effet pourrait également être favorisé par une sécrétion locale de TGF alpha, une augmentation des récepteurs de TGF alpha et par une sensibilisation du tissu épithélial à un autre facteur de croissance, le MDGF 1. Cette stimulation de la croissance serait régulée par l'action propre du TGF alpha, qui stimule la fabrication des éléments de la matrice extracellulaire et limite ainsi l'invasion des bourgeons épithéliaux.

#### **2.2.4 Hormones lactogènes placentaires :**

Elle a un rôle essentiel durant la 2<sup>ème</sup> moitié de la grossesse dans la formation alvéolaire en synergie avec la prolactine, l'insuline et le cortisol.

Elle peut expérimentalement se substituer à la prolactine pour la croissance et la différenciation épithéliale.

#### ***2.3 Modification des seins au cours de la grossesse :***

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

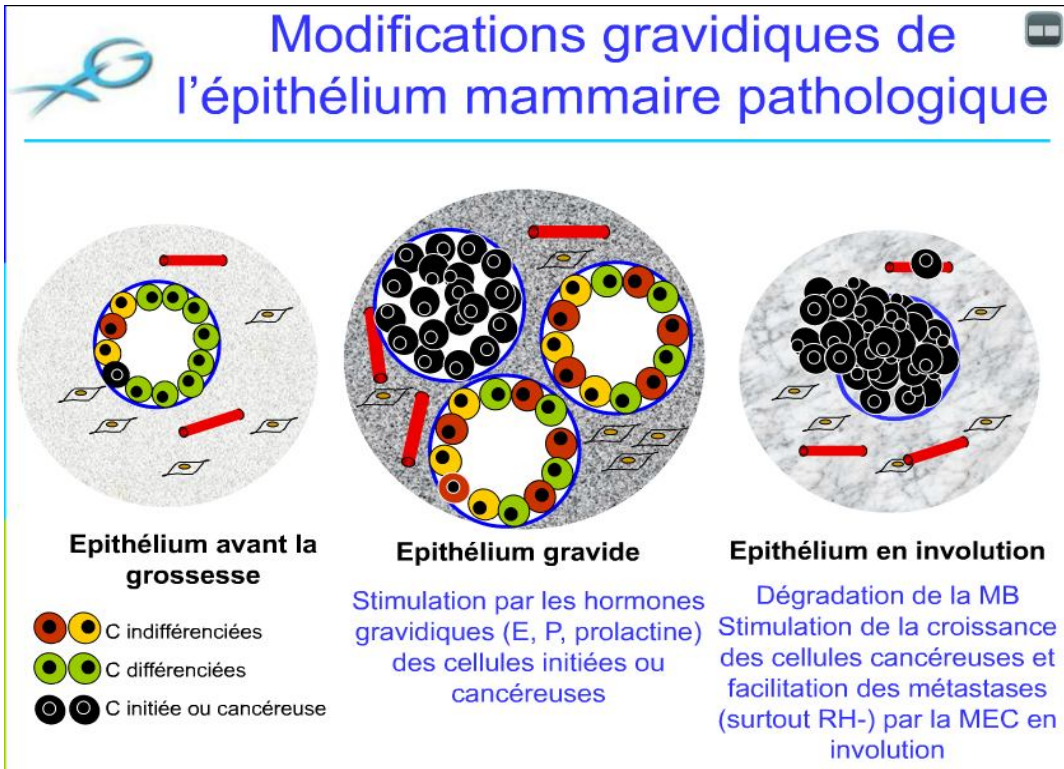
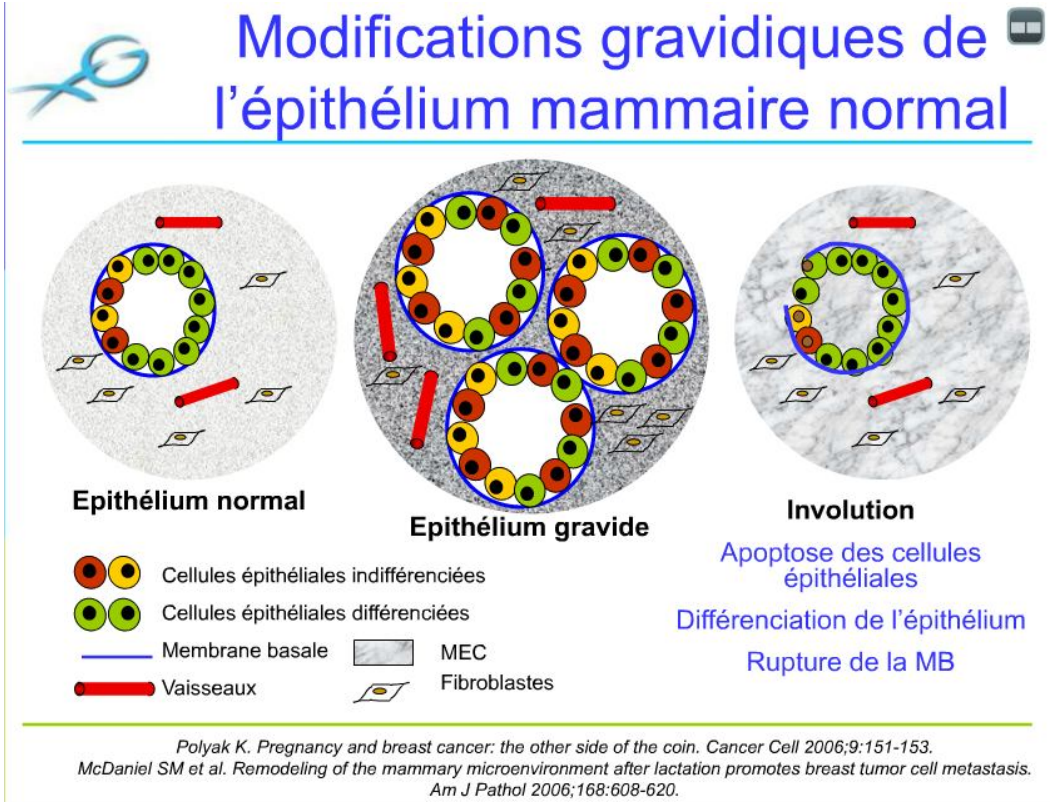
L'unité terminale ductolobulaire subit « l'adénose de la grossesse », c'est-à-dire une hypertrophie lobulaire et une formation de nouvelles unités, ainsi que la différenciation de l'épithélium en un épithélium sécrétoire.

Au premier trimestre, l'aspect histologique est proche de celui en dehors de la grossesse, mais avec une vacuolisation supra-nucléaire 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 interlobulaire afin de permettre l'expansion des lobules. On note également une hypertrophie myoépithéliale, ainsi qu'une prolifération et un engorgement vasculaire. Les facteurs locaux (matrice extracellulaire), les hormones et les facteurs de croissance agissent de façon interactive pour favoriser la croissance mammaire.



**Fig.6: modification gravidique de l'épithélium gravidique normal et pathologique.**

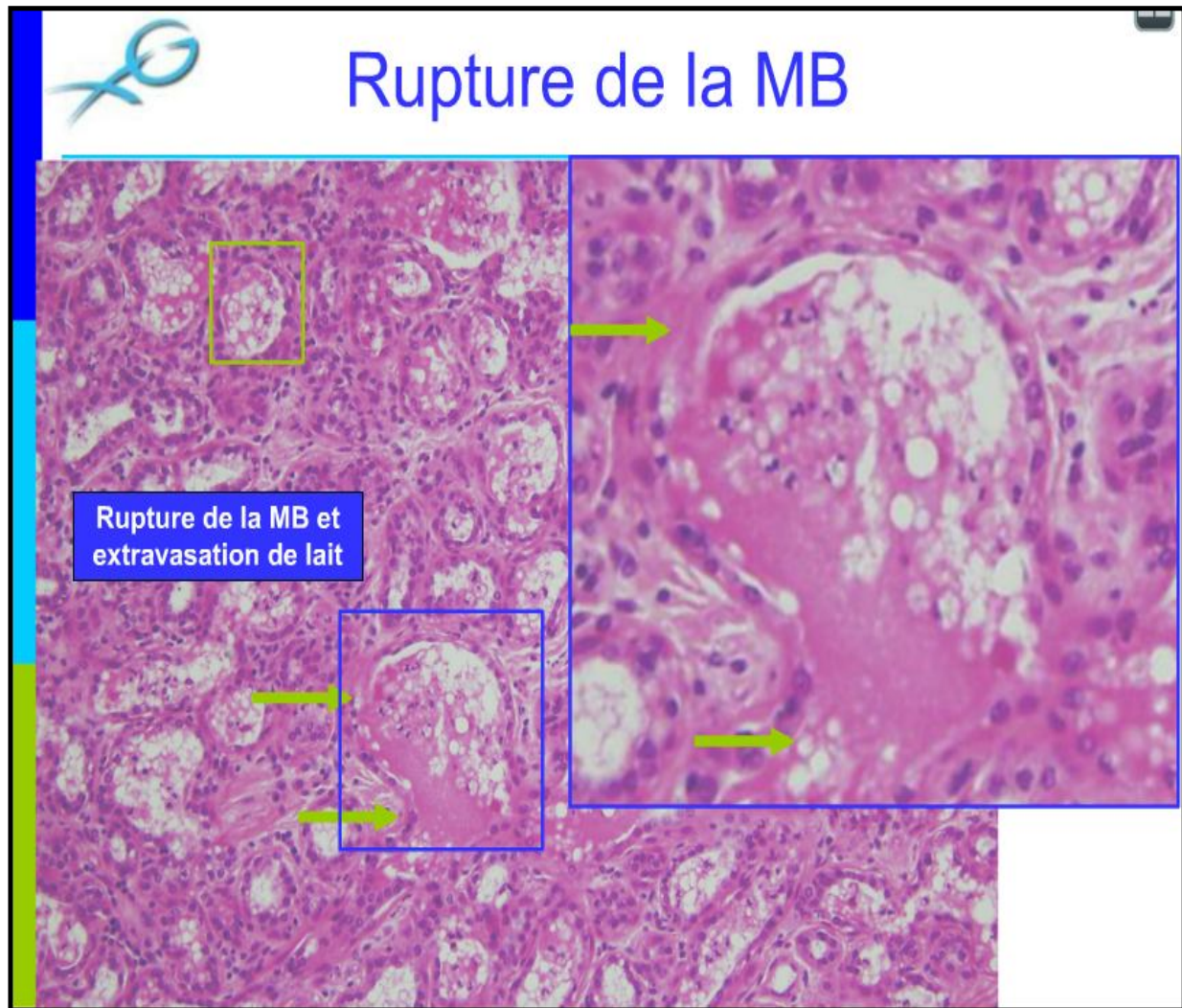


Fig.7 : évolution histologique de la glande mammaire lactante.

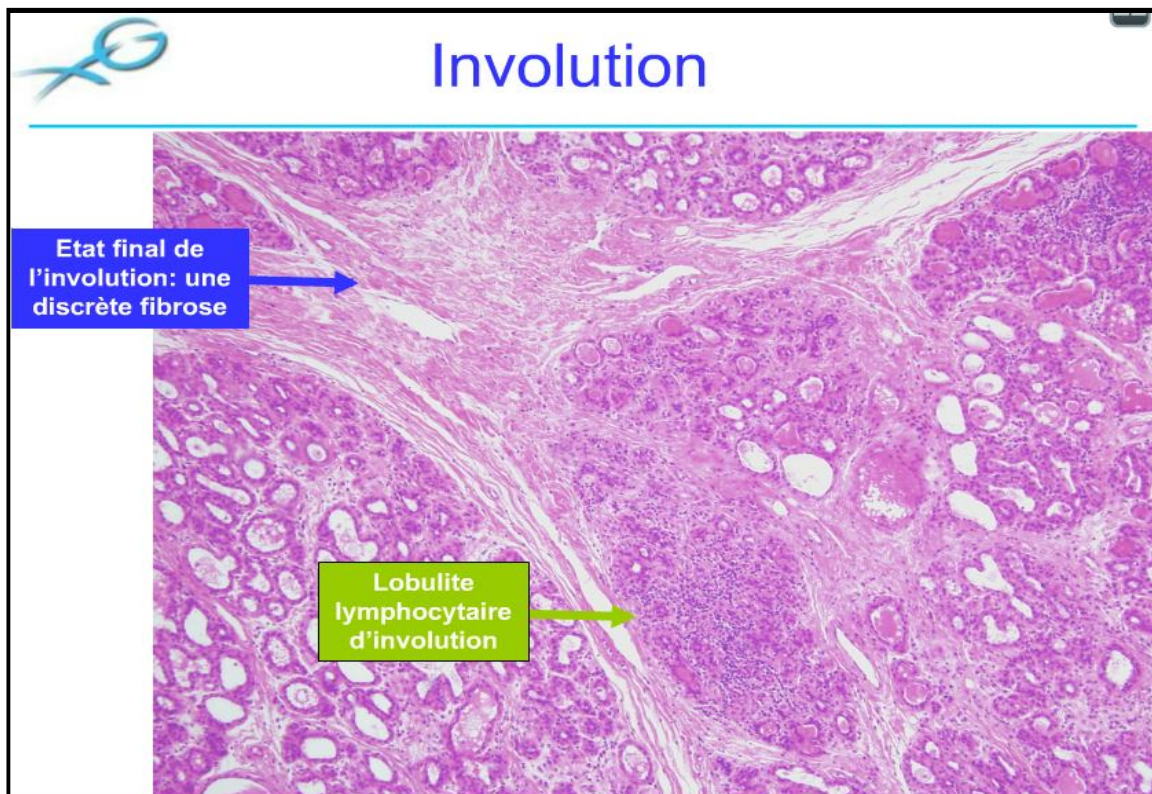
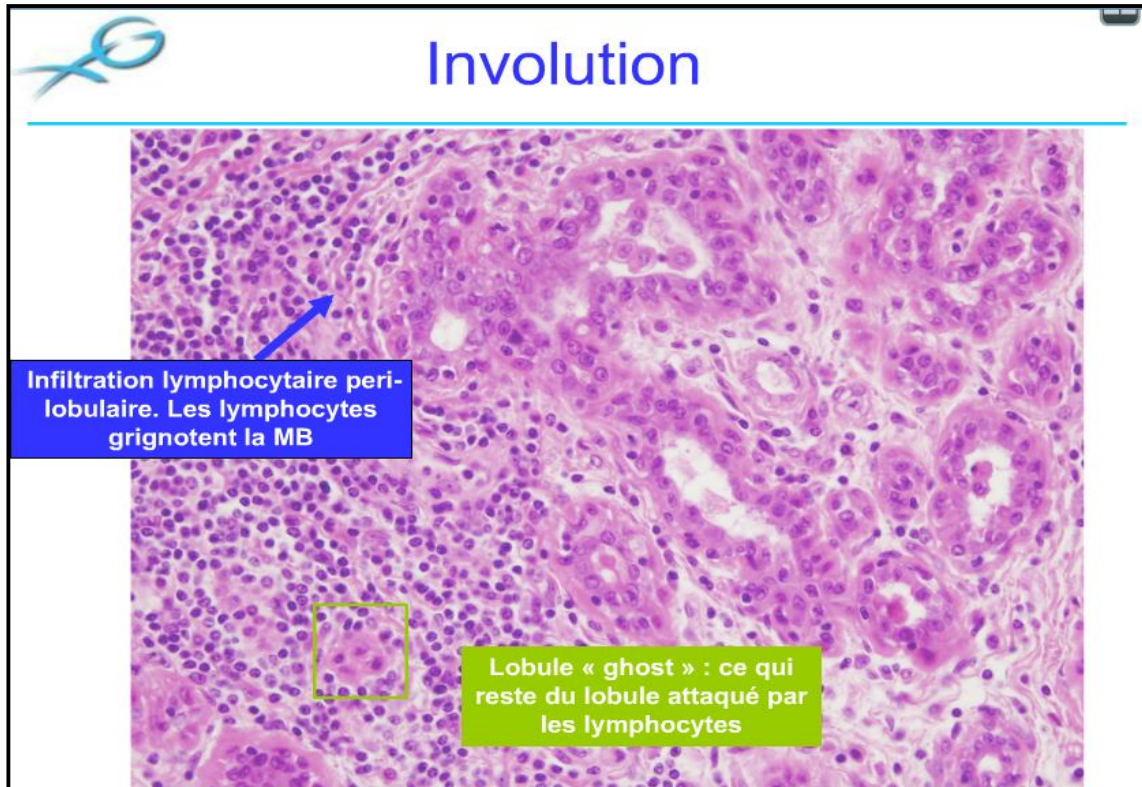


Fig.8 : involution de la glande mammaire.

### **2.3.1 Macroscopiquement :**

Elles font partie des manifestations «sympathiques» de grossesse. Dès le début de la gestation, la femme ressent une impression de pesanteur et de tension mammaire, les aréoles deviennent plus foncées et les mamelons érectiles; les seins sont fermes et sensibles.

Ces modifications résultent d'un engorgement vasculaire et d'une croissance épithéliale. A partir du troisième mois, la croissance mammaire se stabilise et les seins deviennent plus souples. La croissance se poursuit régulièrement durant toute la grossesse, la peau devient plus fine et laisse apparaître le réseau veineux superficiel (réseau de Haller). Au niveau de l'aréole se produit un bombement et apparaissent les tubercules de "Montgomery".

A terme, les seins sont hypertrophiés, tendus et sensibles, du colostrum s'écoule a la pression du mamelon.

Après l'accouchement, les seins peuvent paraître inflammatoires du fait de la montée de lait. Puis, le colostrum laissant place au lait, ce phénomène diminue.

Lors du sevrage, du colostrum peut réapparaître ; le tissu glandulaire régresse au profit du tissu graisseux et mésenchymateux. (fig 9).

### 2.3.2 Histologiquement :

Les modifications épithéliales se produisent dès les 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> semaines de la grossesse et sont marquées par la croissance et la différenciation en acini des canaux galactophores. Progressivement, la taille des lobules augmente au profit du tissu conjonctivo-graisseux qui tend à disparaître.

Dès ce stade, les cellules présentent des caractéristiques cellulaires particulières (noyau basal et granules de sécrétion apicaux) qui leur permettent la captation des acides aminés, du glucose et de l'acétate, précurseur du lait, par le pôle basal de la cellule et l'excrétion par le pôle apical.

Au deuxième trimestre, les gouttelettes lipidiques s'accumulent dans le cytoplasme, les cellules s'aplatissent, la sécrétion lactée apparaît dans les tubules distaux. Les couches cellulaires restent au nombre de deux, sans hyperplasie épithéliale associée. On observe également une hypertrophie des cellules myoépithéliales, du tissu conjonctif et du tissu graisseux.

Cette hypertrophie glandulaire se poursuit jusqu'à la fin de la grossesse et à terme, les canaux et les acini sont dilatés par le colostrum.

Pendant la lactation, il se produit une libération massive vers la lumière alvéolaire des produits de sécrétion lipidiques accumulés. Parallèlement, un œdème conjonctif apparaît.

Lors du sevrage, le lait stagne d'abord dans les acini ; puis progressivement, les cellules perdent leur caractère sécrétant avec une transformation nucléo-cytoplasmique conduisant à la lyse cellulaire.

Cependant le sein conserve un certain nombre de ces néo-acini, les canaux restent plus larges et des restes de sécrétion peuvent persister entre les grossesses.

On verra par la suite que ces différentes modifications macro et microscopiques sont à l'origine de nombreuses difficultés d'interprétation des examens cliniques et paracliniques.

Le réseau sanguin augmente. Les veines sont apparentes sous la peau. La pigmentation de l'aréole et du mamelon s'intensifie. Les glandes de "Morgani" s'hypertrophient et prennent le nom de tubercules de "Montgomery". La plus grande modification du sein liée à la grossesse est l'hyperplasie mammaire. Cette augmentation de volume dépend de deux hormones sécrétées par le placenta :

- les œstrogènes qui sont responsables du développement des canaux galactophores.
- la progestérone qui permet le développement des acini et l'hypertrophie des cellules sécrétoires et myoépithéliales [9].

Toutes ces modifications s'effectuent dans le but d'une éventuelle lactation.

#### *2.4 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.

Durant la grossesse, la sécrétion lactée est inhibée principalement par la progestérone placentaire. Une fois l'inhibition levée, les cellules pré-sécrétrices deviennent sécrétrices sous l'effet de la prolactine.

Le réflexe neuro-hormonal permet d'entretenir la lactation et l'hyperplasie mammaire [9]. Lors du sevrage, la glande mammaire involue en quelques jours, ce qui lui permet de retrouver son aspect de « repos » sans toutefois obtenir son état antérieur.**(fig 7 , 8 ,9)**

#### *2.5 Rôle des facteurs de croissance et autres :*

Les sécrétions endocrines ne parviennent pas à expliquer la totalité des modifications physiologiques observées dans la glande mammaire, c'est pourquoi des interactions auto ou paracrines par l'intermédiaire de facteurs de croissance ont été évoquées. **(fig.10)**

Les principaux facteurs connus sont:

- EGF (Epidermal Growth Factor),
- TNF alpha (Tumor Necrosis Factor),
- IGF I (Insuline-like Grow factor),
- MDGF 1 (Mammary Derived Grow factor),
- TGF alpha (Transforming Growth Factor).

### L'hormone de croissance

Elle semble également jouer un rôle dans la croissance de la glande mammaire, bien que celui-ci soit d'intensité moindre que pour la prolactine.

En effet, chez les patientes ayant un déficit génétique en cette hormone, le développement mammaire est normal et la plupart de ces patientes ont une lactation normale.

Son action pourrait être directe ou médiée par la sécrétion d'IGF 1.

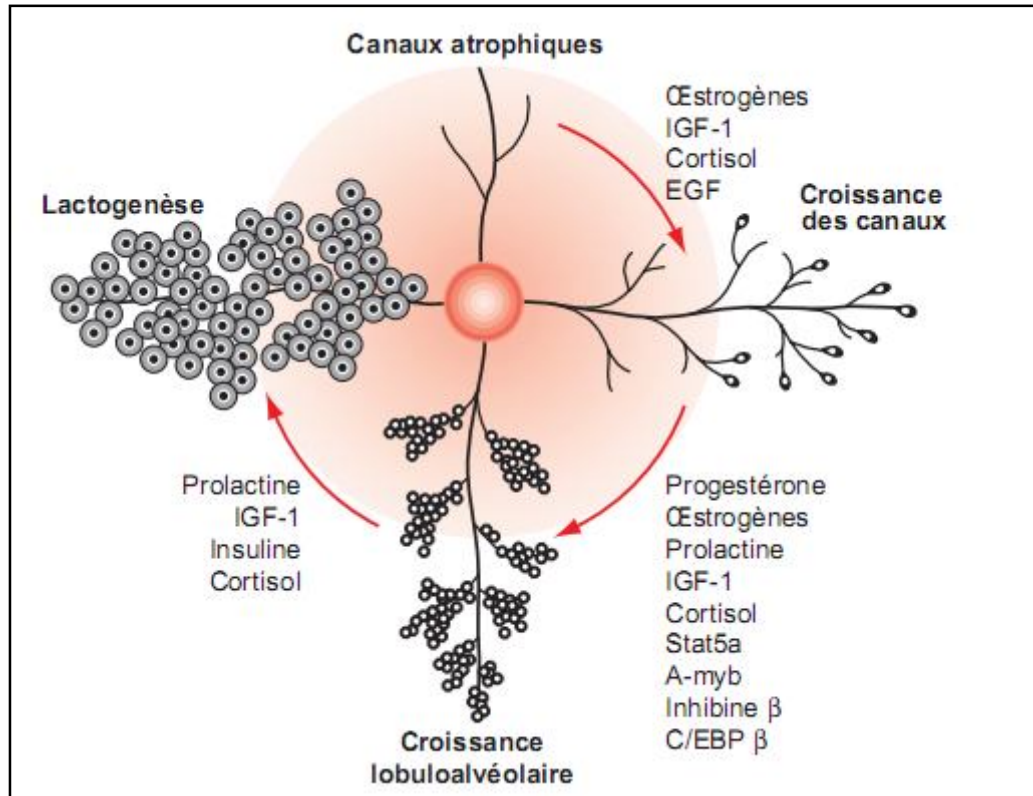
Elle stimule la croissance galactophorique en synergie avec l'œstradiol et la prolactine. Elle empêche surtout l'accumulation de réserves par l'organisme maternel et dirige les éléments nutritifs vers la glande mammaire.

### Les hormones thyroïdiennes

La thyroxine en particulier, stimule la croissance galactophorique.

### L'insuline

Elle est nécessaire pour la division cellulaire épithéliale, initialement induite par les œstrogènes. Elle joue un rôle permissif dans la différenciation de l'épithélium alvéolaire et a un rôle amplificateur très puissant en synergie avec la prolactine.



**Fig.10** : Développement de la glande mammaire : Interaction des diverses hormones, des facteurs de croissance et des facteurs de transcription sur le développement de la glande mammaire, la croissance des canaux et des alvéoles et la lactation chez le rongeur.

IGF : insuline-like growth factor ; EGF : epidermal growth factor.



*Le cancer du sein  
et la grossesse*

## ***1. EPIDEMIOLOGIE ET DEFINITION:***

### ***1.1 Epidémiologie :***

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme.

L'épidémiologie du cancer du sein est caractérisée par une augmentation constante de l'incidence (nombre de nouveaux cas) dans les pays industrialisés. En France, l'incidence est de 32 %.

Le cancer du sein est à l'origine de 19 % des décès féminins par cancer [10]. Au cours de sa vie, 1 femme sur 11 risque d'être atteinte d'un cancer du sein [11].

Il est essentiellement diagnostiqué entre 60 et 65 ans. Le risque de cancer s'accroît de façon spectaculaire avec l'âge. En 2005, d'après l'Institut de Veille Sanitaire, 5 % des patientes atteintes d'un cancer du sein avaient moins de 40 ans et 1,8 % moins de 35 ans. A 25 ans, le risque d'être atteint est inférieur à 1 /1000. A 50 ans, il est de 1/63 et à 75 ans de 1/15 [12].

Aujourd'hui, les femmes ont des enfants de plus en plus tard, ce qui augmente le risque de voir associer cancer du sein et grossesse.

Le cancer du sein est le premier cancer associé à la grossesse.

Il est retrouvé dans 1/3000 à 1/10000 [2] grossesses ce qui correspond entre 350 et 750 cas par an en France. Dans la population des femmes ayant un cancer du sein et moins de 40 ans, 10 % sont enceintes. En général, le diagnostic de cancer du sein associé à une grossesse est posé aux alentours de 21 semaines d'aménorrhée [12].

### *1.2 Définition :*

D'après les recommandations publiées par le groupe français d'étude des cancers gynécologiques et de la grossesse :

« L'association cancer du sein et grossesse est définie comme la découverte d'un cancer du sein pendant la grossesse et jusqu'à un an après l'accouchement » [5].

## *2. PAR QUELS MECANISMES LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT PROTEGENT-ILS DU CANCER DU SEIN?*

L'épidémiologie de ce cancer a été largement étudiée dans le monde, et ses principaux facteurs de risque sont actuellement clairement établis. Toutefois, un certain nombre de controverses et d'inconnus persistent, concernant, notamment, l'impact de l'allaitement sur le risque de cancer mammaire.

Or, le lait maternel est la meilleure source de nutriments pour un nouveau-né et l'allaitement offre des avantages indéniables à la fois pour la mère et l'enfant. Les organisations nationales et internationales d'aide à l'enfance dont l'OMS ainsi que des sociétés savantes, ont pris position de manière catégorique en faveur de l'allaitement [12 ; 13].

On peut donc s'attendre à ce que les femmes choisissent de plus en plus d'allaiter leurs enfants.

L'objectif de ce chapitre est de connaître l'impact précis de la grossesse et de l'allaitement sur le risque de cancer mammaire.

### *2.1 La grossesse:*

L'effet protecteur des grossesses antérieures est un des éléments classiques cités dans le risque de survenue d'un cancer du sein, qui va de pair avec le fait que la nulliparité l'augmente.

#### **2.1.1 Données expérimentales :**

Les données issues des modèles animaux, essentiellement de la carcinogénèse murine, ont montré qu'un prétraitement des rats par l'œstradiol et la progestérone diminuait le taux de tumeurs induites par le carcinogène chimique. Des observations analogues ont été faites après irradiation.

Ces effets protecteurs des traitements stéroïdiens ont été attribués à la différenciation plus marquée du compartiment épithélial, les cellules qui sont en différenciation terminale ne pouvant que mourir et ne pouvant plus subir de mutation de l'ADN.

Un autre argument pour cette hypothèse est la fréquence élevée des cancers du sein chez les femmes irradiées au moment d' « Hiroshima » et de « Nagasaki ». C'est dans la tranche d'âge des 10-15 ans, âge de croissance active de la glande mammaire, que la fréquence la plus élevée de cancer du sein a été observée.

Ainsi, l'effet protecteur de la grossesse pourrait être dû à la différenciation terminale de certaines cellules particulièrement impliquées dans la carcinogénèse, et à une perte préférentielle de la population cellulaire présentant un risque de carcinogénèse pendant l'involution suivant la lactation

ou encore à une modification globale de l'environnement endocrinien après une grossesse.

Il semble donc qu'il existe un phénotype différent et une sensibilité différente des cellules épithéliales à l'action des stéroïdes d'une part et à celle des carcinogènes d'autre part. Les mécanismes moléculaires sont encore inconnus [13 bis].

### **2.1.2 Ce phénomène protecteur comporte des exceptions :**

En effet, cet effet n'est retrouvé que si la première grossesse est menée à terme et survient à un âge jeune; il s'explique par la maturation glandulaire gravidique et l'effet protecteur de la progestérone [13bis].

A / Les grossesses interrompues même si elles surviennent à un âge jeune, n'entraînent pas de diminution du risque de cancer mammaire. Dans la plupart des séries publiées, leur impact sur le risque de cancer mammaire est nul. Toutefois, Certaines données indiquent la possibilité d'un risque plus élevé de cancer du sein pour les femmes ayant des fausses couches ou des avortements provoqué [14].

B / Les grossesses survenant à un âge plus tardif, n'ont pas cet effet protecteur non plus : elles ont même un effet aggravant par le fait de la promotion de cellules déjà transformées par la sécrétion mensuelle d'œstrogènes.

C / Il y a aussi des preuves selon lesquelles il pourrait y avoir une augmentation transitoire des cancers du sein au cours des quelques années qui suivent une grossesse:

Dans une étude prospective [15] basée sur une population de 802457 norvégiennes âgées de 20 à 56 ans, on a observé une augmentation à court terme des cas de cancer du sein après une grossesse à terme, le plus grand nombre se produisant trois à quatre ans après l'accouchement. (Fig 11)

Des résultats semblables ont été observés dans une étude cas/témoin suédoise [16] portant sur des patientes 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 était de 1,2 fois celui des femmes dont le dernier accouchement avait eu lieu dix ans auparavant ou plus .

Le risque semble être moindre chez les femmes qui donnent naissance à des jumeaux (RR 0,88).

Dans l'étude de Lambe [17], cet effet a également été décrit (étude cas/témoins femmes nullipares versus femmes avec un enfant) : le risque de cancer est alors plus important dans les 15 années qui suivent la naissance d'un enfant, puis il s'inverse.

Certains ont cependant mis en doute cette théorie voulant qu'une grossesse à terme soit associée de façon transitoire à un risque plus élevé de cancer du sein et que les naissances multiples soient associées à un risque plus faible.

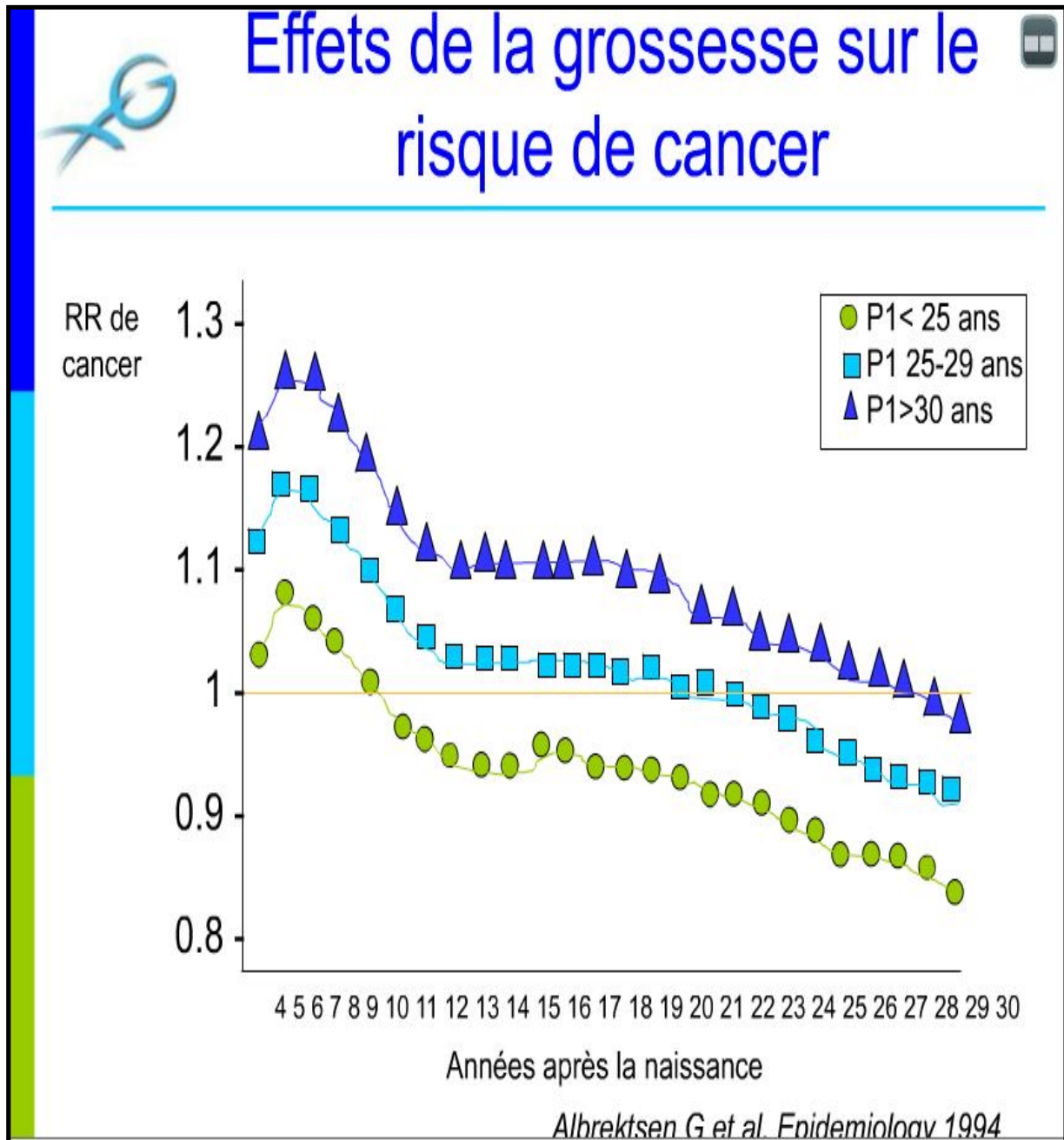


Fig 11 : effets de la grossesse sur le risque de cancer selon une étude norvégienne.

### **2.1.3 En résumé :**

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

Par la suite, le risque de ces femmes semble être plus faible que celui des femmes demeurées nullipares [13bis].

### ***2. 2 L'allaitement:***

En 2002 une nouvelle méta-analyse [18] a été publiée, dont l'objectif était d'évaluer la contribution de l'allaitement maternel dans la prévention du cancer du sein. Les auteurs ont collecté les données de 47 études épidémiologiques cas témoins ou cohortes réalisées dans 30 pays portant sur la relation entre l'allaitement maternel et le cancer du sein. (fig 12).

Les études incluses dans cette méta-analyse comportaient des données provenant d'au moins 100 femmes présentant un cancer du sein invasif. Ces études devaient également avoir consigné les informations de l'allaitement de chaque patiente en tenant compte des facteurs reproductifs et de l'utilisation de traitements hormonaux.

Les auteurs ont analysé dans un premier temps la relation entre le cancer du sein et certains facteurs reproductifs en l'absence d'allaitement.

Ainsi, chez les femmes n'ayant jamais allaité, le RR de survenue d'un cancer du sein diminue de 3,0 % pour chaque année d'anticipation de l'accouchement.

Après avoir stratifié en fonction de l'âge à la première naissance, de l'âge et du statut ménopausique, le risque de cancer du sein diminue avec la parité. Sans allaitement, le RR d'avoir un cancer du sein diminue de 7,0 % à chaque naissance. Le RR de cancer du sein diminue de 4,3 % tous les 12 mois d'allaitement.

L'importance de la diminution de ce RR ne diffère pas significativement entre les femmes provenant de pays développés ou non, et ne varie pas significativement selon l'âge, le statut de la ménopause, l'origine ethnique, la parité, l'âge au premier enfant, l'éducation, la taille, le poids, l'indice de masse corporelle, l'utilisation de contraceptifs oraux et la consommation d'alcool ou de tabac.

Les auteurs estiment que l'incidence cumulative du cancer du sein dans les pays développés pourrait être réduite de plus de la moitié (6,3 à 2,7 pour 100 femmes à l'âge de 70 ans) si les femmes avaient le nombre moyen d'enfants et la durée moyenne d'allaitement des pays en voie de développement. L'allaitement pourrait alors être responsable des deux tiers de la diminution de l'incidence des cancers du sein.

L'effet de l'allaitement a particulièrement été étudié dans une revue de la littérature faite par Helewa [13bis] : selon lui, des données fiables indiquent que la lactation a soit un effet protecteur contre le cancer du sein, soit un effet neutre.

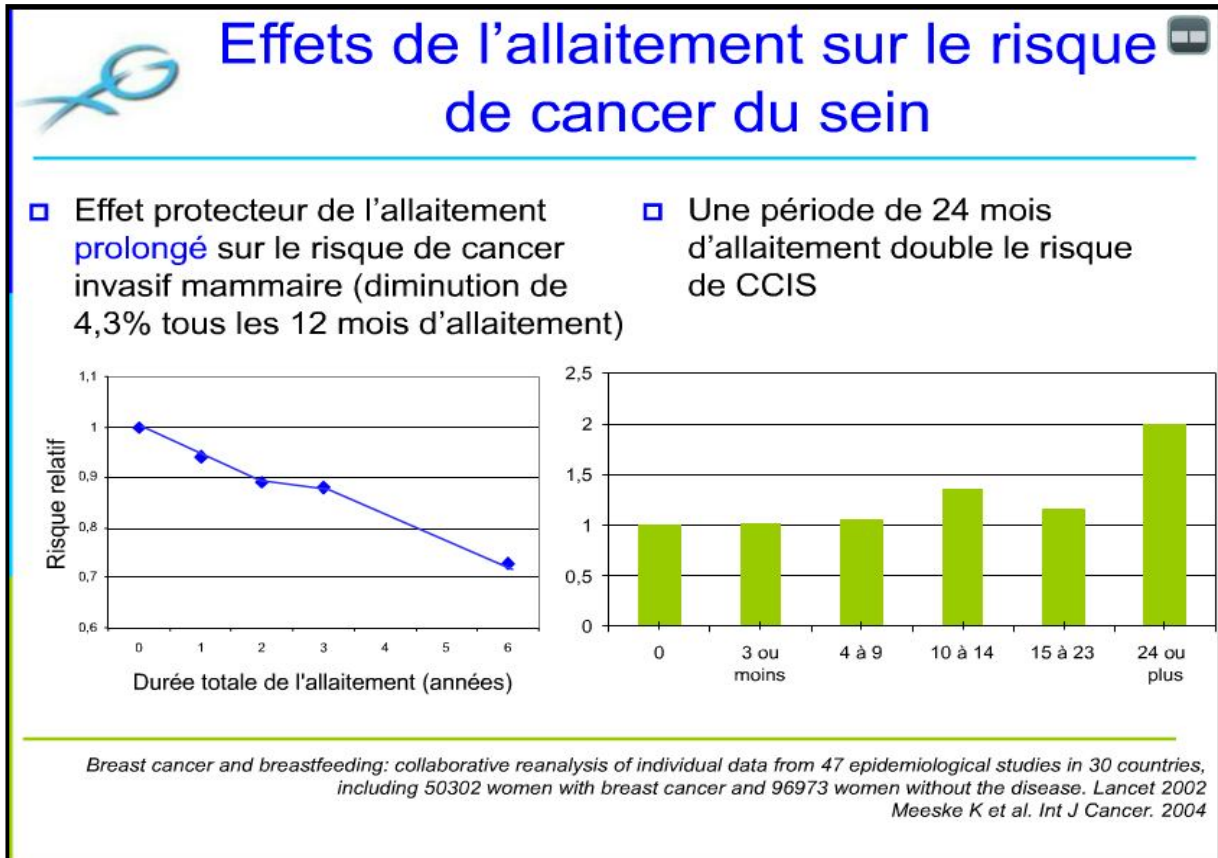


Fig 12 : effets de l'allaitement sur le risque de cancer du sein selon 47 études.

### **2.2.1 Importance de la durée de l'allaitement :**

Des observations provenant d'études cas/témoins ajustées pour l'âge à la naissance, montrent que le risque relatif de cancer du sein avant la ménopause, chez les femmes ayant allaité, diminue.

Une durée de lactation prolongée, surtout si elle s'étend sur 24 mois de la vie d'une patiente, et un âge plus bas lors de la première lactation semble conférer un effet plus bénéfique.

Une étude britannique [19] menée chez 344 femmes de moins de 35 ans ayant allaité au moins un mois, a permis de mettre en évidence une diminution significative du risque relatif de cancer du sein, de manière corrélée au nombre de mois d'allaitement et non au nombre d'enfants allaités. Il a été évalué que chaque tranche de 3 mois d'allaitement réduit de 6 % le risque de cancer.

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

### **2.2.2 Hypothèses étiopathogéniques de l'impact de l'allaitement sur le risque de cancer du sein :**

Les raisons biologiques de l'impact de l'allaitement sur le risque de cancer du sein restent inconnues, bien que diverses hypothèses soient émises : réduction du nombre de cycles ovariens, élimination de substances carcinogènes par le sein lactant, modifications de la différenciation cellulaire de la glande mammaire liées à l'allaitement.

A / Diminution des cycles ovulatoires :

Pendant l'allaitement, la tétée est un stimulus qui entraîne un arrêt transitoire des cycles menstruels. « Mc Neilly et al. » ont étudié les mécanismes physiologiques à l'origine de cette aménorrhée [20,21] : Pendant la lactation, il se produit une perturbation importante de la sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus et en conséquence de la sécrétion pulsatile de LH par l'hypophyse.

Malgré les modifications des libérations pulsatiles de GnRH pendant la lactation, les concentrations plasmatiques de FSH sont suffisantes pour induire une croissance folliculaire. Toutefois, la production d'estrogènes par ces follicules est réduite en raison de la perturbation du signal pulsatile de LH.

La durée de la période d'aménorrhée est variable d'une femme à l'autre. Ces irrégularités sont à mettre en relation avec la fréquence et la durée des tétées.

L'arrêt des cycles menstruels constitue une des hypothèses qui expliquerait l'effet protecteur de l'allaitement contre le cancer du sein.

« Clavel-Chapelon » a présenté une étude de cohorte prospective [22]. Son objectif était d'examiner la relation entre le risque de cancer du sein et le nombre de cycles menstruels cumulés jusqu'à la première grossesse menée à terme et jusqu'à la ménopause. Les résultats montrent qu'il existe une relation linéaire hautement significative entre le risque de cancer du sein et le nombre cumulatif de cycles menstruels.

Les auteurs ont montré qu'une durée totale d'allaitement supérieure à trois mois diminuait le risque relatif de cancer du sein de 16 % par rapport aux femmes n'ayant jamais allaité.

B / Le lait, voie d'excrétion de substances carcinogènes :

Une hypothèse serait que le lait permettrait l'excrétion de substances carcinogènes comme les « xénoestrogènes » 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 [23].

Quoique controversées, les données épidémiologiques indiquent que la fixation de ces xénoestrogènes dans la glande mammaire pourrait être cancérigène pour l'humain [24]. 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 de « Ing et al. » [25] portant sur des femmes du Sud-Est asiatique qui, pour des raisons culturelles, n'avaient allaité 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.

C / Différenciation mammaire :

Le sein subit des changements de taille, de forme et de fonction en association avec la croissance, la vie reproductive et la ménopause. Ces changements ont une influence sur le risque de développer un cancer du sein.

Les recherches sur les modèles animaux ont montré que la différenciation des cellules mammaires, antérieurement à l'exposition à un carcinogène, protégeait de la transformation maligne [26].

Une étude menée en 2001 a étudié les relations possibles de la structure et du développement de la glande mammaire sur le risque de cancer du sein [27]. Les auteurs ont montré que l'initiation du carcinome mammaire nécessitait l'interaction d'un carcinogène avec un épithélium mammaire indifférencié et hautement prolifératif. Ainsi, pendant la grossesse tout comme pendant l'allaitement, qui sont des états physiologiques caractérisés par une différenciation de la glande mammaire, il y aurait inhibition de l'initiation de la carcinogenèse mammaire.

### **2.2.3 En résumé :**

Des preuves solides indiquent que la lactation fait diminuer le risque de cancer du sein avant la ménopause. Cet effet protecteur semble être meilleur chez les femmes ayant allaité au sein pendant de longues périodes de leurs vie.

L'allaitement au sein pourrait être plus particulièrement bénéfique chez les femmes présentant des antécédents familiaux.

Cet effet bénéfique figure parmi les nombreux avantages de l'allaitement.

Le lait maternel est la meilleure source de nutriments pour un bébé et l'allaitement offre des avantages indéniables à la fois pour la mère et l'enfant.

Les organisations nationales et internationales d'aide à l'enfance ont pris position de manière catégorique en faveur de l'allaitement.

On peut donc s'attendre à ce qu'un nombre croissant de femmes choisisse d'allaiter leurs enfants et l'espérer. Là encore, on retrouve d'autres études remettant en doute cet effet bénéfique quand le risque est ajusté à l'âge de la première grossesse, l'âge à l'apparition des règles, l'âge à la ménopause et l'indice de masse corporelle. Mais étant donné que le lait maternel est l'aliment idéal un nouveau-né et puisque l'allaitement au sein est un facteur de risque modifiable, on doit encourager les femmes à allaiter leurs enfants.

### *3. LE DEVELOPPEMENT D'UN CANCER DU SEIN EST-IL FAVORISE PAR UN CLIMAT DE GROSSESSE ?*

Sur le plan statistique, l'analyse de Sanders [28] estime que l'association cancer du sein et grossesse est fortuite et temporelle sans que puissent être dégagés des facteurs de risque. En effet, selon l'auteur, si une femme présente deux grossesses entre 25 et 40 ans, elle est enceinte pendant 10 % de son temps, ces 10 % correspondant aux 11 % de cancers du sein retrouvés avant l'âge de 40 ans, l'âge moyen semblant se situer vers 34 ans.

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

### *3.1 L'immunotolérance:*

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

Cette théorie immunologique a été évoquée par Barnavon [29] pour expliquer l'absence de réaction immunitaire vis à vis de la prolifération carcinomateuse et la fréquence des formes métastatiques. Ceci étant, il n'y a, à l'évidence, pas d'augmentation d'incidence des cancers chez la femme enceinte.

Haas [30] a même rapporté, dans une étude de population une incidence de cancers associés à la grossesse plus faible que celle attendue.

### *3.2 La stimulation hormonale :*

La théorie hormonale fait intervenir la prolactine qui s'élève lors de la grossesse (et a été accusée d'être promotrice de cancers chez la souris) et les œstrogènes favorisant la croissance cellulaire.

Pour Haagensen [31] le taux d'œstrogènes croissant lors de la grossesse pourrait expliquer le moins bon pronostic des tumeurs découvertes tardivement lors de la grossesse (au 3e trimestre).

Dargent pense qu'il pourrait y avoir une plus grande fréquence d'atteinte du sein contro-latéral.

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

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

### *3.3 La théorie vasculaire :*

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

## *4. EFFETS DE LA GROSSESSE APRES UN CANCER DE SEIN TRAITÉ :*

L'association cancer du sein et grossesse est soumise aux mêmes controverses dans les études concernant les grossesses après cancer du sein.

En effet, le fait de prouver que la survenue d'une grossesse après un cancer du sein puisse en altérer le pronostic, renforcerait la thèse que la grossesse est un facteur péjoratif indépendant. Or, encore une fois, les conclusions des études divergent.

La question se pose surtout dans le cadre des cancers du sein qui sont hormono-dépendants. Dans la littérature, il n'y a pas de preuve qu'une grossesse survenant après un cancer du sein affecte le pronostic en stimulant la croissance de cellules tumorales persistantes.

Tous les auteurs s'accordent cependant pour laisser un intervalle libre entre le cancer et la grossesse, de 2 ans au minimum, conseillant même plutôt un délai de 5 ans:

Des études cas/témoins (grossesse ou non après cancer du sein) ont étudié l'influence de la grossesse ultérieure sur la survie de ces patientes. Dans ces séries, il n'y a pas d'effet délétère d'une grossesse:(fig 13).

C'est ainsi que Velentgas [32] retrouve que le risque relatif de décès est de 0,8[0,3-2,3] après ajustement pour l'âge des femmes enceintes après cancer du sein.

Von Schultz [33], de la même façon, relate dans son étude un risque relatif de décès de 0,48.

Suttorr [34] a retrouvé 28 % de récurrence chez des femmes enceintes après cancer du sein versus 43 % dans le groupe témoin.

Gelbe [35] lors d'une étude rétrospective comparant 94 patientes ayant présenté une grossesse après cancer du sein traité et 188 patientes appariées non enceintes, retrouve un taux de survie à 10 ans de 86 % contre 74 % dans le groupe contrôle.

Ives retrouve un taux de survie à 5 ans de 92% et à 10 ans de 86% .Un taux de survie identique ou meilleure que celui des témoins appariés selon l'âge et le stade du cancer.(fig 14)

Il apparaît donc que le pronostic des femmes qui deviennent enceintes après avoir été traitées pour un cancer du sein ne soit pas diminué par la survenue de la, grossesse.

Il semble même que leur survie est meilleure que celle des autres femmes, mais cette différence n'est pas significative sur le plan statistique.

**En conclusion :**

L'effet protecteur de la (ou des) grossesse(s) antérieure(s) et de l'allaitement semble lié aux conséquences finales engendrées (dans le sein) par ces événements physiologiques, une fois cette période d'intense modification passée d'au moins 3 ans.

C'est durant les neuf mois de bouleversement hormonal (et les quelques mois qui suivent) que l'effet péjoratif de la grossesse sur le développement de la tumeur est mis en cause: les cancers du sein sont découverts à un stade plus évolué et sont souvent de croissance rapide. On peut opposer à cette théorie le fait contradictoire que ces cancers sont généralement insensibles aux hormones, et que leur pronostic n'est pas non plus affecté par une grossesse ultérieure.

Le trop faible nombre de cas des études entreprises ne permet pas de conclure objectivement sur le sujet. Il semble clair, par contre, que la grossesse n'augmente pas l'incidence du cancer du sein.

On verra par la suite que la situation complexe de la grossesse génère d'autres paramètres pronostiques qui influencent de manière importante la gravité du cancer; on essaiera alors d'identifier si la grossesse en elle-même constitue un facteur pronostique péjoratif indépendant.



## Survie des patientes ayant eu une grossesse après CS

Auteur	Année	Nombre de patientes	Survie
Peters	1968	96 cas/96 témoins appariés	Inchangée
Cooper	1970	32 cas/64 témoins appariés	Inchangée
Harvey	1981	41 cas	Inchangée
Ribeiro	1986	57 cas	Inchangée
Querleu	1986	23 cas/témoins appariés	Améliorée
Mignot	1986	68 cas/136 témoins appariés	Inchangée
Ariel	1989	47 cas	Inchangée
Sutton	1990	25 cas après chimiothérapie	Inchangée
Sankila	1994	91 cas/471 témoins appariés	Améliorée
Von Schoultz	1995	50 cas/2119 témoins	Inchangée
Malamos	1996	21 cas/222 témoins	Inchangée
Kroman	1997	173 cas/témoins	Inchangée
Velentgas	1999	53 cas/témoins appariés	Inchangée
Gelber	2001	94 cas/148 témoins appariés	Améliorée
Mueller	2003	438 cas/2 775 témoins appariés	Améliorée
Blakely	2004	47 cas/336 témoins	Améliorée
Ives	2007	62 cas	Améliorée
Largillier	2009	118 cas/ 790 témoins	Améliorée
Kranick	2010	107 cas	Inchangée

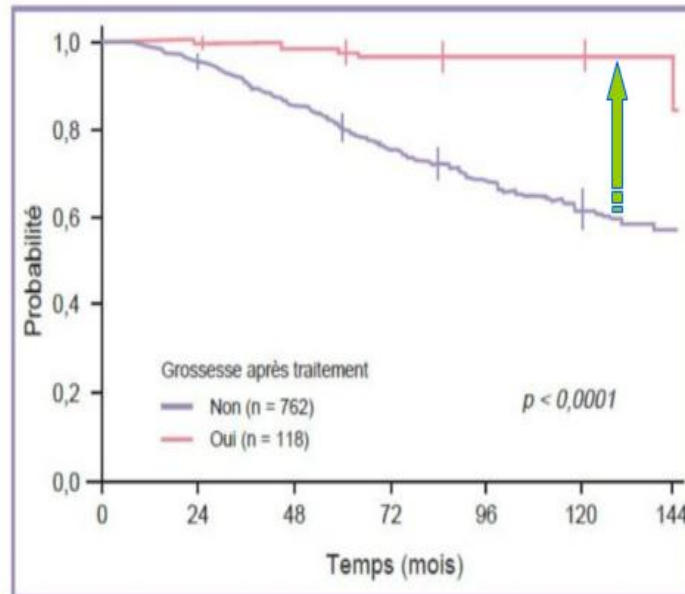
Fig 13 : survie des patientes ayant eu une grossesse après cancer du sein.



## Survie globale des patientes ayant eu une grossesse après traitement d'un CS

La survie est identique ou meilleure que celle des témoins appariés selon l'âge et le stade du cancer

### □ GETNA



Survie globale en fonction de la grossesse après traitement

□ Survie globale après grossesse (Ives *et al.*): 92% à 5 ans 86% à 10 ans

Larguillier R *et al.* Cancer 2009

Fig 14 : survie globale des patientes ayant eu une grossesse après traitement d'un cancer du sein.

### *5. FACTEURS DE RISQUES :*

Le cancer du sein est une maladie complexe et multifactorielle.

Classiquement les facteurs de risque sont connus mais ceux-ci semblent s'effacer devant la fréquence de ce cancer. En effet, à côté des facteurs traditionnels (âge, antécédents familiaux, facteurs hormonaux) apparaissent des facteurs environnementaux ou de nouveaux facteurs liés à la densité minérale osseuse ou à la densité mammaire.

Une Etude rétrospective réalisée chez 194 femmes atteintes d'un cancer du sein entre janvier 2007 et décembre 2008 dans le service de gynécologie-obstétrique de médecine de la reproduction du CHU d'« Amiens », dans l'objectif est d'évaluer les facteurs de risque associés à un cancer du sein, et de comparer la proportion de femmes à fort et à faible risque de développer un cancer du sein. Concernant la série entière, l'âge, le surpoids et les antécédents familiaux apparaissent comme les facteurs de risque les plus importants.

Dans le groupe à faible risque, les facteurs qui semblent influencer sur la survenue d'un cancer du sein sont ceux en rapport avec une hyperœstrogénie (âge précoce des premières règles, âge tardif de la ménopause et la prise de contraceptifs oraux) auxquels on ajoute le tabagisme.

Dans le groupe à fort risque, les facteurs retrouvés sont l'âge précoce des premières règles, la nulliparité et l'absence d'allaitement.

La proportion de femmes dans le groupe à faible risque (12,3 %) est comparable à celle du groupe fort risque (18,5 %), ce qui relativise donc beaucoup le poids relatif de ces différents facteurs de risque. (tableau1) :

	Groupe à faible risque	Groupe à haut risque	Série
Nombre de cas (%)	24 (12,3)	36 (18,5)	194
Index de masse corporelle < 25 (%)	17 (70,8) <sup>a</sup>	17 (47,2)	87 (44,8) <sup>b</sup>
Tabagisme (%)	9 (37,5) <sup>c</sup>	11 (30,5)	33 (17) <sup>d</sup>
Premières règles < 13	4 (16,6) <sup>e</sup>	9 (25) <sup>e</sup>	121 (62,3) <sup>f</sup>
Prise de contraception (%)	21 (87,5) <sup>e</sup>	6 (16,6) <sup>f</sup>	3 (22,1) <sup>f</sup>
Nulliparité (%)	-	12 (33,3) <sup>e</sup>	22 (11,3) <sup>f</sup>
Allaitement (%)	12 (50) <sup>a</sup>	7 (19,4) <sup>b,e</sup>	102 (52,5) <sup>f</sup>
Ménopause 50 ans	1 (4,1) <sup>e</sup>	21 (58,3) <sup>g</sup>	63 (32,4) <sup>h</sup>
Prise d'un THM (%)	0	10 (27,7)	69 (35,5)
Taille tumorale < 1cm (%)	18 (75)	23 (63,8)	120 (61,8)
Grade SBR II ou III (%)	15 (62,5)	23 (63,8)	116 (59,7)
THM : traitement hormonale de la ménopause. SBR : Scarff-Bloom-Richardson.	<sup>a</sup> , <sup>b</sup> p < 0.02 <sup>c</sup> , <sup>d</sup> p < 0.05 <sup>e</sup> , <sup>f</sup> p < 0.001 <sup>g</sup> , <sup>h</sup> p < 0.01		

Tableau 1. : Caractéristiques des cas de cancer du sein dans la série globale et dans les deux groupes à Faible risque et à haut risque

### *5.1 Le risque familial :*

Les antécédents familiaux constituent un facteur de risque de survenue de cancer du sein. En effet une étude épidémiologique a montré que le risque augmente de 80 % lorsqu'il existe un antécédent au premier degré, de trois fois si deux antécédents du premier degré coexistent et de quatre fois en cas de trois ou plus antécédents [40].

L'histoire familiale du cancer du sein est un facteur de risque majeur. Elle est définie selon :

- le nombre d'antécédents familiaux,
- l'âge lors de la survenue du cancer chez le parent,
- le degré de parenté.

Dans 20 à 30% des cas, le cancer est associé à une histoire familiale. [41]

A ce jour, on ne connaît sûrement pas toutes les mutations des gènes qui sont responsables du cancer. En effet, seulement 5 à 10% sont les pourcentages de cancer du sein liés à une prédisposition génétique [41].

Les mutations qui sont les plus fréquentes sont celles concernant les gènes BCRA-1 et BCRA-2. D'autres existent comme celles des gènes TP53 et PTEN mais elles sont beaucoup plus rares.

Ainsi, un score familial peut être calculé afin de savoir s'il y a lieu de préconiser une consultation d'oncogénétique. Celle-ci déterminerait s'il existe ou non une histoire familiale de cancer [annexe 1] :

ANNEXE I :

**Indication de consultation d'oncogénétique**

**CALCUL D'UN SCORE FAMILIAL**

Additionner les poids respectifs de chaque cas de cancer observé dans le compartiment familial retenu (PATERNEL OU MATERNEL) selon le tableau ci-dessous:

En cas de tumeur primitive multiple chez un sujet (rechutes exclues): ajouter les poids de chaque tumeur.

Si les 2 branches parentales sont concernées, retenir celle qui a le score le plus élevé.

ATTENTION : on ne comptabilise que des personnes ayant des gènes en commun.

**Cancers observés / situation clinique « Poids »**

Cancer du sein chez une femme $\leq$ 30 ans.....	4
Cancer du sein chez une femme] 30 – 40] ans .....	3
Cancer du sein chez une femme] 40 – 50] ans.....	2
Cancer du sein chez une femme] 50 – 70] ans .....	1
Cancer du sein chez un homme .....	4
Cancer de l'ovaire .....	3
Mutation de BRCA 1/2 identifiée dans la famille .....	5

**RESULTAT DU SCORE**

SCORE  $\geq$  5 .....Excellente indication de consultation

SCORE = 4 ou .....Indication possible

SCORE  $\leq$  2 .....Utilité médicale faible

Pour les patientes ayant un cancer du sein associé à la grossesse (CSAG) : un conseil génétique doit être proposé.

Effectivement, 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 [42,43].

Les CSAG sont évocateurs d'une prédisposition génétique.

Les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 ont un risque significativement plus élevé de CSAG que les patientes porteuses d'une mutation BRCA2 [44].

Les patientes BRCA 1/2 ayant eu une grossesse développent leur cancer plutôt avant l'âge de 40 ans comparativement aux patientes BRCA 1/2 nullipares. En revanche, il est difficile de savoir si les grossesses précoces protègent les patientes ayant une mutation avérée car les données sont contradictoires [44].

### *5.2 L'âge :*

L'âge est le facteur de risque le plus important. En effet, entre 20 et 50 ans le risque de cancer du sein augmente très rapidement, puis plus lentement après la ménopause (50 ans) pour se stabiliser après 80 ans. Néanmoins, 64 % des cancers du sein surviennent après 55 ans [45].

Aux Etats-Unis, le risque de cancer du sein est de 1/13 femmes entre 60 et 79 ans, de 1/24 entre 40 et 59 ans et de 1/229 avant 40 ans [46].

La fig. 15 : montre deux pics de fréquence, entre 50 et 60 ans et entre 70 et 75 ans. Le premier pic pourrait être lié à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause, le second à l'effet de l'âge.

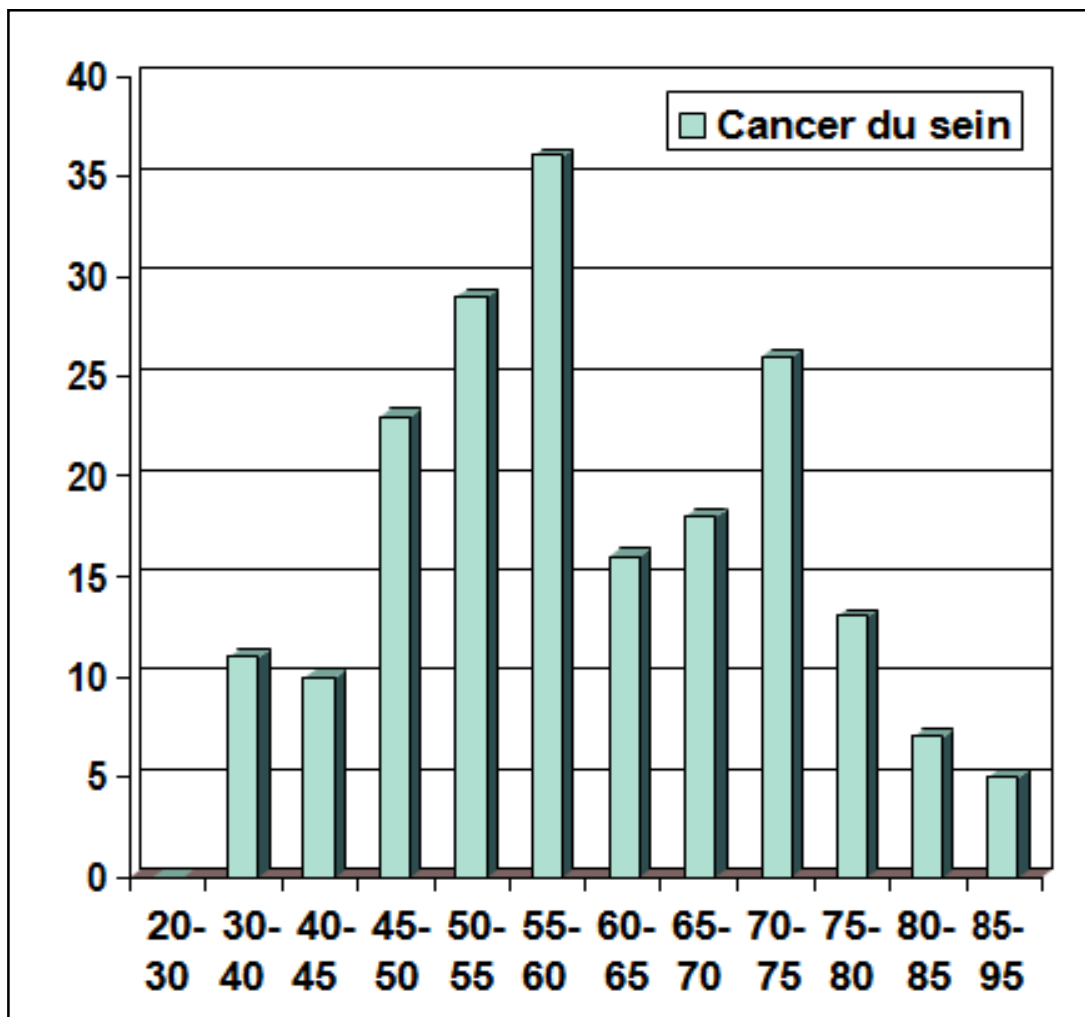


Fig.15 : Nombre de cas de cancer du sein en fonction des différentes tranches d'âges.

### *5.3 Les facteurs hormonaux :*

Les facteurs hormonaux constituent un risque de survenue du cancer du sein. Le cancer du sein est une pathologie hormono-dépendante, en particulier via les œstrogènes.

l'âge de la puberté est un élément important dans la mesure où la survenue des règles avant 12 ans augmente le risque de cancer du sein à l'âge adulte par une exposition plus prolongée aux œstrogènes.

Ainsi, toute année supplémentaire pour l'âge de la ménarche diminue de 5 % de risque de survenue d'un cancer du sein [47]. A l'inverse, l'apparition des premières règles après 14 ans aurait un rôle protecteur [48].

La prise d'une contraception orale entraîne une augmentation minimale du risque chez des femmes jeunes après une utilisation prolongée.

Dans une méta-analyse de 54 études, il apparaît que la prise d'une pilule combinée présente un risque relatif de survenue d'un cancer du sein de 1,24 ; risque diminuant dix ans après l'arrêt (RR : 1,01) [49].

L'âge tardif de la ménopause expose à un risque accru de cancer du sein, en raison d'une sécrétion plus longue d'œstrogènes, en particulier lors de la péri-ménopause. Chaque année supplémentaire augmente ainsi de 3 % le risque de cancer du sein [50].

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) peut augmenter le risque de cancer du sein dans certaines circonstances : produit utilisé (œstradiol et progestatif de synthèse), prise supérieure à sept ans [51].

En effet, l'effet promoteur des stéroïdes sexuels pourrait passer par une augmentation de l'insulino-résistance induite par les progestatifs artificiels.

Dans la grande étude finlandaise (251 551 femmes sous THM depuis plus de six mois), le risque de cancer du sein en cas de THM 5 ans est significativement augmenté en cas d'utilisation de NETA (43 % des femmes ; RR : 2,03 ) et sous MPA (30 % des femmes ; RR : 1,64 ) alors que ce risque n'est pas significatif avec la dydrogestérone (12 % des femmes) et cela quelle que soit la durée du THM.

De même, la grande étude française E3N [52] : montre que l'association œstradiol et progestérone naturelle n'entraîne pas d'augmentation du risque de cancer du sein. Néanmoins, il semble que les risques de cancer du sein apparaissent plus importants durant les trois premières années de THM, validant l'hypothèse d'une réactivation de cellules quiescentes chez des femmes ayant des lésions néoplasiques mammaires infra cliniques au moment de l'initiation du THM [53].

#### *5.4 La parité :*

La parité est l'un des facteurs les plus importants.

En effet, après une augmentation transitoire du risque lié à la grossesse dans les cinq années qui suivent celle-ci [54], l'effet protecteur de la grossesse à long terme existe.

Ce rôle protecteur augmente avec le nombre d'enfant et l'âge précoce de la première grossesse. Ainsi, une première grossesse avant 30 ans

diminue de 25 % le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30 % par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans [55].

### *5.5 Le mode de vie :*

Les facteurs liés au mode de vie interviennent dans le risque de survenue de cancer du sein :

Le poids fait partie de ces facteurs de risque, peut-être même déjà au moment de la naissance. Le surpoids et l'obésité diminuent le risque avant la ménopause [56 ; 57 ; 58 ; 59], mais l'augmente au-delà. Les femmes ménopausées ayant un IMC > 30 ont un sur-risque de 31 % [56,60]. A partir de 18 ans une prise de poids supérieure à 10 kg augmente le risque de cancer du sein après la ménopause de 18 %, et une prise de poids de plus de 25 kg de 45 %. Or, dans les pays occidentaux, l'obésité progresse, atteignant en France 8,6 % des adultes en 1997 et 13 % en 2006.

L'indice de masse corporelle n'est pas le meilleur marqueur du sur-risque, car c'est plutôt la graisse viscérale, associée à un syndrome métabolique, qui est en cause. On constate alors un tour de taille élevé, une hypertriglycéridémie, une diminution de l'HDL cholestérol, une hyperglycémie et une hypertension artérielle. Ces perturbations témoignent d'un **hyperinsulinisme**, et c'est ce facteur qui favorise l'apparition d'un cancer du sein par l'intermédiaire de l'Insuline-like Growth Factor 1 (IGF). Il est donc important tout au long de la vie d'une femme de maintenir un poids normal grâce à l'activité physique.

Il est en particulier important d'éviter une prise de poids au moment de la ménopause, et de réduire le syndrome métabolique dès qu'il survient.

La sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein, risque qu'une activité physique régulière diminue de 20 à 30 % [61]. Il est recommandé, en particulier après la ménopause [62],

30 minutes d'activité physique cinq jours sur sept, ce qui entraîne une diminution des graisses (et donc de la conversion androgènes- œstrogènes par l'aromatase située dans la graisse) et de l'insulinémie. Cette activité physique et une meilleure nutrition feront partie de la prise en charge pré et post-thérapeutique des femmes atteintes d'un cancer du sein, en particulier pour éviter les récurrences.

Le type de nutrition intervient également dans la prévention du cancer du sein. Si les études sont divergentes concernant l'apport en viande rouge [63 ;64], le risque de cancer du sein est augmenté pour les graisses saturées d'origine animale [65 ;66], et au contraire diminué pour l'apport en fibres (RR : 0,58 ) [67] et de folates [68].

Le tabac reste un sujet controversé concernant le risque de cancer du sein. En effet sa consommation est souvent liée à celle de l'alcool. Pour le tabac, une méta-analyse [69] n'avait pas retrouvé de sur-risque de cancer du sein; cependant une étude plus récente a montré une augmentation du risque lorsque la femme commence à fumer à un jeune âge, cinq ans avant sa première grossesse et continue longtemps ou beaucoup [70].

Pour l'alcool, les auteurs rapportent 30 % d'augmentation du risque en cas de consommation d'alcool, augmentant de 7 % pour 10 g d'alcool consommé par jour) [69]. Il semble que l'acide folique puisse contrer les effets négatifs de l'alcool sur le risque de survenue d'un cancer du sein.

#### *5.6 Autres :*

Pour les radiations ionisantes liées aux pratiques médicales, l'augmentation du risque existe lorsqu'une radiothérapie est administrée à un jeune âge.

Les xéno-œstrogènes sont présents dans notre vie sous forme de pesticides organochlorés (DDT), d'organochlorés non pesticides (dioxine, PCB), de plastifiants (phtalates) ou de composés de détergents, peintures ou plastiques (alkylphénols).

Bien que le DDT et le PCB soient désormais interdits, on les trouve toujours dans l'environnement et ils font partie de la chaîne alimentaire. une revue récente propose un lien entre exposition aux xéno-œstrogènes et cancer du sein que dans certaines circonstances (exposition avant la puberté ) et sur certains terrains génétiques (perturbations des enzymes du métabolisme des xénobiotiques) [71].

De fortes densités minérales osseuses (DMO) et densités mammaires sont des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein.

Il semble exister un lien entre le risque de cancer du sein et des valeurs de DMO élevées pour l'âge. D'un point de vue physiopathologique, cette

situation correspondrait à une imprégnation œstrogénique de l'organisme car le tissu osseux est œstrogéno-dépendant.

La densité mammaire apprécie la quantité de tissu mammaire radio-opaque ou dense (fibro-glandulaire) par rapport au tissu radio-transparent (graisseux). Ainsi, plus le sein est dense, plus important est le risque de cancer du sein, et moins bonne est la sensibilité de la mammographie.

Ainsi, en matière de prévention, en cas de densité mammaire élevée et en présence d'autres facteurs de risques, il peut être proposé aux femmes un dépistage annuel entre 50 et 60 ans au moins.

## ***6. LES DIFFERENTS TYPES DE CANCERS :***

La majorité des cancers du sein se développent au niveau des canaux galactophores (cancer canalaire) ou des lobules (cancer lobulaire) (fig.16)

Il existe différents types de cancer du sein. On peut diviser les cancers du sein en deux grandes catégories :

- \* Les cancers non-invasifs (in situ)
- \* Les cancers invasifs (infiltrant)

### ***6.1 Les cancers non invasifs (in situ) :***

Ils représentent 25% des cas [72].

#### **6.1.1 Carcinome canalaire in situ / intracanaire (CCIS) : (fig 17)**

C'est le type le plus fréquent de cancer du sein non-invasif chez la femme, huit cancers in situ sur dix sont des cancers canaux in situ [72].

C'est une forme de cancer très précoce.

Comme son nom l'indique, cette forme de cancer se développe à l'intérieur des canaux de lactation du sein [73].

Les cellules anormales ne se sont pas dispersées à l'extérieur des canaux de lactation. On diagnostique beaucoup plus fréquemment ce type de cancer depuis l'utilisation plus répandue de la mammographie.

Dans la majorité des cas, il est alors non-palpable.

Parfois, le cancer canalaire in-situ se situe dans une minime portion du sein, parfois il implique tout un segment.

Ce type de cancer ne se dissémine pas aux ganglions ou à d'autres organes. Il n'a pas le potentiel de faire des métastases il est avantageux de le diagnostiquer à ce stade, car ce cancer est alors guérissable dans plus de 98 % des cas [72].

Par conséquent, on peut être très optimiste et il est primordial d'effectuer un bon traitement. S'il n'est pas traité, le cancer « in situ » poursuit son développement et peut alors devenir un cancer « infiltrant » qui peut se propager à l'extérieur des canaux.

### **6.1.2 Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :**

Cette condition n'est pas considérée comme un cancer, mais plutôt comme un facteur de risque de cancer du sein.

D'ailleurs, on utilise maintenant le terme néoplasie lobulaire pour le décrire plutôt que « carcinome lobulaire in situ », car ce terme fait souvent croire à la patiente qu'elle a un cancer, ce qui n'est pas le cas. .

Ces cancers sont bien souvent découverts par hasard. Ils sont plus fréquents avant la ménopause et lorsqu'une telle anomalie apparaît dans un sein, il est fréquent qu'elle existe dans l'autre sein.

Le CLIS prend naissance dans les glandes qui sécrètent le lait (lobules), mais ne se propage pas à l'extérieur des parois des lobules et généralement pas aux autres parties du corps. Le CLIS donne rarement lieu à une masse ou à des changements pouvant être détectés à la mammographie [74].

### ***6.2 Le cancer invasif (infiltrant) :***

Ils représentent 75% des cas [72].

Cette catégorie de cancer est aussi appelée cancer infiltrant. Ce terme signifie que les cellules cancéreuses ont traversé la paroi du canal de lactation

Le cancer est souvent palpable et a la possibilité de se propager aux ganglions de l'aisselle.

Dans la plupart des cas, le cancer invasif est encore bien guérissable; cependant, si on néglige de le traiter il pourrait se propager dans diverses parties du corps (métastases).

Il existe plusieurs types de cancer du sein invasif, à savoir :

#### **6.2.1 Carcinome lobulaire infiltrant (CDI) : (fig 19) [72]**

Il s'agit d'un type de cancer du sein qui apparaît fréquemment comme un épaissement subtil dans la région au dessus et à l'extérieur du sein. Ce type de cancer du sein représente 5% à 10% des cas diagnostiqués [72,73].

Souvent positifs aux œstrogènes et la progestérone, ces tumeurs réagissent bien au traitement hormonal. Ces cancers ne provoquent pas d'inflammation et sont donc moins palpables et moins visibles à la mammographie. En partie pour ces raisons, lors de leur découverte, ces cancers auront déjà une taille supérieure aux cancers canaux.

### **6.2.2 Carcinome canalaire infiltrant (CCI) :**

#### **Ou Adénocarcinome canalaire infiltrant (CDI) : (fig 18) [72,73]**

Il s'agit du type de cancer du sein le plus fréquent. Ce type de cancer du sein représente 75% à 80%.

A mesure que les cellules cancéreuses envahissent le sein, elles créent une inflammation et un tissu fibreux, non cancéreux, se développe pour envelopper la tumeur. Ainsi le cancer lui-même est souvent plus petit que la taille de la boule palpée.

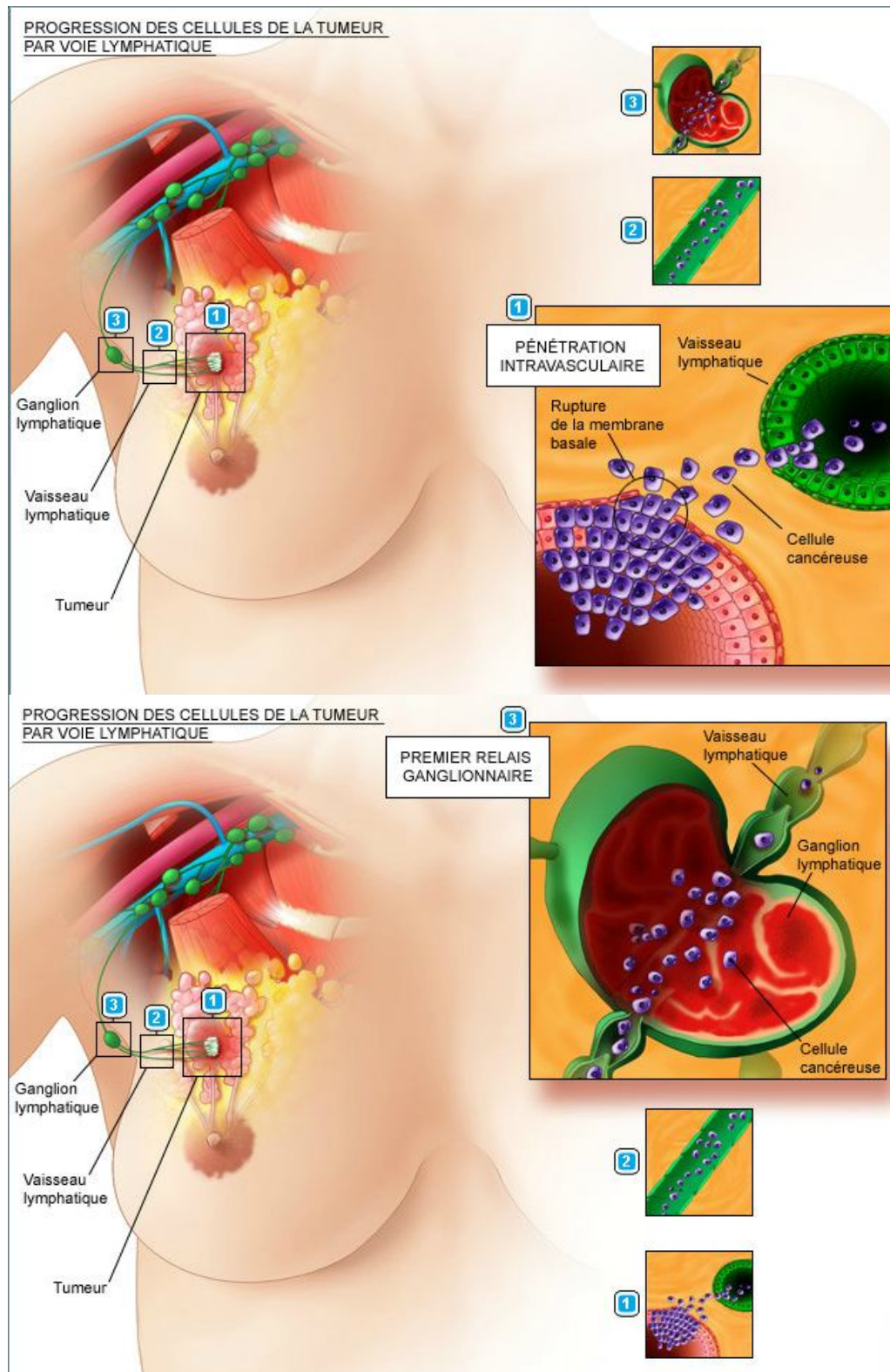


Fig 16 : Progression des cellules tumorales par voie lymphatique .

-Il existe également d'autres formes plus rares :

### **6.2.3 Carcinome mucineux (ou colloïde) :**

Il se développe plus souvent chez les femmes âgées de 60 à 70 ans, est caractérisé par la présence des cellules qui secrète du mucus.

Dans la plupart des cas, il a un pronostic favorable [73].

### **6.2.4 Carcinome tubulaire :**

Ce type de cancer du sein comprend de 2% de tout les cas diagnostiqués et se trouve généralement chez les femmes âgées de 50 ans et plus c'est un cancer ou les cellules de carcinomes tubulaires ont une structure tubulaire lorsqu'on les examine sous un microscope. Il a un excellent taux de survie : 95% survivront 10 ans [73].

### **6.2.5 Carcinome médulaire :**

Il représente environ 15% de tous les types de cancer du sein. Il s'agit surtout chez les femmes âgées de 40 et 50 ans, exhibant des cellules qui ressemblent à la moelle (matière grise) du cerveau [74].

### **6.2.6 Carcinome papillaire :**

### **6.2.7 Carcinome kystique :**

-Les principales différences entre ces types de cancer sont les cellules principales qui les composent.

-Une forme distincte de cancer du sein invasif est :

### **6.2.8 Cancer inflammatoire du sein (CIB) :**

Il est rare et très agressif. Le sein devient enflammée et rouge parce que les ganglions lymphatiques dans la peau de la poitrine sont bloquer. Le cancer inflammatoire du sein a tendance à se développer en couches, ou lamelles, et non sous forme de tumeur solide comme le font les types les plus communs de cancer du sein.

Ce type rare de cancer du sein infiltrant compte pour environ un à trois pour cent de tous les cancers du sein.

À ses débuts, le cancer du sein inflammatoire est souvent confondu avec une infection.

Les symptômes comprennent une rougeur, un gonflement des seins, une peau qui semble chaude au toucher, une texture de peau similaire à une peau d'orange, un changement dans l'apparence du mamelon et de la douleur au niveau du sein. Le sein peut devenir plus gros, plus dur, plus sensible et il peut y avoir de la démangeaison

Le cancer du sein inflammatoire peut être difficile à diagnostiquer parce que, selon de nombreuses personnes, ses symptômes ne s'apparentent pas à ceux typiquement observés dans les cas de cancer du sein.

Il n'y a généralement pas de masse ni de tumeur, par conséquent, le cancer du sein inflammatoire peut ne pas apparaître à la mammographie.

Ce cancer présente un risque plus élevé de se propager et peut être plus difficile à traiter que le carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant [74].

-Finalement, une autre forme particulière de cancer du sein se nomme :

### **6.2.9 Maladie de Paget :(fig 20)**

Il s'agit d'un cancer rare qui se caractérise par une petite plaie au mamelon qui ne guérit pas. Beaucoup de personnes ayant la maladie de Paget du mamelon ont également une autre forme de cancer du sein à un autre endroit dans le même sein. On peut détecter une masse dans le sein au cours d'un examen physique chez environ la moitié des patientes ayant un diagnostic de maladie de Paget. Dans certains cas, la maladie de Paget peut s'étendre à l'aréole ou à d'autres régions du sein.

Les symptômes incluent une démangeaison persistante, une desquamation du mamelon qui s'aggrave au fil du temps entraînant un écoulement et un encroûtement, et une douleur au niveau du mamelon. Le mamelon semble également s'aplanir sur le sein. La maladie de Paget du mamelon atteint souvent un seul mamelon [75].

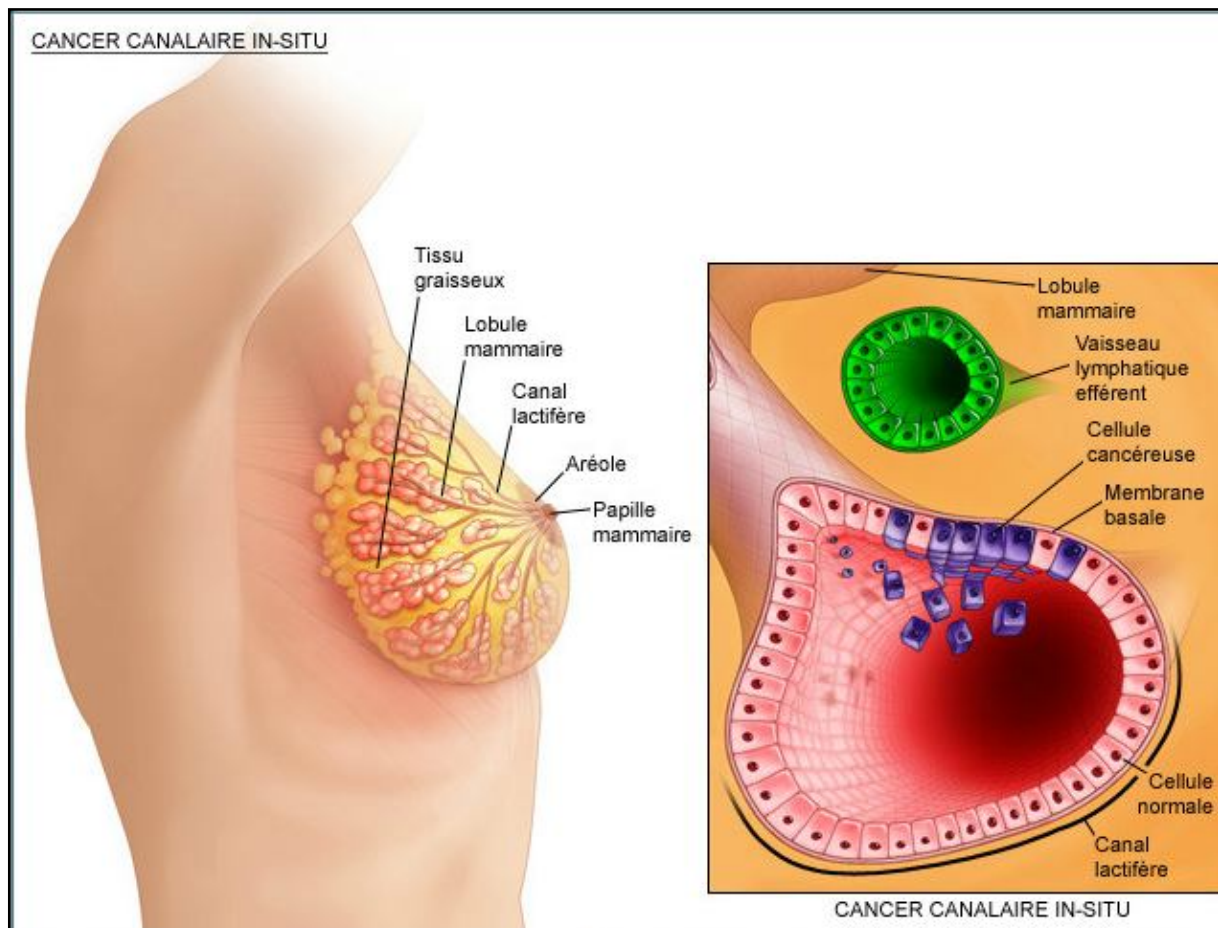


Fig 17 : Cancer Canalaire In Situ

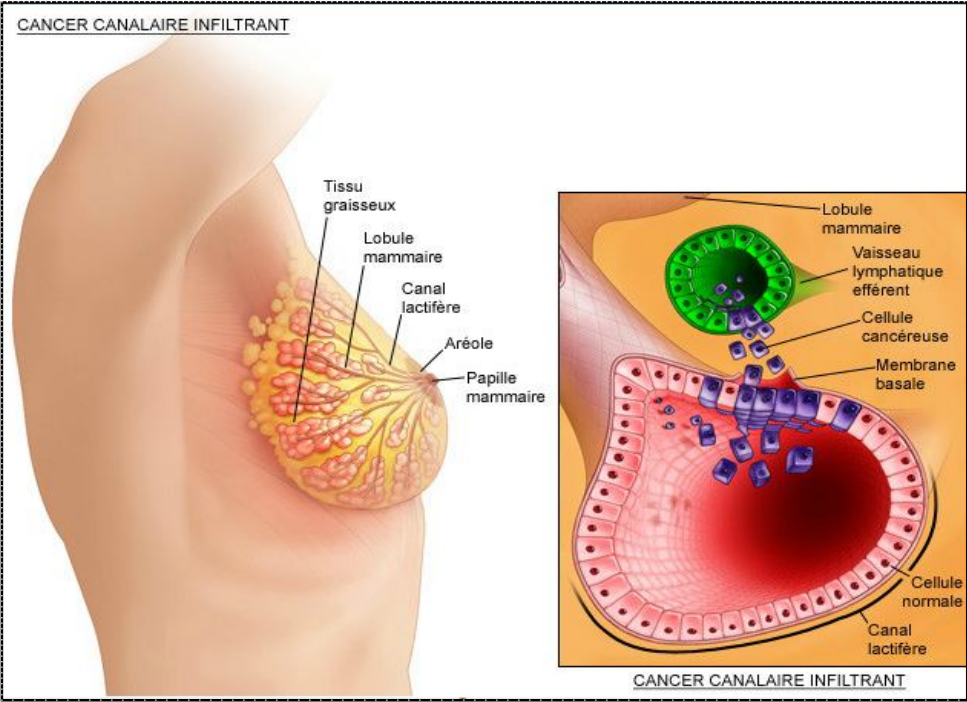


Fig 18 : Cancer canalaire Infiltrant.

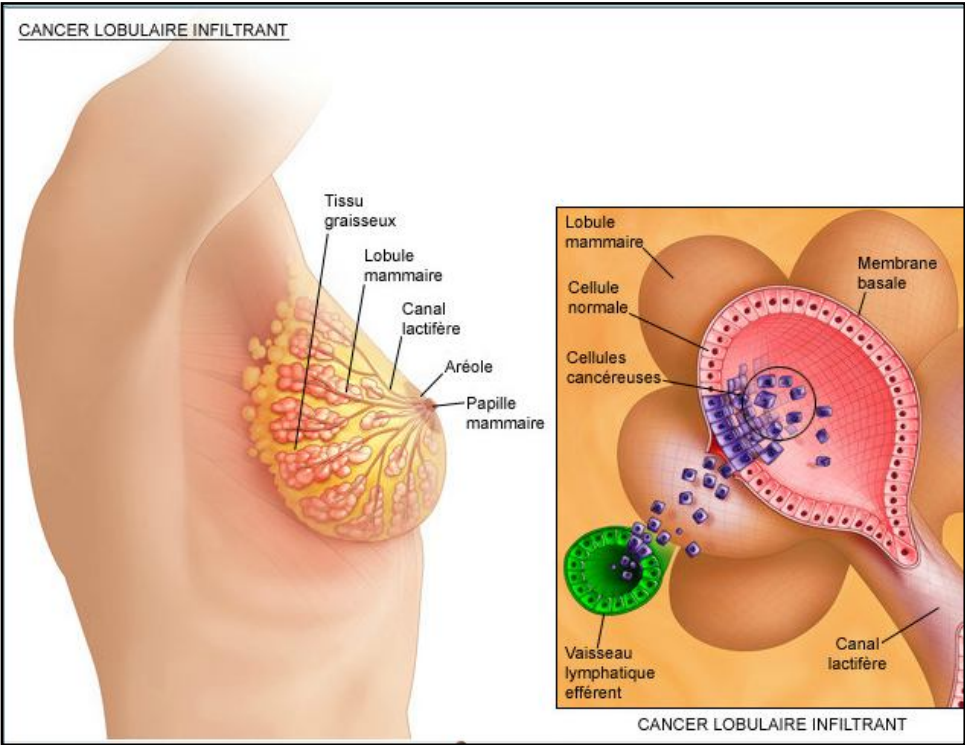


Fig 19 : Cancer lobulaire Infiltrant.

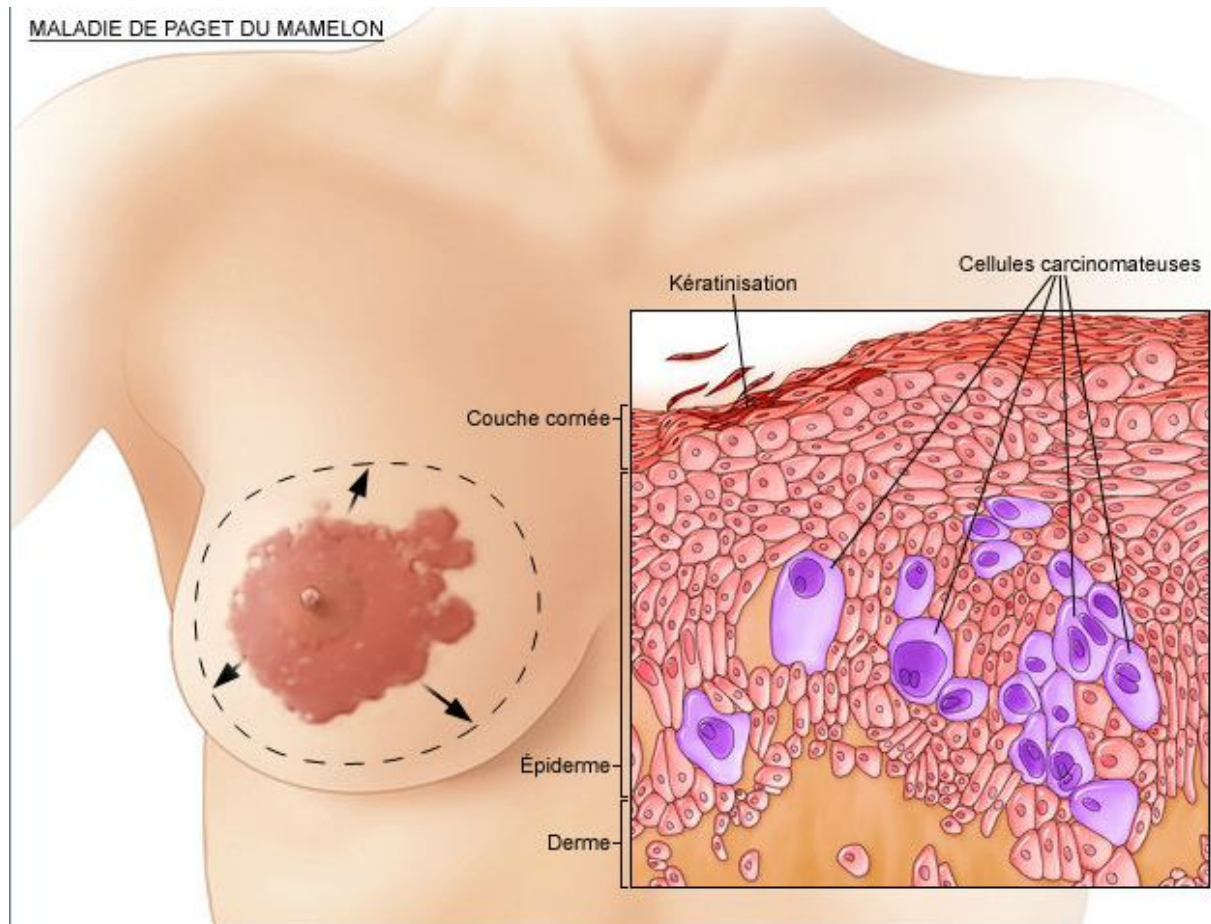


Fig 20 : Maladie de paget du mamelon.

## **7. LES CLASSIFICATIONS :**

Il existe différentes possibilités de classification des tumeurs : selon l'organe, selon le tissu dont elles sont issues (anatomopathologique), selon leur aspect macroscopique, et selon leur extension.

Dans ce dernier cas, qui nous intéresse ici, il est encore possible de distinguer l'extension microscopique (de la forme in situ jusqu'à la forme invasive), ou l'extension macroscopique, clinique dont nous parlerons ici.

Enfin, même après avoir défini ce type de critère, il n'y a pas une classification, mais des classifications, variables selon les organes, et parfois même peut-on trouver différentes classifications pour un même organe.

-Le système le plus connu est celui du : Pierre Denoix proposant :

### ***7.1 La classification TNM :***

Celle-ci pouvant répondre à ces exigences. Son travail a débuté en 1943, pour être finalement retenu comme base de classification par le comité de nomenclature et de statistiques de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) en 1953.

Le principe retenu par Denoix est de se fonder sur l'extension anatomique déterminée par la clinique et l'histopathologie. C'est donc initialement grâce à un examen clinique minutieux que l'on devait pouvoir, en fin de consultation, résumer l'importance de la maladie en utilisant ce code.

Ce n'est plus le cas pour de nombreuses pathologies où l'on peut s'aider d'examens endoscopiques, iconographiques, voire de renseignements

per-opératoires pour établir la classification TNM. En revanche, l'idée de coder l'extension locale, régionale, ou générale est toujours à la base du système :

T (tumor), N (nodes), M (metastasis).

D'une façon générale, on associe à ces 3 lettres des chiffres (dont la valeur augmente quand augmente la gravité) qui varie de 0 à 4 pour le T, de 0 à 3 pour le N, et sont soit 0 soit 1 pour le M.

La juxtaposition de ces 3 lettres chiffrées donne une description abrégée de l'extension de la tumeur maligne.

Cela conduit pour un organe donné à un grand nombre de possibilités TNM.

On effectue alors un regroupement en stades que l'on définit pour qu'ils soient homogènes en durée de survie.

Les cancers in situ sont toujours de stade O, les métastatiques de stade IV.

Annexe II :

CANCER DU SEIN	
Classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002)	
<b>Tumeur primitive (T)</b>	
<b>(cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomo pathologique)</b>	
<b>Tx</b>	Détermination de la tumeur primitive impossible
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive (non palpable)
<b>Tis</b>	Carcinome in situ : carcinome intracanaulaire, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
<i>Tis (DCIS)</i>	Carcinome canalaire in situ
<i>Tis (LCIS)</i>	Carcinome lobulaire in situ
<i>Tis (Paget)</i>	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable <b>Note</b> : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.
<b>T1</b>	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
<b>T2</b>	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

<b>T3</b>	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b) <b>Note</b> : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral
<b>T4a</b>	Extension à la paroi thoracique
<b>T4b</b>	Oedème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
<b>T4c</b>	A la fois 4a et 4b
<b>T4d</b>	Carcinome inflammatoire (2)

(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. Lorsqu'il s'agit de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que du plus grand pour la classification. La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas lors d'un carcinome invasif avec multiples foyers.

(2) Le **carcinome inflammatoire du sein** est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bord 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.

Adénopathies régionales (N)		
(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	
	N2a	Ganglions axillaires homolatéraux fixés
	N2b	Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques
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)	
	N3a	Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux
	N3b	Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects
	N3c	Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects
Adénopathies régionales (étude anatomopathologique pN)		
Cette classification intègre la technique du <b>ganglion sentinelle</b> et le problème des micrométastases.		
pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)	
pN0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées	
	pN0(i-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie
	pN0(i+)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement $\leq 0,2$ mm
	pN0(mol-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)

	pN0(mol-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)
	pN0(mol+)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
pN1Mi	Présence de micrométastases (> 0,2 mm, aucune > 2 mm)	
pN1	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique	
	pN1a	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires
	pN1b	Métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement
	pN1c	Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
pN2	Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires	
	pN2a	Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)
	pN2b	Métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire
pN3	Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi	
	pN3a	Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement > 2 mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire
	pN3b	Ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement d'au moins 1 ganglion axillaire ou d'au moins 3 ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
	pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

### Métastases (M)

Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Une nouvelle classification a été officiellement utilisée à partir du 1er janvier 2003 [76].

Les modifications principales portent sur la différenciation des micro-métastases et des cellules isolées dans les ganglions lymphatiques, l'utilisation de nouvelles approches dans la recherche des métastases ganglionnaires (gg sentinelle, immuno-histochimie [IHC] et RT-PCR), la classification de l'envahissement gg axillaire en fonction du nombre de gg envahis et une nouvelle classification des métastases gg sous claviculaires (niveau III axillaire), mammaires internes et sus-claviculaires.

### *7.2 Le classification FIGO :*

La classification (Fédération Internationale des Gynécologues et des Obstétriciens) reprend les mêmes items que la classification TNM. C'est une classification chirurgicale qui n'est applicable qu'une fois le geste chirurgical réalisé. Elle permet de classer les cancers du stade 0 au stade IV, selon l'évolution. (ANNEXE III) : [77]

### *7.3 Le classification PEV : La croissance évolutive clinique*

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).

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 d'une partie du sein.

La PEV 3 correspond à une inflammation de tout le sein (mastite carcinomateuse).

Les signes inflammatoires se définissent cliniquement : érythème cutané, œdème, augmentation de la chaleur locale, douleur. L'inflammation est généralement d'apparition et de progression rapides. Elle peut apparaître d'emblée ou sur une tumeur négligée.

ANNEXE III :

<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
<b>IIB</b>	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
<b>IIIB</b>	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<b>IIIC</b>	T4	N2	M0
	Tous	N3	M0
<b>IV</b>	Tous	Tous N	M1

### *8. LE DEPISTAGE :*

Le cancer du sein ne peut être prévenu. Il est donc important de mettre en place des méthodes de dépistage afin de diagnostiquer un cancer du sein encore infra-clinique.

Les stratégies de dépistage s'organisent autour du :

\* Dépistage individuel (instauré dans deux cas) :

- S'il y a un facteur de risque individuel ou familial ; il est réalisé :
  - une mammographie tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 50 ans.
- Si une prédisposition génétique a été mise en évidence, il est effectué :
  - à partir de 25 ans, un examen clinique tous les 6 mois et une échographie annuelle.
  - à partir de 30 ans, une mammographie et une IRM annuelles.

\* Dépistage de masse : consiste à proposer une mammographie tous les 2 ans aux femmes qui ont entre 50 et 74 ans. [78]

Ainsi, la mammographie est la seule technique dont l'efficacité est prouvée pour le dépistage ainsi que pour la réduction de mortalité et dont le rapport coût-efficacité est acceptable :

- la sensibilité de la mammographie dans les études randomisées est comprise entre 68 et 88 %, maximale dans les seins gras mais diminuant dans les seins denses et chez les femmes les plus jeunes [79].

En dépistage organisé elle est optimisée par la seconde lecture qui détecte 6 à 8 % de cancers supplémentaires [80] ;

- la spécificité de la mammographie est, dans les études randomisées, comprise entre 82 et 93 % [79], plus faible lorsque les seins sont denses ou hétérogènes [81] ;

Par ailleurs l'échographie a un rôle additionnel : en effet de multiples séries de la littérature ont rapporté un taux de dépistage des cancers infracliniques et inframammographiques visualisés de novo par l'échographie de 0,35 % proche de celui du dépistage mammographique [82,83].

Ce taux s'élève avec la densité et les facteurs de risque. Il atteint 0,5 % pour les patientes à risque familial dont la densité est de type 4 selon la classification de l'ACR dans la série de Kolb et al. [84] et à 1,3 % dans celle de Crystal et al. [85] quel que soit le degré de densité.

Pour les seins denses, l'association de l'échographie à la mammographie majore la détection des cancers infracliniques selon des taux compris entre 15 et 37 % [84, 86, 87].

Ainsi la sensibilité du dépistage est majorée de 27 % avec l'adjonction de l'échographie au détriment d'une perte en spécificité de 6,12 %.

Enfin en l'état actuel des connaissances, la pratique de l'IRM n'est pas justifiée pour le dépistage en dehors d'une population à risque sélectionnée qui reste à définir [88].

## *9. LES SYMPTOMES DU CANCER DU SEIN*

En dehors du dépistage systématique et dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par :

Un nodule que l'on peut découvrir à partir de 1 cm de diamètre environ, nodule plus ou moins profond, dur, généralement sensible [89,90].

Plus rarement :

- une Fossette ou une ride creusant la surface du sein,
- un Aspect de "peau d'orange",
- une Déformation du mamelon le rétractant vers l'intérieur,
- un Aspect eczémateux du mamelon, qui devient rouge, croûteux ou érodé,
- un Ecoulement du mamelon, surtout s'il est sanglant ou noirâtre pendant la grossesse ou l'allaitement.
- une ADP axillaire.
- rarement un « Sein inflammatoire.

Les symptômes sont d'apparition et de progression rapides.

La constatation d'un de ces signes impose une consultation médicale sans retard. Le médecin jugera des examens complémentaires nécessaires.

## **10. LE DIAGNOSTIC :**

### **10.1 Généralités :**

L'idée répandue que le cancer du sein découvert au cours de la grossesse serait particulièrement défavorable et évoluerait plus rapidement est discutable et discutée.

**10.1.1 Un diagnostic difficile :** à établir en raison des changements physiologiques (hypertrophie, œdème, l'hypervascularisation qui se produisent au niveau des seins pendant la grossesse et la lactation (l'engorgement).

Ces modifications altèrent la pertinence de l'examen clinique, et sont souvent génératrices d'erreurs d'interprétation dans les examens paracliniques.(Les seins gravidiques sont souvent denses avec apparition de zones nodulaires.)

### **10.1.2 Un retard diagnostic fréquent :**

Ainsi de cette difficulté découle un retard diagnostique accentué par l'absence de l'évocation du diagnostic de cancer chez des femmes jeunes, qui plus est, enceintes.

De plus, toute anomalie palpée a souvent tendance à être attribuée aux modifications de la grossesse.

Dans des séries anciennes, un délai allant jusqu'à sept mois entre le début des symptômes et le diagnostic est parfois observé, alors qu'en l'absence de grossesse le diagnostic de cancer est posé un mois après la perception d'un nodule [91,92].

L'estimation de ce retard est évaluée à 5 mois pour Dargent [93], 2 mois pour Espié [94].

Une étude réalisée par Peters [95] montre que la durée moyenne entre les premiers symptômes et le début du traitement est de 9 mois hors grossesse et atteint 15 mois pendant la grossesse.

Hoover [96] relève un délai de 5 à 15 mois entre les premiers symptômes et le diagnostic.

Dans l'explication de ce retard, on peut aussi ajouter la crainte de réaliser des examens complémentaires à potentiel irradiant pendant la grossesse.

### **10.1.3 Une tumeur souvent plus évoluée :**

C'est pour ces raisons en grande partie que les tumeurs du sein diagnostiquées pendant la grossesse le sont à un stade plus avancé de la maladie par rapport à une population non enceinte.

Il a été calculé que le risque de métastases ganglionnaires augmenterait de 0,028 % par jour de retard dans le diagnostic [97].

Dans l'étude de Haagensen [98], 45 % des tumeurs sont diagnostiquées à un stade inopérable : tumeur fixée à la paroi thoracique, infiltration/ulcération de la peau ou adénopathies massives et fixées, ou métastases à distance.

Dans l'étude de Clark [99] réalisée on retrouve 19 % de stade 1 et 2 pendant la grossesse et 14 % pendant l'allaitement. Les formes bilatérales représentent 4,6 % des cas.

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 [100]. La taille de la tumeur au moment du diagnostic est en moyenne de 3,5 cm au cours de la grossesse contre 2 cm à distance d'une grossesse [101]. Le meilleur moment pour un examen mammaire est le premier trimestre.

Un examen mammaire de référence est conseillé au cours de la première consultation prénatale [102]. Dans 90 %.

Cependant avec l'évolution des systèmes de soins, la proportion de formes étendues a tendance à régresser du fait d'un diagnostic un peu moins tardif.

### *10.2 L'interrogatoire*

Est le premier temps, il vise à rechercher une étiologie au symptôme présenté, mené avec patience et précision il doit être orienté sur la recherche de facteurs de survenu du cancer du sein, analysés avec une plus grande vigilance. L'interrogatoire précisera :

- L'âge,
- Les Atcd médicaux,
- Les Atcds chirurgicaux en insistant sur les Atcds de chirurgie mammaire (type et histologie),
- Prise médicamenteuse (pilule, hormones ou autre),

- Atcds familiaux de tumeurs du sein surtout maligne, mais aussi tumeur de l'ovaire, endomètre et colique...
- Traumatisme mammaire,
- Les Atcds gynéco-obstétricaux
- La gestité et la parité
- L'âge de la ménarche (premières règles)
- L'âge de la 1<sup>ère</sup> grossesse menée à terme
- Allaitement au sein : coté et durée
- Caractère du cycle menstruel
- Date des dernières règles
- Contraception : type et durée
- Les signes fonctionnels et leurs caractéristiques
- L'anamnèse est précisée en s'attachant à faire rapporter la date et le mode de découverte de la tumeur, ainsi que ses modifications depuis le premier signe clinique. Ces données permettent d'apprécier l'évolutivité de la lésion.[103]
- Enfin l'interrogatoire recherche systématiquement l'apparition récente ou le caractère chronique de douleurs pouvant évoquer des métastases osseuses synchrones.

### *10.3 L'examen clinique*

#### **10.3.1 Conditions d'examen**

L'examen se fera de préférence au début du cycle (seins détendues) pour les femmes jeunes.

Lorsqu'il s'agit d'une femme enceinte, cet examen doit être fait dès la 1<sup>ère</sup> consultation et refait au 6<sup>ème</sup> mois, car le volume des seins s'accroît, le diamètre de l'aréole s'agrandit et sa pigmentation s'intensifie. Des vergetures peuvent apparaître, les seins sont fermes et la palpation devient plus difficile en fin de grossesse et pendant l'allaitement.

Chez la femme ménopausée, dès la première consultation.

Cet examen doit être fait sur une femme dévêtue jusqu'à la ceinture. Il doit être méthodique, symétrique et bilatéral avec un bon éclairage.

#### **10.3.2 L'inspection**

L'inspection est menée sous un bon éclairage, à jour frisant. La patiente est examinée torse nu, d'abord assise, puis en décubitus dorsal.

La position couchée permet d'explorer les sillons sous-mammaires mal vus quand la patiente est assise ou debout, surtout si les seins sont hypertrophiques ou ptosés.

L'examen est dans un premier temps statique, puis dynamique, en faisant mobiliser les bras, pour révéler des anomalies discrètes des contours du sein :

- L'élévation du bras au-dessus de la tête ;
- L'élévation ou la pression du sein par la main de l'examineur ;
- La position mains sur les hanches .

L'inspection évalue :

- le galbe, le volume, la symétrie des seins et une éventuelle ptose, importants à prendre en compte lors du temps chirurgical.
- Elle permet l'étude soigneuse des téguments et de la plaque aréolomamelonnaire.
- Dès l'inspection, on recherche une anomalie suspecte de cancer [104] :
- une voussure, un méplat cutané ;
- une ride ou une attraction cutanée spontanée ou provoquée à l'élévation du bras ;
- un envahissement cutané pouvant aller jusqu'à une ulcération localisée ou étendue dans la forme squirrheuse évoluée de la femme âgée ;
- une modification du mamelon avec une rétraction ou un aspect framboisé, kératosique évocateur de maladie de paget ;
- un œdème localisé ou étendu à tout le sein avec un aspect de peau d'orange, associé ou non à une rougeur locale ou diffuse ,évocateur de poussée évolutive ; des nodules dermo-épidermiques de perméation.

### **10.3.3 La palpation**

La palpation est toujours douce, bilatérale et comparative pour préciser le diagnostic et pour rechercher une multifocalité, une localisation controlatérale et une diffusion régionale.

La palpation est menée en poursuivant le diagnostic, les mains de l'examineur préalablement réchauffées.

La palpation des seins

L'examen est pratiqué les mains à plat pour étaler le sein sur le grill costal, quadrant par quadrant, avec la pulpe des doigts en –pianotant- sur le sein.

La palpation permet tout d'abord d'apprécier la consistance, l'homogénéité et la sensibilité de la glande mammaire.

Elle est effectuée les bras de la patiente le long du corps pour l'examen des quadrants internes, les bras surélevés pour les quadrants externes, les mains derrière la nuque pour les quadrants inférieurs et le sillon sous-mammaire.

La manœuvre de Tillaux consiste en une adduction contrariée du bras pour étudier la mobilité de la tumeur sur le grand pectoral contracté.

Comme lors de l'inspection, la patiente est d'abord assise puis allongé sur la table d'examen.

La palpation est éventuellement guidée par les données d'une mammographie préalable permettant d'effectuer une -palpation orientée-.

Cet examen dynamique recherche un ou plusieurs nodules et permet d'en préciser :

- la localisation,
- la taille mesurée en millimètres dans deux axes orthogonaux,
- la consistance,

- la sensibilité,
- la régularité,
- les rapports avec le reste de la glande et des plans adjacents cutané et musculaire.

Les caractères dur, irrégulier, mal individualisable et fixé au plan superficiel, avec l'existence d'une fossette cutané en regard, ou au plan musculaire lors de la contraction du muscle pectoral sont évocateurs de malignité.

La pression douce péri-aréolaire recherche un écoulement suspect par son caractère sanglant et unigalactophorique, la topographie du pore concerné et le quadrant correspondant sont soigneusement notés.

#### La palpation des aires ganglionnaires

Cet examen est toujours bilatéral et comparatif, mené avec la main droite pour explorer les territoires ganglionnaires gauches et la main gauche pour le coté droit.

Les creux sus- et sous- claviculaires sont palpés, de même que les sillons delto pectoraux et les zones par-et pré-sternales.

L'examen des creux axillaires est plus facile quand la patiente est assise. La main à la taille ou posée sur l'épaule de l'examineur, pour relâcher le muscle grand pectoral.

La palpation s'effectue, doigts en crochet, du sommet du creux axillaire au bas de l'aisselle.

Elle permet de différencier des ganglions mous, mobiles, infra cliniques, souvent bilatéraux d'aspect banal, d'adénopathies fortement suspectes, dures, asymétriques, au moins centimétriques, fixés entre elles et au plan musculaire.

#### **10.3.4 L'examen général**

L'examen général est systématique, afin de ne pas méconnaître une comorbidité ou une atteinte métastatique synchrone.

Il évalue l'état général de la patiente. Il comporte la palpation hépatique, l'auscultation pulmonaire, et un examen osseux guidé par l'interrogatoire à la recherche de douleurs osseuses provoquées.

Un examen gynécologique est systématiquement réalisé si la patiente n'a pas de suivi régulier.

L'examen clinique isolé, avant toute exploration para-clinique, est d'autant plus fiable que l'évolution locorégionale est importante. La sensibilité de l'examen clinique est globalement de l'ordre de 65 à 70 %. En revanche, elle n'excède pas 35% en cas de petit cancer de moins de 10 mm.

De même, la palpation des territoires ganglionnaires est difficile et peu fiable, avec un taux de faux négatifs de 35% quand aucun ganglion n'est palpé dans l'aisselle [105].

Par ailleurs, l'examen clinique est un examen peu reproductible, avec une variabilité d'un médecin à l'autre mais aussi d'un moment à l'autre pour un même examinateur.

Les divergences, lors d'examens successifs, portent plus sur l'aspect quantitatif (taille de la tumeur, nombre et taille des ganglions) que sur l'aspect qualitatif de l'évaluation.

Malgré son caractère subjectif, l'examen clinique reste fondamental pour le choix thérapeutique et en particulier l'évaluation des critères d'opérabilité et de traitement chirurgical conservateur.

#### *10.4 Examens complémentaires*

##### **10.4.1 Échographie**

Le diagnostic par imagerie repose sur l'échographie mammaire de première intention.

Peut être réalisée à tous termes de la grossesse sans risque pour la mère ou le fœtus.

Si le diagnostic est positif, une mammographie bilatérale dans une seule incidence à la recherche de microcalcifications doit être discutée.

L'échographie est réalisée afin d'approfondir ou de confirmer le diagnostic posé lors de la mammographie, parfois difficile à interpréter selon la densité mammaire. Lorsque la densité est élevée, l'échographie est un examen plus sensible. Sa sensibilité (proche de 100%) est plus élevée que celle de la mammographie [113,114].

L'échographie mammaire permet essentiellement l'exploration d'une anomalie localisée (fig 21) d'un sein vue en mammographie Cet examen est très performant pour explorer une anomalie palpatoire, permettant de distinguer des remaniements physiologiques d'une masse. Elle permet

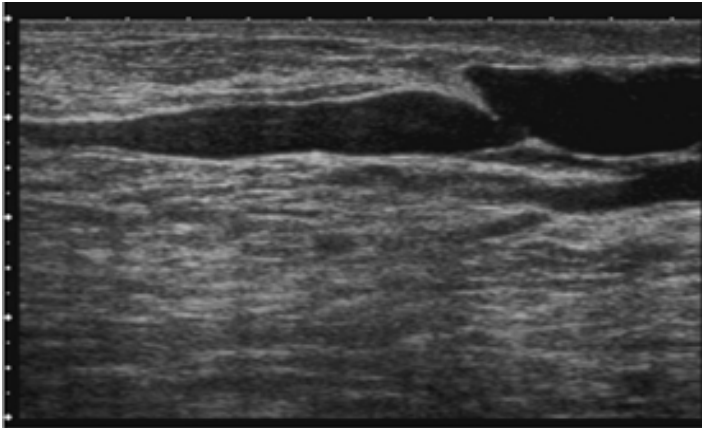
d'étudier l'aspect de la glande mammaire, de constater la nature des masses palpées ou détectées lors de la mammographie (masse solide ou masse liquide), de rechercher des lésions additionnelles intramammaires homo- ou controlatérales et de rechercher d'éventuels ganglions qui ont un aspect pathologique.

Elle peut également servir à guider une ponction. Pendant la grossesse, c'est l'examen de première intention.

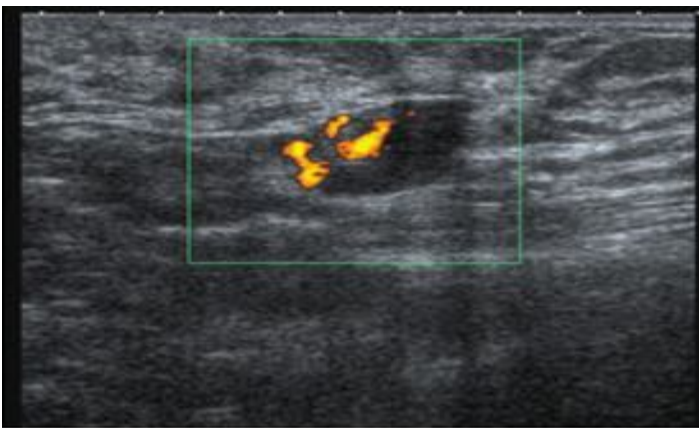
En effet, bien que l'échographie mammaire permette de voir la nature des masses, elle ne permet pas toujours de déterminer avec certitude s'il s'agit d'un cancer ou non. Il faut donc souvent réaliser des examens supplémentaires.

Néanmoins, la mammographie bilatérale doit également être systématiquement réalisée si une lésion maligne est suspectée.

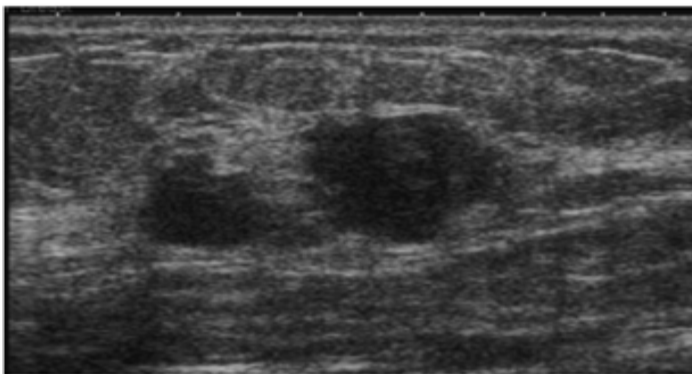
Elle permettra de détecter des microcalcifications des signes subtils de distorsion ou d'asymétrie non repérés en échographie. Elle participe également au bilan d'extension en évaluant le sein controlatéral.



1 : échographie : ectasie glactophorique



2 : échographie : adénofibrome hyper vascularisé au cours de la grossesse.



3 : échographie : cancer du sein bifocale chez une patiente enceinte

Fig 21 : Différents aspects échographiques pathologiques.

### 10.4.2 Mammographie

Comme nous l'avons vu précédemment, la mammographie est l'examen réalisé lors du dépistage de masse. Elle étudie la glande mammaire et permet de dépister à un stade précoce un cancer du sein.

Elle recherche des anomalies telles que des opacités ou des microcalcifications.

Les résultats issus de la mammographie permettent de caractériser les tumeurs et de poser des hypothèses diagnostiques selon le degré de suspicion de l'American College of Radiology (classification ACR [106] ).

Pendant la grossesse, la mammographie est réalisée si des images suspectes sont retrouvées à l'examen échographique.

Afin de réduire au maximum l'irradiation du fœtus durant cet examen, la radiographie est bilatérale à une seule incidence avec une protection abdominale.

Les images mammographiques [107] sont schématiquement des images de microcalcifications, de surdensité, des images nodulaires ou de distorsion architecturale.(fig.22)

Ces anomalies sont classées et codifiées en BI-RADS de l'ACR. La prise en charge de ces anomalies est ensuite proposée en fonction des recommandations de la classification BI-RADS de l'ACR et de L'ANAES. (fig.23).

La densité des glandes mammaires chez les femmes enceintes diminue la sensibilité de la mammographie[ 108,109 ].

La mammographie (si possible numérique) ne semble ni moins sensible ni moins spécifique pendant la lactation [110,111].

La mammographie doit être réalisée avec protection abdominale. Elle n'est donc pas contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent mais, contrairement à la patiente non enceinte, pas réalisée en première intention

L'institut de protection et de sûreté nucléaire rappelle quelques principes sur l'utilisation des techniques irradiantes (radiologie conventionnelle et scanner) [112] :

- si un examen diagnostique radiologique est nécessaire sur le plan médical, le risque encouru par la mère du fait de sa non-réalisation peut être plus important que le risque de préjudice potentiel pour le fœtus ;

- les doses d'irradiation résultant des procédures diagnostiques ne présentent pas de risque important de mort fœtale, de malformation ou d'altération du développement mental ;

- si le fœtus se trouve dans un faisceau direct, l'estimation de la dose fœtale doit être calculée et la procédure doit être adaptée afin de réduire cette dose.

La dose potentiellement tératogène d'irradiation est de 100 à 200 mGy.

À titre d'exemple, la dose de 100 mGy n'est pas atteinte avec 3 tomodensitométries ou 20 radiographies conventionnelles de l'abdomen ou du pelvis.

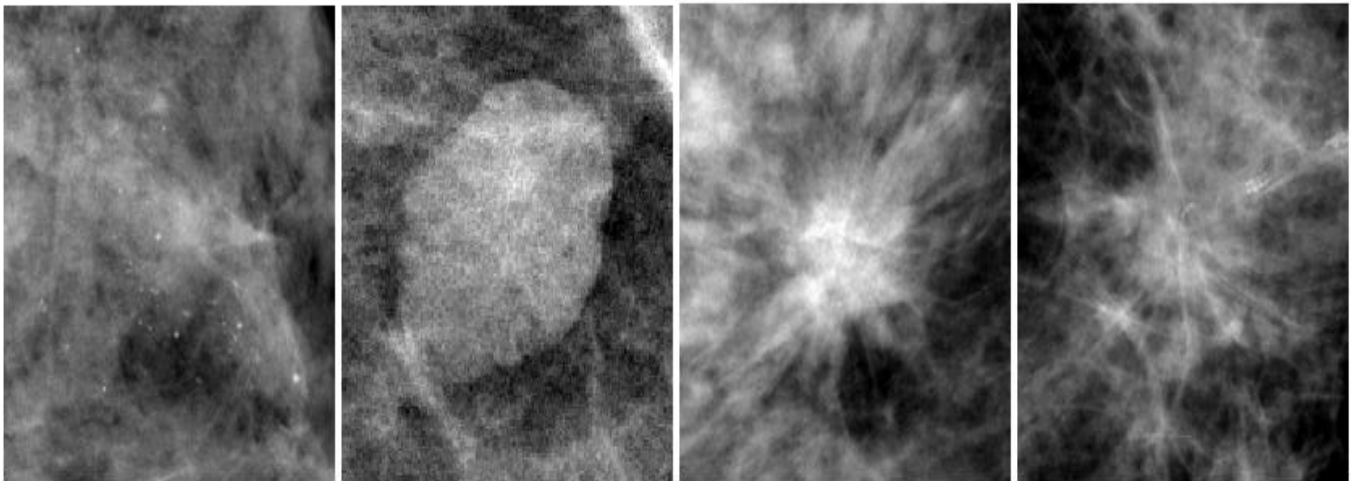
Cependant, certaines périodes de la grossesse sont plus sensibles aux irradiations : entre la 8<sup>e</sup> Et 25<sup>e</sup> semaine de grossesse, il semble que le système

nerveux central fœtal soit plus sensible au rayonnement avec diminution du quotient intellectuel, voire arriération mentale (si  $> 1\ 000$  mGy).

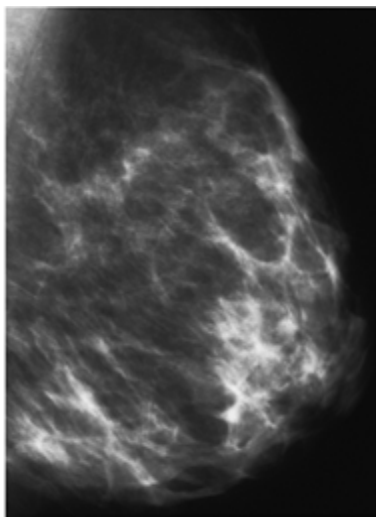
Le risque relatif de développer un cancer chez l'enfant après une radiographie prénatale est estimé à 1,4, mais est cependant plus faible compte-tenu de l'incidence naturelle de cancer chez l'enfant (environ 0,3 à 0,4 %).

Les procédures de médecine nucléaire à visée diagnostique utilisent des radionucléides à vie courte (comme le Technetium 99 m) ne traversant pas la barrière placentaire, la dose fœtale délivrée est donc faible car provenant de la radioactivité des tissus maternels.

1. LE SEIN, LA MAMMOGRAPHIE, ET LA DÉTECTION AUTOMATIQUE DE CANCERS



(a) Foyer de microcalcifications (b) Lésion ovale à contour microlobulé (c) Lésion spiculée (d) Distorsion architecturale



Incidence mammographique oblique bilatérale chez une femme enceinte : distorsion architecturale et micro calcifications vermiculaires suspectes des QSG correspondant à un cancer

Fig 22 : Images mammographiques pathologiques.

### Classification BI-RADS selon l'ACR

**Catégorie 0 :** Nécessité d'une imagerie complémentaire : Clichés en agrandissement, compression, autre incidence, échographie, comparaison avec les clichés antérieurs.

**Catégorie 1 :** Aucune anomalie, mammographie normale : Surveillance de routine

**Catégorie 2 :** Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.

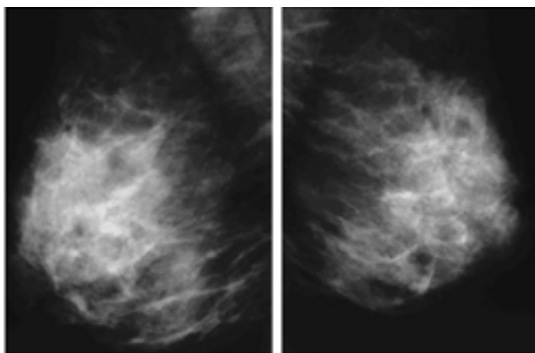
**Catégorie 3 :** Forte probabilité de bénignité mais surveillance à court terme. (Risque de malignité < 2 %)

**Catégorie 4 :** il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui nécessite une vérification histologique ( $2 > \text{VPP} < 95 \%$ ) : une biopsie est recommandée.

**Catégorie 5 :** Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer. Forte probabilité de malignité (> 95 %)

**Catégorie 6 :** Malignité confirmée par un prélèvement avant toute confirmation chirurgicale ou prise en charge thérapeutique.

Catégorie 4 : 3 sous-groupes de risque croissant (4 A, 4 B, 4 C).

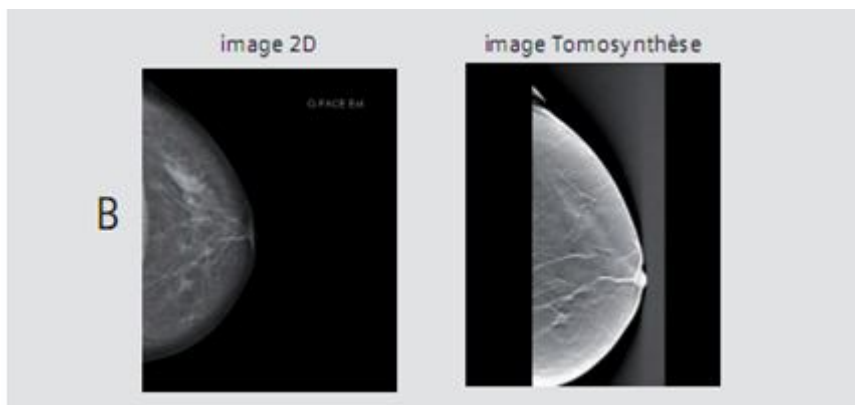


Incidence mammographique oblique du sein gauche durant la grossesse : BI-RADS 2

Fig 23 Classification BIRADS selon L'ACR



A : image douteuse sur l'imagerie 2D, la tomosynthèse révèle une cytotéatonécrose .



B : la tomosynthèse révèle une zone suspecte peu visible en 2D .

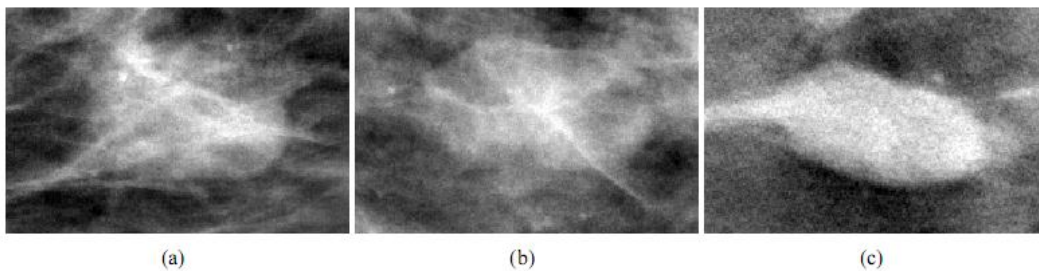


FIG. 1.7 – Exemple de réduction de la superposition de structures rendant une lésion plus visible en tomosynthèse. Dans les vues de mammographie standard CC (a), et MLO (b), le contour de la lésion n'est pas bien défini. Dans la coupe du volume reconstruit où la lésion apparaît le plus clairement (c), le contour de la lésion devient beaucoup plus facile à décrire.

Fig 24 La tomosynthèse mammaire numérique

### **10.4.3 L'IRM**

L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire n'est pas recommandée chez la femme enceinte car les effets tératogènes et toxiques du champ magnétique et de l'agent de contraste sont incertains, bien qu'aucune étude clinique ne les ait prouvés. Habituellement, la mammographie et l'échographie sont suffisantes au diagnostic et au bilan d'extension locorégional.

Dans certaines situations cliniques difficiles, si cet examen peut conditionner une modification de la prise en charge et que le ratio risque/bénéfice plaide en faveur de la réalisation de l'IRM mammaire, cet examen peut être pratiqué [115] en cas de suspicion de multifocalité sur l'imagerie conventionnelle, avant de choisir entre une chimiothérapie néoadjuvante et une chirurgie.

Sa réalisation ne pose aucun problème en postpartum

L'IRM avec injection de gadolinium est envisageable selon les recommandations de la société européenne de radiologie urogénitale. L'injection de gadolinium n'est associée à aucune complication référencée au cours de la grossesse [116].

### **10.4.4 La biopsie**

La biopsie mammaire consiste à effectuer le prélèvement d'une lésion détectée à la palpation, à la mammographie ou à l'échographie, en vue d'une analyse anatomopathologique.

La microbiopsie a une sensibilité et une spécificité de plus de 90 %.

La biopsie se fait en ambulatoire sur une lésion palpable soit sous contrôle mammographique ou échographique (fig.25)., ce qui peut permettre d'en augmenter la sensibilité, est l'examen standard dans l'évaluation diagnostique d'une masse mammaire chez une femme enceinte ou allaitante.

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

Les risques de saignement, de surinfection, voire de fistule lactée au cours des procédures interventionnelles, sont plus importants dans cette situation clinique. L'allaitement doit être interrompu les jours précédant le geste afin de minimiser la congestion glandulaire.

Le cytopathologiste, qui doit être expérimenté, sera averti de l'état gestationnel de la patiente, car cela interfère dans son interprétation.

La lecture d'examen cytologique peut être rendue difficile et le risque de faux positif est plus élevé pendant la grossesse.

Une fois le diagnostic posé, il s'agit d'élaborer un schéma de prise en charge qui dépend du type et du stade du cancer, du résultat du bilan d'extension, de l'analyse des facteurs histo-pronostiques et de l'âge gestationnel.

La microbiopsie est réalisée généralement à l'aide d'une aiguille de 14 gauge. Il s'agit d'un examen histologique ou plus exactement micro-

histologique, rendant parfois difficile le diagnostic de certaines anomalies architecturales.

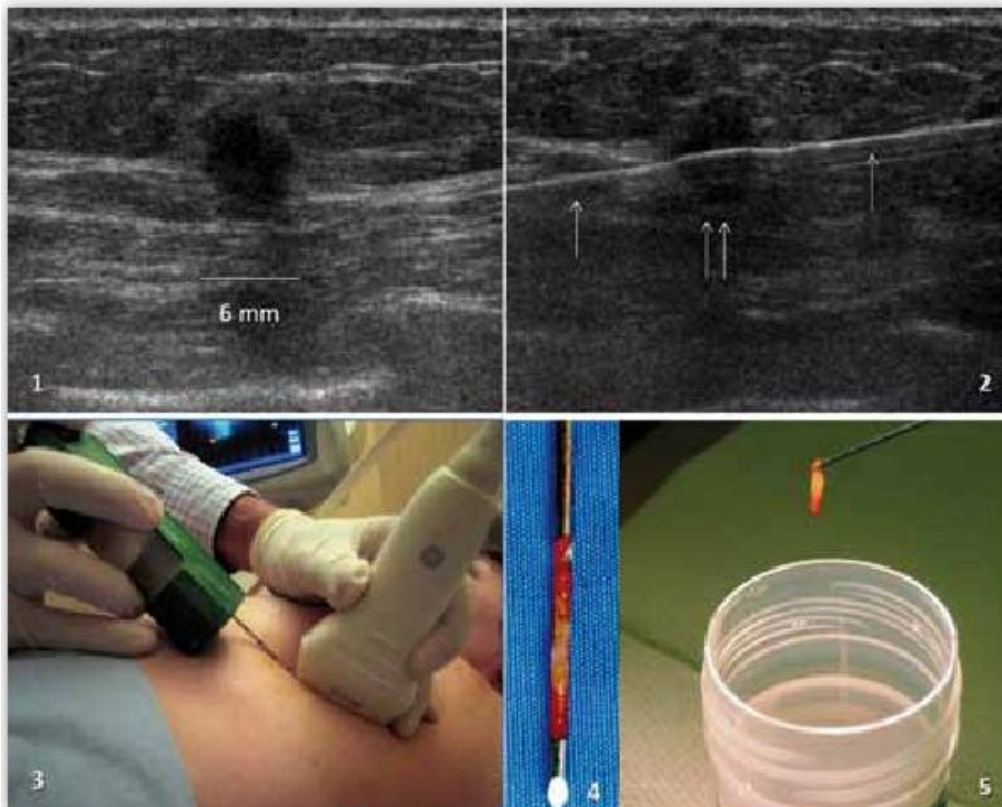
Cet examen simple, de faible coût, comportant peu de complications est largement utilisé pour confirmer un diagnostic avant une chimiothérapie néo-adjuvante, il est également utile en cas de lésions multiples de manière à disposer d'un diagnostic pré-opératoire de lésion multifocale.

Sa valeur stratégique est également importante pour confirmer le caractère invasif sur lésion infra-clinique, En revanche, sa valeur prédictive négative évaluée de façon prospective ne permettant pas de récuser un diagnostic, en particulier en présence d'une lésion suspecte.

Les indications de prélèvements doivent porter sur les kystes complexes, les masses solides, les calcifications de nature indéterminée et la persistance de signes inflammatoires. Elles sont superposables à celles de la femme non enceinte.

La biopsie permet de réaliser un diagnostic de certitude.

En effet, l'histologie donne le type anatomopathologique, l'agressivité de la tumeur selon le grade histopronostique (GHP de Scarff, Bloom et Richardson), le dosage de récepteurs hormonaux (RH), la surexpression ou non de l'oncoprotéine HER2. Le GHP comporte l'analyse de trois critères cotés chacun de 1 à 3 : le degré de différenciation, l'index mitotique et le pléomorphisme de noyaux. L'addition de ces trois chiffres permet de délimiter trois grades : le GHP I de pronostic favorable, le GHP II de pronostic intermédiaire et le GHP III de mauvais pronostic.



FIGUREA: [1] Nodule échographique de 6 mm de diamètre avec des contours irréguliers, un grand axe vertical (ACR4). [2] Après le tir, visualisation de l'aiguille qui a traversé la lésion et le tissu environnant. [3, 4, 5] 2 à 4 prélèvements sont réalisés sous contrôle échographique et fixés dans du formol pour étude histologique: Carcinome Canalaire Invasif SBR3 RE + RP + HER2-.

Fig.25 : Biopsie échoguidée d'un nodule.

#### **10.4.5 La cytoponction**

Elle peut être réalisée soit directement sur une tumeur palpable soit sous contrôle échographique ou stéréotaxique sur une lésion infra-clinique.

Son avantage essentiel est donc sa simplicité et son faible coût.

Elle présente une bonne valeur prédictive positive mais une moins bonne valeur prédictive négative, surtout elle peut ne pas être significative : il ne faut jamais assimiler un résultat non significatif (absence de cellules suspectes dans un prélèvement acellulaire), à un résultat négatif (absence de cellules suspectes dans un prélèvement cellulaire).

Nous l'utilisons très volontiers pour confirmer le caractère bénin d'un nodule (le résultat est d'autant plus interprétable qu'il est significatif et concordant avec le diagnostic de l'imagerie), pour évacuer un kyste ou pour confirmer une malignité afin de décider d'une stratégie opératoire et éventuellement de mettre en œuvre la technique du ganglion sentinelle.

A l'inverse et en règle générale nous ne considérons pas ce résultat comme suffisant pour initier un traitement.

Les complications de cette technique sont très réduites et il n'existe quasiment aucune contre-indication. Cette technique est également particulièrement utile pour étudier des ganglions suspects.

### *10.5 Diagnostic différentiel*

De nombreuses pathologies mammaires bénignes (adénofibrome, lipome, papillome, kyste ... ) peuvent survenir pendant la grossesse, ainsi que des phénomènes inflammatoires tels qu'une mastite sur galactocèle.

Les 2/3 des lésions de la femme enceinte sont identiques à celles de la femme du même âge non enceinte (adénofibrome, kystes), tandis qu'un tiers des lésions sont spécifiques (adénome lactant, galactocèle, mastite).

Le diagnostic différentiel n'est pas toujours évident à établir et certains cas cliniques ultérieurement décrits donneront l'exemple de cette difficulté, parfois lourde de conséquences.

L'adénome lactant est une lésion apparaissant au troisième trimestre et persistant pendant la lactation. Il s'agirait d'un îlot du sein hyper-réactif aux stimuli hormonaux et qui s'autonomiserait.

Cliniquement, c'est une masse mobile de 2 à 8 cm de diamètre.

En échographie, il a le plus souvent un aspect bénin, avec renforcement postérieur tenant compte de sa richesse cellulaire. L'existence d'une structure centrale tubulaire (correspondant à un canal dilaté) est évocatrice, mais l'aspect peut être plus ambigu: contours irréguliers, contenu hétérogène, cône d'ombre postérieur, et importante vascularisation en doppler avec des pédicules perforants.

L'adénome involue le plus souvent en post-partum et à l'arrêt de la lactation.

La galactocèle : elle survient pendant la lactation et correspond à une dilatation canal aire de contenu laiteux.

Cliniquement, la masse est mobile, et régulière. Ses caractéristiques sont à connaître, notamment sa possible hétérogénéité en raison de son contenu mixte composé de lait et de graisse.

L'infarctus mammaire, que l'on peut rencontrer en fin de grossesse ou en cours d'allaitement, se présente comme une tumeur indolore, mal délimitée, dont seule la biopsie exérèse peut en faire le diagnostic.

La grossesse peut également induire des modifications importantes sur des tumeurs bénignes préexistantes telles qu'une croissance rapide ou des modifications internes: adénofibrome dont les lobules deviennent lactant, par exemple.

La tumeur phyllode a une croissance particulièrement rapide pendant la grossesse, bien que son hormonodépendance ne soit pas prouvée.

Tous les aspects cliniques peuvent se voir, de la petite tumeur de type kystique à la volumineuse tumeur prenant tout le sein. Son pronostic dépend de son grade histologique: il est bon dans le grade I, et mauvais dans le grade III qui peut évoluer vers le sarcome. Quelque soit son grade, cette lésion nécessite une exérèse complète.

Ces transformations peuvent prendre un aspect inflammatoire. Le diagnostic différentiel des pathologies inflammatoires bénignes se pose avec le cancer du sein inflammatoire qui représente.

6 à 20 % environ des cancers du sein chez la femme enceinte (d'où l'intérêt de la biopsie).

La mastite gravidique se traduit par un sein rouge, tendu, rarement oedématié, dans un contexte de malaise général et fébricule. Son étiologie reste obscure; le traitement antinflammatoire est efficace.

On peut observer également des abcès dont le diagnostic est difficile au stade pré-suppuratif(mais qui associent douleur, fièvre et hyperleucocytose) (117)

### *10.6 Conclusion : stratégie diagnostique*

Devant une masse mammaire découverte pendant la grossesse, l'exploration s'impose, mais il n'y a pas de recommandations sur la stratégie diagnostique.

De façon consensuelle, l'échographie systématique est préconisée en première intention.

- Quand la masse paraît de type bénin, la conduite à tenir dans la littérature est celle d'un geste interventionnel, même si la lésion est homogène.

Dans certaines publications, la cytologie est préconisée au minimum, suffisant pour certains si le diagnostic d'adénofibrome est établi, suivie éventuellement d'une microbiopsie.

Pour d'autres, la microbiopsie est préférable d'emblée, que la masse soit homogène ou hétérogène.

- Quand la masse est suspecte, l'intérêt principal de la mammographie est de rechercher des microcalcifications ; la microbiopsie s'impose.

- Devant un sein inflammatoire, la difficulté est de ne pas confondre pathologie bénigne et maligne, les deux diagnostics étant rares. Un traitement antibiotique d'épreuve ne doit pas retarder le diagnostic final: les deux examens à réaliser sont échographie et microbiopsie.

Tous les phénomènes se conjuguent pour compliquer l'établissement d'un diagnostic de certitude, montrant par là même qu'il ne faut pas conclure trop vite avant d'avoir analysé le faisceau complet des examens et ne pas hésiter, au moindre doute, à pratiquer une microbiopsie voire une chirurgie d'exérèse si la tumeur est suspecte.

### *10.7. bilan d'extension*

Dans la mesure du possible, la recherche des métastases (osseuses, hépatiques, pulmonaires et cérébrales) sera repoussée au post-partum, ou initiée (biologiquement et par échographie) pendant la grossesse puis complétée (autres examens irradiants) après l'accouchement.

L'IRM mammaire peut faire partie du bilan d'extension locorégionale. Elle permet d'apprécier la taille de la tumeur, de rechercher une multifocalité, une atteinte du sein controlatéral.

Elle est recommandée par la Haute Autorité de Santé pour les femmes de moins de 40 ans. (118).

### *10.7.1 Cas de l'extension ganglionnaire*

L'envahissement ganglionnaire est estimé au départ par la palpation des aires ganglionnaires. L'échographie est de plus en plus pertinente pour déceler et caractériser ces ganglions.

L'histologie du curage axillaire reste la base de cette détermination. On sait que l'appréciation clinique de l'état des ganglions est très sujette à caution, et qu'elle se trouve très souvent prise en défaut, du moins pour les variétés N0 et N1.

Quand la palpation de l'aisselle est négative, l'anatomo-pathologiste retrouve une fois sur deux des ganglions quand il examine la pièce de mastectomie élargie. La proportion est à peu près identique dans le cas où le clinicien découvre une adénopathie non suspecte.

D'un autre côté, l'examen histologique est deux fois sur dix négatif quand le clinicien a parlé d'adénopathies suspectes.

Enfin, il semble que l'hypertrophie des ganglions satellites, quand elle n'est pas le fait d'un envahissement métastatique, ait une signification plutôt favorable.

D'où l'importance des données opératoires(119).

### *10.7.2 Sur le plan de la biologie*

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

Cependant, il faut savoir que CA15-3 et ACE peuvent être physiologiquement élevés pendant la grossesse. Il ne faudra donc pas leur accorder leur valeur habituelle.

### *10.7.3 Sur le plan osseux*

L'incidence des métastases osseuses est rare dans les stades I et II où elle est respectivement de 3 et 7 %. C'est la raison pour laquelle la scintigraphie osseuse doit être réservée aux patientes présentant un stade III, notamment lorsqu'il y a une élévation importante des marqueurs tumoraux au niveau sanguin.

Elle sera autant que possible différée après l'accouchement car elle présente un risque radique non négligeable pour l'embryon ou le fœtus.

Dans les cas où elle s'avère indispensable dans de brefs délais, on utilise la technique de Baker (120) avec hyperhydratation de la patiente au moment de la scintigraphie au Technétium 99 (radionucléide à une demi-vie courte) afin d'accélérer l'élimination de l'isotope utilisé pour l'exploration du squelette.

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

### *10.7.4 Sur le plan pulmonaire*

L'exploration pulmonaire peut faire appel à la radiographie thoracique avec une protection abdominale, et éventuellement l'IRM sans injection de gadolinium.

### *10.7.5 Sur le plan hépatique*

Le foie sera exploré avantageusement par l'échographie.

Par contre on évitera les scanners abdomino-pelviens.

### *10.7.6 Remarque*

Chez la femme enceinte Le bilan sera limité à une radiographie du thorax et à une échographie abdomino-pelvienne.

La scintigraphie osseuse, contre-indiquée durant la gestation du fait de son effet tératogène, est réalisée dans le post-partum.

La radiographie du thorax est réalisée en mettant une protection abdominale.

Quant à l'échographie abdominale, elle est effectuée en toute innocuité pour le fœtus. Selon l'âge gestationnel, l'échographie est plus ou moins aisée.

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

## *10.8 .les facteurs histo-pronostiques :*

Ils permettent d'élaborer un pronostic sur l'efficacité de tel ou tel traitement.

Ainsi, ils orientent le choix thérapeutique du médecin.

Les trois facteurs les plus importants sont l'âge, la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire.

### *10.8.1 L'âge de la patiente lors du diagnostic*

C'est le facteur pronostique le plus important. Lorsqu'il est inférieur à 40 ans et surtout à 35 ans, le taux de rechute locale augmente.

De même, le taux de métastases augmente avec le jeune âge (inférieur à 35 ans).

### *10.8.2 La taille tumorale*

Elle est corrélée à la survie.

#### Relation entre la taille de la tumeur et la survie à 10 ans

(d'après Haagensen) (121)

Taille de la tumeur (cm)	Survie à 10 ans (en%)
< 2 cm	75
2 à 3 cm	67
4 à 5 cm	46
> 6 cm	41

Le traitement de première intention dépend de la taille tumorale.

Les cas répertoriés par l'Institut G Roussy(123) montrent qu'une femme sur 2 présente une tumeur de plus de 5 cm (T3) ou une tumeur étendue à la paroi thoracique ou à la peau (T4).

Dans l'étude de Giacalone(124), les tumeurs de moins de 5 cm représentent seulement 58 % des cas contre 85 % hors grossesse. Cette

étude montre par ailleurs une surévaluation fréquente de la taille de la lésion: la taille clinique moyenne est de 47 mm pour une taille histologique retrouvée à 30,9 mm.

### 10.8.3 *L'envahissement ganglionnaire*

Pour en juger, il faut prélever des ganglions à analyser.

Il existe deux techniques de prélèvement de ganglions :

- Le curage axillaire, pour lequel il faut au moins dix ganglions.
- L'ablation d'un ganglion sentinelle repéré auparavant.

Cependant, il est difficile d'être certain de prélever le bon ganglion. Généralement, plusieurs ganglions sont extraits.

A taille égale de la tumeur, le pronostic est d'autant plus défavorable que le nombre de ganglions envahis est plus important.

Les différentes séries retrouvent en moyenne une proportion de plus de 2/3 d'envahissement ganglionnaire versus 55 % environ en dehors de la grossesse.

ETUDES	ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE
Applewhite(125)	50%
Petreck(126)	61%
Saoudka(127)	70%

Ribeiro(128)	89%
Holleb(129)	72%
King(130)	62%

- proportion de l'atteinte ganglionnaire selon les différentes études

Espié (131) conclut que l'importance particulière de l'envahissement ganglionnaire est due au retard diagnostique de ces tumeurs et que finalement les cancers du sein pendant la grossesse ont la même proportion d'envahissement ganglionnaire que les tumeurs diagnostiquées au même stade en dehors de la grossesse.

#### *10.8.4 Le grade SBR*

Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancers infiltrants sauf sur le carcinome médullaire.

Selon la cotation de 1 à 3 des critères spécifiques, le score obtenu permet d'attribuer un grade SBR qui comprend 3 niveaux : grade 1, grade 2, grade 3.

Les critères du grade SBR et leur cotation (122)

- Architecture :
  1. la tumeur ne comprend que des tubes → 1
  2. partiellement tubulaires → 2
  3. la tumeur ne comprend aucun tube → 3
- Atypies cytonucléaires :
  1. noyaux réguliers monomorphes → 1

2. atypies modérées → 2

3. noyaux pléomorphes avec atypies marquées → 3

- Nombre de mitoses : le nombre de mitoses est recherché sur 20 champs au fort grossissement en périphérie de la tumeur. Le nombre de mitoses le plus important par grand champ est retenu.

- si le nombre est de 1 ou 0 : le critère est coté en 1

- si le nombre est de 2 : le critère est coté en 2

- si le nombre est de 3 ou plus : le critère est coté en 3

Le score des trois grades :

Grade I : 3,4,5

Grade II : 6,7

Grade III : 8,9

#### *10.8.5 Les embolés vasculaires*

Ils peuvent être retrouvés dans les vaisseaux lymphatiques, les veines ou les artérioles situés au voisinage de la tumeur. Ils signent un risque accru de rechutes locales et de métastases.

La prédominance des embolés vasculolymphatiques est une caractéristique des cancers des femmes jeunes.

Mais, elle n'est pas accentuée pour les cancers du sein qui sont associés à une grossesse.

#### *10.8.6 Les récepteurs hormonaux*

Les glandes mammaires possèdent plusieurs récepteurs hormonaux dont les plus nombreux sont ceux aux œstrogènes et à la progestérone.

Quand une cellule de la glande mammaire devient cancéreuse, elle peut garder des récepteurs fonctionnels aux œstrogènes et/ou à la progestérone.

Les oestrogènes stimulent la croissance des cellules cancéreuses, alors on dit que les récepteurs hormonaux sont positifs.

On peut détecter la présence des récepteurs par une étude immunohistochimique. L'examen est considéré positif s'il met en évidence au minimum 10% des cellules marquées par les anticorps monoclonaux d'un récepteur.

Les récepteurs hormonaux sont essentiellement des facteurs prédictifs mais aussi pronostiques. Ils sont dits prédictifs car si la patiente est récepteur positif, elle peut bénéficier d'un traitement hormonal.

En même temps, ils sont dits pronostiques car leur présence est associée à un meilleur pronostic.

La première étude publiée par Knight permettant de le montrer . elle porte sur la valeur pronostique des récepteurs d'œstrogènes.

Elle a mis en évidence qu'il y avait une fréquence de récurrences nettement plus importante et plus précoce pour les patientes qui étaient récepteurs oestrogéniques négatifs que pour celles récepteurs positifs.

(121)

#### *10.8.7 Le récepteur *Cerb-2**

Le gène HER2 tire son nom de son homologie avec le récepteur de l'EGF (human epidermal growth factor receptor 2).

Les gènes c-erbB et HER étant homologues, HER2neu est aussi appelé c-erbB2. Il code pour un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase, la p 185HER2/neu (135). Ce récepteur permet la transmission de signaux de croissance de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule.

Il intervient dans la régulation de la croissance, de la division et de la différenciation cellulaire.

Certains auteurs ont constaté une surexpression de la protéine p185 dans les cellules épithéliales fœtales, au cours du développement normal.

Cette surexpression de la p185HER2/neu est également retrouvée dans 20 à 25 % des cancers du sein.

En cas de cancer, il est retrouvé une surexpression de la protéine Her-2 qui correspond à l'amplification du gène Her-2.

Le taux de positivité est plus élevé dans les carcinomes canauxiers que dans les carcinomes lobulaires.

Dans les carcinomes in situ, les taux sont supérieurs, de même que dans le comédo-carcinomes et les cancers du sein inflammatoires.

Cette surexpression est associée à d'autres paramètres cliniques et histologiques de gravité: il existe en particulier une corrélation avec la négativité des récepteurs hormonaux, un grade cytologique ou histologique élevé, l'aneuploïdie et un index de prolifération élevé. Plusieurs publications ont également retrouvé une augmentation de la positivité chez les sujets plus Jeunes.

En revanche, elle ne semble liée ni à la taille de la tumeur, ni à l'atteinte ganglionnaire.

On peut donc se demander si la proportion d'une telle expression se retrouve plus fréquemment dans le cas des cancers du sein associés à la grossesse.

Pour certains auteurs, l'activation du HER2 représente un facteur pronostic péjoratif indépendant.

Dans l'étude de 7 cas de Meden(136), associant cancer du sein et grossesse, 5 tumeurs sur 7 exprimaient fortement HER2. L'auteur retrouve un pronostic plus péjoratif chez ces patientes, mais la différence n'est pas très significative, et l'étude est basée sur peu de cas.

Il apparaît également une corrélation entre le statut HER2 et la réponse à certaines thérapeutiques (chimiothérapie et hormonothérapie).

Actuellement, la détermination de la positivité du statut HER2 est surtout effectuée afin de cibler, le cas échéant, le traitement par Herceptin chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

#### *10.8.8 PEV*

Elle est difficile à interpréter.

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

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

#### *10.8.9 Formes inflammatoires*

Elles ne sont pas plus fréquentes pendant la grossesse pour la majorité des auteurs (Hoover,Ribeiro, King ..) soit 1 à 5 % des cas.

En revanche, l'étude de Bonnier a montré une fréquence significativement plus élevée de cancers inflammatoires : 20 % versus 9%. De même, Dargent en recense 30 %, Tretli (132 ) 14,3 %, et Saoudka 25 %.

#### *10.8.10 Déterminisme biologique*

Compte tenu du jeune âge inhabituel des patientes atteintes de cancer du sein, on peut se poser la question d'une prédisposition génétique; en effet, on sait que le risque d'avoir un cancer du sein est multiplié par 10 à 15 si la mère et une sœur ont eu un cancer; il est multiplié par 40 si l'une d'elle avait moins de 40 ans au diagnostic.

Ainsi le jeune âge de survenue d'une tumeur du sein est un des critères parfois suffisant pour évoquer une prédisposition génétique, qui concerne 10 à 15 % des cas.

Plusieurs gènes de prédisposition ont été identifiés: BCRA 1 (20 à 40 % des cas) dans le syndrome sein-ovaire, BCRA 2 dans les associations de cancers chez la femme et chez l'homme, et le gène de la protéine p53 dans le syndrome de Li et Fraumeni à transmission autosomique dominante.

Chez les femmes jeunes, la question d'une prédisposition génétique se pose avec d'autant plus d'acuité qu'elle peut exister en dehors de tout contexte familial: Mignot(133) rapporte une série de 80 femmes atteintes de cancer du sein avant 35 ans, au sein de laquelle des mutations germinales de BCRA 1 ont été identifiées chez 6 patientes dont 2 au moins n'avaient pas d'antécédent familial de cancer du sein.

Ces données ont été confirmées dans une série de 69 patientes atteintes avant 40 ans dont 12 portaient une mutation de BCRA 1 sans antécédent familial.

Les femmes jeunes atteintes de cancer du sein sont donc souvent des membres fondateurs, en étant les premières de la famille à porter une mutation germinale d'un gène de prédisposition, en particulier BCRA1.

Le très jeune âge est donc un critère suffisant pour adresser la patiente en consultation d'oncogénétique qui jugera de l'opportunité d'un diagnostic moléculaire.

Chez ces femmes porteuses des mutations des gènes BCRA 1 et BCRA2, on a démontré un rôle crucial des oestrogènes dans la cancérogenèse (in vitro les oestrogènes activent l'expression des gènes mutants) ; c'est pourquoi les femmes porteuses de la mutation voient le risque de cancer du sein majoré pendant la grossesse, où les taux d'oestrogènes sont multipliés par 10, imposant une visite de bilan après chaque grossesse(134).

## ***11. traitement***

### ***11.1 Généralités***

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

Ces traitements doivent tenir compte de deux impératifs:

- le traitement du cancer chez une jeune femme, qui est enceinte, sans retard préjudiciable,
- le respect du bon développement de la grossesse et de l'enfant.

### ***11.2 Les traitements locorégionaux***

#### **11.2.1 La chirurgie**

La chirurgie est possible à tous les stades de la maladie et quelque soit l'âge de la grossesse.

La grossesse ne modifie pas les indications du type de chirurgie

L'acte chirurgical sera fonction de la taille de la lésion, de l'existence ou non de plusieurs foyers.

Il existe deux types de chirurgie :

- La chirurgie conservatrice qui consiste à retirer la tumeur en préservant le plus possible la glande mammaire et l'esthétique du sein. Ce choix de tumorectomie (fig.26) est dépendant de la taille de la tumeur et de celle du sein.
- La chirurgie non conservatrice (mastectomie) (fig 27) consiste à enlever toute la glande mammaire ainsi que le revêtement cutané.

Elle est pratiquée dans le cas d'une tumeur volumineuse ou de tumeurs multiples.

Dans toutes les situations, il faut pratiquer un prélèvement pour évaluer l'envahissement ganglionnaire. Pour effectuer cet examen, il existe deux techniques :

Soit le curage axillaire, soit le ganglion sentinelle.

Si le prélèvement d'un ganglion sentinelle a été choisi pour le bilan d'extension et que son analyse retrouve des cellules cancéreuses, il sera alors réalisé lors de l'intervention chirurgicale un curage axillaire.

Pendant la grossesse, la chirurgie n'est pas contre-indiquée. Mais, elle peut être plus délicate du fait d'une augmentation de la vascularisation des seins, elle est un peu plus hémorragique et les complications infectieuses post-chirurgicales sont un peu plus fréquentes en raison de la présence de lait.

Le repérage du ganglion sentinelle (fig.28) n'est pas recommandé du fait des techniques utilisées. L'indication de cette procédure peut être occasionnellement posée. Elle est discutée au cas par cas. (137)

Pour Giacalone (138), la pratique systématique de la mastectomie, qui permettrait d'éviter une irradiation adjuvante mammaire, ne se justifie pas.

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

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

Son objectif est d'améliorer la qualité de vie des femmes. Le moment de la reconstruction peut être immédiat ou retardé. La tendance est en train d'évoluer du différé vers l'immédiat et la qualité des nouveaux implants anatomiques va permettre de mieux préciser la place des prothèses et des lambeaux autologues (fig.29).

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

Certaines équipes préféreront l'anesthésie locale plutôt que générale à mesure que l'on se rapproche du terme.

De plus, les médicaments anesthésiques sont parfaitement compatibles avec la grossesse.

Ainsi le traitement chirurgical peut être entrepris dès le diagnostic du cancer.

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

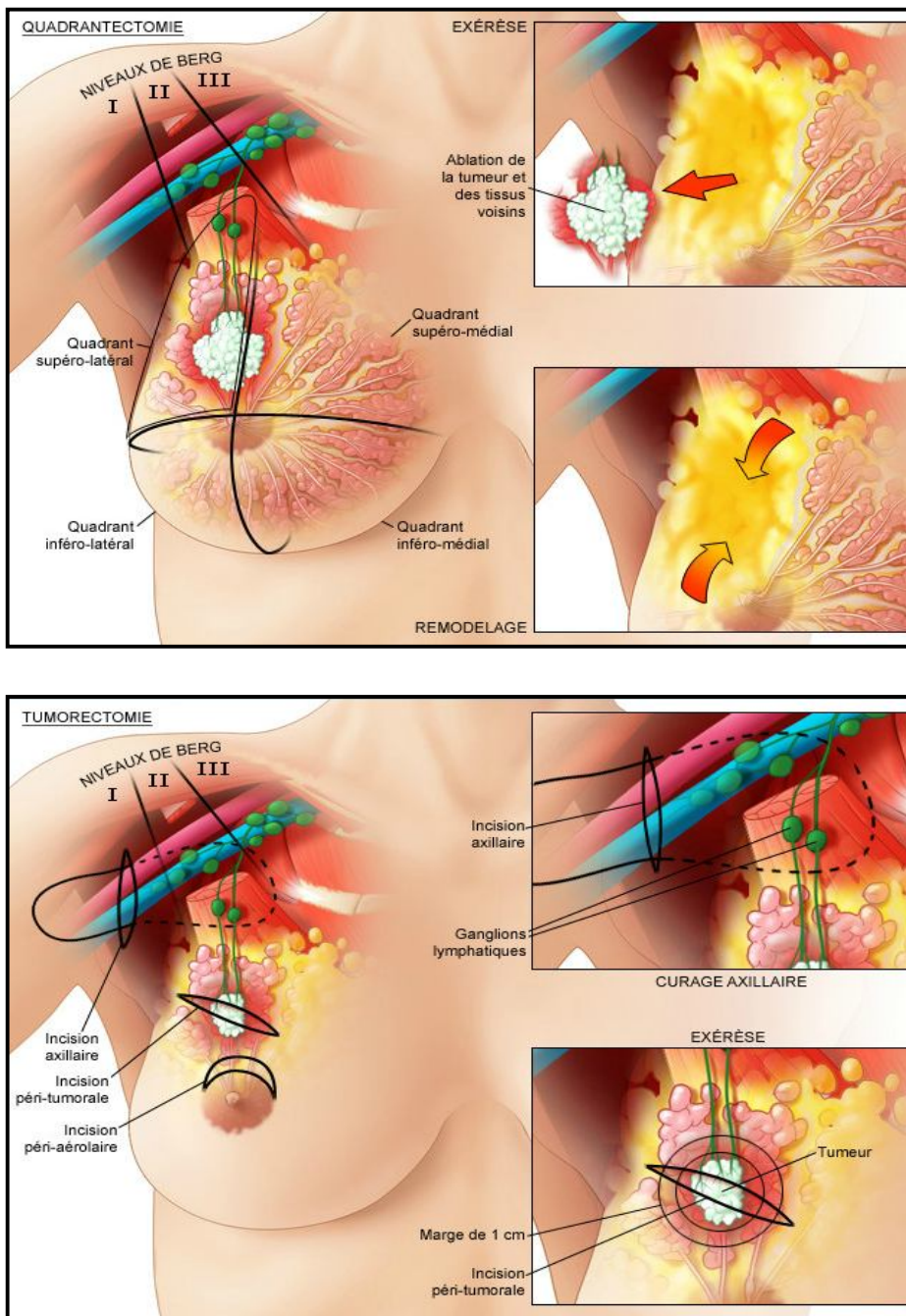
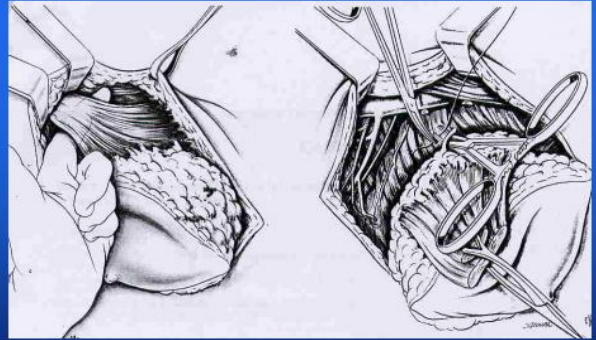


Fig. 26 : Tumorectomie et quadrantectomie.

## Mastectomie totale de Halsted

• *Halsted Ann Surg 1894;20,497*



## Mastectomie radicale modifiée Patey

• *Patey Br J Cancer 1948,2:7-13*

## Patey modifiée par Madden

• *Madden Ann Surg 1972,175(5):624-634*

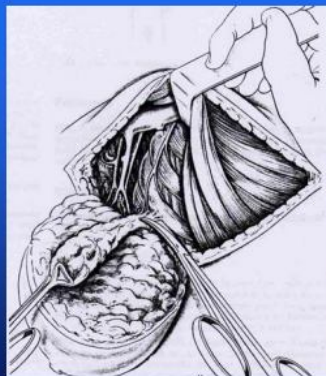


Fig. 27 : Différentes techniques de Mastectomie.

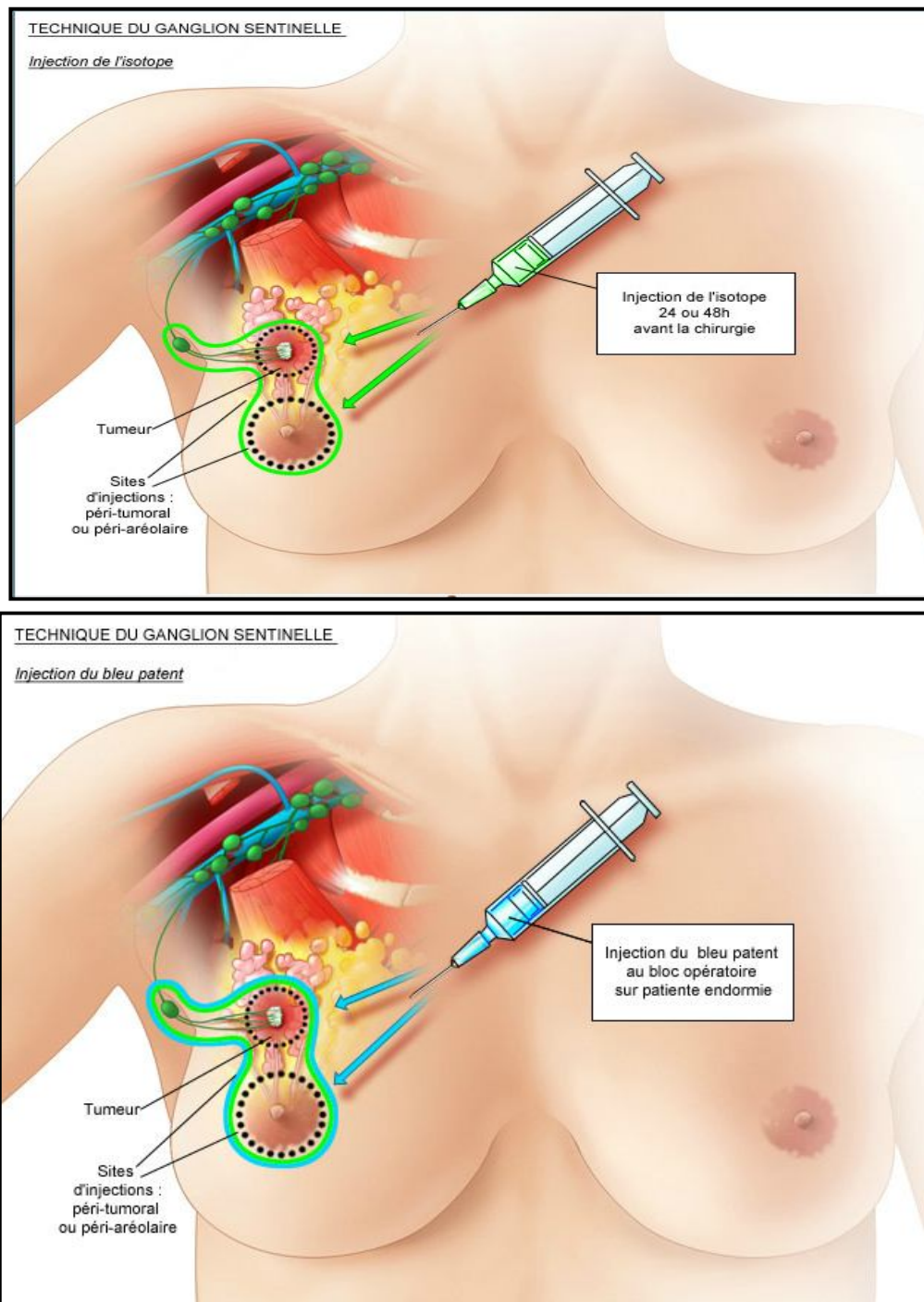


Fig. 28: Technique du ganglion sentinelle.

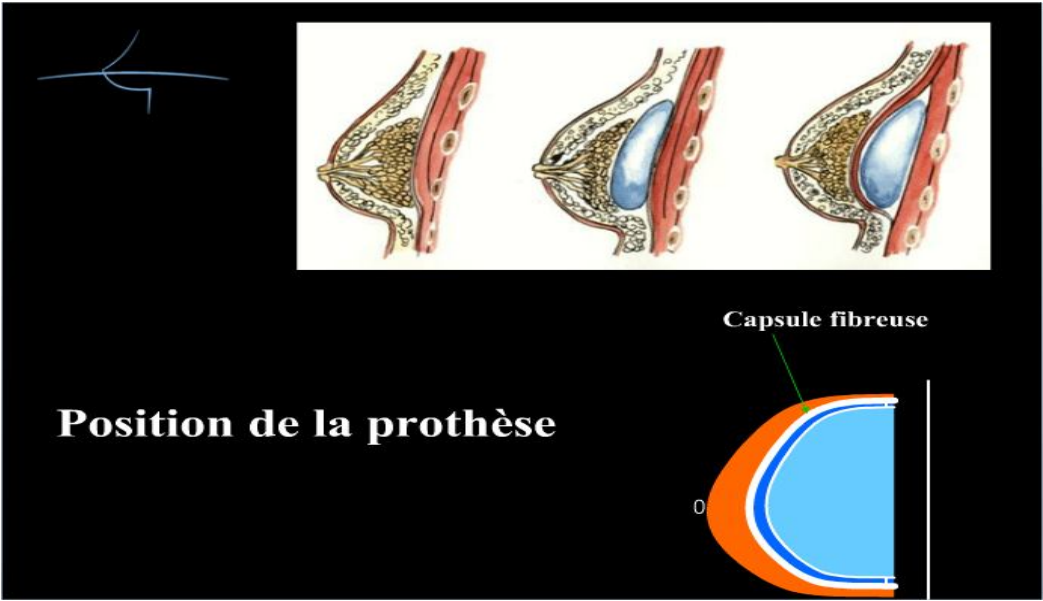
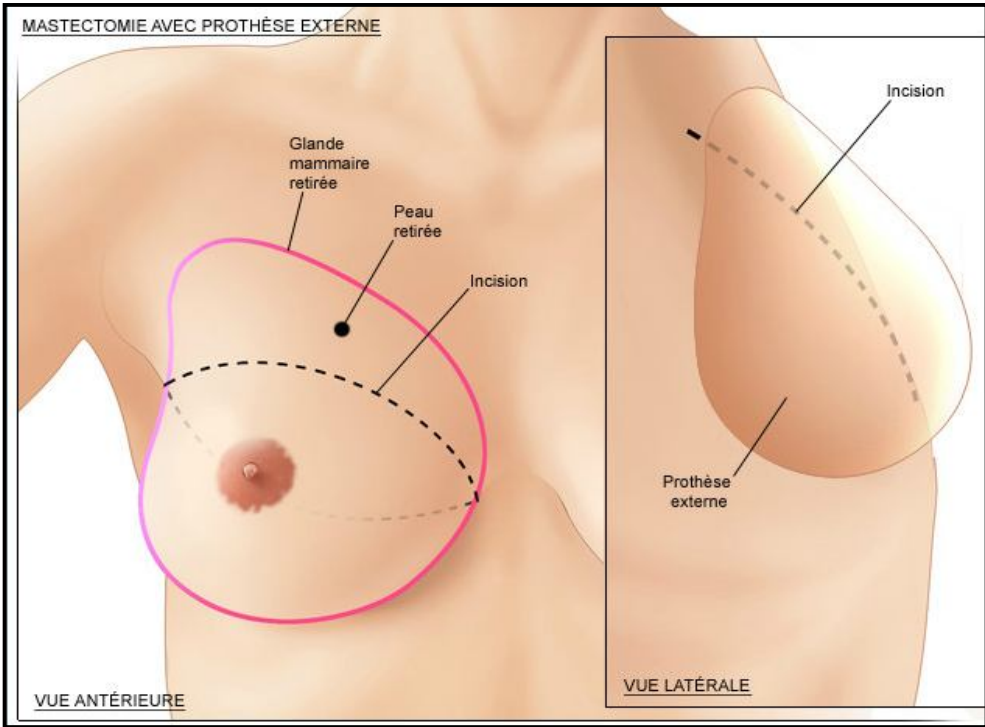


Fig. 29 : Mastectomie avec prothèse .

### **11.2.2 Radiothérapie**

Elle utilise des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques.

Le plus souvent, elle est réalisée après une chirurgie pour détruire des cellules tumorales résiduelles et réduire le risque de récurrence locale. Plusieurs lieux d'irradiations sont possibles :

- le sein,
- la paroi thoracique,
- la chaîne mammaire interne,
- la région sus-claviculaire,
- la région axillaire.

Il existe 2 types de radiothérapie :

- La radiothérapie externe (fig. 30) qui détruit les cellules à travers la peau.
- La curiethérapie qui peut être utilisée pour des tumeurs accessibles et de petit volume. Cette radiothérapie utilise une source radioactive placée dans la tumeur et dans son voisinage.

**Elle est formellement déconseillée pendant la grossesse en raison du risque léthal et tératogène.**

Les effets délétères de l'irradiation ont été déjà signalés après le bombardement d'Hiroshima. Saunders (en 1993), a relevé des anomalies

du système nerveux central des fœtus dans 30 % des cas après irradiation des femmes enceintes par 300 mGy dose dans l'air et dans 10 % des cas après irradiation par 100 mGy.

Cette toxicité apparaît dès 100 mGy, dose que délivre au fœtus une irradiation mammaire réalisée pendant une grossesse. La dose reçue par le fœtus de 12 semaines d'aménorrhée est de 300 mGy pour une irradiation de 50 Gy pour la mère.

Avec un blindage abdominal; l'irradiation fœtale est estimée entre 3 et 90 mGy pour une irradiation tumorale de 46 Gy.

Plus précisément, l'irradiation crée un appauvrissement cellulaire altérant le développement et/ou le fonctionnement d'un organe (ainsi un déficit en cellules cérébrales par exemple, créera microcéphalie et retard mental).

De ce fait, une irradiation entre 0 et 10 jours de grossesse provoque quasi systématiquement le décès du fœtus.

Pendant la période d'organogenèse, du 10<sup>ème</sup> au 42<sup>ème</sup> jour, la tératogenèse est proportionnelle à la dose, générant microcéphalies, arriérations mentales, retards de croissance, malformations osseuses, atteintes oculaires et morts in utero.

Le risque est de 20 % si l'irradiation est de 180 mGy, de 30 % à 300 mGy et de 100 % si elle est supérieure à 2000 mGy, avant la 16<sup>ème</sup> SA.

Après l'embryogenèse, le risque est diminué mais il persiste notamment avec le risque de microcéphalie, de retard de croissance in utero et de retard mental.

Après 30 SA, le risque de déficits congénitaux radio-induits est excessivement rare.

Ainsi, Brent (seminars in oncology, 1989) a relevé 25 cas de microcéphalie et 11 cas d'arriération mentale chez les enfants nés de 78 femmes irradiées avant 16 semaines de grossesse.

La fréquence des anomalies était moindre mais non négligeable en cas d'irradiation après 16 semaines de grossesse (7 microcéphalies et 4 arriérations mentales pour 105 femmes).

L'irradiation foetale entraîne aussi un risque de stérilité et de cancers ultérieurs, l'embryon ou le fœtus présentent à peu près les mêmes risques d'effets carcinogènes potentiels par irradiation, que les enfants.

Les risques génétiques et d'infertilité sont liés à une éventuelle atteinte des cellules germinales, plus ou moins sensibles selon la période envisagée. Chez la fille, par exemple, des mitoses se produisent entre la 15<sup>ème</sup> semaine et le 7<sup>ème</sup> mois de grossesse. Puis, aux alentours du 7<sup>ème</sup> mois, les cellules germinales débutent la méiose pour se bloquer en prophase de 1<sup>ère</sup> division.

Par contre, après cette date, les follicules sont quiescents dans l'ovaire et sont peu sensibles aux rayonnements. Le risque de maladies génétiques radio-induites est évalué à 0,24 % lorsque les ovaires reçoivent une dose de 0,01 Gray en une fois.

Aucune étude n'a encore établi les effets à long terme chez les enfants ayant été exposés in utero à une radiothérapie utilisée lors d'un

traitement du cancer du sein de leur mère, ni sur les risques de cancer dans leur descendance.

**Conclusion**, la radiothérapie doit être évitée en raison des risques foetaux. Il est donc recommandé de la différer après l'accouchement, aussi bien en cas de traitement conservateur que de mastectomie.

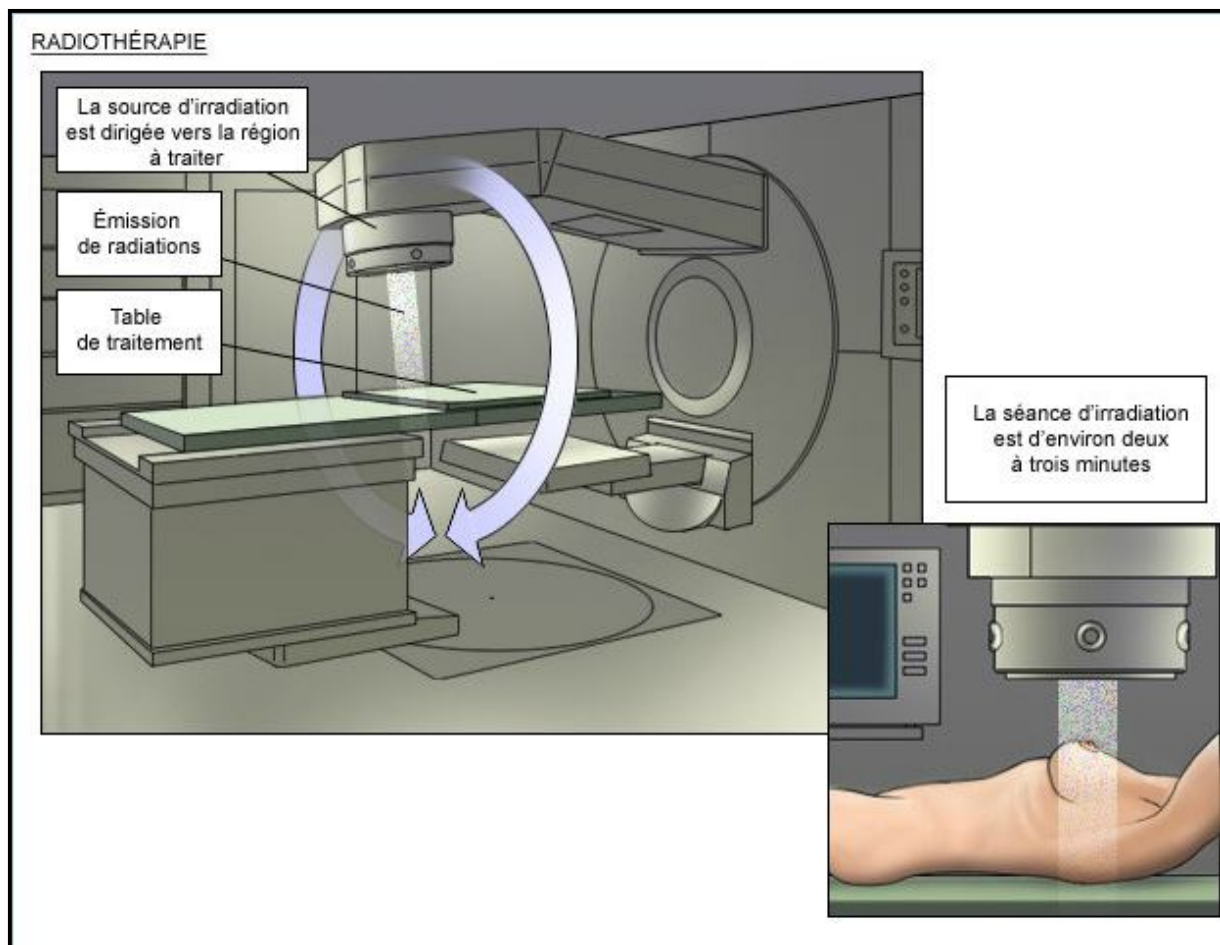


Fig. 30 : La Radiothérapie externe

### *11.3 Traitements généraux*

#### **11.3.1 Chimiothérapie adjuvante**

La chimiothérapie est un ensemble de substances susceptibles de tuer des cellules cancéreuses actives. Elle inhibe la synthèse de matériaux utiles à la cellule pour se reproduire. Elle permet de réduire les risques de récurrence et de mortalité.

Il existe deux types de chimiothérapie :

- La chimiothérapie néo-adjuvante se fait avant tout geste chirurgical. Elle permet un taux de conservation mammaire plus important et permet de diminuer la taille tumorale afin de permettre une chirurgie conservatrice.
- La chimiothérapie adjuvante se fait après une intervention chirurgicale.

Le choix du protocole de chimiothérapie tient compte de l'atteinte ganglionnaire, des risques de récurrence ou de décès.

##### **11.3.1.1 Généralités**

###### **a) Indications**

La chimiothérapie adjuvante tient compte de la taille de la tumeur, de l'existence ou non de récepteurs hormonaux, du grade histologique et de la présence ou non de métastases ganglionnaires.

- Deux facteurs péjoratifs suffisent à proposer une chimiothérapie: taille supérieure à 2 cm, présence de métastases ganglionnaires, tumeur de grade III et récepteurs hormonaux négatifs.

- Le jeune âge des patientes est également un facteur important qui intervient dans la décision d'entreprendre la chimiothérapie:

#### Avant 50 ans

Les derniers résultats (à 15 ans) de la méta-analyse des grands essais cliniques montrent qu'il existe avant 50 ans un bénéfice absolu de la chimiothérapie :

- de 12% en cas de tumeur avec une atteinte ganglionnaire,
- de 6 % en cas de tumeur agressive sans atteinte ganglionnaire,
- versus 3 % au total pour les patientes plus âgées.

Chez les femmes de moins de 40 ans, on constate une réduction du risque annuel de 27 % si elles ont une chimiothérapie adjuvante, alors que le bénéfice n'est plus que de 11 % chez les femmes entre 50 et 70 ans; ce bénéfice est identique, que les patientes aient ou non une atteinte ganglionnaire.

Les protocoles standards utilisent des **associations** d'anthracyclines, cyclophosphamide, et 5-fluorouracile (FAC ou FEC) **ou** cyclophospharnide, 5-fluorouracile et méthotrécate (CMF) pour une durée de 4 à 6 mois en moyenne.

#### Avant 35 ans

Les conférences de consensus européennes (Saint-Gall) ou nord-américaines (Bethesda), ont établi que toute patiente de moins de 35 ans présentant une tumeur infiltrante du sein doit bénéficier d'une

chimiothérapie adjuvante, quelles que soient les autres caractéristiques de sa tumeur(139).

b) La chimiothérapie est réalisable pendant la grossesse.

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

La décision de débiter une chimiothérapie chez une femme enceinte est donc souvent difficile à prendre. On doit tenir compte en effet du potentiel de mutagénicité des médicaments utilisés et donc du risque pour l'enfant, sans compromettre ni la vie, ni la santé de la mère.

Les formes avec métastases ganglionnaires sont celles qui sont le plus influencées par la chimiothérapie adjuvante, et ceci d'autant plus que le nombre de ganglions envahis est plus grand (4 ou +).

L'absence de récepteurs à l'oestradiol et à la progestérone dans le tissu tumoral est un autre critère d'efficacité de la chimiothérapie adjuvante.

C'est donc après l'opération inaugurale que l'on pose l'indication du traitement et il faut le mettre en œuvre le plus tôt possible, le problème majeur pendant la grossesse étant évidemment celui de la toxicité du traitement pour l'enfant à naître.

La polychimiothérapie est plus toxique que la monochimiothérapie et les administrations fréquentes sont également plus toxiques.

Les différents aspects à prendre en compte dans la chimiothérapie chez la femme enceinte ont particulièrement été développés par Pautier (140) et Elefant(141).

Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée permettant de savoir si la **chimiothérapie néo-adjuvante**, donnée avant chirurgie, modifie le pronostic par rapport à une chimiothérapie adjuvante après chirurgie, éventuellement différée après l'accouchement.

#### **11.3.1.2 Pharmacologie des antinéoplasiques pendant la grossesse :**

##### Facteurs maternels

La demi-vie des médicaments augmente en raison de la baisse d'absorption due à la diminution de mobilité du tube digestif. Le passage entéro-hépatique des médicaments peut-être augmenté, entraînant ainsi plus de biodisponibilité des drogues.

Le volume de distribution peut être modifié et entraîner une dilution de certains médicaments.

Une augmentation dans les volumes de distribution peut entraîner une diminution des pics de concentration des médicaments et une prolongation de leur demi-vie, même si l'excrétion ou l'élimination des médicaments est par ailleurs augmentée.

Les concentrations plasmatiques d'albumine diminuent, mais il y a une augmentation globale du nombre des protéines plasmatiques pendant la grossesse, résultat des fortes concentrations en oestrogènes. Cela peut contribuer à la diminution de la fraction non fixée - active - des médicaments.

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

L'augmentation de la clairance des médicaments induit une réduction importante de l'efficacité de la molécule de chimiothérapie.

Les conséquences pratiques exactes de ces modifications particulières ne sont pas connues, mais il convient de se méfier des toxicités éventuelles.

De plus, le liquide amniotique va constituer un troisième secteur qui va entraîner un retard à l'élimination des drogues et majorer un certain nombre de toxicités (comme c'est le cas pour le méthotrexate).

En effet, le placenta n'est pas une barrière et à l'exception des grosses molécules comme l'insuline ou l'héparine, tous les médicaments traversent le placenta.

Les paramètres pharmacologiques qui conditionnent ce passage sont essentiellement la liposolubilité et la liaison protéique.

La plupart des médicaments ont un poids moléculaire entre 200 et 600 et donc traversent le placenta avec des rapports variables (rapport concentration fœtale/concentration maternelle). A titre d'exemple, le poids moléculaire de la doxorubicine est de 580, celle du cyclophosphamide de 279.

Pour la doxorubicine, l'asparaginase, le cisplatine et le cyclophosphamide, quelques publications en cliniques montrent qu'il y a un passage transplacentaire malgré des résultats anciens contraires pour la doxorubicine.

Il est à noter qu'en raison de l'évolution histologique du placenta et de l'augmentation du débit cardiaque pendant la grossesse, le passage transplacentaire des molécules augmente avec l'âge gestationnel. La vulnérabilité des organes cibles chez le fœtus n'en est qu'accrue.

Le foie et le rein du fœtus ont des fonctions d'inactivation ou d'activation des drogues dont les métabolites sécrétés dans le liquide amniotique sont réabsorbés. Les voies métaboliques fœtales sont modifiées par rapport à celles de l'adulte: alors que la plupart des agents sont éliminés par la voie du métabolisme oxydatif chez l'adulte, d'autres voies peuvent être majoritairement employées chez l'enfant avant terme.

Enfin, une drogue excrétée dans le liquide amniotique peut aussi être ingérée par le fœtus et réabsorbée dans le tractus intestinal; cela majore donc les effets secondaires potentiels sur le fœtus (les antimétabolites par exemple sont excrétés sous forme active).

#### **11.3.1.3 Facteurs modifiant l'exposition fœtale :**

Certains facteurs maternels peuvent modifier l'exposition fœtale au médicament, par exemple une hypoprotidémie peut induire une augmentation de la concentration de drogue libre; de même, l'obésité peut induire une séquestration maternelle des drogues liposolubles, ou

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

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

#### **11.3.1.4 Choix des produits utilisables pendant la grossesse :**

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

Tous les antimétabolites ne sont pas utilisables pendant la grossesse.

Certaines molécules ont plus d'effets néfastes que d'autres pour le fœtus.

Chez l'animal, tous les anticancéreux entraînent un risque malformatif tout particulièrement les alkylants et les antimétabolites.

Les anomalies qui prédominent se situent essentiellement au niveau du système nerveux central, du squelette et de l'œil.

En clinique, on ne dispose pas d'études épidémiologiques mais plutôt de petites séries de patientes.

Dans les études de la littérature (qui correspondent surtout au traitement de maladies hématologiques), les malformations fœtales (15 %) ont été essentiellement notées chez les femmes exposées aux agents alkylants et aux antimétabolites (méthotrexate et aminoptérine)

dans le premier trimestre: cela rend donc l'administration de produits comme la cytarabine, le 5-fluorouracile ou le méthotrexate, dangereuse pendant cette période (Les effets des différentes molécules de chimiothérapie sur l'embryon et le fœtus sont résumés dans les tableaux 2 .)

Durant la grossesse, on peut utiliser:

- cyclophosphamide (sauf pendant le premier trimestre),
- vinca-alcaloïdes,
- anthracyclines,
- épirubicine,
- navelbine.

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

Classe thérapeutique médicaments	Risque carcinogène à distance chez le patient directement traité.	Exposition 1 <sup>er</sup> trimestre	Exposition 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres Points spécifiques*
<b>Alkylants</b> : interaction directe avec l'ADN : liaison covalente avec acides nucléiques Cyclophosphamide (Endoxan <sup>®</sup> ) Holophosphamide ou ifosfamide (IPM) (Holoxan <sup>®</sup> )	Mutations délétions chromosomiques Cancer de vessie Leucémie aigue non lymphoblastique	Chez l'animal effet tératogène ++, malformations diverses, surtout sur le SNC (rat souris lapin)  Chez l'être humain, risque malformatif variable suivant les auteurs Fréquence difficile à estimer en monothérapie	Pour tous les alkylants, fonction gonadique fœtale ?
Mitomycine (Amétycine <sup>®</sup> )  Thiotepa (Thiotepa <sup>®</sup> )		Animal : squelette, être humain ?	Pour tous les médicaments, numérotation formule sanguine chez le nouveau-né.
<b>Antipirimidique</b> Cytarabine (AraC) (Aracytine <sup>®</sup> )		Chez l'animal, effets tératogène ++ squelette et SNC. Fréquence difficile à estimer en monothérapie.	Pour Cytarabine : toxicité hématologique biphasique et récupération pouvant être prolongée.
<b>Antipirimidique</b> Fluorouracile (5 FU) (Fluorouracil <sup>®</sup> )		Chez l'animal : effets tératogène ++ sur plusieurs espèces : squelette prédominant. Très peu de données.	
<b>Inhibiteurs des topoisomérases</b>		Chez l'animal : effets tératogène : cœur, SNC.	
Métal Ciplatine (DDP) Carboplatine		Animal : squelette, être humain : fréquence ? Très peu de données.	
<b>Antimétabolites</b> <b>Antifolates</b> : Méthotrexate <sup>®</sup> (MTX) Ledertrexate <sup>®</sup> Proche aminoptérine = méthylaminoptérine		Chez l'animal : effets tératogène ++ ; malformations diverses dont squelette et SNC. Chez l'être humain, publications concernant essentiellement aminoptérine tératogène ++ (n'est plus utilisé actuellement)	
<b>Antipuriques</b> Mercaptopurine (6MP) (Purinethol <sup>®</sup> )		Fréquence difficile à estimer en monothérapie.	Pour tous les médicaments, numérotation formule sanguine chez le nouveau-né.

Tableau des anticancéreux les plus fréquemment utilisés. Risque cancérogène chez le sujet directement traité et risque embryonnaire, fœtal et néonatal lors d'expositions aux 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre

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

Classe thérapeutique des médicaments	Risque carcinogène à distance chez le patient directement traité	Exposition 1 <sup>er</sup> trimestre	Exposition 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres Points spécifiques*
<b>Anthracyclines</b> Daunorubicine Céribidine <sup>®</sup>			Pour tous les médicaments du tableau : numérotation formule sanguine
Doxorubicine (ADMDXR) (Adriamycine <sup>®</sup> ) (Adriblastine <sup>®</sup> )		Chez l'être humain, données difficiles à exploiter ; rarement en monothérapie.	Pour toutes les anthracyclines : fonction cardiaque fœtale écho Doppler après cure de chimiothérapie et avant accouchement.
Farmorubicine (Epirubicine <sup>®</sup> ) ou épidoxorubicine <sup>®</sup>	Délétions chromosomiques spécifiques : leucémie aiguë non lymphoblastique		
<b>Autres</b> Amasacrine (amsidine <sup>®</sup> )		Tératogène chez l'animal. Pas de données chez l'être humain	Fonction cardiaque fœtale ? écho doppler après cure de chimiothérapie et avant accouchement.
Mitoxantrone (Novantrone <sup>®</sup> )		Tératogène chez l'animal. Pas de données chez l'être humain	
Epipodophyllotoxines Etoposide (VP16 : Vepeside <sup>®</sup> )	Translocations équilibrées leucémie aiguë non lymphoblastique.	Chez l'animal : anomalies SNC et squelette. Pas de données chez l'être humain	Pour étoposide : toxicité hématologique pouvant être prolongée en 2 phases.
<b>Alcaloïdes de la pervenche</b> Vincristine (Oncovin <sup>®</sup> ) Vinblastine (Velbé <sup>®</sup> ) (Vinblastine <sup>®</sup> )		Tératogène chez l'animal : squelette et SNC.	Probablement les moins à risque au plan des effets à distance
Vindésine Vinorelbine (Navelbine <sup>®</sup> )		Probablement les moins à risque chez l'être humain (mais petites séries : données difficiles à exploiter)	Numérotation formule sanguine.
Hydroxycarbamide = hydroxyurée (Hydrea <sup>®</sup> )		Tératogène chez l'animal : squelette et SNC.	

Tab. 2 : Les effets des différentes molécules de chimiothérapie sur l'embryon et le fœtus

### 11.3.1.5 Effets de la chimiothérapie sur le déroulement de la grossesse et sur l'enfant à naître

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

#### **Durant le premier trimestre:**

Les cellules se divisent très rapidement.

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

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

Les antimétabolites (méthotrexate et aminoptérine) et les agents alkylants (tels que le busulfan, le chloraminophène, le cyclophosphamide et les moutardes azotées) sont particulièrement toxiques à cette période et donc contre-indiqués au cours du premier trimestre.

D'après l'étude de Doll(142) par exemple, on retrouve:

- la cas de malformations fœtales sur 52 mères traitées par l'aminoptérine, 3 cas de malformations sur 3 mères traitées par méthotrexate,

- 6 cas de malformations sur 50 mères traitées par les agents alkylants ; parmi ces 6 cas, 4 ont reçu également une irradiation.

Néanmoins, la naissance d'enfants sains a été observée au premier trimestre même après utilisation de ce type d'agents.

Les alcaloïdes et les anthracyclines semblent moins tératogènes; il n'a pas été décrit de cas de malformation avec ces molécules.

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

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

Cependant si l'on exclut les antifoliniques et l'utilisation concomitante de la radiothérapie, ce taux tombe à 6 % en cas de monochimiothérapie et est inférieur à celui des associations.

**Conséquences fœtales de la chimiothérapie pendant le premier trimestre, d'après**

**Doll**

Classe de l'anticancéreux	Nombre de ptes exposées	Nombre de malformations fœtales
Agents alkylants		
Busulfan	22	2
Chlorambucile	5	1
Cyclophosphamide	7	3
Moutardes à l'azote	6	0
	40	6 (15 %)
Antimétabolites		
Aminoptérine	52	10
Méthotrexate	3	3
6-Mercaptopurine	20	0
Cytarabine	1	1
Fluorouracile	1	1
	77	15 (19 %)
Alcaloïdes		
Vinblastine	14	1
Antibiotiques		
Daunorubicine	1	0
Autres		
Procarbazine	1	1
Amsacrine	1	1
Cisplatine	1	0
	18	3 (17 %)
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>24 (18 %)</b>

**Durant les deuxième et troisième trimestres:**

La morphogenèse est pratiquement achevée et l'on assiste pendant cette phase à des phénomènes de croissance, et de maturation physiologique et enzymatique des organes.

La différenciation sexuelle se poursuit jusqu'à la 14<sup>ème</sup> semaine; dans le système nerveux central, les migrations cellulaires se poursuivent jusqu'à 20 à 22 SA et la myélinisation se poursuit durant les deux premières années de vie. La conséquence d'une agression à ce stade de développement intra-utérin est plus d'ordre fonctionnel que morphologique .

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

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

L'étude de Doll montre qu'il n'y a pas plus de malformations congénitales chez le fœtus exposé à une chimiothérapie durant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres que chez les non exposés.

Anti cancéreux	Patientes exposées	Malformations foetales
Agents alkylants	26	1
Antimétabolites	38	0
Antibiotiques	1	0
Alcaloïdes des plantes	6	0
Association	79	1
Total	150	2

### Conséquences fœtales de la chimiothérapie pendant les deuxième et troisième trimestres

De la même façon, les études de Berry(143), Murray(144) et Bernik(145) semblent montrer que le risque malformatif est négligeable à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse.

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

- des avortements: Sutcliffe(146) en rapporte 82, spontanés ou thérapeutiques sur 218 grossesses associées à une chimiothérapie,
- des retards de croissance: globalement, une hypotrophie est observée chez 40 % des enfants exposés à la chimiothérapie pendant la grossesse, tous les trimestres confondus avec un poids médian de 2227g contre 3519 g (étude de Zemlickis(147)),
- des retards du développement neuropsychique,
- une prématurité,
- des anomalies organiques fonctionnelles (hypoplasie médullaire, toxicité cardiaque),

- des atteintes cardiaques (infarctus du myocarde, diminution de la fraction d'éjection) ont également été signalées chez les enfants exposés à la doxorubicine pendant la période foétale,

- un cas de neutropénie et surdité (toxicité décrite chez l'adulte) a été décrit chez un nouveau-né exposé en fin de grossesse à cisplatine, bléomycine et etoposine.

Dans la mesure où les effets indésirables observés sont similaires chez le nouveau-né de mère traitée à ceux de l'adulte traité, le lien de causalité peut ne reposer que sur des observations ponctuelles bien documentées.

En effet, l'épidémiologie, compte tenu du faible nombre de patientes étudiées, ne permettra pas toujours de conclure clairement.

On peut citer à titre d'exemple quelques études récentes, de peu de cas à chaque fois:

-L'étude de Berry(143) portait sur 24 cas de chimiothérapie pour cancer du sein durant la grossesse .

Ces patientes présentant un cancer primitif ou une récurrence, ont bénéficié en moyenne de 4 cycles de chimiothérapie suivant le protocole FAC sans réduction des doses, espacés de 3 à 4 semaines, dispensés dès le début du 2 me trimestre.

Aucune complication anténatale attribuable à la chimiothérapie n'a été constatée.

Le terme moyen de la naissance était de 38 semaines.

Trois accouchements ont eu lieu avant terme.

Le score d'APGAR, les poids de naissance et l'évolution post-natale étaient normaux.

Un seul enfant avait un poids de naissance inférieur au 10ème percentile.

Un autre a présenté une leucopénie transitoire.

Deux ont présenté une alopecie imputée à la chimiothérapie.

Avec un suivi médian de 4 ans 1 /2 (6 mois à 8 ans), il n'a pas été observé d'anomalie du développement.

-L'étude de Giacalone porte sur 20 patientes enceintes ayant bénéficié d'une chimiothérapie en cours de grossesse (2 cycles en médiane).

Dans 50 % des cas, il s'agissait d'un protocole de type FEC.

Les deux patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie au premier trimestre ont présenté des avortements spontanés.

Une mort in utero s'est produite chez une patiente traitée au cours du second trimestre.

Quatre accouchements ont eu lieu de façon prématurée (dont deux détresses respiratoires néonatales transitoires).

Un enfant a présenté une anémie et une leucopénie néonatale.

Un enfant a présenté une hypotrophie.

Un enfant est décédé à huit jours de cause inexpliquée.

Les 16 enfants suivis avaient un développement normal avec un recul moyen de 42,3 mois.

-C. Cuvier(148) rapporte 3 cas de patientes traitées par une association FUN (5-FU continue sur 5 jours et Navelbine à J1 et J5) : aucune neutro-leucopénie néonatale, alopecie ni dysmorphie n'ont été observées.

-D'autres cas isolés de patientes traitées par chimiothérapie au cours de la grossesse ont également été rapportés, en particulier avec des associations de type AC (Adriamycine- cyclophosphamide) ou FAC, ou encore un traitement par épirubicine et paclitaxel administré entre la 14e et la 32e semaine de grossesse: aucune toxicité n'a été rapportée (avec un recul de 3 ans pour le dernier cas).

Les auteurs concluaient donc que 95 % des grossesses menées conjointement à une chimiothérapie permettent la naissance d'enfants vivants, avec une faible morbidité. Il existe cependant une incertitude, du fait de l'absence de recul suffisant, qui doit être explicitée à la patiente.

### **Retentissement néonatal de la chimiothérapie**

Des atteintes digestives surviennent dans un contexte de chimiothérapie proche de la naissance.

Des atteintes hématologiques à type de pancytopenie ou d'aplasie médullaire avec mise en jeu du pronostic vital de l'enfant ont fréquemment été décrites.

Le risque est d'autant plus grand que l'accouchement survient à moins de 3 semaines après l'arrêt d'une cure.

Cependant, pour certains médicaments, il existe des durées plus longues entre deux phases de pancytopénie. C'est le cas de l'aracytine (cytarabine et etoposide).

Ainsi, pour Garber(149), 33 % des nouveau-nés dont la mère a reçu une chimiothérapie pendant le dernier mois de grossesse ont une cytopénie à la naissance qui peut induire des infections ou des hémorragies fœtales.

Au risque néonatal des conséquences d'une chimiothérapie administrée dans les dernières semaines de la grossesse s'ajoute le fait que l'enfant doit s'adapter à la vie extra-utérine et éliminer les médicaments reçus avec des fonctions d'élimination -hépatique et rénale- immatures.

Le nouveau-né peut dans certains cas être encore imprégné par le médicament pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines.

**En période d'allaitement:**

Les agents antinéoplasiques administrés durant l'allaitement peuvent se retrouver à des taux élevés dans le lait maternel.

C'est notamment le cas pour le cyclophosphamide qui peut produire des neutropénies et thrombocytopénies chez les enfants nourris au lait maternel.

C'est la raison pour laquelle l'allaitement est contre-indiqué pendant la chimiothérapie.

### **Effet à long terme de l'exposition in utero à la chimiothérapie :**

Pour une évaluation satisfaisante de ces risques, les études épidémiologiques de méthodologie adaptées au risque recherché constituent la meilleure source de données.

Cependant, pour de nombreux médicaments, on ne dispose que de séries de patientes, voire de cas isolés. Dans ce contexte, l'étude du profil pharmacologique du médicament est importante pour tenter d'en prévoir les conséquences fœtales et néonatales.

Un retard de croissance transitoire a été relevé à plusieurs reprises

#### 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.

On retrouve un cas d'enfant exposé et présentant un retard mental, mais ce dernier est associé à d'autres malformations congénitales.

Une étude portant sur 17 enfants ayant été exposés in utero à des agents cytotoxiques et ayant subi un test neuropsychologique n'a pas rapporté d'anomalies.

#### Fonction gonadique

Sachant que certains agents de chimiothérapie ont un effet nocif sur la fonction testiculaire et les follicules ovariens chez l'enfant et l'adulte, on peut en déduire que le même risque existe chez les enfants exposés in utero. Mais cela n'a pas été rapporté.

#### 11.3.1.6 Surveillance

Elle relève d'une concertation multidisciplinaire : obstétrique, pédiatrique et oncologique.

La surveillance de la patiente au cours du traitement sera renforcée sur le plan infectieux et hématologique (coagulation en particulier), et ce d'autant plus que le terme se rapproche.

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

On surveillera tout particulièrement par échographie les paramètres de viabilité et la croissance fœtale lors d'intolérance maternelle à la chimiothérapie.

Pour les médicaments à toxicité cardiaque, une surveillance fœtale des échographies cardiaques fœtales, par le RCF, sera proposée.

Lorsque la prise en charge de la patiente ne peut être différée après l'accouchement (ce qui est toujours le plus souhaitable pour l'enfant), il faudra tenir compte du délai minimum à respecter entre la dernière cure de la mère et la naissance pour éviter que le nouveau-né naisse avec un risque maximum hématologique, infectieux et digestif.

A moyen terme, il paraît indispensable d'organiser un suivi systématique pour le devenir de ces enfants, surtout pour l'évaluation du risque retardé, qui, nous l'avons vu, est encore très mal connu.

#### 11.3.1.7 Conclusion

La chimiothérapie, est donc envisageable dès le 2<sup>ème</sup> trimestre en cas de tumeur évoluée, en particulier si le retard thérapeutique (Dû à l'attente de l'accouchement) semble porter préjudice au pronostic maternel.

En pratique, elle peut être effectuée à partir du 4<sup>ème</sup> mois et jusqu'à terme en évitant un accouchement dans les trois semaines suivant la dernière chimiothérapie.

Une surveillance spécifique et renforcée sera mise en place autour de la mère et de l'enfant.

Cependant on remarquera qu'il n'existe pas de données pour savoir si la chimiothérapie adjuvante donnée en cours de grossesse change le pronostic, par rapport à une chimiothérapie différée après l'accouchement.

Classe pharmacologique	DCI	Nom de spécialité
Taxanes	Docétaxel Paclitaxel	Taxotène Taxol
Antracyclines	Epirubicine Doxorubicine	Farmorubicine Andriblastine
Antracènediones	Mitoxantrone	Novantrone
Alcaloïdes de pervenche	Vinorelbine	Navelbine
Agents alkylants	Cyclophosphamide Thiotepa	Endoxan Thiotepa
antimétabolites	Capécitabine M2thotrexate 5 fluoro-uracile	Xeloda Ledertrexate 5 fluoro-uracile

PRINCIPAUX MEDICAMENTS ANTIMITOTOQUES UTILISES DANS LES CANCERS

DU SEIN

### 11.3.2 Hormonothérapie

Elle est indiquée en cas de cancer hormono-dépendant.

Les cancers dans ces cas là, ont le plus souvent une absence de récepteurs hormonaux et présentent donc une hormonorésistance.

Il existe plusieurs méthodes d'hormonothérapie :

- Blocage des récepteurs à œstrogène :

La molécule administrée se lie aux récepteurs et empêche la liaison récepteur-œstrogènes.

Cette méthode a pour but de bloquer la division cellulaire et d'aboutir à l'apoptose des cellules cancéreuses.

- Diminution de la synthèse des œstrogènes :

Pour les patientes non ménopausées, des agonistes de LH-RH sont administrés afin de supprimer la production d'œstrogènes.

Pendant la grossesse, tous les types d'hormonothérapie sont contre-indiqués.

D'autre part, le tamoxifène a un effet malformatif retrouvé en expérimentation animale.

Au décours de la grossesse, l'association suppression de la fonction ovarienne par agoniste de la LH-RH et Tamoxifène est probablement le traitement hormonal le plus logique avant la ménopause et de nombreux essais sont en cours pour confirmer cette hypothèse: cette association utilisée pendant 5 ans s'est révélée supérieure à 6 mois de chimiothérapie par CMF en adjuvant de traitement de cancer du sein de femmes jeunes hormonosensibles.

### *11.4 Traitement ciblés*

Le traitement du récepteur cerb-2 est fait suivant le résultat de l'examen anatomo-pathologique. Il a pour but de bloquer les récepteurs Her-2 quand la patiente présente une sur-expression de Her2 au niveau des cellules tumorales.

Le traitement repose sur des anticorps monoclonaux.

Pendant la grossesse, il n'est pas recommandé car il peut induire un oligoamnios voir un anamnios. Peu de cas sont recensés.  
(150)

### *11.5 stratégie obstétricale*

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

#### **11.5.1 L'interruption thérapeutique de grossesse**

Elle permet de mettre en œuvre le traitement complet du cancer, mais il a été prouvé qu'elle n'améliore pas le pronostic.

Elle a longtemps été proposée de manière assez systématique.

Actuellement, elle est le plus généralement proposée lorsque le cancer est à un stade avancé et découvert au cours du premier trimestre.

En pratique, l'interruption de grossesse a lieu dans 50 % des découvertes du cancer au premier trimestre.

#### **11.5.2 Le déclenchement de l'accouchement**

Dans une grande partie des cas, on a recours au déclenchement prématuré de l'accouchement.

Il peut se faire dès la 32<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, afin de débiter sans retard préjudiciable pour la femme, ni risque pour l'enfant, la radio/chimiothérapie qui s'impose souvent dans ces tumeurs agressives.

### **11.5.3 L'allaitement**

Le problème de l'allaitement est très discuté.

#### Intérêt de l'allaitement:

M. Dargent qui a eu l'occasion d'observer la spectaculaire régression, sous l'effet seul de la poursuite de la lactation, d'un cancer du sein très évolué, a préconisé la traite artificielle comme adjuvant thérapeutique. Dans la dernière série publiée par le Centre Léon Bérard, on note, pour les femmes soumises à la traite artificielle, un bénéfice net dans les survies à 3 ans et 5 ans (47 % et 34 % respectivement contre 26 % et 23 %), non confirmé cependant sur des séries appariées.

Dans tous les cas, il semble que le cancer du sein et surtout les traitements qu'il implique diminuent la production de lait.

#### L'allaitement est-il possible?

Cette éventualité sera envisagée au cas par cas, sachant que l'allaitement en soit, s'il est possible, semble plutôt bénéfique tant pour la patiente que pour l'enfant (notamment en participant à l'instauration du lien mère-enfant qui peut être affecté précocement dans ce contexte douloureux).

Malheureusement, dans la grande majorité des cas, la mère ne peut allaiter son enfant, soit parce qu'elle vient de bénéficier d'une chirurgie, et/ou d'une chimiothérapie qui le contre-indiquent, soit parce que le traitement

radiochimiothérapique est instauré immédiatement au décours de l'accouchement.

Les agents cytotoxiques utilisés pour une chimiothérapie post-opératoire peuvent être détectés en petites quantités dans le lait maternel et peuvent être toxiques pour le nouveau-né.

Pour des raisons de simplification, tous les spécialistes conseillent actuellement l'ablactation.

### *11.6 La stratégie thérapeutique*

Les protocoles de traitement du cancer du sein proposés en l'absence de grossesse nécessitent des aménagements dans leur application chez la femme enceinte, Schématiquement trois situations se rencontrent.

#### **11.6.1 Contexte thérapeutique simple**

Le protocole thérapeutique habituel du cancer du sein peut être appliqué en respectant la grossesse.

C'est le cas dans deux circonstances précises :

##### **11.6.1.1 La grossesse est près du terme**

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

**11.6.1.2 Il s'agit d'une forme localisée dans le sein et de très bon pronostic**

(Carcinome in situ, carcinome micro-invasif sans atteinte ganglionnaire)

Quel que soit l'âge de la grossesse, le traitement chirurgical est suffisant et les traitements complémentaires éventuels (comme la radiothérapie ou la chirurgie plastique) seront reporté après l'accouchement.

La décision au premier trimestre d'interrompre ou de poursuivre la grossesse n'est pas dictée par un impératif pronostique ou thérapeutique, elle est le fruit d'une discussion claire entre la patiente, son entourage et les thérapeutes.

**11.6.2 Cancer déjà évolué en début de grossesse**

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

C'est le cas dans deux circonstances:

- il s'agit d'une forme inopérable pour des raisons locales, en poussée évolutive ou d'une tumeur d'emblée métastatique,
- il existe un envahissement ganglionnaire justifiant une chimiothérapie adjuvante dont l'efficacité est supérieure lorsqu'elle est administrée rapidement.

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

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

### **11.6.3 En milieu de grossesse**

Lorsque la chirurgie est impossible ou que la patiente souhaite garder son enfant:

L'interruption médicale de grossesse est alors beaucoup plus problématique, tant du point de vue technique que du point de vue humain, et bien qu'elle reste parfois proposée, en pratique, elle est rarement réalisée à ce stade.

Il est alors possible de proposer une chimiothérapie pendant cette grossesse, associant des médicaments comme le cyclophosphamide et l'adriamycine.

Cette attitude est sûrement préférable à celle qui consisterait à laisser évoluer même pendant deux mois, sans la traiter, une tumeur agressive.

Cette décision est particulièrement difficile à prendre, notamment au second trimestre.

Un nombre minimum de cures sera délivré en attendant un accouchement effectué le plus précocement possible.

La plupart des protocoles appliqués dans ce cas là sont les associations FAC et FEC, qui peuvent être utilisées à pleines doses.

L'association 5-FU Vinorelbine peut également être utilisée chez des patientes présentant des tumeurs localement avancées et rapidement évolutives ou en rechute locale.

Les stades très avancés (III et IV et tumeurs inflammatoires) posent toujours un problème difficile:

L'espérance de vie est limitée et les risques pour le fœtus sont réels.

Holleb et Farrow(151) rapportent une série de 73 patientes inopérables avec une survie moyenne de 7 mois; 73 % des patientes sont décédées à 1 an, et 93 % à 2 ans.

Dans les cas extrêmes, la chimiothérapie peut être nécessaire pour garder en vie la mère jusqu'à ce que la maturité du fœtus soit suffisante, et consiste le plus souvent en une monochimiothérapie (moins toxique).

Ici, les problèmes humains entrant dans les décisions à prendre occupent une place centrale.

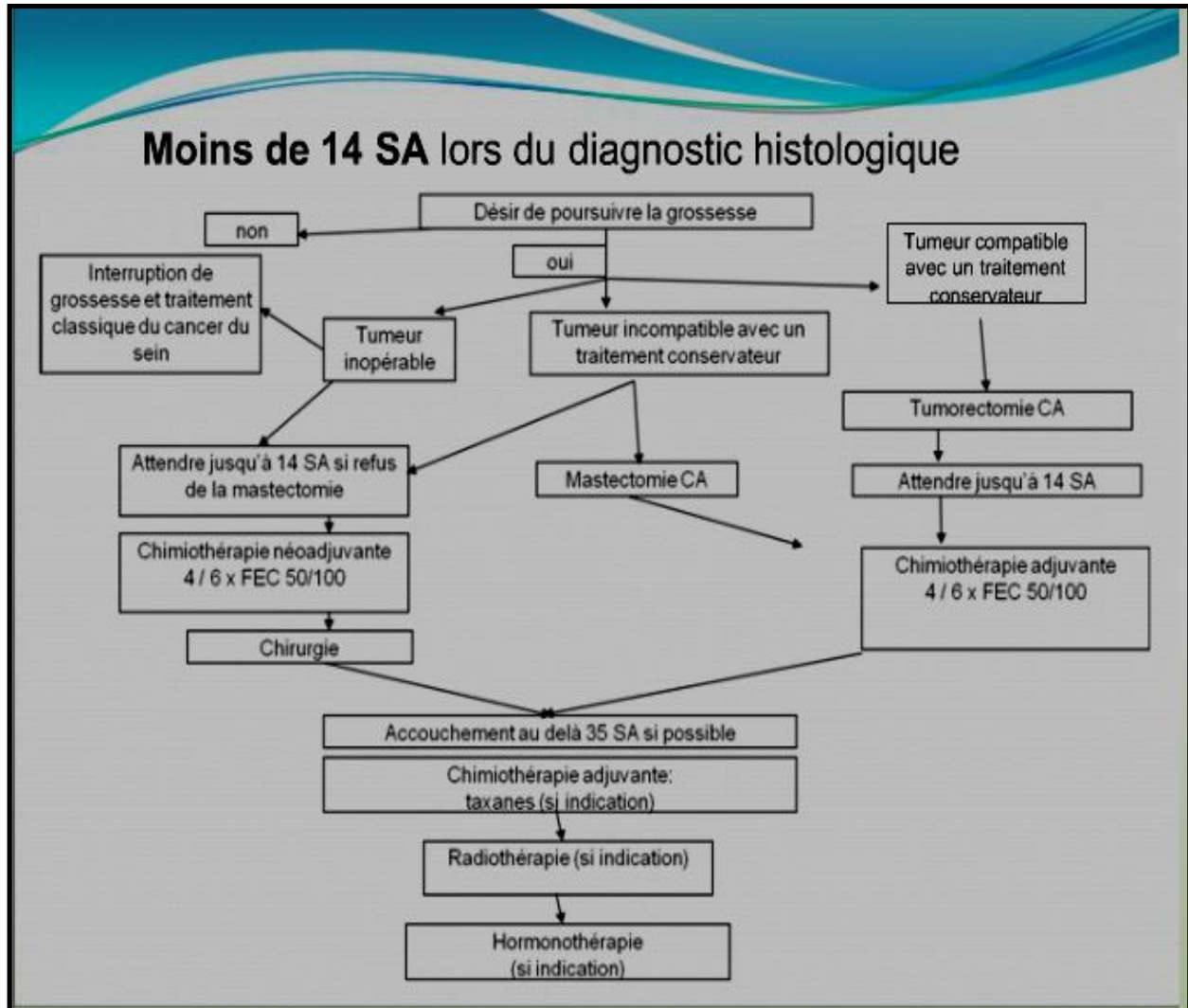
Faut-il conseiller l'avortement du fœtus -qui de toute façon était condamné à être orphelin-pour traiter au mieux la patiente?

A l'inverse vaut-il mieux tout mettre en place pour sauver l'enfant en priorité, étant donné le cas désespéré de sa mère?

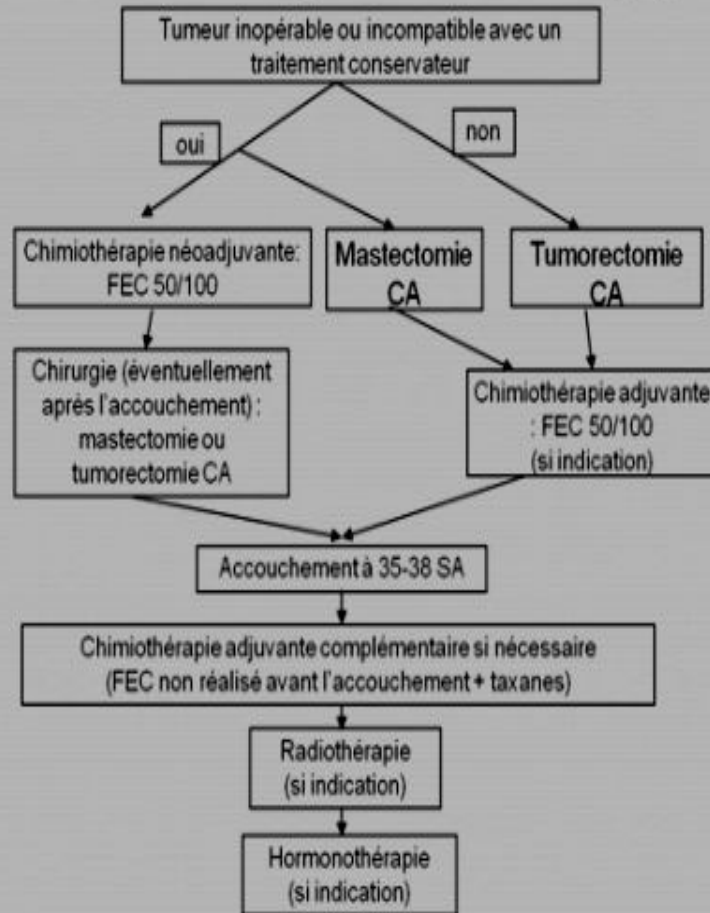
Ou bien encore tenter de concilier l'intérêt des deux individus en débutant une chimiothérapie palliative pendant la grossesse suivie du déclenchement prématuré de l'accouchement (tout en sachant que le pronostic de la mère restera très péjoratif et que les risques pour l'enfant ne sont pas nuls) ?

Aucun thérapeute ne souhaiterait être confronté à de telles alternatives.

Ce n'est qu'à travers une réflexion commune, impliquant tous les acteurs confrontés à cette douloureuse situation, que la décision la plus adéquate pourra être prise, décision au sein de laquelle les choix de la mère et de son conjoint doivent occuper un rôle central.



## 14-34 SA lors du diagnostic histologique



#### **11.6.4 Surveillance**

L'association cancer et grossesse est à l'origine de réactions émotionnelles maternelles très contradictoires, dont la gestion peut être extrêmement douloureuse.

Dans tous les cas, le suivi est organisé en concertation permanente entre les différentes spécialités prenant part au traitement de la mère et à la surveillance obstétricale avec un suivi psychologique adapté.

L'alternance des consultations oncologiques et obstétricales doit permettre une collaboration efficace entre les différentes spécialités, et un suivi rapproché.

La surveillance sera adaptée au protocole thérapeutique envisagé (en particulier si une chimiothérapie est débutée pendant la grossesse).

##### **11.6.4.1 Au premier trimestre**

En cas de poursuite de grossesse, la pratique d'échographies répétées, effectuées par des échographistes référents permet de s'assurer de la vitalité embryonnaire, de l'absence de malformations dépistables à ce stade (avec notamment une mesure de la nuque embryonnaire).

Certains proposent une amniocentèse systématique, à la recherche de pathologies chromosomiques fœtales, indication éventuelle d'une interruption de grossesse.

##### **11.6.4.2 Dès la période de vitalité fœtale**

Des échographies obstétricales répétées (mensuelles au minimum) permettent de dépister précocement un retard de croissance in utero, un

oligoamnios ou une altération du bien-être fœtal (par la surveillance des dopplers fœtaux notamment).

Le suivi peut être organisé en hôpital de jour, avec une surveillance maternofoetale en hospitalisation à domicile.

La surveillance de la patiente au cours du traitement chimiothérapeutique impose une grande vigilance quant aux effets secondaires du traitement. On insistera, sur le plan digestif, sur une hygiène dentaire parfaite, une alimentation équilibrée, un transit régulier et le traitement des vomissements gravidiques.

Une surveillance renforcée sur le plan infectieux et hématologique (coagulation en particulier) est préconisée, et ce d'autant plus que le terme se rapproche (numérations globulaires ou plaquettaires, prélèvements bactériologiques urinaires et vaginaux répétés).

En cas de chimiothérapie cardiotoxique pour la mère (en particulier avec les anthracyclines), on peut proposer une échographie cardiaque fœtale en milieu spécialisé, pour s'assurer de l'absence de retentissement fœtal.

#### **11.6.4.3 en fin de grossesse**

Un déclenchement peut être organisé si la prise en charge maternelle nécessite l'arrêt prématuré de la grossesse. On l'envisage dès 32 SA.

En cas de naissance programmée avant 35 SA, en l'absence de contre-indication maternelle, une corticothérapie par bétaméthasone visant à accélérer la maturation pulmonaire fœtale est prescrite. Elle sera aussi effectuée en cas de menace d'accouchement, même si la future mère a eu d'autres corticoïdes.

Comme nous l'avons vu, il est indispensable d'espacer la date de l'accouchement (en pratique de 3 semaines).

#### **11.6.4.4 L'accouchement**

Il a lieu par voie vaginale ou par césarienne selon les antécédents obstétricaux, les conditions locales, et l'urgence de l'accouchement.

En post-partum, une contraception efficace et adaptée est instituée rapidement.

#### **11.6.4.5 Chez le nouveau-né**

En cas de chimiothérapie prénatale, il est impératif d'effectuer une surveillance de la numération, du risque infectieux et de la mise en route de l'alimentation.

En effet, certains risques sont à prévoir chez cet enfant: neutropénie, détresse respiratoire, gastroentérite, septicémie (surtout si la dernière cure de chimiothérapie date de moins de trois semaines).

Si l'enfant a reçu des médicaments ayant une toxicité retardée (comme les anthracyclines) in utero, on poursuivra une surveillance échocardiographique; on notera par exemple que la doxorubicine communément utilisée dans le traitement des cancers du sein en l'absence d'irradiation est associée à des malformations échocardiologiques dans 65 % des cas d'enfants traités pour leucémie.

Ces anomalies apparaissent progressivement dans le tableau clinique et peuvent conduire à une défaillance cardiaque.

**A moyen terme**, il paraît indispensable d'organiser un suivi systématique pour le devenir de ces enfants, surtout pour l'évaluation du risque retardé, qui, nous l'avons vu est encore très mal connu.

Les médicaments de chimiothérapie présentent un profil mutagène et cancérigène en expérimentation animale.

Par ailleurs des risques pour la fonction gonadique, tout particulièrement avec les alkylants ont été démontrés chez l'animal.

Pour le risque fonctionnel à distance, on observe, toujours chez l'animal, des anomalies de comportement, des anomalies histologiques rénales et sur la rétine chez le rat et la souris lors d'exposition par exemple à la cytarabine en fin de grossesse et des anomalies du système nerveux central avec une dégénérescence cérébrale chez la souris lors d'exposition au cisplatine en fin de grossesse.

Ce risque semble confirmé chez l'enfant ou l'adulte traité pour la grande majorité d'entre eux.

Une surveillance prolongée s'impose donc sur les plans gonadique, endocrinien (thyroïde et surrénales), cancérologique et hématologique.

### *11.7 Aspects psychologiques*

#### **11.7.1 Généralités**

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

Après le choc naturel qu'entraîne généralement l'annonce du diagnostic, différents types de défense contre l'angoisse de mort se mettent en place. On

notera par exemple une négation de la maladie, une confiance excessive en la médecine et ses représentants, ou encore une hyperréactivité.

Puis rapidement, le traitement contre le cancer investit la vie du patient dont l'anxiété est inévitable.

Parfois, cette situation difficile peut déclencher un état dépressif, de la révolte ou la réactivation d'une pathologie mentale préexistante.

### **11.7.2 Le cancer du sein :**

Est une atteinte à la féminité.

Le sein féminin, de par ses fonctions multiples, revêt plusieurs symboles:

Il participe à la définition de l'identité féminine (de façon très variable en fonction de l'histoire personnelle), symbolise le rapport de l'enfant à la mère, et joue un rôle important dans la vie sexuelle de la femme, et donc dans les relations avec son conjoint.

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

Les représentations du cancer varient beaucoup d'une patiente à l'autre, en fonction de leur histoire personnelle.

Elles influencent en grande partie le type et l'intensité des réactions psychologiques inhérentes au fait d'être porteuse d'un cancer du sein.

En particulier, l'existence d'un antécédent de cancer du sein chez la mère de la patiente est lourde de réactivations émotionnelles intenses.

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

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

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

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

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

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

L'impossibilité d'allaiter qui en découle peut être vécue de façon très frustrante pour les mères convaincues depuis plusieurs mois par l'évidence d'allaiter leur enfant.

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

### **11.7.3 Du côté de la mère**

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

Le repli instinctif que génère la maladie envahit l'espace psychique de la femme qui doit lutter pour sa propre survie et affecte la disponibilité que lui demande son nouveau rôle de mère.

Ainsi, au lieu que la venue du nouvel enfant et les joies qui

L'accompagnent investissent pleinement la vie de la jeune femme, elle doit les partager avec les impératifs que demande la lutte contre le cancer.

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

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

Cela demande une bonne cohésion et une organisation familiale, qui n'est pas évidente dans tous les cas, méritant d'être épaulée par des structures d'aide à domicile.

Les principales difficultés psychologiques vécues pendant le traitement sont liées aux conséquences physiques des effets du traitement: éloignement des enfants pendant les périodes d'hospitalisation, atteinte à l'intégrité corporelle, douleurs, fatigue.

Moralement, la femme est soutenue par son entourage et par l'équipe médicale qui s'associent à son combat.

L'après traitement en revanche est paradoxalement plus dur à vivre psychologiquement.

La patiente, souvent fatiguée psychiquement, se retrouve seule face à ses craintes pour l'avenir.

Les angoisses, la dépression, le découragement et la culpabilité souvent contenues ou masquées par l'investissement dans le traitement, se révèlent alors.

La plus grande angoisse que les femmes manifestent quand on leur demande, est celle de ne pas voir leurs enfants grandir, conscientes qu'elles sont de la menace qui pèse sur elles.

C'est également durant cette période de trêve, une fois le danger imminent écarté, que les autres membres de la famille, conjoint et enfants, osent manifester leurs propres souffrances.

La mère découvre alors les difficultés jusqu'alors cachées que son enfant a dû affronter et la façon dont il vit la situation, comment il pallie à ses manques.

Les enfants en âge de parler s'autorisent davantage alors à exprimer leur crainte de voir leur mère mourir, même si cette éventualité ne leur a jamais été clairement signifiée (voire a été complètement niée).

Durant la phase de traitement à proprement parler du cancer, les rôles de chacun s'étaient redistribués au sein du noyau familial.

Les différents protagonistes tentaient de gérer seuls les demandes ou besoins devenus non prioritaires, et qu'ils ne pouvaient plus manifester à une mère ou une compagne rendue indisponible, toute absorbée qu'elle était par le combat à mener.

Dans le cas d'un tout petit enfant, il est difficile et délicat de percevoir comment il a vécu les évènements et encore plus difficile encore d'en évaluer clairement les conséquences dans son évolution.

Néanmoins, il semble primordial de veiller à ce que s'installe dès les premiers jours de vie un lien affectif fort entre la mère et l'enfant, garant de l'avenir d'une relation plus sereine.

C'est donc souvent à ce moment que le soutien psychologique peut être le plus bénéfique:

Permettre à la femme de retrouver ses repères intérieurs, mais aussi parfois permettre à la mère de quitter une position de déni face à la souffrance psychique de son enfant; l'aider à décrypter le sens de manifestations souvent déroutantes, laisser émerger le désarroi et la culpabilité de ne plus pouvoir être tout pour son enfant, l'aider à faire le deuil de sa toute puissance maternelle, permettre que des affects agressifs émergent et se disent.

Un temps de restauration s'opère. Peu à peu, la mère retrouve sa capacité d'identification sans perdre son identité, capacité qu'elle avait habituellement, mais qu'elle a perdue momentanément, prise dans le repli narcissique que nécessitait le combat contre sa maladie.

Le moment de la reconstruction mammaire est très important pour la patiente qui vit en parallèle une reconstruction psychique de son identité féminine.

Cette réparation termine un cycle douloureux et fait le lien vers un « retour à la normale ».

#### **11.7.4 Du côté de l'enfant**

Il semble exister peu d'études concernant l'impact d'une maladie grave de la mère sur l'enfant dès sa naissance.

Il est certain que de multiples facteurs entrent en jeu dans la façon dont va se dérouler cette période cruciale de la vie de l'enfant (facteurs maternels, familiaux et environnementaux).

Pour les psychanalystes, c'est durant les toutes premières années de vie que se mettent en place les structures psychiques de l'individu, et notamment au sein des relations avec sa mère.

Pour essayer de comprendre ce qui se vit, il me paraît intéressant de revoir comment se mettent en place les premiers liens mère-enfant.

Habituellement dans les premiers temps de la vie d'un enfant, la mère se trouve dans cet état que Winnicott appelle la préoccupation maternelle primaire, cette maladie normale qui lui permet de s'adapter aux besoins du nourrisson avec délicatesse et sensibilité.

L'enfant est alors plongé dans une toute puissance fantasmatique, capable de faire apparaître le sein quand le besoin s'en fait sentir.

Peu à peu, il quitte cet état de toute puissance et de dépendance extrême. (C'est l'intervention du père comme tiers séparateur qui permet à la mère de sortir de cette préoccupation primaire et de reprendre ainsi sa place d'amante.) La mère cependant continue de répondre aux besoins de l'enfant et surtout au besoin impérieux de permanence.

Si la mère ne peut tenir cette place, si les réponses données aux sollicitations de l'enfant sont inadéquates, on peut observer chez l'enfant, une

surenchère de toute puissance proportionnelle à l'impuissance absolue dans laquelle il se trouve.

Pour se séparer de l'objet, il faut avoir eu cet objet, avoir pu l'introjecter.

La présence de l'objet dans la réalité, n'est alors plus nécessaire.

Lors de la survenue d'une maladie grave chez une femme, et malgré une apparente adaptation, pour les enfants quelque soit leur âge, une partie de l'image maternelle peut s'écrouler.

L'enfant est précipité trop tôt dans un travail de séparation. La mère vient à manquer brutalement. Ce manque n'est pas toujours une absence physique même si les temps d'hospitalisation provoquent des ruptures.

C'est plutôt l'absence psychique dont souffre l'enfant, une mère qui est là sans y être, une mère irritable, en larme, couchée, qu'il ne faut pas déranger : une mère que l'enfant ne connaît pas.

L'impact de la maladie dépressive grave de la mère sur le nourrisson a été davantage étudié.

Certains auteurs(152) ont mis en évidence des modifications objectives chez les enfants dont la mère a souffert d'une dépression chronique durant la grossesse et les premières années de leur vie: retard du développement psychomoteur, temps de sommeil allongé, perturbations hormonales (cortisol, catécholamines) perturbations électro-encéphalographiques.

Même si la situation étudiée est différente de celle des femmes dépressive, ces données montrent que l'altération majeure de la relation précoce mère-enfant peut engendrer un comportement maternel inadéquat, à l'origine de conséquences réelles.

Il est donc important qu'apparaisse rapidement un substitut maternel complémentaire stable pour l'enfant (qui peut être assuré en partie par le père de l'enfant) durant les périodes où la mère ne peut être en mesure, physiquement ou psychologiquement, de répondre à tous les besoins primaires de ce tout jeune enfant.

Existe-t-il, après un certain retour à la normale, du côté du petit enfant, des phénomènes de réparation de la relation avec sa mère?

#### **11.7.5 Du côté du conjoint**

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

L'incertitude de l'évolution de la maladie leur est souvent particulièrement difficile à gérer.

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

Parfois, le cancer peut s'immiscer entre leur femme et eux, altérant ainsi l'intimité qu'ils connaissent: la femme blessée par l'atteinte de son intégrité physique et en particulier de l'érotisme attribué au sein, se retranche des relations intimes conjugales, et parfois même remet en cause les bases de l'existence de son couple.

Cette situation d'impuissance associée à l'altération des relations au sein du couple peut conduire le conjoint à fuir.

A la détresse de la situation en cours s'ajoute alors celle de la séparation du couple.

Il paraît donc important de veiller à maintenir un dialogue sincère dans ce couple malmené par la maladie; car quand la qualité de cette relation intime perdure, elle constitue pour la patiente un soutien psychologique majeur.

De plus, dans ce cas particulier, le mari, en temps que jeune père doit faire face à de multiples responsabilités (dues au repli de la fonction maternelle de son épouse), et assumer au mieux les besoins impérieux de son bébé, et souvent aussi ceux des aînés.

Cette tâche souvent lourde est moins difficile quand l'organisation familiale a su faire appel à un tiers.

C'est souvent les grands-parents des enfants (et en particulier une grand-mère) qui remplissent ce rôle, permettant parfois le maintien d'une certaine harmonie dans le quotidien de la famille.

Par contre, la place centrale au sein de sa propre famille, que peut prendre alors la mère - ou la belle-mère - de la patiente, peut être difficile à vivre par cette dernière.

#### **11.7.6 Quand le cancer prend le dessus**

Malheureusement, le cancer du sein d'une patiente jeune est très souvent de pronostic sombre et soumis à des récurrences fréquentes.

La situation est d'autant terrible que cette femme est une jeune mère, et la perspective d'une issue fatale plonge chacun dans la détresse.

La récurrence s'accompagne de désespoir pour la patiente, et, même prévisible, elle est une forme d'échec pour le médecin.

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

La qualité de la relation médecin-patient prend toute son importance dans ce moment de mise à l'épreuve.

Cela est d'autant plus important que la relation avec l'équipe médicale va devenir un ultime recours au moment où la patiente et son entourage doutent d'eux-mêmes.

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

## **11.8 Pronostic**

### **11.8.1 Pronostic maternel**

#### **11.8.1.1 De façon générale**

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

Le retard du diagnostic 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 %).

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, forme familiale avec mutation BRCA1 ou BRCA2, diminution de l'expression des récepteurs hormonaux, surexpression fréquente de la protéine p53 et du produit du gène HER2Neu) (139).

Pour Nugent (153), le jeune âge est un facteur plus important que le fait d'être ou non enceinte.

On peut remarquer que le pronostic de ce type de cancer s'est un peu amélioré avec l'évolution des méthodes thérapeutiques et grâce à un diagnostic peut-être un peu moins tardif: Harrington(154), par exemple, rapporte un taux de survie de 14,8 % à 5 ans et de 8,7 % à 10 ans.

Les études plus récentes montrent des chiffres un peu moins accablants, bien que le pronostic reste sombre.

#### **11.8.1.2 La survie globale**

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

Etudes	Nombre de Patientes	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
Peters(23)	187	33 %	-
Ribeiro(25)	88	34%	24%
Nugent	19	57%	-
King	63	59%	-
Petreck	56	61 %	45%
Giacalone	178	43 %	-

**Survie globale à 5 et la ans**

**11.8.1.3 Stade par stade**

Dans l'étude de Petreck les taux de survie observés chez les patientes enceintes sont comparables à ceux observés chez les patientes non enceintes.

Ils dépendent de l'envahissement des ganglions axillaires.

Le taux de survie stade par stade est le suivant :

- 90 % des patientes au stade 1,
- 37 % des patientes au stade 2,
- 15%des patientes au stade 3;
- 0 % des patientes au stade 4.

**11.8.1.4 Selon l'envahissement ganglionnaire**

Le pronostic est grandement mis en jeu quand les ganglions sont envahis lors du diagnostic.

L'étude de la survie à 10 ans en fonction de ce paramètre est récapitulée dans le tableau ci-dessous:

Etudes	Patientes N-	Patientes N+
Harrington (100 cas)	40%	4%
Peters (130 cas)	45%	12%
White (40 cas)	83 %	43 %
Ribeiro (121 cas)	65 %	25%

**Survie à 10 ans en fonction du statut ganglionnaire**

**11.8.1.5 Comparée à celle des femmes non enceintes**

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

Etudes	Patientes enceintes	Patientes non enceintes
Petreck	61 %	73%
Peters	33 %	34%
Giacalone	43 %	64%
Bonnier(64)	68%	77%

**Survie globale à 5 ans comparée à celle des patientes non enceintes**

L'envahissement ganglionnaire étant plus fréquent chez les femmes enceintes du fait essentiellement du retard diagnostique, le taux de survie s'en trouve également affecté.

Le tableau ci-dessous détaille les taux de survie selon l'envahissement ganglionnaire, comparés à ceux des patientes non enceintes présentant un statut égal d'envahissement ganglionnaire.

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

**Selon Petreck J Cancer**

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

Pour Gallenberg et Petreck, cette différence significative s'estompe avec l'importance du recul.

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

	Femmes enceintes	Femmes non enceintes
Stade A	60%	70%
Stade B	27%	41 %
Stade C	12,5 %	24%

**Survie à 10 ans en fonction du stade du cancer, selon Haagensen**

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

**11.8.1.6 Pronostic des métastases**

Les évolutions sur un mode métastatique (quand les métastases ne sont pas découvertes d'emblée) sont donc malheureusement fréquentes dans cette population.

La survenue de métastases cérébrales est particulièrement sombre sur le plan pronostic (de l'ordre de 3 mois de survie en moyenne).

A l'inverse, les métastases osseuses, et la sensibilité à l'hormonothérapie sont d'un meilleur pronostic, quoique assez réservé. (19 mois de survie en moyenne en cas de métastases osseuses.)

### **11.8.2 La grossesse est-elle un facteur de mauvais pronostic ?**

La grossesse a longtemps été considérée comme néfaste sur l'évolution du cancer du sein.

Des expériences anecdotiques d'évolution dramatique ont pu propager de fausses interprétations.

Actuellement; son effet est controversé.

L'évolution défavorable des femmes jeunes atteintes d'un cancer infiltrant du sein a été démontrée par de récentes séries et études de registre.

La gravité des cancers à cet âge pourrait être en rapport avec les grossesses antérieures ou contemporaines au diagnostic du cancer.

La survie globale des femmes enceintes est certes diminuée de 10 à 15 % par rapport à celle des femmes jeunes non enceintes, mais il est très difficile de dégager le rôle propre de la grossesse des autres paramètres qu'elle engendre.

Les publications étudiant cette relation présentent des limites: faible nombre de patientes observées sur une longue période de temps, absence de prise en compte de l'âge, comparaison à des patients non appariées.

Le diagnostic d'un cancer du sein pendant la grossesse est peu fréquent et les implications de l'association sont controversées.

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

Par exemple, l'étude française(155) montre une incidence plus élevée des cancers inflammatoires pendant la grossesse, des tumeurs plus volumineuses et une hormonosensibilité moindre.

Les probabilités de survie sans récurrence, sans métastase, et les probabilités de survie globale sont significativement inférieures pendant la grossesse, même après exclusion des cancers inflammatoires.

Les survies sont plus faibles à ce stade clinique, avec un grade histopronostique et un envahissement ganglionnaire équivalents.

Pour Giacalone, sur 178 cas, la probabilité de survie est abaissée par rapport aux femmes non enceintes, de façon aussi importante à 3 ans (57 % contre 74 %), qu'à 5 ans (43 % contre 64 %).

La survie globale serait donc réduite de 10 à 15 %.

Cependant, ces différences semblent s'amenuiser à plus long terme.

Dans les deux analyses multivariées réalisées, la grossesse apparaît comme un facteur pronostique significatif et indépendant.

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

Ainsi, pour Gemignani(156) et Moore(157), le pronostic plus sombre est lié au jeune âge de ces patientes: stade par stade, la grossesse ne modifie pas le pronostic de ces tumeurs.

En fait, l'absence de comparaison à une population témoin; la comparaison avec une population non appariée ou le faible nombre de patients

analysés dans les études cas/témoins ne peuvent permettre l'obtention de résultats convaincants.

Pour Cuvier et Espié, il est maintenant admis que le pronostic du cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse est grossièrement identique à celui diagnostiqué hors grossesse.

L'âge et les conséquences du retard au diagnostic (sur le développement tumoral) semblent être des facteurs déterminants dans la survie, plus que l'association à la grossesse elle-même.

La date de découverte du cancer par rapport à l'âge de la grossesse joue-t-elle un rôle dans le pronostic?

Là encore, les avis divergent:

Pour Clark(133), Ribeiro et Peters, le pronostic est meilleur en cas de découverte au premier trimestre:

En effet, pour Clark la survie à 10 ans est de :

- 36 % dans les découvertes du premier trimestre,
- 11 % dans les découvertes du troisième trimestre.

Pour Ribeiro :

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

Peters quand à elle estime que les chances de survie à 5 ans sont de :

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

Dans la même tendance, l'étude du Centre Léon Bérard retrouve 48 % de survie des 50 % des cancers découverts dans le premier tiers de la grossesse contre 11 % de survie parmi les 40 % découverts dans le troisième trimestre.

Dans l'étude de Chang(158), la découverte du cancer pendant la lactation est un facteur de mauvais pronostic

A l'inverse, pour d'autres, cet élément ne semble pas influencer le pronostic:

Dans l'étude du Christie Hôpital de Manchester, la tendance serait même l'inverse de celle des études citées précédemment.

Des études cas/témoins de Vera Peters ou de Ribeiro concluent à l'absence d'influence péjorative de la grossesse sur l'évolution du cancer, par lui-même souvent de mauvais pronostic.

### **11.8.3 Devenir de la grossesse et pronostic foetal**

#### **11.8.3.1 Concernant la grossesse**

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

L'analyse effectuée à partir de l'étude française de Giacalone, montre que lorsque le diagnostic de cancer du sein est porté pendant le premier trimestre de grossesse, les interruptions médicales de grossesse et les fausses couches spontanées sont plus fréquentes et les accouchements à terme moins nombreux que lorsque le diagnostic est porté au cours des deuxième ou troisième trimestres.

L'analyse de la littérature montre également qu'indépendamment de la chimiothérapie et du traitement appariés au terme de grossesse, les enfants dont la mère est atteinte d'un cancer du sein ont un plus petit poids de naissance (Zemlikis).

	Nombre de grossesses	FCS	Accouchement prématuré	Mort-nés	Accouchement à terme	ITG
Ribeiro	121	4	2	96	0	19
Bonnier	92	3	16	42	2	29
Zemlikis	119	12	17	59	0	22
Giacalone	114	3	2	96	0	35

**Devenir des grossesses associées à un cancer du sein**

**11.8.3.2 Concernant l'enfant à naître**

Le fœtus n'est pas affecté par les éventuelles métastases placentaires, contrairement à ce que l'on a pu décrire dans les leucémies, les mélanomes ou les hépatocarcinomes.

On recense dans la littérature une proportion non négligeable de :

- retard de croissance in utérin, lié souvent au mauvais état général maternel,
- prématurité associée aux risques qui l'accompagnent,
- troubles hématologiques/alopécies dans les suites d'une chimiothérapie néonatale.

Les quelques études portant sur l'évolution, durant leurs premières années, des enfants issus de ces grossesses ne semblent pas montrer d'impact négatif. Cependant ces études sont peu nombreuses et de petite envergure.

Il serait intéressant d'en étudier en particulier l'impact psychologique.

### ***11.9 Contraception***

La question de la contraception doit être abordée par principe chez toute femme non ménopausée suivie pour un cancer du sein.

La survenue d'une grossesse après cancer du sein ne semble pas, selon les données actuelles modifier l'évolution de la maladie.

La grossesse sera donc souvent possible et la contraception doit être parfaitement réversible.

#### **11.9.1 Modalités**

Le choix d'une méthode sera fait avec la patiente et en fonction de son âge, de ses antécédents: parité, antécédents pathologiques dépistant une contre-indication à l'une des méthodes envisagées, données de son examen clinique, gynécologique et général, relations dans le couple et fréquence des rapports sexuels.

La sexualité est fréquemment perturbée par la maladie, mais souvent de façon temporaire.

La prescription contraceptive est donc nécessaire et constitue souvent un bon moyen pour permettre à la femme d'aborder des problèmes sexuels ou conjugaux.

Le choix dépendra également du psychisme de la femme, de ses préférences et de sa capacité à la bonne observance de la contraception.

### **11.9.2 Méthodes locales**

On dispose actuellement d'un vaste choix de crèmes et d'ovules spermicides, associés ou non à un diaphragme, ou d'éponges imprégnées de crème. S'y ajoutent les préservatifs masculins et féminins.

Ces méthodes sont théoriquement séduisantes chez les femmes atteintes d'un cancer du sein car totalement inoffensives et sans aucune interaction avec la maladie ni avec soin traitement.

Mais leurs inconvénients sont réels: l'astreinte d'utilisation est parfois mal acceptée par les femmes, l'efficacité n'est pas absolue, elles sont onéreuses.

On les choisira à condition de bien en expliquer l'utilisation (utilisation systématiques, règles d'hygiène ... ), si la femme les réclame, si les rapports sexuels sont peu fréquents et surtout si les autres méthodes sont contre-indiquées.

### **11.9.3 Stérilets**

Les dispositifs intra-utérins constituent la contraception en règle la plus adaptée aux femmes atteintes d'un cancer du sein. Leur utilisation est en effet facile et généralement bien tolérée, sans répercussion en théorie sur le cycle hormonal pour les stérilets en Cuivre et sans interaction avec les traitements proposés.

### **11.9.4 Contraception hormonale:**

Les contraceptifs oestroprogestatifs combinés restent contre-indiqués, même si la preuve de leur nocivité n'a pas été démontrée.

La contraception par progestatifs microdosés en continu inhibe les sécrétions gonadotropes sans inhiber totalement l'ovaire, provoquant même

parfois une hyperœstrogénie qui n'est probablement pas recommandée dans cette indication.

Ils peuvent être administrés trois semaines sur quatre à dose antigonadotrope: bien que l'action des progestatifs sur l'épithélium mammaire reste controversée, leur utilisation reste possible en l'absence d'effet délétère démontré.

Il convient certainement de rester vigilant concernant les données de la littérature.

Les analogues de la LH-RH entraînent une castration médicale réversible et sont utilisés dans le traitement du cancer du sein métastasé : ils n'ont pas d'indication reconnue en traitement adjuvant et ne sont pas recommandés à but contraceptif en raison de leurs effets indésirables au long cours (ostéoporose, bouffées vasomotrices, disparition de la libido, action cardiovasculaire ...).



*CONCLUSION*

L'association cancer du sein et grossesse est une entité rare, mais dont la prévalence tend actuellement à augmenter: à l'augmentation de la fréquence du cancer du sein dans la population générale, s'ajoute l'âge plus tardif des grossesses.

L'influence péjorative des modifications propres à la grossesse sur l'apparition et le développement du cancer du sein est très controversée.

S'il est admis que la lactation fait diminuer le risque de cancer du sein ultérieur, il semble aussi exister une augmentation transitoire du risque de développer ce cancer au cours des 3 ou 4 années qui suivent une grossesse unique.

Le faible nombre de cas des études, et la difficulté d'évaluer l'impact de la grossesse indépendamment des autres paramètres, empêchent d'affirmer clairement l'effet supposé néfaste de la grossesse sur la croissance de la tumeur.

Pour les auteurs des publications les plus récentes, la gravité de ces cancers est due aux conséquences du retard diagnostique (dû à l'état particulier de la grossesse) et au jeune âge des patientes, et non à la grossesse elle-même.

Le retard au diagnostic, de 4 mois en moyenne, y est présent dans 59 % des cas. Dans 1/3 de ces cas, il est dû à une banalisation de l'anomalie qui n'est, du coup, pas bilantée. Dans les 2/3 restants, l'insuffisance du bilan réalisé, associée aux pièges propres aux modifications mammaires, a conduit à un premier diagnostic erroné.

L'anomalie mammaire est découverte dans plus de 90 % des cas par la patiente elle-même, témoignant de l'insuffisance de l'examen sénologique des praticiens pendant cette période.

L'hypothèse de la malignité de la lésion mammaire doit rester à l'esprit du clinicien, même s'il est difficile et pénible à évoquer chez des jeunes femmes enceintes.

L'examen clinique des seins devrait être systématique au cours de la première consultation obstétricale et en post-partum.

Au moindre doute, une échographie, éventuellement associée à une mammographie avec blindage abdominal, et surtout la réalisation de prélèvements biopsiques (ne s'arrêtant pas à des résultats équivoques) doivent être entrepris sans délai, quelque soit le stade de la grossesse.

Les caractéristiques intrinsèques de ces tumeurs sont celles des femmes jeunes: grade histopronostique élevé, absence de récepteurs hormonaux (dans 65 % des cas).

La proportion de formes familiales est élevée.

Le retard au diagnostic (dû aux conditions particulières de la grossesse) fait que les tumeurs sont découvertes à un stade plus avancé; les ganglions sont envahis dans 2/3 des cas, les formes d'emblée métastatiques ne sont pas rares et les formes inflammatoires plus fréquentes.

Ce diagnostic établi, il soulève plusieurs problèmes, dont la gestion s'avère délicate, et doit s'adapter à chaque situation particulière.

C'est pourquoi ces cas nécessitent d'être traités par des équipes multidisciplinaires permettant de prendre en charge au mieux les aspects

carcinologiques, obstétricaux et psychologiques propres à cette association difficile.

Le dialogue avec la patiente et son conjoint est essentiel pour décider avec eux de la meilleure alternative.

La patiente doit être informée du déroulement du traitement, de ses effets possibles sur le fœtus et sur le risque de ménopause précoce.

L'impératif de débiter rapidement un traitement efficace, contre une tumeur le plus souvent très agressive, doit tenir compte des effets potentiels de ce traitement sur l'enfant en gestation.

L'interruption thérapeutique de grossesse n'améliore pas le pronostic.

Au premier trimestre, elle reste le plus souvent proposée à la patiente.

Dans la grande majorité des cas, la grossesse n'est plus interrompue.

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

Le traitement conservateur est le plus souvent possible, malgré le fait que la radiothérapie adjuvante soit contre-indiquée pendant la grossesse.

La chimiothérapie est quasiment toujours indiquée chez ces femmes jeunes.

Dans les tumeurs découvertes en début de grossesse, la chimiothérapie adjuvante FAC ou FEC est possible à partir du deuxième trimestre, sans réduction systématique des doses, en limitant le nombre de cures et en évitant la période néonatale.

Au troisième trimestre, on aura le plus souvent recours au déclenchement prématuré de l'accouchement (dès 30- 32 semaines d'aménorrhée) afin

d'accélérer la mise en route du traitement adjuvant adéquat sans risque pour l'enfant.

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

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

Le pronostic reste très défavorable, malgré l'amélioration récente de la prise en charge de ces patientes.

Avec moins de 50 % de survie à 5 ans ,il est plus sombre que celui des femmes jeunes non enceintes, en particulier pour les tumeurs évoluées.

Cette différence tend à s'effacer au cours des années suivantes.

Pour la majorité des auteurs, la gravité du pronostic tient plus à la fréquence des formes évoluées (inflammatoires et métastatiques notamment) qu'à la grossesse par elle même.

Le pronostic foetal est dominé par et la prématurité, le plus souvent iatrogène.

Les études à moyen et long termes concernant ces enfants sont rares.

Elles se résument à quelques cas isolés, ne mentionnant aucun problème majeur.

L'impact psychologique de cette situation douloureuse n'a notamment jamais été vraiment étudié chez les enfants.

L'accompagnement, durant toutes les étapes de la maladie, de ces familles en détresse, qu'il soit spécialisé ou non, semble être un besoin.

Une plus grande sensibilisation des praticiens sur le sujet particulier du cancer du sein et le nombre d'études croissant associé à une plus large information sur cette pathologie rare de la grossesse devrait conduire à améliorer la rapidité et la pertinence de la prise en charge.



*FERTILITE APRES CANCER  
DU SEIN*

## 1. INTRODUCTION :

Le choix des patientes d'envisager une grossesse après un cancer du sein traité résulte d'un sentiment partagé entre l'angoisse liée à la maladie, son pronostic, le risque de rechute d'une part et un désir d'enfant d'autre part. Ce désir d'enfant peut être parfois extrêmement fort comme s'il leur fallait démontrer qu'elles sont bien encore femmes, épouses et mères. Ce rôle de mère représente alors l'accomplissement d'une mission, de la vie elle-même, vie dont la femme a senti la fragilité.

La naissance d'un enfant contribue en outre à envisager un avenir, à se tourner vers le futur et laisser au second plan le souvenir de la maladie. On retrouve souvent chez les patientes cette nécessité d'oublier ou du moins d'éloigner le souvenir de la maladie pour vivre pleinement et sereinement au jour le jour.

Cependant, la grossesse n'est pas toujours envisageable, car les traitements anticancéreux (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie) peuvent entraîner une infertilité définitive. Les conséquences ovariennes de ces thérapeutiques doivent d'ailleurs être systématiquement expliquées aux patientes pour leur permettre de donner, en toute connaissance de cause, leur consentement au traitement proposé.

Actuellement, il est essentiel de s'interroger et, éventuellement, de proposer des techniques de préservation de la fertilité à ces patientes Afin de concilier traitement oncologique et fertilité, et de garantir la meilleure décision médicale possible.

## **2. IMPACT DES TRAITEMENTS DU CANCER SUR LA FERTILITE :**

Chez ces jeunes femmes, les effets indésirables à long terme des traitements anti-tumoraux comprennent l'insuffisance ovarienne prématurée et l'infertilité. Cet aspect est souvent négligé lors de la prise en charge initiale.

Peu d'études évaluent l'impact direct, comme le nombre d'enfants et la réserve ovarienne pour une cohorte de femmes. Des études sont en cours : OBAMA (Ovarian reserve in breast cancer, Assessment with AMH) et IROCHIM (Influence on Clinical and Biological Markers of Ovarian Reserve) dont les inclusions viennent de se terminer, RESOVA (REServe OVarienne) qui continue encore d'inclure.

### **2.1 Réserve ovarienne :**

La fertilité chez la femme dépend des follicules primordiaux disponibles. D'après les nombreux travaux de Gougeon et Mc Gee (55-57), le processus de l'ovogenèse débute avant la naissance, avec un nombre maximal d'ovocytes primordiaux (6 à 7 millions) vers la 20ème semaine de gestation. Ce nombre diminue rapidement pour n'être que d'1 à 2 millions à la naissance et seulement 300 000 à la puberté (Figure 31). Après la puberté, à chaque cycle menstruel, un groupe de follicules est recruté mais un seul deviendra dominant et les autres disparaîtront définitivement par le phénomène de l'apoptose, ce qui réduira d'autant le capital. A 38 ans en moyenne, dès que le nombre de follicules primordiaux passe la barre des 25 000, la décroissance se fait plus rapidement (Figure 32) (58). A la ménopause, le stock de follicules primordiaux est de 1000.

Les follicules primordiaux (de réserve) initient leur croissance et sont insensibles aux gonadotrophines. Ils donnent les follicules pré-antraux et antraux, sensibles aux gonadotrophines. Une fois la sélection faite, une phase de maturation aboutit au follicule de de Graff, pré-ovulatoire après une apoptose des autres follicules (Figure 33).

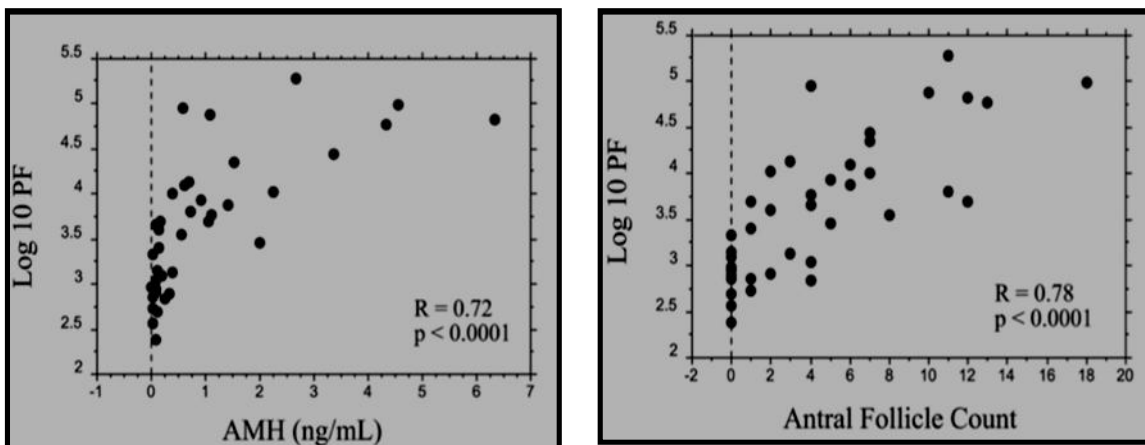
Le dosage de l'AMH (Hormone Anti-Müllérienne) est un bon marqueur pour évaluer la réserve ovarienne. Elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux. C'est donc un bon marqueur des follicules primordiaux. Le dosage n'est pas influencé par la contraception hormonale (œstro-progestative, anneau vaginal ou contraception orale), ni par le jour du cycle, même si l'on a montré une petite diminution au moment de l'ovulation mais cette différence est inférieure à la variation inter-cycle (59).

De même, l'AMH est indépendante de la FSH et de l'agoniste de la GnRH prescrit moins de 6 mois (60). En outre, elle ne varie pas en cas de grossesse (61). Cette hormone n'est en rien un indicateur de grossesse. Des grossesses chez les femmes avec AMH indétectables sont décrites (62).

Comme Broekmans l'a résumé, le vieillissement ovarien s'exprime de manière clinique, hormonale et échographique (63). Le vieillissement ovarien s'exprime par une diminution de l'AMH. La valeur de l'AMH permet de prédire la réponse à la stimulation ovarienne lors des fécondations in vitro (64). Le problème est que la valeur prédictive de grossesse est très peu évaluée. D'après les nombreux travaux de Fowler, un peptide, l'Ovaran gonodotrophin surge-attenuating factor (GnSAF), permet de mieux comprendre la physiopathologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (65).

De même, le compte folliculaire antral (CFA) est un bon outil permettant d'avoir une idée de la réserve ovarienne et il est lié à la valeur de l'AMH (66). Il est important de souligner que le retour ou le maintien des règles et le degré de fertilité ne sont pas synonymes.

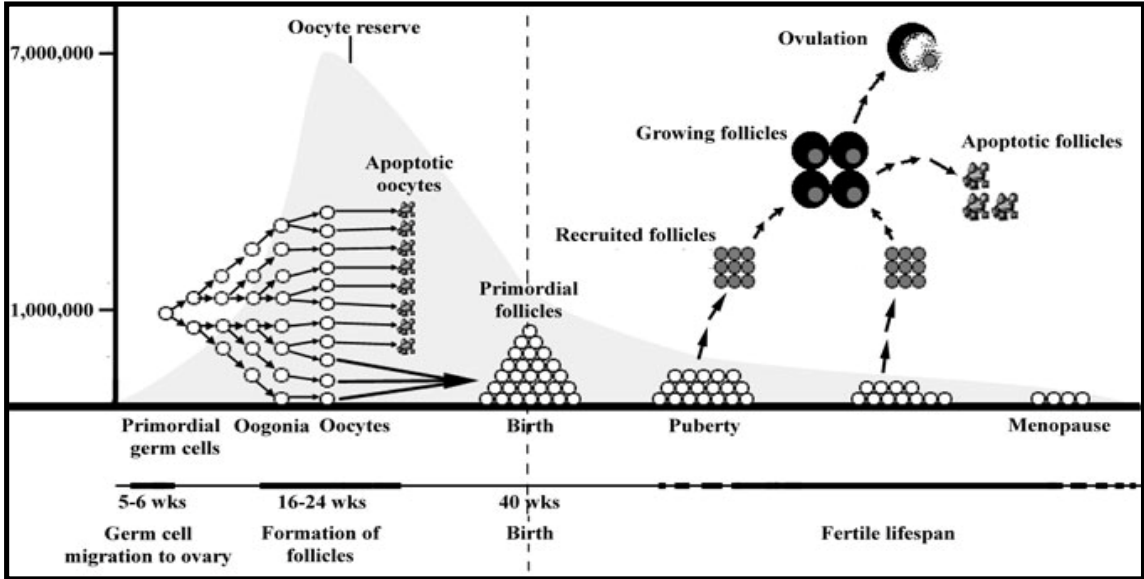
Dernièrement, un travail met en évidence, pour la première fois, la corrélation entre l'AMH, le CFA et les follicules primordiaux chez 42 patientes avant l'ovariectomie pour une pathologie bénigne : les auteurs retrouvent une corrélation entre follicules primordiaux et l'AMH ( $r=0.72$   $p<0.0001$ ) et le CFA ( $r=0.78$   $p<0.0001$ ) (67) :



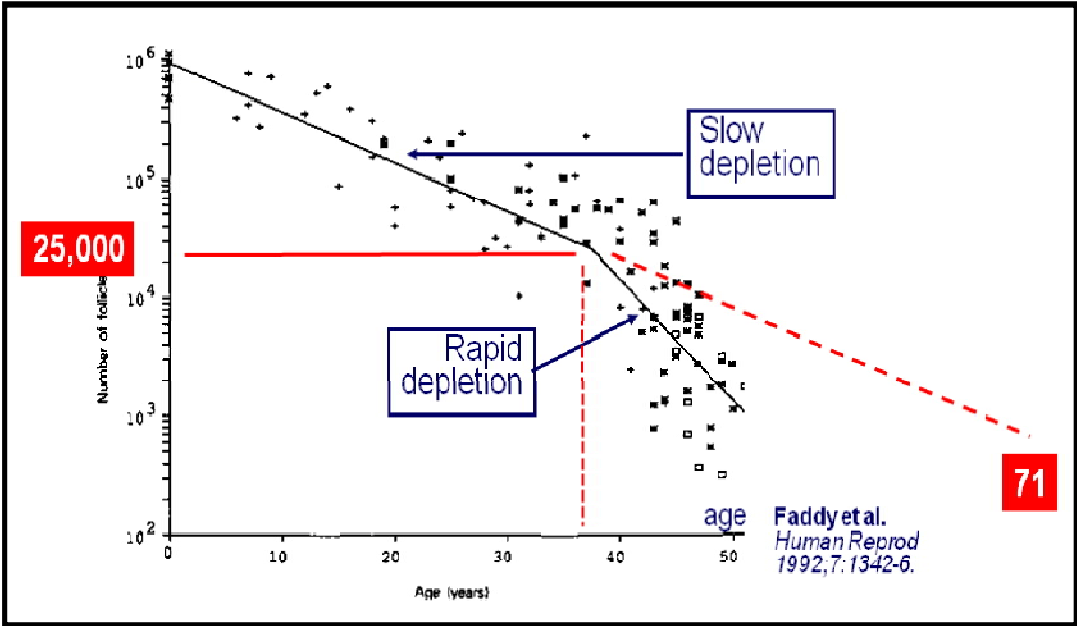
Les diagrammes de dispersion et les corrélations (coefficients de corrélation de Pearson) pour le compte de follicules primordiaux (PF) par rapport aux résultats à l'AMH et aux CFA d'après Hansen (67).

Les courbes comprennent en ordonnée une échelle logarithmique. Il n'y donc pas de «système d'épargne» de l'ovaire.

Au total, on peut mesurer l'AMH quand on le souhaite. C'est un bon marqueur de l'évolution de la réserve ovarienne chez une même personne.



K  
**Fig. 31 : Recrutement initial cyclique des follicules ovariens d'après Kaipa (58)**



**Fig. 32 : Courbe de décroissance des follicules d'après Faddy (57)**

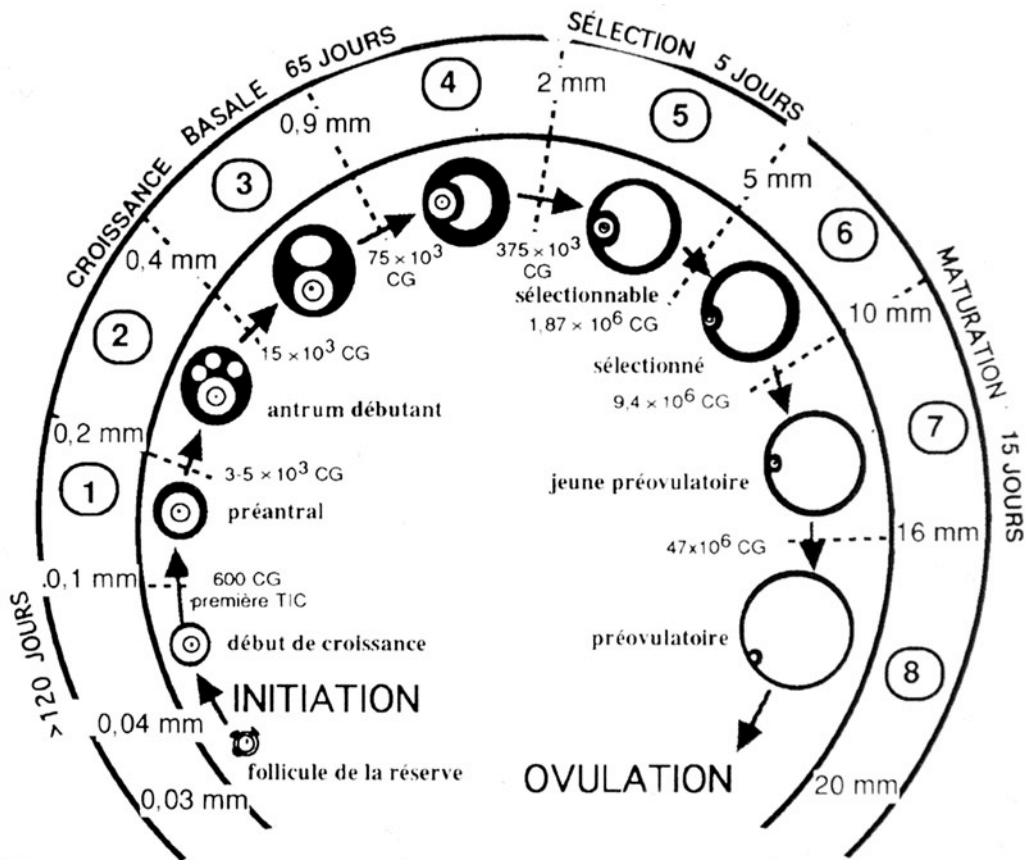


Figure 33: Régulation des follicules ovariens selon Gougeon (55)

## **2.2 Impact de la chimiothérapie :**

Tous les agents chimiothérapeutiques détruisent les follicules en croissance. Certains détruisent également des follicules primordiaux. Tout dépend des produits, de la dose cumulée reçue et de l'âge lors du traitement, la tolérance est meilleure pour les sujets jeunes, avec de grandes variations individuelles.

L'impact des chimiothérapies sur la fertilité est évalué en fonction du taux d'aménorrhée et peu d'études évaluent le taux d'AMH ou le compte des follicules antraux. Cet impact est fonction de l'âge de la patiente et dépend du type de chimiothérapie.

### **2.2.1 Age lors du traitement :**

Le risque est dépendant de l'âge : il augmente fortement avec ce dernier (Figure 34 et 35) : Il est faible avant 12 ans car à cet âge ; la jeune fille possède une importante réserve folliculaire. Il devient important après 30 ans. Ainsi, une malade de plus de 40 ans a environ 70 % de risque de subir une castration chimique et l'aménorrhée qui s'ensuit, dans environ 80 % des cas, risque d'être définitive. Au contraire, pour les femmes âgées de moins 30 ans, le risque de perturbation des cycles n'est que d'environ un tiers, et si une aménorrhée survient, elle a moins de 20 % de risque d'être définitive.

La précocité du retour des règles est un premier bon signe (68-71).

### **2.2..2 Type de chimiothérapie :**

Certains traitements détruisent en plus les follicules primordiaux : alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, busulphan) et procarbazine, cytosine arabinoside, nitro-urées.

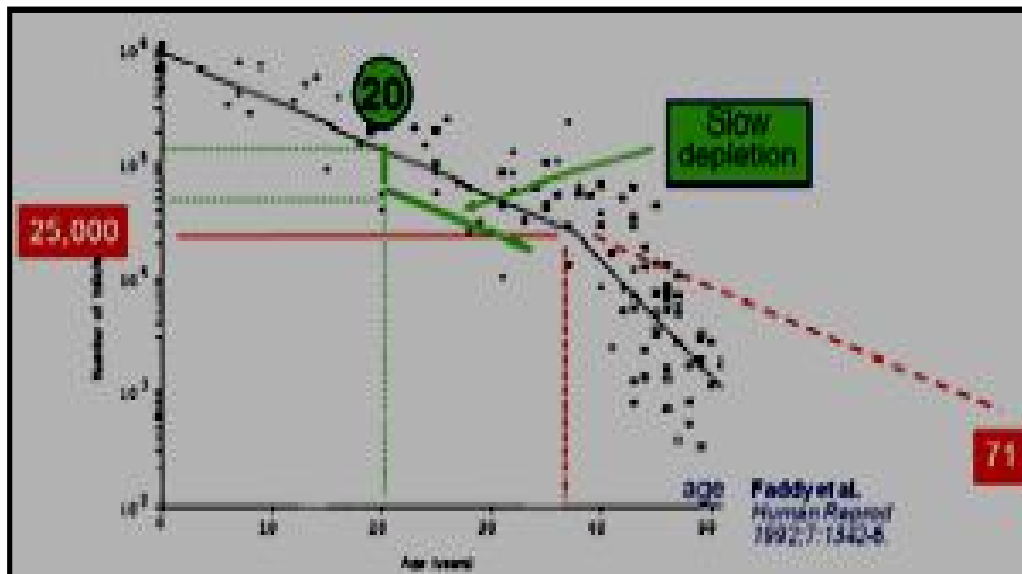


Figure 34: Courbes de décroissance des follicules après une chimiothérapie à 20 ans d'après Faddy (57)

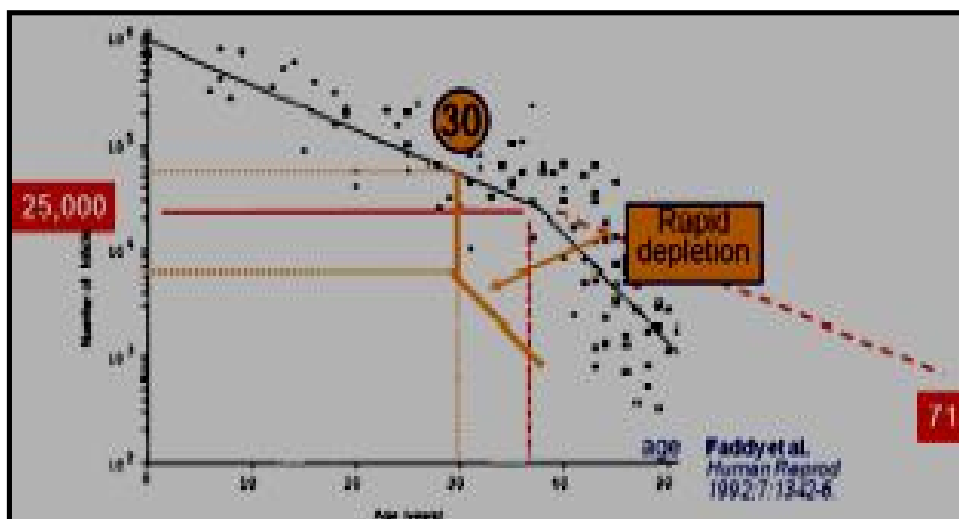


Figure 35: Courbes de décroissance des follicules après une chimiothérapie à 30 ans d'après Faddy (57)

Le tableau suivant -3- résume le niveau de risque d'insuffisance ovarienne après traitement (68) :

Risque élevé > 80 %	Risque intermédiaire	Risque faible < 20 %
Cyclophosphamide		Vincristine
Ifosfamide		Méthotrexate
Chlorméthine	Cisplatine	Dactinomycine
Busulfan	Carboplatine	Bléomycine
Melphalan	Doxorubicine	Mercaptopurine
Procarbazine		Vinblastine
Chlorambucil		

Tableau 3 : Différentes drogues gonadotoxiques d'après Sonmezer (68)

Le tableau 4 précise le risque engendré par différents types de protocoles de chimiothérapie communément utilisés dans le traitement du cancer du sein et permet d'évaluer le risque en fonction de l'âge (69) :

RISQUE D'AMENORRHEE	TRAITEMENTS EN CAUSE
Risque élevé > 80 %	Plus de 40 ans : 6 cycles CMF, FAC, FEC
Risque intermédiaire : 20 – 80 %	Moins de 40 ans : 6 cycles CMF, FAC, FEC Plus de 40 ans : 4 cycles FAC, AC
Risque faible < 20 %	Moins de 30 ans : 6 cycles CMF, FAC, FEC Moins de 40 ans : 4 cycles FAC, AC
Pas de risque	MF
Risque non évalué	Taxanes Anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab)

Tableau 4 : Gonadotoxicité des principales chimiothérapies pour le cancer du sein d'après Lee (69)  
*C Cyclophosphamide, M Méthotrexate, F 5-Fluoro-uracyl, E Epirubicine, A Doxorubicine*

Par ailleurs, concernant les taxanes, les travaux de Fornier (72), ne retrouvent pas plus d'aménorrhée chimio-induite chez les femmes de moins de 40 ans recevant de façon séquentielle anthracycline et taxanes (13%) que chez celles recevant une chimiothérapie sans taxane.

Dans une étude rétrospective (70), 64% de femmes ayant reçu AC puis taxanes présentaient une aménorrhée chimio-induite (IC à 95% = 55-72%) contre 55% lorsqu'elles ne recevaient pas de taxane (IC à 95% = 43-66%). L'aménorrhée chimio-induite était comparable dans les deux groupes avec et sans taxane (RR de 1,9, 95% IC = 1,0 à 3,5,  $p=0,05$ ) ainsi que sa réversibilité à l'arrêt du traitement ( $p = 0,36$ ).

Berlière (71) a étudié l'incidence et la durée de l'aménorrhée induite par deux protocoles de chimiothérapie :

6 cycles de 5-fluoro-uracile, épiburicine et cyclophosphamide (6FEC) et 3 cycles de FEC suivi de 3 cycles de docétaxel (3FEC/3D). Dans le sous-groupe de patientes de moins de 40 ans, l'ajout d'un taxane est associé à une augmentation d'incidence de l'aménorrhée chimio-induite (61% versus 44%,  $p > 0,05$ ). Cependant, les écarts entre le bras du protocole (3FEC/3D et 6FEC) disparaissent dans l'année qui suit la fin de la chimiothérapie, 71.4% contre 72% ( $p > 0,05$ ). L'ajout de taxanes n'influence donc pas de façon durable la durée l'aménorrhée

### **2.2.3 Effets des traitements en fonction de l'âge :**

L'effet des traitements, en fonction de l'âge, est bien décrit par Petrek au cours d'une étude de 45 mois (73). (figure 36,37)

Par ailleurs, Goodwin a réalisé, une étude dans laquelle elle a regroupé les aménorrhées chimio-induites sur 1 an chez des patientes recevant de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie ou les 2 (74).(figure 6) : Les femmes recevant la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont plus souvent en aménorrhée, pour un même âge, que celles recevant la chimiothérapie seule.

#### **2.2.4 Marqueurs de la réserve ovariennes aux décours d'une chimiothérapie :**

Il s'agit essentiellement de l'hormone anti-müllérienne (AMH) et le compte folliculaire antral (CFA) : deux marqueurs peu étudiés dans la littérature.

Anders (75) a étudié des marqueurs biochimiques chez des patientes avant et après chimiothérapie. Les patientes et les femmes pré-ménopausées dont l'incidence de la chimiothérapie prévoyait un risque  $\geq 25\%$  d'aménorrhée ont été évaluées. L'hormone folliculo-stimulante (FSH), l'estradiol, inhibine A et B, l'hormone anti-Müller (AMH), et la qualité de vie (QOL) ont été évalués de façon prospective pré-, post-, 6 mois et 1 an après la chimiothérapie de même que la corrélation avec les menstruations et l'état général. L'aménorrhée chimio-induite a été définie comme une absence de règles un an après la chimiothérapie. 44 femmes ont été évaluées au moment de l'analyse. La médiane de l'AMH est plus faible chez les femmes avec aménorrhée chimio-induite (0,16 versus 1,09 ng / ml,  $p = 0,02$ ) en pré-chimiothérapie. Le risque de l'aménorrhée chimio- induite a augmenté chez les femmes à « basses AMH » en pré-chimiothérapie (RR = 1,83,  $p = 0,05$ ).

Parmi les femmes les valeurs ont été l'AMH dessous de la médiane en pré-chimiothérapie, l'incidence de l'aménorrhée chimio-induite a été de 87,5%.

Les résultats indiquent que les femmes bénéficiant d'une chimiothérapie dont l'AMH est plus faible, souffrent d'aménorrhée chimio-induite et ces valeurs peuvent être un facteur prédictif de l'aménorrhée chimio-induite chez les femmes pré-ménopausées face à la chimiothérapie pour cancer du sein.

Selon Singh (76), la réserve ovarienne peut être diminuée après un traitement pour le cancer du sein. Son étude prospective a évalué des paramètres biochimiques et biophysiques de la réserve ovarienne. Les tests ont été effectués simultanément chez des jeunes femmes atteintes du cancer du sein, (âgées de 22 à 42 ans) normalement réglées et des témoins appariés en âge. Transversalement, des différences significatives ont été trouvées pour la FSH, l'MH et le CFA entre les patientes venant d'avoir une chimiothérapie et celles en pré- chimiothérapie et le groupe contrôle. Au niveau prospectif, des différences significatives ont été mises en évidence : pour trois patientes, l'AMH et pour huit patientes, le CFA baissent.

Pour cet auteur, les taux des marqueurs biochimiques (AMH, FSH et E2) et biophysiques (CFA) peuvent être des marqueurs de la réserve ovarienne chez les patientes ayant un traitement gonado-toxique.

La sensibilité de la réserve ovarienne à la chimiothérapie est très variable d'une patiente à l'autre. Dans les chimiothérapies néo-adjuvantes et adjuvantes du cancer du sein, le dosage de l'AMH avant chimiothérapie est utile. Il nous donne une information de la cinétique avant traitement et 1 an

après, mais aussi de l'impact de la chimiothérapie sur la réserve ovarienne. Les données évoquées par Singh représentent un nombre de patientes relativement faible et nous attendons beaucoup des études concernant la réserve ovarienne précédemment citées.

La régénération des follicules primordiaux était étudiée après une chimiothérapie et une xéno greffe humaine ovarienne. Un tissu fœtal humain a été xéno greffé à des souris immuno-déficientes. Les animaux ont été ou non (contrôle) traités par du cyclophosphamide (CY). Les greffes ont été recueillies de 12 à 72 heures après la chimiothérapie. La densité des follicules primordiaux a été comparée avec celles des contrôles. Le nombre des follicules primordiaux a fortement diminué jusqu'à 48 heures après l'injection de chimiothérapie. Cependant, il y a eu une reprise du nombre de follicules primordiaux à 72 heures.

Même si la déplétion de la réserve ovarienne est brusque, la récupération peut être tout à fait spectaculaire ce qui nous amène à la question de la ; fonctionnalité : existe-il une perte fonctionnelle ? Sans doute, la physiopathologie semble montrer un effet pro-apoptosique et une fibrose péri-ovarienne (78). En sachant que lors d'un travail étudiant la cinétique de l'AMH au cours d'une chimiothérapie dans un contexte de lymphome (79), des cycles au bout d'un mois après traitement gonadotoxique ont été obtenus, les AMH étaient alors indosables: mais nous pouvons nous demander quelle valeur pronostique apporter à ces données. figures (36,38,39,40) :

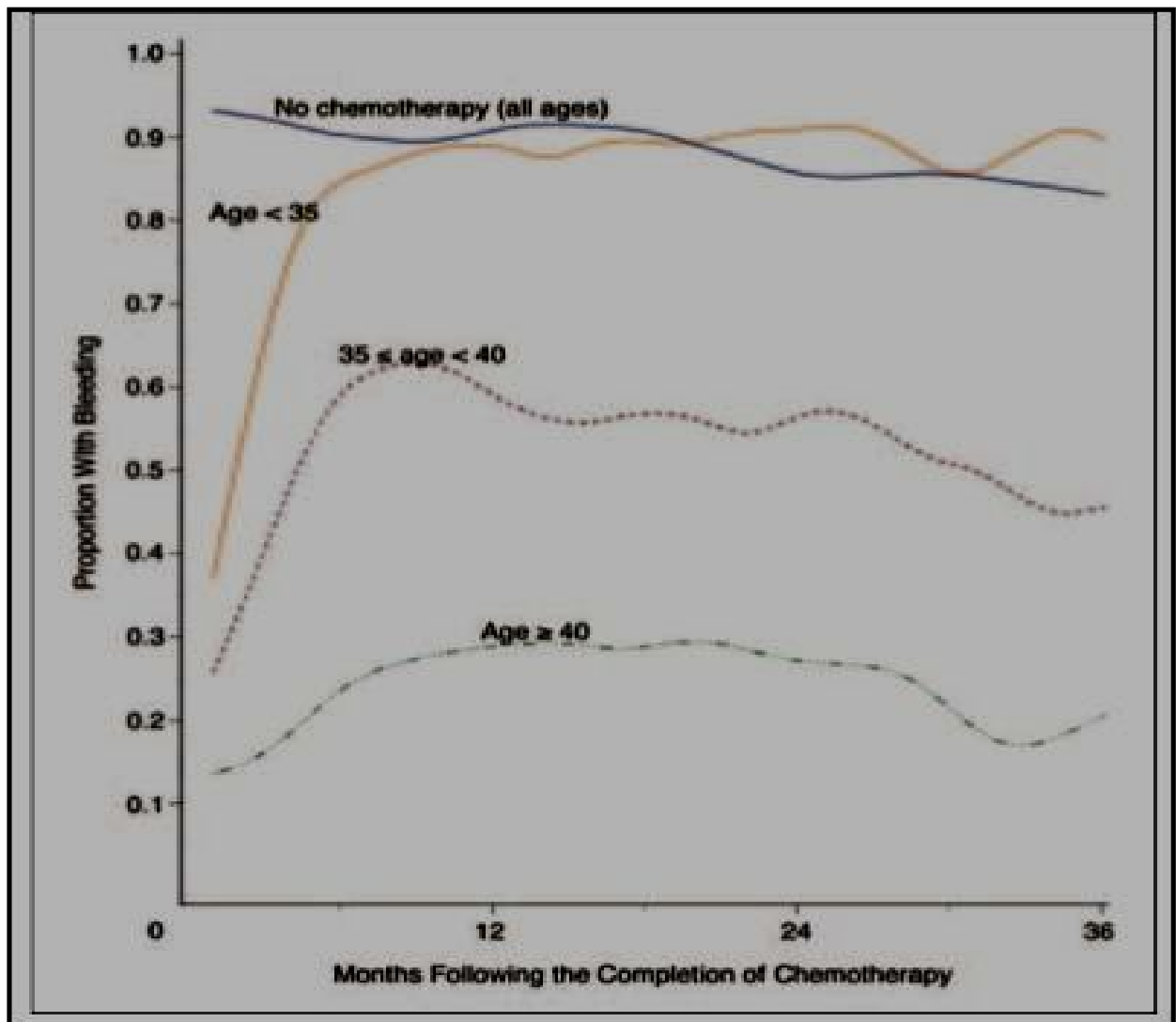
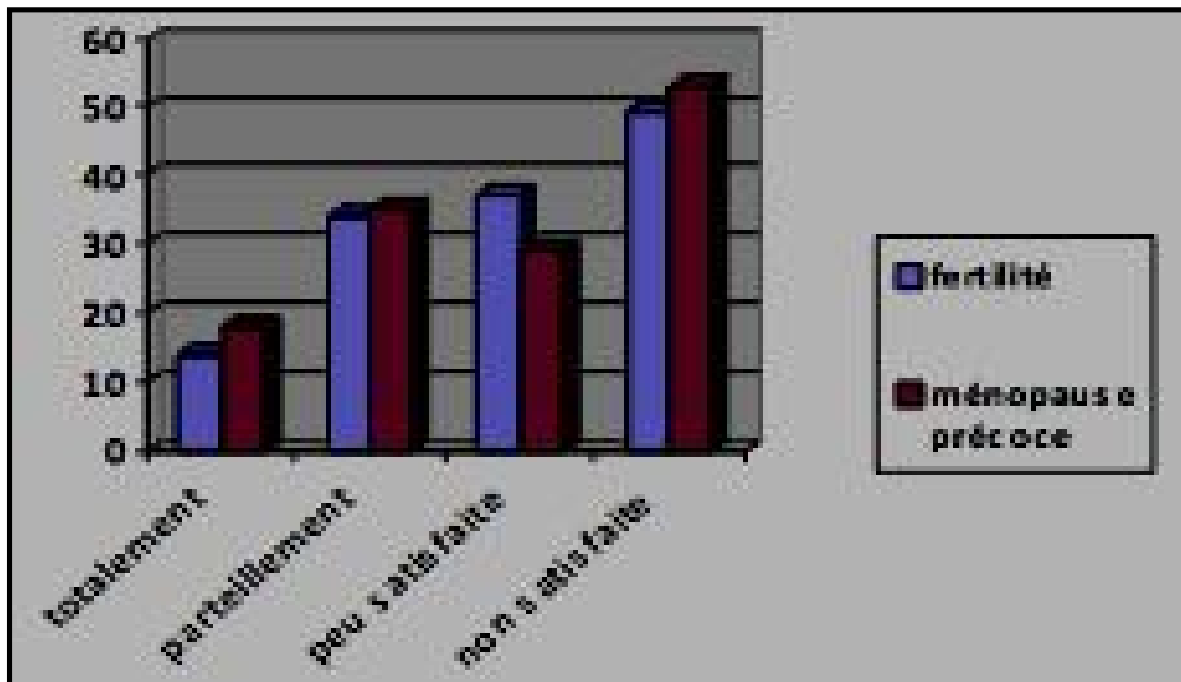


Fig. 36 : Courbes d'aménorrhée en fonction de l'âge des patientes d'après Petrek (73)



**Fig. 37 : Courbes d'aménorrhée définies en fonction du type du traitement donné pendant la première année adaptée de Goodwin (74)**

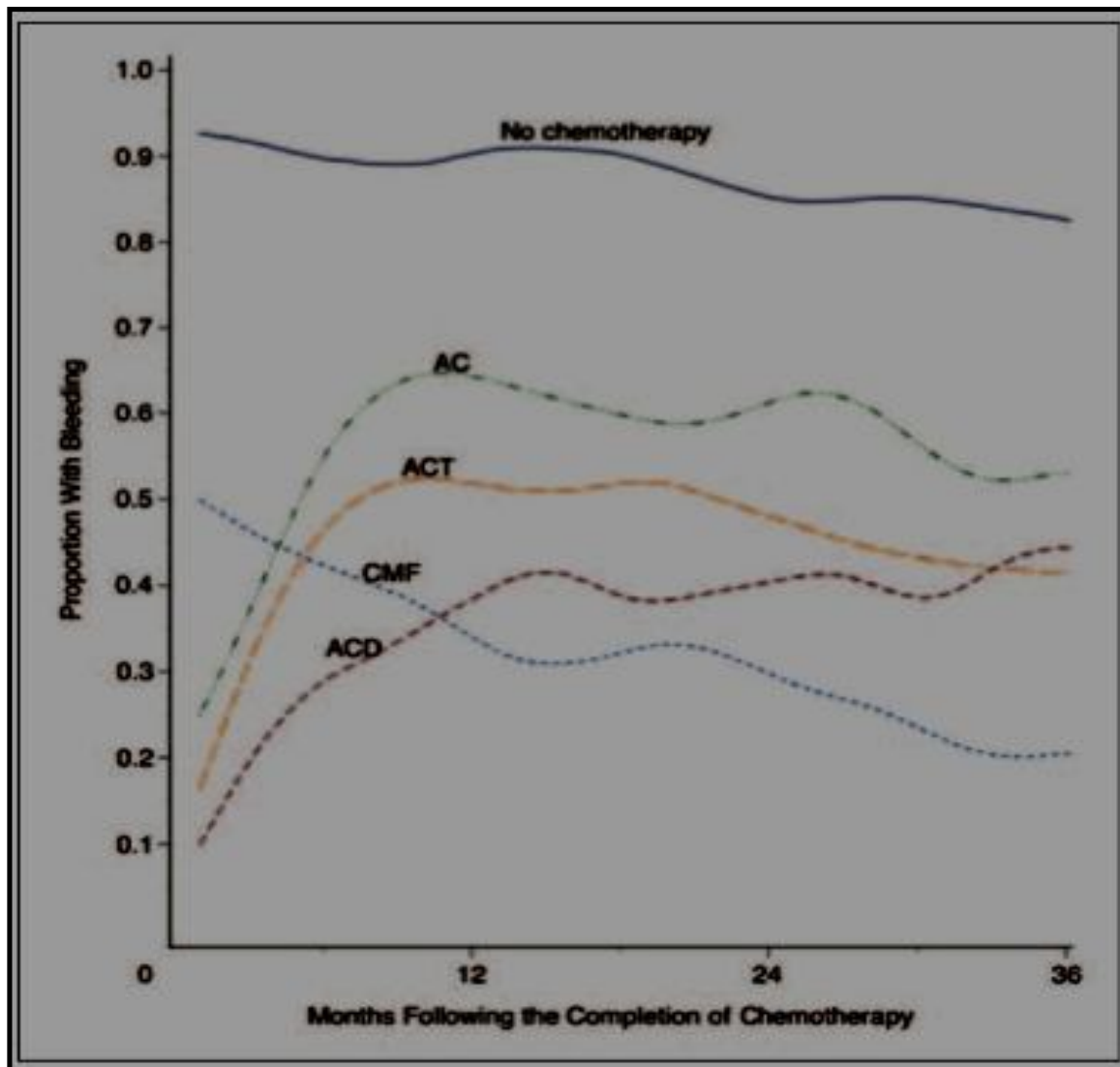
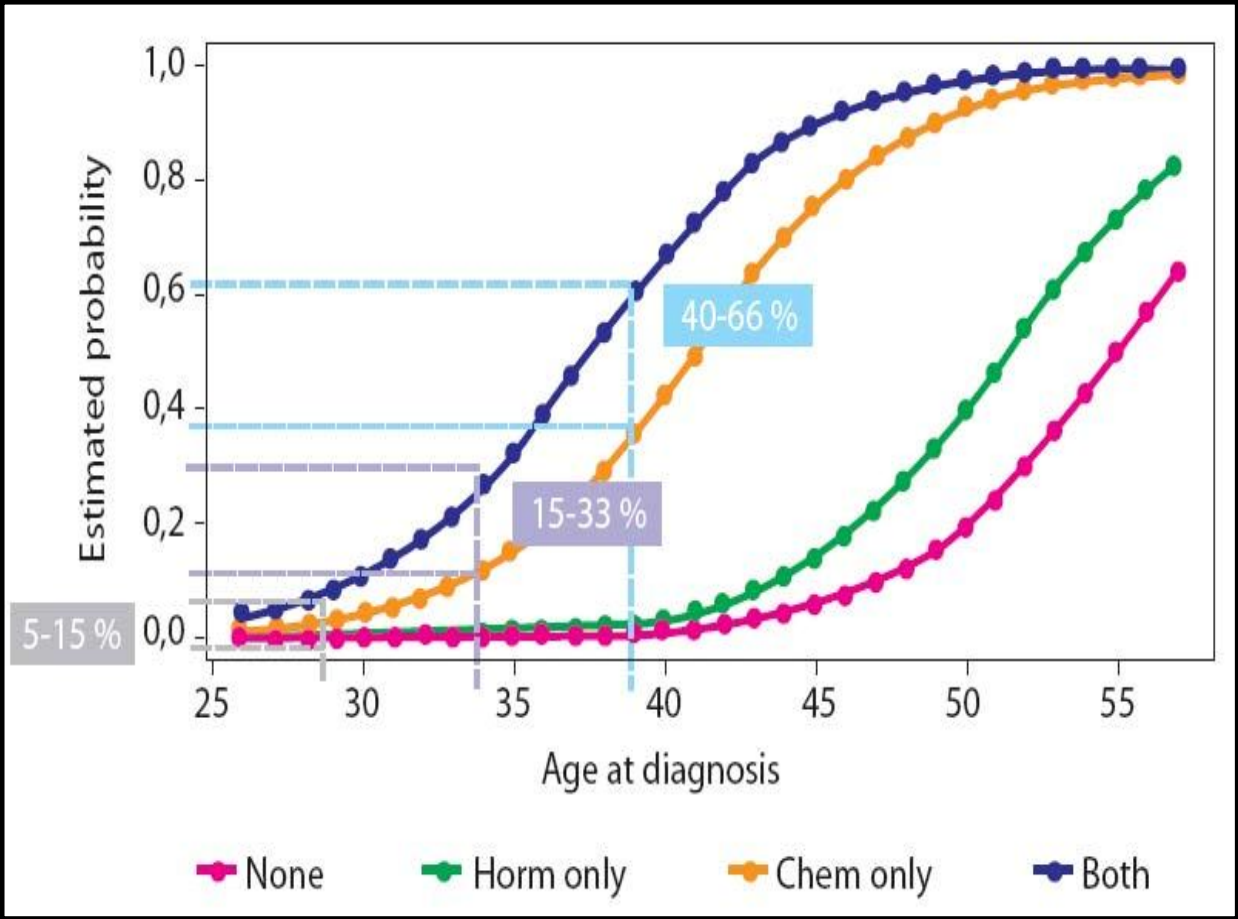


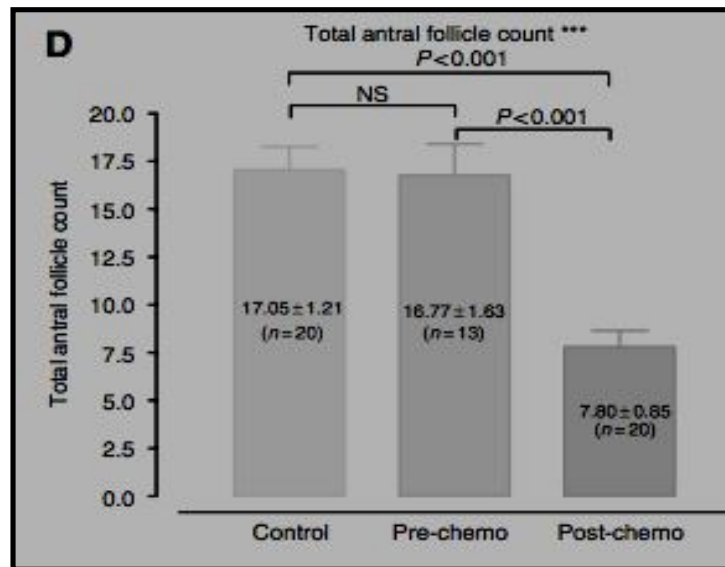
Fig. 38 : Courbes d'aménorrhée en fonction des différentes chimiothérapies d'après Petrek (73)



**Fig. 39 :** Courbes d'aménorrhée définies en fonction du type du traitement donné pendant la première année adaptée de Goodwin (74)

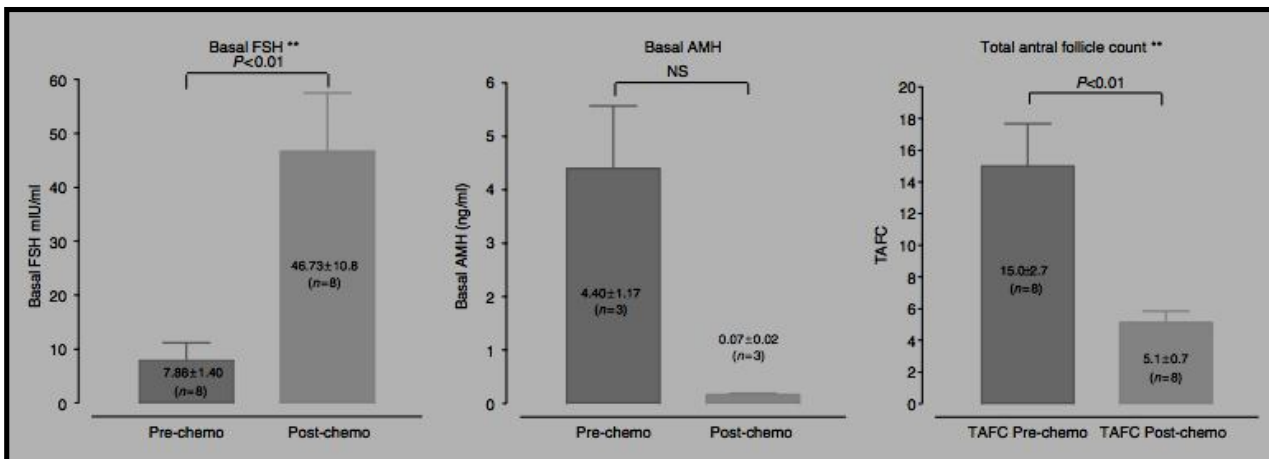
DONNEES

TRANSVERSALES



DONNEES

LONGITUDINALES



**Fig. 40: Paramètres biochimiques et biophysique sur des données (FSH, AMH et compte folliculaire antral de mêmes patientes en pré-chimiothérapie et immédiatement après la chimiothérapies d'après Singh (76)**

Différences significatives indiquées comme suit :  
 $p < 0.5$  \*  
 $p < 0.01$  \*\*  
 et  $p < 0.001$  \*\*\*. NS pas de différence significative.

### **2.3 Impact de l'hormonothérapie :**

En pré-ménopause, l'hormonothérapie de référence est le tamoxifène.

La durée de traitement est 5 ans. Or le temps qui passe est source d'infertilité. Une contraception est indispensable sous tamoxifène (inducteur de l'ovulation et tératogène), une grossesse étant contre-indiquée sous traitement. En cas de contre-indication au tamoxifène, un agoniste de la GnRH est prescrit pour bloquer l'axe hypophysaire plus ou moins associé à une anti- aromatase. Une discussion sur le désir de grossesse est à avoir avec la patiente, ce dernier étant à mettre en balance avec les bénéfices que procure le tamoxifène.

La diminution du risque de rechute sous tamoxifène à 5 ans est de 25-30% (40), elle est réduite à 10-15% en cas d'observance de 2-3 ans, soit une perte de la moitié du bénéfice.

En terme pronostic, les plus jeunes pourraient bénéficier le plus de la suppression de la fonction ovarienne et de l'aménorrhée chimio-induite (80).

### **2.4 Effet de la radiothérapie :**

La toxicité tardive de l'irradiation pelvienne sur le tractus génital féminin peut entraîner des dysfonctions potentiellement irréversibles, associant troubles endocriniens et dysfonction gonadique à l'origine d'une infertilité.

L'irradiation est responsable d'une atteinte de la granulosa péri- ovocytaire avec atrophie folliculaire, ainsi que d'une accélération de la sclérose des artérioles ovariennes [3].

Gosden et al. [4] ont démontré chez la souris une corrélation entre la déptétion des follicules primordiaux et la dose d'irradiation. De faibles doses

induisent une déplétion partielle des follicules de réserve compliquée, à distance, d'une insuffisance ovarienne prématurée. Pour de fortes doses, une « ménopause post-thérapeutique » immédiate ou très rapide peut être observée.

Le degré d'altération de la fonction ovarienne après radiothérapie dépend de 3 facteurs: la dose reçue par les ovaires (dépendante de la dose totale délivrée et du champ d'irradiation), l'âge des patientes au moment de l'irradiation et la combinaison éventuelle à une chimiothérapie [1].

La moitié de la population folliculaire serait détruite pour une dose inférieure à 2 Gray [5]. Pour les patientes âgées de moins de 25 ans, l'ovaire semble tolérer une dose allant jusqu'à 8-10 Gy mais dès 35 à 40 ans, une ménopause peut s'installer avec des doses de l'ordre de 2 Gy [6].

Une étude récente rétrospective de cohorte datant de 2010, portant sur 1 657 femmes ayant subi un traitement anticancéreux avant la puberté, a démontré qu'une irradiation gonadique dans l'enfance augmentait de façon significative le risque de décès néonataux pour des doses supérieures à 10 Gray, incitant une prise en charge obstétricale plus poussée chez ces patientes [14].

### **3. ASPECT PSYCHOLOGIQUE :**

La survenue d'un cancer chez une femme jeune a un impact particulier car il modifie non seulement la survie et expose la patiente à la mort, mais bouleverse également son projet de vie, étant en âge de procréer.

Plusieurs études ont montré que les femmes jeunes atteintes de cancer du sein présentaient des niveaux d'anxiété et de dépression plus importants au cours de la maladie que des patientes plus âgées. Elles semblent également plus exposées à des difficultés financières et psychologiques.

### **3.1 Le désir de grossesse après un cancer du sein :**

En 2005, Braun et collaborateur (81) ont étudié en Israël auprès de 30 femmes et de 13 de leurs conjoints les motivations pour avoir un enfant. Les résultats étaient comparés à ceux obtenus dans une population de 29 femmes en bonne santé et de 15 de leurs conjoints. Le désir d'enfant était le même chez les femmes qui avaient eu un cancer que chez les femmes en bonne santé, ainsi que chez les conjoints des cas et les conjoints des témoins.

Dans une thèse de médecine sur la fertilité et le désir de grossesse après un cancer du sein (82), sur les 142 femmes répondant à un questionnaire, 79% avaient déjà au moins un enfant, 21% n'en avait jamais eu. D'après les réponses: 6 femmes n'ont jamais voulu avoir d'enfant , et 95% avaient un désir d'enfant: près d'un quart exclusivement avant le cancer, 19 exclusivement après et 64% voulaient des enfants aussi bien avant qu'après leur maladie.

### **3.2 Le besoin d'information**

L'information et la connaissance sont citées comme des sources de soulagement pour entreprendre le traitement et pour prendre sereinement des décisions. Par ailleurs, l'écoute est décrite comme une aide à la prise en charge. Les femmes interrogées sont à la recherche de nombreuses sources d'information sur la préservation de la fertilité (83-87) et la moitié ont recours

à des sources d'informations par internet. Le travail de Thewes (86) montre que les jeunes femmes veulent être informées de l'impact de la thérapie adjuvante sur la fertilité. L'étude de Thewes portait sur 228 femmes de moins de 40 ans au diagnostic de leur cancer, 68% avaient des enfants au diagnostic, Dans cette étude (86), la plupart de ces femmes estimait que les informations qu'elles avaient reçues sur ces sujets étaient insuffisantes ou inadéquates. Malgré cela, la consultation les a aidées à poursuivre leur traitement dans 32 cas sur 42 soit 73,8%, dans une atmosphère de réassurance dans 23 cas et d'inquiétude dans 19 cas. Ceci est en contradiction avec les résultats du travail de Thewes (86) dans lequel de nombreuses patientes pensaient qu'il y avait une discordance entre l'importance qu'elles attachaient à ce sujet et l'intérêt que leur médecin y portait. Elles rapportaient que le problème de la fertilité les préoccupait peu au moment du diagnostic, mais qu'il prenait de plus en plus d'importance dans les années suivantes. Elles pensaient que cette information devrait être abordée dès le choix du traitement, puis de façon récurrente tout au long des différentes étapes de leur maladie.

De même, Poisot (82) relève un manque d'information sur le risque de stérilité et la ménopause précoce : 13 % des patientes étaient complètement satisfaites de l'information reçue, 25% l'étaient partiellement, 22% l'étaient peu et 39% pas du tout. Pour ces patientes, la question du désir de grossesse n'aurait jamais été évoquée dans 43% des cas. Enfin, à la question : « auriez vous accepté de faire une fécondation in vitro ou une préservation d'ovaire avant les traitements pour tenter de préserver votre fertilité ? », 42% y était favorable, un tiers était réticent et un quart ne savait pas ou ne répondait pas.

De plus, certaines patientes ne sont pas capables de participer, si elles le souhaitent, aux décisions concernant leurs soins et les médecins sont souvent peu attentifs au rôle du patient dans la décision partagée (83).

Les inquiétudes sur la fertilité peuvent contribuer à une plus grande détresse psychosociale avec le diagnostic et le traitement du cancer du sein (88-90). L'utilisation des services de préservation de la fertilité peut aider dans cette situation, mais l'accès à ces services est souvent insuffisant, en raison d'obstacles logistiques et d'un problème de recrutement des patientes. Le besoin d'information est persistant, surtout chez ces jeunes femmes qui participent plus activement que leur aînées à leur prise en charge et semblent désireuses d'une maîtrise de leur thérapie, qui passe par une compréhension de leur maladie et de ses traitements. Le discours des soignants doit être évolutif et adapté, tout au long du suivi.

Enfin, nous avons montré que pour 42 patientes vues en consultation onco-fertilité (87), l'information était compétente dans 19 cas soit 45.2%. Les critiques portaient sur la variabilité des données pour chaque femme et dans l'urgence, l'inconnue peut inquiéter (40.4%) ou rassurer (56.1%) les femmes qui se disent avoir été aidées dans la prise en charge pour 80% des femmes ayant répondu. Ce qui semble important dans l'information sur la préservation de la fertilité, est le choix laissé à la patiente d'appliquer ou non, en fonction de ses convictions et de son état d'esprit, une prévention. Par rapport, aux traitements très protocolaires, elle peut se donner la liberté de choisir et d'assumer ce choix.

### 3.3 La sexualité

Le cancer du sein est susceptible d'affecter trois principaux domaines de la sexualité féminine : l'identité sexuelle, la fonction sexuelle et la relation sexuelle.

La sexualité après cancer du sein peut être affectée par une gamme de problèmes : l'âge, les lymphœdèmes, les effets indésirables de la chirurgie, de la radio-, chimio- et hormonothérapie, les problèmes liés à la grossesse, l'infertilité, la ménopause prématurée iatrogène — avec sa cohorte de symptômes secondaires à la perte chronique d'estrogènes sur le cerveau, les organes sensoriels, la pathophysiologie des réponses sexuelles et la fonction des structures périnéales.

Les femmes porteuses des mutations génétiques BRCA — pour lesquelles on envisage une mastectomie bilatérale prophylactique — peuvent subir un impact chirurgical iatrogène sur leur image et leur féminité. Malheureusement, les facteurs biologiques induits par le diagnostic et le traitement du cancer du sein font en général l'objet de peu d'études en regard des facteurs psychosociaux.

Il appartient aux médecins d'améliorer leur compréhension et leur écoute des inquiétudes sexuelles et de traiter les questions biologiques fondamentales d'identité sexuelle que se posent les femmes atteintes d'un cancer du sein. De plus, les médecins devraient au moins diagnostiquer et recommander une aide clinique pour les symptômes sexuels les plus courants des patientes survivantes à ce cancer : perte de libido, troubles de l'excitation sexuelle, dyspareunie, anorgasmie et perte de satisfaction.

Les meilleurs résultats seront obtenus par le « jumelage de compétences » avec un psychosexologue ou un psychiatre travaillant dans ce domaine. Les patientes présentant des problèmes psychodynamiques ou relationnels clairs après exclusion ou guérison des causes biologiques potentielles de ces problèmes devraient leur être orientées.

L'anatomie et la fonction des structures périnéales doivent faire l'objet d'une grande attention pendant l'examen gynécologique et sexologique clinique, les survivantes du cancer du sein étant en droit de recevoir un diagnostic et une aide qualifié.

Féminité, maternité, érotisme et rôle social contribuent à la perception de l'identité sexuelle féminine, et tous ces éléments peuvent être affectés — à des niveaux divers — par le diagnostic et le traitement du cancer du sein.

## **4. DIFFERENTES TECHNIQUES DE PRESERVATION DE LA FERTILITE**

### **4.1 Préservation médicamenteuse**

Dans le cancer du sein, le fonctionnement ovarien peut être bloqué par des hormones analogues de la GnRH, Ils inhibent la sécrétion de FSH et de LH qui commandent le fonctionnement ovarien. Ceci entraîne un effondrement des œstrogènes sécrétés par les ovaires, qui correspond à une « castration » pharmacologique réversible et transitoire. La mise au repos des ovaires par les traitements antigonadotropes est en réalité partielle car les follicules entrent en croissance initiale indépendamment de la FSH et LH (55, 56, 63) y compris dans la période prépubertaire. Venant confirmer ces notions physiologiques,

des données épidémiologiques ont montré que la chimiothérapie avait un effet gonadotoxique chez les jeunes enfants, dont l'axe gonadotrope n'est pas fonctionnel (175).

Par ailleurs, dans le cancer du sein l'usage des analogues pose différents problèmes théoriques mis en évidence in vitro et chez l'animal, expériences qui ont suggéré que l'hypoestrogénie induite par le traitement analogue de la GnRH pourrait diminuer l'efficacité de la chimiothérapie en bloquant les cellules en phase G0 (aussi appelé phase de **quiescence** qui est une phase où la cellule va être en état de repos, non prolifératif, c'est à dire qu'elle va stopper son activité de multiplication. )(176).

Des études animales préliminaires ont été réalisées. Elles ont montré un effet protecteur des analogues de la GnRH associés à la chimiothérapie sur les ovaires (177-179). Toutefois, le niveau de preuve de ces données était limité (voie d'administration de la chimiothérapie variable, absence de groupe contrôle...). Des études sur la préservation du capital ovarien par les analogues de la GnRH ou des stéroïdes anti-gonadotropes chez des patientes atteintes d'hémopathies malignes, recevant des chimiothérapies hautement toxiques, ont ensuite été réalisées (180) suggérant un effet protecteur.

En 2009, Clowse (181), qui a inclus toutes les études utilisant des analogues de la GnRH dans une méta-analyse, a constaté un effet faiblement positif de ces composés (RR=1.68, 95% CI 1.34-2.1) avec une légère tendance à l'augmentation de grossesses (RR= 1.65, CI 1.03 -2.6) dans le groupe des femmes traitées par analogues de la GnRH pendant la chimiothérapie.

Dans le domaine du cancer du sein, la suppression des hormones ovariennes peut être un avantage si la tumeur est hormonodépendante. Les analogues de la GnRH sont actuellement en cours d'évaluation.

Plusieurs grandes études cliniques prospectives randomisées, utilisant des dosages hormonaux (FSH, œstradiol) mais aussi les taux de grossesses et le délai de retour des règles comme marqueurs de la fonction ovarienne ont été menées récemment ou sont encore en cours. Ces études évaluent à la fois l'utilité des analogues de la GnRH pour la préservation de la fertilité et leur impact sur le taux de guérison. Les principales données sont résumées dans le tableau 5.

L'étude de Badawy, dont les biais sont importants (182) et l'étude ZIPP (Zoladex in premenopausal women)(183) sont en faveur de l'utilisation des analogues de la GnRH alors que l'étude d'Ismail-Khan (184) sans doute arrêtée trop tôt, et l'étude allemande ZORO (185) n'ont pas montré d'efficacité des analogues de la GnRH. Il faut donc attendre la fin des études en cours du National Cancer Institute (NCI) aux Etats-Unis, dont le suivi est plus long, pour trancher le débat.

Cette stratégie de suppression de la fonction ovarienne par des analogues de la GnRH est donc utilisée, même s'il convient d'attendre les résultats des prochaines grandes études américaines.

Etude	n	suivi	GnRHa	Chimio	Marqueur	Effet GnRHa	p
Badawy 2009	78	8	Gosereline	FAC	Dosages Hx aménorrhée	+ +	<0,009 <0,001
ZIPP 2006	123	36	Gosereline	CMF	aménorrhée	+	<0,006
Ismael Khan 2008	49	6	Triptoreline	NA	Dosages Hx aménorrhée grossesses	-	NS 0,79
ZORO 2009	60	24	Gosereline	FEC/FAC/ TAC/EC	amenorrhée	-	0,302
NCI	416	60	Gosereline	Cyclopho	amenorrhée	En cours	
	400	60	Gosereline	Cyclopho et/ou anthra	aménorrhée Dosages Hx Grossesses	En cours	

F 5-Fluoro-uracyl, A Doxorubicine, C Cyclophosphamide, M Méthotrexate, E Epirubicine, T Taxanes

**Tableau 5 : Principales études prospectives randomisées évaluant les analogues de la GnRH pour la préservation de la fertilité.**

## 4.2 Stimulation ovarienne

Les premières et plus grandes séries (80 patientes) sont rapportées par l'équipe américaine d'Oktay et concernent de jeunes patientes (moins de 40 ans), opérées de leur tumeur et requises pour une chimiothérapie adjuvante. Dès 2003, l'intérêt d'une stimulation ovarienne préalable est avancé, la FIV en cycle naturel n'offrant que peu de chances de fertilité ultérieure avec seulement 0,6 embryons cryopréservés par patiente contre 6,6 après stimulation [16].

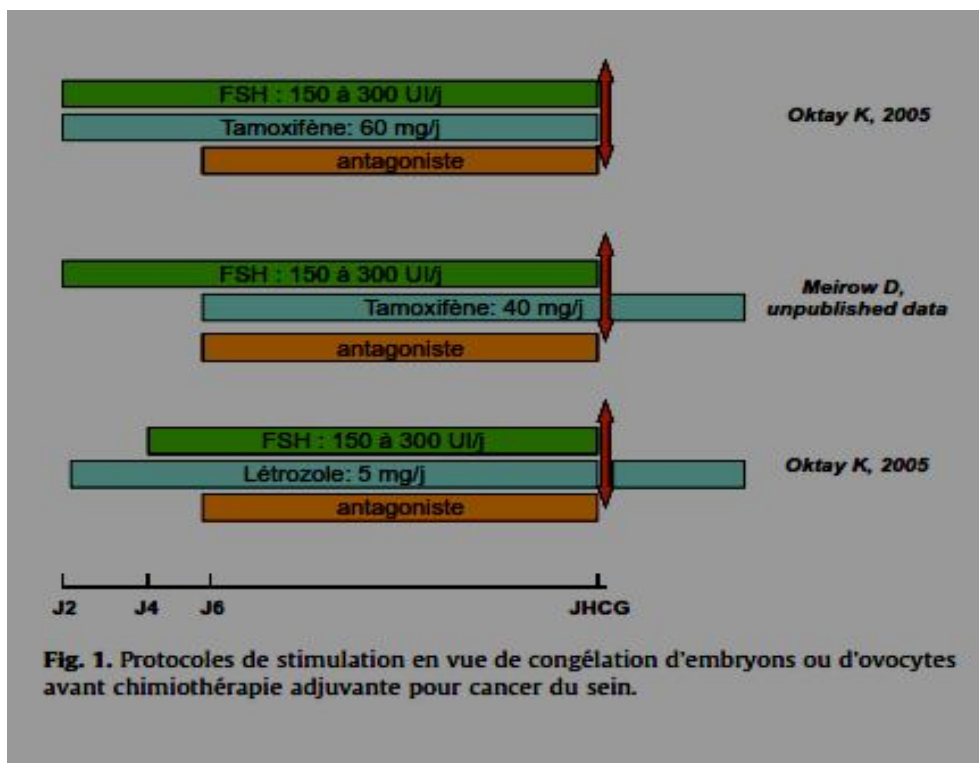
Les patientes bénéficient de cette stimulation dans l'intervalle, usuellement de 6 semaines, suivant la chirurgie et précédant la chimiothérapie. L'équipe d'Oktay traite indifféremment les patientes RH ou RH+.

La principale retenue concernant la stimulation vient des éventuels risques tumoraux liés à l'élévation de l'estradiolémie, même si celle-ci est de courte durée. Pour en limiter les éventuelles conséquences, Oktay et al. Préconisent le recours à un antiestrogène, le tamoxifène ou à un antiaromatase, le létrozole, pendant la stimulation [17,18]. Dans le même esprit, le recours aux antagonistes est préféré à l'usage des agonistes, ces derniers pouvant par contre servir au déclenchement pour limiter les risques d'hyperstimulation ovarienne [4,19].

Les schémas de protocole sont reportés sur la Fig. 41. Avec les antiaromatases, les niveaux d'estradiolémie pendant la stimulation sont

significativement plus bas sans que cela ne nuise à la qualité du recueil ovocytaire [20]. Les auteurs recommandent néanmoins de déclencher sur des tailles folliculaires plus importantes, au moins 19–20 mm, comparativement aux cycles stimulés par tamoxifène [18].

En France, l'utilisation du létrozole dans le cadre de stimulation ovarienne n'est pas autorisée et est même fortement découragée par le laboratoire qui le commercialise. Le recours à l'ICSI (Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïdes) est conseillé, même en l'absence d'indication, de façon à limiter les risques d'échec de fécondation. Aucune augmentation de l'incidence des rechutes n'a été constatée dans une large étude comparant 79 patientes ayant bénéficié d'une stimulation en vue de FIV à 136 patientes ayant refusé l'option [21].



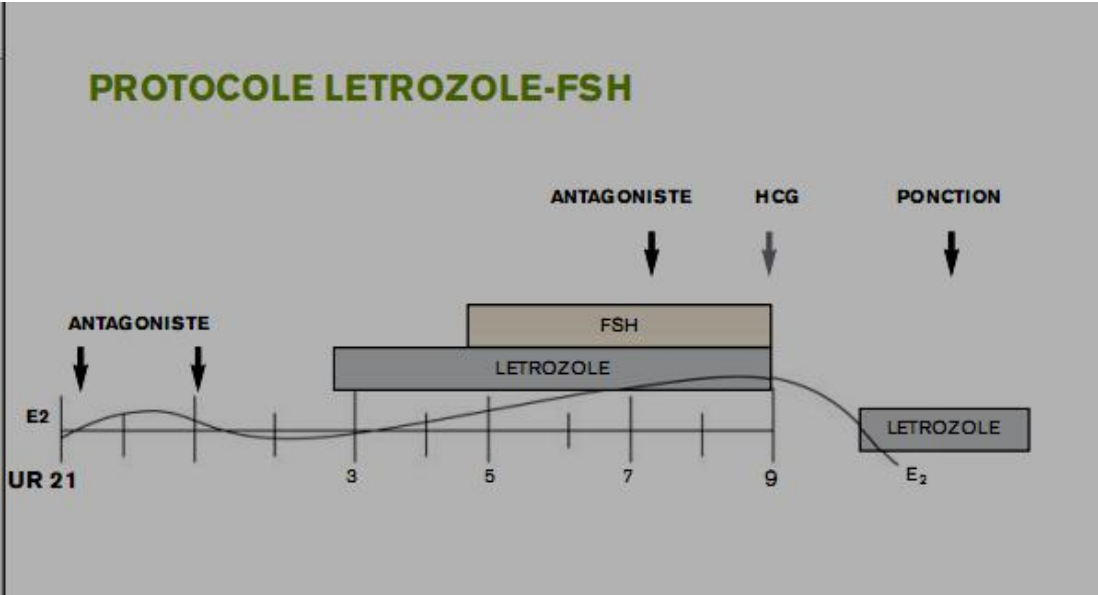
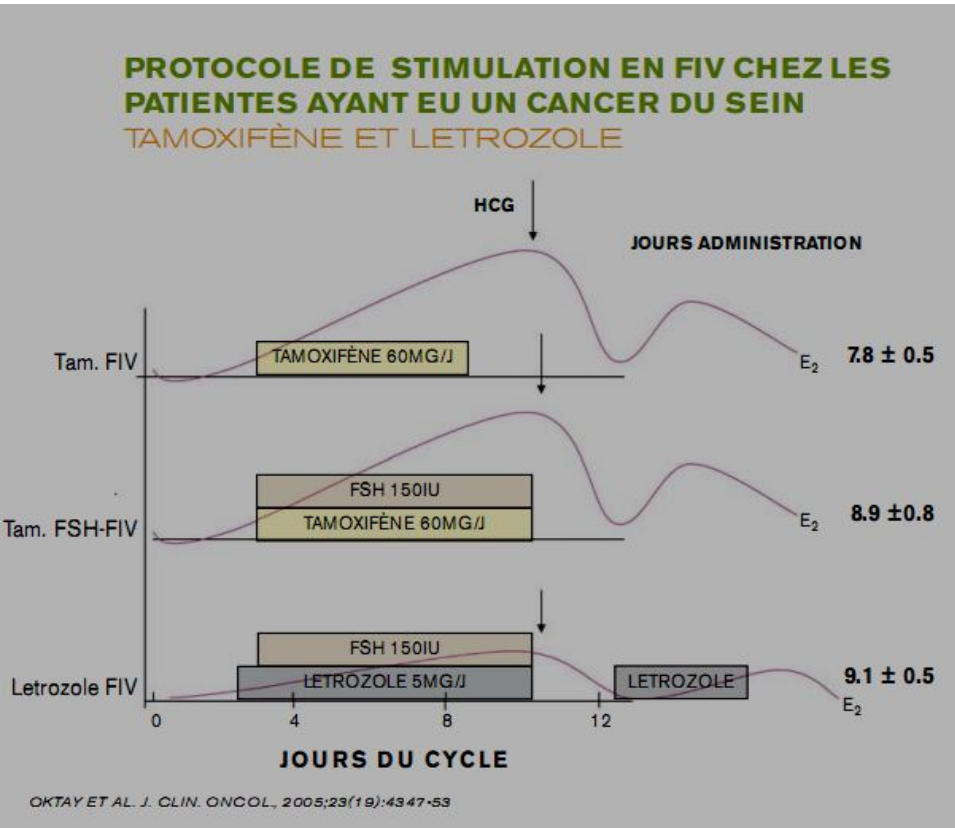


Fig 41 Protocole de stimulation ovarienne par le letrozol-fsh

### 4.3 La cryoconservation d'embryons ou d'ovocytes

La congélation embryonnaire reste la technique qui offre le plus de chances de grossesse : 25 à 35 % [3,4].

La cryoconservation consiste à congeler soit des embryons, soit des ovocytes.

Deux techniques de cryoconservation sont décrites : la «**congélation lente**» et la **vitrification** qui consiste à congeler et réchauffer ultra-rapidement, ce qui réduit considérablement la formation de cristaux intracellulaire.

Les **systèmes ouverts**, dans lesquels les ovocytes sont directement entreposés dans l'azote liquide, et les **systèmes fermés**, dans lesquels une fine membrane protège les ovocytes de l'azote liquide, milieu non stérile, diffèrent par leurs propriétés à vitrifier (127, 128).

En France, ils utilisent les systèmes fermés pour des raisons sanitaires.

Les meilleurs résultats sont ceux issus de la vitrification (127, 129-134). Elle est effectuée avec un mode ouvert en Espagne et Italie avec des résultats supérieurs (134, 135).

Quant au système fermé, il est arrivé plus tard, avec un recul plus faible que pour le système ouvert. Effectivement, la vitesse de refroidissement est plus faible mais celle du réchauffement est équivalente. Or, cette étape est plus "sensible" et conditionne vraiment l'issue du réchauffement ainsi que les étapes ultérieures du développement de l'embryon.

Le système fermé prend son essor si bien que les fabricants de systèmes ouverts développent désormais leurs systèmes fermés.

Enfin, pour en revenir à "l'expérience" et au recul vis à vis de telle ou telle technique, Van Den Abbeel vitrifie depuis plus de 10 ans en système fermé et rapporte des résultats supérieurs au système ouvert (136). Quant à une autre équipe belge qui a une grande expérience de la vitrification, elle obtient des résultats équivalents en ouvert et en fermé (137).

Le taux de naissances vivantes après congélation d'embryons, qui dépend de l'âge de la patiente et du nombre total d'embryons cryoconservés, est inférieur au taux de naissances avec des embryons frais. C'est la technique de «référence» car bien évaluée en FIV classique.

Cependant, en novembre 2010, l'Agence de biomédecine a autorisé la vitrification des embryons. Les résultats sont meilleurs avec la vitrification (138).

La cryoconservation d'ovocytes non fécondés est une option possible pour préserver la fertilité. Les ovocytes sont décongelés plus tard et fécondés in vitro. La cryoconservation d'un ovocyte humain à maturité au stade de la métaphase II (MII) a été un défi pour les biologistes. Bien que la première grossesse réalisée avec des ovocytes humains décongelés ait été signalée en 1986 par Chen (139), la technique a été peu mise en pratique, jusqu'à récemment, l'ovocyte étant particulièrement sensible au changement de température comme nous l'avons vu précédemment. La vitrification en système ouvert a permis l'essor de cette technique ces dix dernières années en Italie et en Espagne . Elle excelle dans certaines équipes italiennes et espagnoles (134, 135).

Dans une méta-analyse publiée (133), on a obtenu des données brutes de tous les manuscrits publiés et des résumés jusqu'en 2006, ainsi que des données non publiées sur les grossesses résultant de cryoconservation des ovocytes. Dans ce travail, les auteurs ont comparé la congélation lente et la vitrification et les taux de réussite avec des ovocytes non cryoconservés pour la période similaire. On constate que les taux de réussite par congélation lente sont considérablement inférieurs à ceux de la vitrification et que les taux de réussite de la vitrification sont proches de ceux rapportés par la PMA avec des ovocytes frais.

En fait, d'après les données récentes européennes (132, 134, 135), les équipes italiennes et espagnoles sont très au point en matière de vitrification en système ouvert. L'équipe de Rienzi a ainsi mené une étude portant sur deux groupes : un groupe d'ovocytes vitrifiés et un groupe d'ovocytes frais. 96,8 % d'ovocytes ont survécu au réchauffement. Le taux de fécondation est semblable dans les deux groupes (-6.73% RR = 0.65 CI :0.33 - 1.29 p=0.2 / ovocytes partagés). Les deux groupes présentent le même développement à J2 ainsi qu'une qualité d'embryons excellente (52 % dans le groupe frais contre 51,6 % dans le groupe vitrifié) (- 0.43 % RR= 0.98 CI : 0.53- 1.79 p = 0.9). L'âge moyen des 40 patientes incluses dans cette étude était de 35,5 + /- 4,8 ans (intervalle 26-42). Quinze grossesses cliniques ont été obtenues, à partir du transfert de 39 embryons, après vitrification d'ovocytes (37,5 % par cycle, 38,5 % par transfert d'embryon), avec un taux d'implantation de 20,2 % (19/94). Trois fausses couches spontanées ont eu lieu (20 %). Douze grossesses sont en cours (30,0 % par cycle, 30,8 % par transfert d'embryon) au-

delà de 12 semaines de gestation. Par ailleurs, les données coréennes (140) font état de 85,1 % +/- 2,9 % des ovocytes ayant survécu au réchauffement. Les taux de fécondation et de clivage ont été 77,4 % +/- 3,5 % et 94,3 % +/- 2,1 %, respectivement. Lors de la vitrification des ovocytes micro-injectés en ICSI, les taux de fécondation et de développement de l'embryon ne sont pas inférieurs à ceux obtenus par insémination d'ovocytes à l'état frais.

D'ailleurs, une méta-analyse d'essais randomisés publiée en juin 2011 compare la vitrification à la congélation lente et fait état de la supériorité de la vitrification (RR 2.46, IC à 95% ; 1.82-3.32). De plus, la vitrification des ovocytes ne montre pas de différence significative par rapport aux ovocytes frais en terme de fécondation, d'embryon «top», de clivage d'embryon et de taux de grossesse (134).

La vitrification est une technique assez récente. De ce fait, le nombre de naissances issu de cette technique est actuellement moins élevé que celui des enfants nés d'ovocytes obtenus par congélation lente. En effet, Noyes et col. (141) rapporte 936 nouveaux-nés : 609 bébés nés vivants (308 à partir de la congélation lente, 289 provenant de la vitrification et 12 des deux méthodes) et 327 autres naissances vivantes ont été examinés. Parmi les 936 au total nés vivants, des anomalies congénitales ont été décelées chez 1,3% (12): trois communications interventriculaires, une atrésie des choanes et des voies biliaires, un syndrome de Rubinstein-Taybi, un syndrome d'Arnold-Chiari, une fente palatine, un pied bot et trois hémangiomes. Aucune différence n'a été notée par rapport aux nourrissons conçus naturellement. (fig 42,43)

<b>Fertilization and pregnancy results after vitrification.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Reports before June 2005</b>	<b>Reports after June 2005</b>	<b>All VF reports</b>
Age, mean $\pm$ SE (y) <sup>a</sup>	32.3 $\pm$ 0.85	32.3	32.3
Fertilization rate	70.6 (156/221)	75.4 (481/638)	74.2 (637/859)
Clinical pregnancies per thawed oocytes	2 (10/503)	6 (51/851)	4.5 (61/1354)
Live births per thawed oocytes	2 (10/503)	4.6 (39 [7]/851)	3.6 (49 [7]/1354)
Clinical pregnancies per transfer	29.4 (10/34)	51 (51/100)	45.5 (61/134)
Live births per transfer	29.4 (10/34)	39 (39 [7]/100)	36.6 (49 [7]/134)
Implantation rate	8.8 (12/137)	20.5 (69/336)	17.1 (81/473)

Note: Data are % (n) unless otherwise indicated. Data in square brackets are number of ongoing pregnancies.  
<sup>a</sup> Because raw data were not available for studies published after June 2005, SE of the mean could not be calculated.

**Figure 42 : Résultats après vitrification (VF) d'après Oktay (133)**

Parameter	Smith et al. 2010 (34)	Rienzi et al. 2010 (10)	Cao et al. 2009 (33)	Cobo et al. 2008 (5)	Cobo et al. 2010 (6)
Study period	Jan 2005–Apr 2009	Sep 2008–Mar 2009	Not stated	Dec 2006–Nov 2007	Nov 2008–Sep 2009
Country	Brazil	Italy	China	Spain	Spain
Intervention	Vitrification vs. SF	Vitrification vs. fresh	Vitrification vs. SF	Vitrification vs. fresh	Vitrification vs. fresh
Patients (oocytes) undergoing vitrification	48 (349)	40 (124)	(292)	30 (231)	295 (3,286)
Patients (oocytes) undergoing SF	30 (238)	–	(123)	–	–
Patients (oocytes) undergoing fresh cycles	–	40 (120)	–	30 (219)	289 (3,185)
Ovarian stimulation protocol	rFSH + antagonist	rFSH + antagonist; rFSH + agonist (long protocol)	hMG + agonist (long protocol) <sup>a</sup>	rFSH or hMG + agonist (long protocol)	rFSH or hMG + agonist (long protocol)
Ovulation triggering	rhCG (250 µg)	rhCG (10,000 UI)	???	rhCG (10,000 UI)	rhCG (10,000 UI)
Vitrification protocol	7.5% EG + 7.5% DMSO + 12% SSS. Cryotip	15% EG + 15% DMSO + 0.5 M sucrose. Cryotop	15% EG + 15% PROH + 0.5 M sucrose. Cryoleaf	15% EG + 15% DMSO + 0.5M sucrose. Cryotop	15% EG + 15% DMSO + 0.5 M sucrose. Cryotop
Slow freezing protocol	1.5 M PROH + 0.3 M sucrose + 12% SSS	–	1.5 M PROH + 0.3 sucrose + 30% SSS	–	–
Oocyte assessment	ZP, cytoplasm, oolema	ZP, cytoplasm, oolema	Membrane morphology	ZP, cytoplasm, oolema	ZP, cytoplasm, oolema
Embryo assessment	Number, size, and fragmentation degree of blastomeres	Number, size, and fragmentation degree of blastomeres	Number, size, and fragmentation degree of blastomeres	Number, size, and fragmentation degree of blastomeres	Number, size, and fragmentation degree of blastomeres
Day of ET	3	2	–	3	3
Oocyte survival rate (%)	VIT: 74.5; SF: 65.1	96.8	VIT: 91.8; SF: 61.0	96.9	92.5
Clinical pregnancy rate (%)	VIT: 38.3; SF: 21.0	VIT: 38.5; FRESH: 43.5	–	VIT: 65.2; FRESH: 100	VIT: 55.4; FRESH: 55.6

Note: DMSO = dimethyl sulfoxide; ZP = zona pellucida; VIT = vitrification; EG = ethylene glycol; SSS = synthetic serum substitute; PROH = propanediol.  
<sup>a</sup>The authors of the original manuscript refer to "a long protocol" and to "down-regulation with a GnRH antagonist," which is probably a typographic mistake, although we were unable to check this point with the authors.

Figure 43 : méta-analyse d'après Cobo (134)

### **4.3 Cryopreservation ovarienne (tab 6)**

Il s'agit d'une technique d'avenir. Elle consiste, avant la chimiothérapie, à prélever un ovaire, le plus souvent par coelioscopie, et à le cryopréserver.

À distance des traitements gonadotoxiques, des fragments d'ovaires sont décongelés, puis réimplantés chez la patiente, soit dans le pelvis, autogreffe orthotopique (157-161), soit dans un site plus facile d'accès, comme l'avant-bras ou la paroi abdominale de l'hypogastre, autogreffe hétérotopique (162,163). Des études initiales semblent signaler une restauration de la fonction endocrine de l'ovaire après les deux types de transplantation (157, 160, 161, 163, 164).

Les follicules primordiaux peuvent être cryoconservés avec une grande efficacité (165, 166), mais à cause de l'ischémie initiale rencontrée après la transplantation de l'ovaire, un quart ou plus de ces follicules risquent d'être perdus, comme le montre l'étude de Newton (167). A l'issue de la réimplantation, une croissance folliculaire peut survenir, soit spontanément, soit après stimulation ovarienne. Dans ce cas, l'ovocyte est prélevé. Après une FIV, l'embryon obtenu est réimplanté dans l'utérus de la patiente.

En cas de greffe orthotopique, la moitié des grossesses est spontanée. Quinze grossesses sont rapportées à ce jour après cryoconservation du cortex ovarien et greffe orthotopique, la première ayant eu lieu en 2004 au sein de l'équipe de Donnez (158, 168).

Cette méthode présente bien sûr le risque de réintroduire des cellules cancéreuses. Chez les patientes sans signe de métastases systémiques, la probabilité de métastases occultes ovariennes semble faible dans la majorité

des cancers observés chez les jeunes femmes (169,170). Le dépistage du tissu ovarien pour détecter les cellules malignes doit néanmoins être effectué afin de minimiser le risque de transfert. Une étude macroscopique et anatomopathologique doit être effectuée. Les cellules malignes ne sont pas toujours toutes détectées ce qui est problématique. Cependant, nous ne savons pas le devenir d'éventuelles micro-métastases réimplantées. Les recherches se poursuivent néanmoins afin de minimiser le risque de réimplantation de cellules cancéreuses.

A l'avenir, une croissance folliculaire in vitro serait souhaitable ; c'est un des thèmes de recherche du laboratoire de Woodruff et Poirot entre autres. Chez la souris, la culture de follicules primordiaux in vitro est possible jusqu'à l'obtention d'ovocytes matures. Après 10 ans de recherches, chez l'homme, la culture est possible seulement jusqu'aux follicules antraux (171). La xénogreffe et la croissance folliculaire in vivo sont expérimentales (172). La culture in vitro présente l'avantage de supprimer le risque de transfert de cellules tumorales.

Toutefois, cette technique ne doit pas être utilisée en cas de cancer du sein. En effet, soit les patientes sont jeunes, (moins de 30 ans), elles ont alors des chances importantes de retrouver des cycles et leur fonction ovarienne. Soit les patientes ont plus de 30 ans, elles ont certes moins de chances de récupérer des cycles mais la cryoconservation de cortex ovarien amputerait immédiatement la moitié de leur capital ovarien (173, 174).

Auteurs (année)	Âge patiente au moment du prélèvement d'ovaire	Pathologie au moment de la cryoconservation d'ovaire	Localisation de la greffe	Résultats
Oktay K (2000) [26]	29 ans	Ménométrorragie	Fossette ovarienne	Développement folliculaire et sécrétion d'œstradiol après stimulation de l'ovulation
Radford J (2001) [33]	36 ans	Maladie de Hodgkin	Reste d'ovaire	Restauration fonction ovarienne
Callejo J (2001) [34]	47 ans	Périménopause	Paroi abdominale (PA)	Restauration fonction endocrine de l'ovaire
Oktay K (2004) [27]	30 ans	Cancer du sein	Sous la peau de la PA	Obtention d'un embryon
Tryde Schmidt KL (2004) [35]	32 ans	Maladie de Hodgkin	Reste d'ovaire	Restauration de la fonction ovarienne Obtention d'un ovocyte en métaphase II
Donnez J (2004) [28]	25 ans	Maladie de Hodgkin, stade IV	Reste d'ovaire	<b>Premier enfant né</b>
Kim S (2004) [36]	37 ans	Cancer du col de l'utérus, stade Ib	Gaines musculaires (pectoral, droit)	Restauration fonction ovarienne

Meirow D (2005) [30]	28 ans	Lymphome non hodgkinien	Reste d'ovaire	Un enfant
Schmidt KL (2005) [37]	28 ans 25 ans 32 ans	Maladie de Hodgkin Maladie de Hodgkin Lymphome non hodgkinien	Ovaire et PA Ovaire et PA Ovaire	Restauration fonction ovarienne Un embryon Un embryon
Wolner-Hanssen P (2005) [38]	30 ans	Aplasia médullaire	Avant bras	Développement folliculaire après stimulation
Donnez J (2006) [39]	21 ans	Drépanocytose SS	Ovaire et péritoine proche de l'ovaire	Restauration de la fonction ovarienne
Demeestere I (2006) [40]	24 ans	Maladie de Hodgkin	Péritoine et PA	Fausse couche spontanée (9 SA)
Rosendhal M (2006) [41]	28 ans	Maladie de Hodgkin	Ovaire, péritoine, PA	Grossesse biochimique après transfert embryons venant de la localisation hétérotopique

Demeestere J* (2007) [31]	24 ans	Maladie de Hodgkin	Ovaire et PA	Grossesse spontanée : petite fille
Donnez J** (2008) [42]	22 ans	Maladie de Hodgkin	Ovaire	Restauration des cycles et obtention ovocytes
	28 ans	Lymphome non hodgkinien	Ovaire	Restauration des cycles
	22 ans	Maladie de Wegener	Ovaire	Restauration des cycles
Andersen CY*** (2008) [32]	26 ans	Maladie de Hodgkin	Ovaire	Un enfant
	27 ans	Sarcome d'Ewing	Ovaire	Un enfant
	36 ans	Cancer du sein	Ovaire	Restauration activité du tissu ovarien
	25 ans (a)	Maladie de Hodgkin	Ovaire et PA	

\* Même patiente que celle de la publication de 2006, \*\* 5 greffes dont 3 nouvelles patientes, seules ces dernières sont reprises dans le tableau, \*\*\* 6 patientes dont 3 nouvelles, seules ces dernières sont reprises ainsi qu'une ancienne (a) ayant bénéficié d'une double greffe

**Tab 6 : résumant les différentes publications rapportant des greffes de cortex ovarien chez la femme**

#### **4.4 La maturation in vitro (MIV)**

Récemment, la MIV a été proposée comme une alternative à la fécondation in vitro conventionnelle chez certaines patientes. Le concept de MIV date de 1965 lorsque Edwards réussit la maturation d'ovocytes humains en culture (142). Quatre ans plus tard, la même équipe a publié la première fécondation d'ovocyte humain après MIV (143). En 1991, Cha et col. ont rapporté la première naissance après MIV d'ovocytes ponctionnés à partir d'un don d'ovocytes (144). La première naissance après maturation d'ovocytes issus d'ovaires polykystiques a été rapportée en 1994 par Trounson (145). Elle a permis de montrer que, dans ce contexte de blocage spontané de croissance folliculaire, les ovocytes sont capables de poursuivre leur maturation in vitro et conservent toutes leurs capacités de développement. En outre, cette technique offre l'avantage de ne pas requérir de stimulation ovarienne exogène.

Pour le traitement de l'infertilité, une approche novatrice de la MIV est utilisée chez les femmes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystiques (102, 129, 146, 147). Ces femmes sont très sujettes à l'hyperstimulation ovarienne. C'est pourquoi la MIV est nécessaire dans certains cas. Cette technique consiste à prélever des ovocytes antraux et à les mettre en culture.

L'innovation technique réside dans l'utilisation de composés pharmacologiques qui permettent la synchronisation des processus de maturation nucléaire et cytoplasmique au sein de l'ovocyte. La période de maturation de l'ovocyte doit être prolongée pour créer une plus longue interaction entre l'ovocyte immature et les cellules du cumulus. Lors des

manipulations et la culture in vitro des gamètes, les gamètes sont exposées à des phénomènes d’empreinte parentale par des mécanismes épigénétiques (acétylation, méthylation, dysrégulation de l’expression de gènes) (148-151).

La MIV constitue une technique pour le traitement de l’infertilité, principalement chez les femmes porteuses d’un syndrome des ovaires polykystiques (147, 152), avec plusieurs centaines d’enfants nés à ce jour. Il apparaît que la MIV entraîne des taux de grossesses inférieurs à ceux de la FIV/ICSI (153). Des grossesses et des naissances ont également été obtenues après des MIV au cours d’un cycle naturel chez des patientes ayant des ovaires normaux (129, 152). Chez les enfants nés après MIV, les résultats sont contradictoires: d’après Buckett, les taux d’anomalies fœtales ou néonatales n’augmentent pas par rapport à ceux des enfants issus de FIV classique ou de grossesses naturelles (154) par contre le taux de grossesses multiples (35,1%), prématurité (21,3%) et de retard de croissance (26,2%) sont augmentés dans le travail de l’équipe de Zhao (155).

En onco-fertilité, cette nouvelle approche de la MIV vise à réduire l’exigence d’hormones exogènes utiles pour une stimulation ovarienne. Elle est moins lourde et chronophage pour les patientes. La MIV se pratique habituellement en phase folliculaire. Toutefois, les ovocytes immatures peuvent être recueillis dans la phase lutéale (156). Elle implique un pré-traitement (« priming ») par de l’hCG 36 heures avant la ponction. La MIV reste donc une solution thérapeutique intéressante en cas d’impossibilité de pratiquer une stimulation ovarienne, faute de temps ou en raison de la tumeur mammaire toujours en place (chimio-néoadjuvante), ce qui est souvent le cas.



*CONCLUSION*

L'espérance de vie des patientes atteintes de cancer a beaucoup augmenté au cours des deux dernières décennies, faisant ainsi émerger une nouvelle population de jeunes femmes en âge de procréer ayant survécu à leur maladie. Cependant, l'impact des traitements anticancéreux sur la fertilité reste toujours une préoccupation majeure pour les patientes, rendant compte de l'émergence des techniques de préservation de la fertilité. Cependant, certaines techniques utilisées doivent toujours être considérées comme expérimentales, rendant la finalité de préservation de fertilité, toujours incertaine.

L'objectif des soignants n'est pas uniquement de guérir mais également de permettre aux patients de continuer à donner du sens à leur vie après le traitement et de favoriser la réalisation de leurs projets. La consultation d'onco-fertilité s'inscrit dans cette perspective. En cas de diagnostic d'un cancer du sein chez la femme avant 40 ans, l'urgence de la situation ne doit pas occulter la question majeure de la préservation de la fertilité. Selon les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français de

décembre 2010 il revient désormais au médecin d'envisager cette question, sans attendre que la femme en formule la demande, et ce en amont de la mise en place du traitement gonadotoxique. Une fois établi le souhait de la patiente de préserver sa fertilité, une prise en charge multidisciplinaire et une consultation dans un centre d'aide à la procréation s'avèrent nécessaires. Tous les moyens de préserver la fertilité que nous avons détaillés dans cette thèse peuvent être évoqués en fonction de chaque situation particulière.

Dans le cadre des cancers du sein, l'hormonosensibilité de la tumeur et le délai de mise en place rendent la congélation d'embryons et la cryoconservation des ovocytes matures difficiles à gérer. Pour la cryoconservation de cortex ovarien, bien que des avancées très importantes dans le domaine des utilisations aient été faites, la décision de prélever du tissu ovarien est souvent difficile. Elle doit être prise de manière réfléchie et pluridisciplinaire, car la chimiothérapie pour cancer du sein n'est pas à très haut risque de stérilité et parce qu'il existe un risque théorique de greffe de micro-métastases ovariennes. En effet, ne pas faire de cryoconservation de cortex ovarien en cas de traitement stérilisant pourrait être préjudiciable

pour la patiente mais à l'inverse, faire une ovariectomie partielle ou totale chez une patiente alors que son traitement ne serait pas stérilisant, pourrait l'être tout autant.

Cependant, nombreuses sont les patientes chez qui la stimulation ovarienne n'est pas réalisable, faute de temps ou en raison d'une pathologie sous-jacente estrogénodépendante. Pour ces patientes, la technique de maturation ovocytaire in vitro (MIV) a été proposée, La protection médicamenteuse par analogues du (GnRH) semble également une possibilité intéressante.

Toutefois, selon nous, seules deux attitudes invasives sont envisageables en fonction du traitement et du temps imparti dans cette indication. En cas de chimiothérapie néo-adjuvante, il convient de recommander aux patientes une maturation in vitro et en cas de chimiothérapie adjuvante une stimulation d'urgence de l'ovulation. La préservation ovarienne par blocage par des analogues de la GnRH doit encore être évaluée.

En cas d'insuffisance ovarienne prématurée liée à l'âge, aux traitements gonadotoxiques et à l'échec des autres moyens de technique de préservation de la fertilité, voire pour des raisons génétiques, la patiente peut aussi

recourir au don d'ovocytes avec de bonnes chances de réussite . En cas de recours au don pour des raisons génétiques, des questions éthiques se posent (par exemple pour les femmes porteuses de mutation délétère du gène BRCA 1 ou 2).

Il est en conséquence très important d'adapter les techniques au risque d'infertilité et de ne pas être plus délétère avec les techniques de préservation de fertilité qu'avec les traitements.

L'impact psychologique d'une telle prise en charge et les aspects éthiques mis en jeu dans la préservation de la fertilité soulignent la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire.

Chez les patientes jeunes dont l'espérance de vie a été considérablement améliorée par les progrès thérapeutiques, la qualité des soins doit s'accompagner d'une bonne information sur les soins et traitements oncologiques eux-mêmes, mais aussi préparer le post-cancer et notamment la possibilité d'une maternité.



*RESUMES*

## **RESUME**

Thèse : Cancer du sein et grossesse : fertilité après cancer du sein.

Auteur : Hanan Ramsiss

Mots clés : Cancer du sein, Grossesse, Facteurs de risques,  
Chimiothérapie, Fertilité.

L'association cancer du sein et grossesse, correspond à la découverte d'un cancer du sein pendant la grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement, une situation de plus en plus observée par la fréquence des grossesses dites tardives.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail regroupant des recommandations actuelles de la littérature, en matière d'approche diagnostique, de prise en charge, et de préservation de la fertilité.

Les défis de cette association sont de savoir poser le diagnostic et de traiter au mieux la mère sans répercussions majeures sur le fœtus .

Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant des signes spécifiques puis conforté par une échographie (examen clé) voir une mammographie avec protection plombée.

La prise en charge carcinologique impose quelques « aménagements » dans les protocoles thérapeutiques usuels sans retard de mise en route ; ainsi l'interruption de la grossesse n'apporte pas de bénéfice pour la mère.

Parmi les effets secondaires du traitement, ceux sur la fonction gonadique d'où l'intérêt de promouvoir les techniques de préservation de la fertilité .

Enfin le respect d'un « délai de prudence » permet actuellement de concevoir des grossesses post cancers mammaires en rémission complète.

## **ABSTRACT**

Thesis: BREAST CANCER IN PREGNANCY : FERTILITY AFTER BREAST CANCER

Author :Hanan Ramsiss

Keywords : Breast cancer, Pregnancy, ,Risk factors, ,Chemotherapy,Fertility.

Breast cancer during pregnancy is defined as breast cancer diagnosed during pregnancy or within a year after delivery. Breast cancer in pregnancy is expected to become more frequent since there is an increasing trend for women to delay childbearing.

It is in this frame that joins our work including current recommendations of the literature, regarding diagnostic approach, care, and conservation of the fertility.

The challenges of this association are to know how to make the diagnosis and to treat at best the mother without major repercussions on the foetus.

The diagnosis must be systematically evoked in front of specific signs then consolidated by an sonography ( key examination) or mammography with filled protection.

The carcinologique care imposes some "arrangements" in the usual therapeutic protocols without delay . So the interruption of the pregnancy does not bring a profit for the mother.

Among the side effects of the treatment, those on the gonadique function where from the interest to promote the techniques of conservation of the fertility

Finally the respect of a " deadline of caution " allows at present to conceive pregnancies comment mammary cancers in complete forgiveness.

## ملخص

أطروحة : سرطان الثدي والحمل؛ الخصوبة بعد سرطان الثدي.  
من طرف الطالبة : حنان رمسيس

\*الكلمات الأساسية: سرطان الثدي –الحمل –  
عوامل ترفع  
العلاج الكيميائي  
من درجة الخطورة-  
– الخصوبة.

\*تشارك سرطان الثدي والحمل ينطبق مع اكتشاف السرطان خلال  
الحمل أو في السنة التي تتبع الولادة العامل الذي يزيد من احتمال ظهور  
هذه الأورام السرطانية هو الحمل الملقب بالمتأخر.

\* في هذا السياق تدرج دراستنا الجامعة بين التوصيات الحالية من  
المؤلفات حول نهج وآليات التشخيص خيارات العلاج، وآليات المحافظة  
على الخصوبة.

\*تمكن تحديات هذه الرابطة من معرفة كيفية التشخيص وتقديم العلاج  
الأفضل للأم دون مضاعفات سلبية خطيرة على الجنين.

\*التشخيص يجب أن يكون تلقائيا أمام ظهور بوادر محددة يتم تعزيزه  
بالفحص بالأمواج فوق الصوتية أو بالأشعة السينية مع حماية مكثفة  
للجنين.

\*الاستئصال الكلي للسرطان يتطلب بعض الترتيبات في البروتوكولات  
العلاجية المعتادة دون أي تأخير.

كذلك إنهاء الحمل غير ذات فائدة على الأم .

من بين الآثار الجانبية للعلاج التأثير السلبي على وظيفة المبيضين مما  
يشكل ضرورة تعزيز تقنيات الحفاظ على الخصوبة.

أخيرا يمكن في الوقت الراهن الإقدام على الحمل مع احترام مدة زمنية  
#مدة تروي# بعد العلاج الكلي لسرطان الثدي.

A decorative frame with a dark red border and a white inner border. The frame is L-shaped, with the top and right sides being solid lines, and the bottom side featuring a decorative scrollwork pattern. The word "BIBLIOGRAPHIE" is written in a stylized, red, serif font across the center of the frame.

*BIBLIOGRAPHIE*

[1] Hill C, Doyon F. [The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968]. Bull Cancer 2006 ;93:7-11.

[2] BARRANGER E. / DELALOGUE S. / DESCAMPS P. / LEFRANC J-P. et al. Cancer du sein et grossesse : Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse. [en ligne]. In : cngof.asso.fr. Disponible sur [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/090521\\_cancer\\_sein\\_et\\_grossesse\\_BM.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/090521_cancer_sein_et_grossesse_BM.pdf) (page consultée en janvier 2011).

[3] Rouzier R et coll. : Structuration nationale pour la prise en charge des cancers en cours de grossesse – réseau CALG (cancers associés à la grossesse). 32e Journées Nationales du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (Paris) : 3 - 6 décembre 2008.

[4] Mathieu E, Merviel P, Antoine JM, Uzan S. [Cancer and Pregnancy: the point of view of the obstetrician]. Bull Cancer 2002 ;89:758-64.

[5] LITTON JK , THERIAULT RL , GONZALEZ-ANGULO AM. BREAST CANCER DIAGNOSIS DURING PREGNANCY. WOMENS HEALTH 2009;5:243-9.

[6] Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23(4):766–73.

[7] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trials. The Lancet 2005;365:1687-1717.

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

[9] ANDRE J.M. / POIRIER J. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Chapitre 6 :

Le sein. [en ligne]. In : Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie.

chups.jussieu.Disponible sur :

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.6.3.2.html> (page consultée en septembre 2010)

[10] FAURE E. Le cancer du sein. [en ligne]. In : Caducee.net. Disponible sur :

<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/cancerologie/cancer-sein1.asp> (page consultée en décembre 2010)

[11] AUCLERC G. / BAILLET F. / BLONDON J. et al. Partie 2 : Localisations, Chapitre 11 : Cancer du sein. [en ligne]. In : Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie.

chups.jussieu. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.11.html> (page consultée en octobre 2010)

[12] American Academy of Pediatrics, Nutrition committee of the Canadian paediatric society, the Committee on nutrition of the American academy of pediatrics. Breast-feeding. A commentary in celebration of the International year of the child, 1979. *Pediatrics* 1978;62(4):591–601.

[13] Helewa M, Levesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(2):164–80 (quiz 181–4).

[13'] Helewa M, Levesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM. Breast Disease Committee and Executive Committee and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Cancer du sein, grossesse et allaitement. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 ; 24(2) : 164-80.

[14] Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER Willett wc. Pregnancy termination in relation to risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1996; 275(4) : 283-7.

[15] Alberktsen 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 Norwegian women. *Br J Cancer* 1995 ; 72(2) : 480-4.

[16] Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJ, Gunnarskog J, Murphy MF. Breast cancer in Swedish women before age 50 : evidence of a dual effect of completed pregnancy. *Cancer Causes Control* 1995 ; 6(4) : 283-91.

[17] Lambe M., Hsieh Cc., Chan HW., Ekblom A, Trichopoulos D., Adami HO. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer : a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38: 305-11.

[18] Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-95.

[19] Breast feeding and risk of breast cancer in young women. United Kingdom National Casecontrol study group. *bmj* 1993 ; 307 : 17-20.

[20] McNeilly AS, Tay CC, Glasier A. Physiological mechanisms underlying lactational amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 1994;709:145-55.

[21] McNeilly AS. Neuroendocrine changes and fertility in breast-feeding women. *Prog Brain Res* 2001;133:207-14.

[22] Clavel-Chapelon F. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control* 2002;13(9):831–8.

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

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

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

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

[27] Russo J, Hu YF, Silva ID, Russo IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc Res Tech* 2001;52(2):204–23.

[28] Sanders M, Baum B. Breast cancer pregnancy- A review. *J R Soc Med* 1993 ; 86 : 162-6.

[29] Barnavon Y, Wallack M. Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171 : 347-52.

[30] Haas JF. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment. *Int J Cancer* 1984 ; 34 : 229-35.

[31] Haagensen C. The treatment of breast carcinoma occurring during pregnancy or lactation:

Diseases of the Breast-Saunders London, 1971.

[32] Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, William MA. Pregnancy after breast carcinoma : outcome and influence on mortality. *Cancer* 1999 ; 85 : 2424-32.

[33] Von Schoultz E, Johansson H, Wilking N. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 430-4.

[34] Sutton R, Busdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1999; 65 : 847-50.

[35] Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini A International Breast cancer Study Group. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1671-75.

[36] Dargent D. Cancer du sein et grossesse. *Traité d'obstétrique: pathologie médicochirurgicale de la grossesse*. Masson, Paris 1985 : 210-220.

[37] Peters MY. The effect of pregnancy in breast cancer. In *Prognostic factor in breast cancer*. Baltimore: Williams and Wilking 1968 : 65-80.

[38] Hoover H. Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1990 ; 70 : 1151-1163.

[39] (« « ) - P. Merviel \*, O. Jouvance, P. Naepels, R. Fauvet, R. Cabry-Goubet, O. Gagneur, J. Gondry .[Gyné cologie Obsté trique & Fertilité 39 \(2011\) 486–490.](#)

[40] -Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of data from 52 epidemiological studies of 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389–99.

[41] BREMOND A. Maladies du sein. Edition : Masson. 2004. 45p.

[42] – johannsson O , Loman N , Borg A , O lsson H . P regnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers .*Lancet* 1998;352:1359-60.

[43]-Ishida T; Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga T, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: Analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:1143-9.

[44] Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.

[45] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5. version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.

[46] American Cancer Society. Probability of developing invasive cancer over selected age intervals, by sex, US, 1999–2001.

[47] Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:49–56.

- [48] Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:47–67.
- [49] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713–27.
- [50] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047–59.
- [51] Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65–73.
- [52] Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138–43.
- [53] Horwitz KB, Sartorius CA. Progestins in hormone replacement therapies reactivate cancer stem cells in women with preexisting breast cancers: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3295–8.

- [54] Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh SF, Ekblom A, Hsieh CC. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2002;13:299–305.
- [55] Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kväile G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597–603.
- [56] Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111:762–71.
- [57] Hunter DJ, Willett WC. Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:110–32.
- [58] Brinton LA, Swanson CA. Height and weight at various ages and risk of breast cancer. *Ann Epidemiol* 1992;2:597–609.
- [59] Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:28–43.
- [60] Tehard B, Lahmann PH, Riboli E, Clavel-Chapelon F. Anthropometry, breast cancer and menopausal status: use of repeated measurements over 10 years of follow-up—results of the French E3N women's cohort study. *Int J Cancer* 2004;111:264–9.
- [61] International Agency for Research on Cancer. Weight control and physical activity. Lyon: IARC Press; 2002.
- [62] Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* 2001;12:604–12.

- [63] Dai Q, Shu X, Jin F. Consumption of animal foods, cooking methods, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:801–8.
- [64] Missner SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002;31:78–85.
- [65] Holmes MD, Colditz GA, Hunter DJ, Hankison SE, Rosner B, Speizer FE, et al. Meat, fish and egg intake and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2003;104:221–7.
- [66] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Hadami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Folsom AR, et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001;92:767–74.
- [67] Mattisson I, Wirfalt E, Johansson U, Gullberg B, Olsson H, Berglund G, et al. Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer: a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer* 2004;90:122–7.
- [68] Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:373–80.
- [69\*] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234–45.

[70] Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 29–37.

[71] Golden R, Kimbrough R. Weight of evidence evaluation of potential human cancer risks from exposure to polychlorinated biphenyls: an update based on studies published since 2003. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:299–331.

[72] <http://www.centredesmaladiesdusein.ca/diagnostic/informations-generales/principaux-types-de-cancer-du-sein/index.html>

[73] Shema :<http://www.ligue-cancer.net/localisation/sein/>

[74] American Cancer Society. What is Breast Cancer? Consulté le 31 juillet 2011.

[75] National Cancer Institute. Paget disease of the nipple. Consulté le 31 juillet 2011.

[76] nouvelle classification TNM pour le cancer du sein applicable au 1<sup>er</sup> janvier 2003 :

B.de Lafontan, E.Mery: la lettre du sénologue-n°18-octobre-novembre-décembre2002,

[77]- Réseau régional cancérologie de Lorraine. Référentiels, sein (principes de prise en charge) : classifications. [en ligne]. In : oncolor.org. Disponible sur : [http://www.oncolor.org/referentiels/sein/sein\\_ttt\\_class.htm](http://www.oncolor.org/referentiels/sein/sein_ttt_class.htm) (page consultée en février 2011)

[78] ANTOINE E. / ANTOINE M. / AZRIA D. et al. Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein ». [en ligne]. In : Cours Saint

Paul. Disponible sur : [http://www.cours-saint-paul.fr/10/recommandations/femmes-  
risque.pdf](http://www.cours-saint-paul.fr/10/recommandations/femmes-<br/>risque.pdf) (page consultée en décembre 2010)

[79] Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. JAMA 2005;293:1245-56.

[80] Dépistage du cancer du sein: l'état de santé en France. Publications: Institut de veille sanitaire. Rapport 2007:172-75.

[81] Europe against cancer. European Guidelines for quality assurance in mammography screening. European Commission. 4th ed., 2003.

[82] Berg WA. Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. AJR Am J Roentgenol 2003;180:1225-8.

[83] Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. Radiol Clin North Am 2004;42:845-51.

[84] Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and Evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient Evaluations. Radiology 2002;225:165-75.

[85] Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. AJR Am J Roentgenol 2003;181:177-82.

[86] Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultra sonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. Breast Cancer 2008; 15: 165-8.

[87] Berg WA, Blume JO, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Vèlez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA 2008;299:2151-63.

[88]J Taourel P. MRI and DCIS, the end of a dogma? J Radiol  
2007;88:1665-6\_

[89]Jocelyne Chopier, Roman Rouzier ,cancer du sein decouvert pendant la grossesse :particularités cliniques et diagnostiques,imagerie de la femme(2009) 19,240-246 Elsevier Masson SAS.

[90] LA LIGUE CONTRE LE CANCER. Les cancers du sein. 2008. 22p

[91] Byrd Jr BF, Bayer DS, Robertson JC, Srephenson Jr SE. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. Ann Surg 1962;155:940-7.

[92] Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S, Host H. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation. Br J Cancer 1988;5);: 382-4.

[93] Dargent D. Cancer du sein et grossesse. Traité d'obstétrique: pathologie médicochirurgicale de la grossesse. Masson, Paris 1985 :210-220.

[94] M. Cancer et grossesse .l'échanges cliniques en oncologie - Paris le 30 novembre 1999 ;4-9.

[95] Peters MY. The effect of pregnancy in breast cancer. In prognostic factor in breast cancer.Baltimore: Williams and Wilking ]968 : 65-80.

[96] Hoover H. Breast cancer during pregnancy and lactation. Surg Clin North Am 1990

;70 : ] 151-1163.

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

[98] Haagensen C. The treatment of breast carcinoma occurring during pregnancy or lactation: *Diseases of the Breast*-Saunders London, 1971.

[99] Clark RM., Reid J. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int. J Rad Oncol Biol Phys* 1978 ;4 : 693-698.

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

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

[102] Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106:237-46.

[103] Perret F , De Roquancourt A. Examen Clinique et technique des prélèvements mammaires. In : Espié M, Gorins A , eds. *Le sein du normal au pathologique : état de l'art* .Paris :ESKA, 2001 :111-22

[104] Rouessé J , Contesso G . Diagnostic du cancer primitive du sein .In: Rouessé J , Contesso G , eds. *le cancer du sein* .Paris :Hermann,1985 :57-64.

[105] Treut A, Dilhuidy MH, Paris B. Diagnostic des cancers du sein In : Rochet Y , Lagarde C , Brémond A, eds. *Cancers gynécologiques et mammaires* ;paris : Flammarion,1986 :292-301.

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

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

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

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

[112] P. Merviel *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004 ; Cancer et grossesse : aspects obstétricaux 33 (suppl. au n° 1) : 1S15-1S22.

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

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

[115] Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de Las Heras P, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographic* 2007;27:101-24.

[116] ALLAIRE O. / MOISAN F. / PELLETIER-FLEURY N. et al. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein, mars 2010. [en ligne]. In : H.A.S. (Haute Autorité de Santé). Disponible sur : [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/texte\\_court\\_irm\\_mammaire.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/texte_court_irm_mammaire.pdf) (page consultée novembre 2010).

[117] Boisserie-Lacroix M, Dos Santos E, Belleannée G, Bouzgarrou J, Galtier ID, Trillaud H, Taourel P. La femme enceinte: difficultés diagnostiques. Erreurs et errances diagnostiques en sénologie. *Le Sein Paris* 2004; 14(2) : 145-152.

[118] Breast feeding and risk of breast cancer in young women. United Kingdom National Casecontrol study group. *bmj* 1993; 307: 17-20.

[119] Dargent D. Cancer du sein et grossesse. *Traité d'obstétrique: pathologie médicochirurgicale de la grossesse*. Masson, Paris 1985 :210-220.

[120] Baker J, Ali A, Groch MY. Bone scanning in pregnant patients with breast carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987; 12 : 519.

[121] FERRERO J.M. / NAMER M. Cancer du sein, 1999. [en ligne]. In : Medespace. Disponible sur : <http://www.medespace.com/cancero/doc/sein.html> (page consulté en novembre 2010).

[122] AUCLERC G. / BAILLET F. / BLONDON J. et al. Partie 2 : Localisations, Chapitre 11 : Cancer du sein. [en ligne]. In : Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. chups.jussieu. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.11.html> (page consultée en octobre 2010).

[123] Dargent D. Cancer du sein et grossesse. Traité d'obstétrique: pathologie médicochirurgicale de la grossesse. Masson, Paris 1985 : 210-220.

[124] Giacalone PL, Bonnier P, Laffargue F, Dilhuydy J\1H, Piana L. Cancer du sein pendant la grossesse. Etude multicentrique à propos de 178 cas. XVIe journées nationales de la société française de sénologie et de pathologie mammaire, Dijon 1994.

[125] Applewhite R., Smith L., Divincenti F. Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation. Ann. Surg ]973 ; 39: 101-104.

[126] Petreck J, DukoffR, Rogatko A. Prognosis of pregnancy associated breast cancer. Cancer 1991 ; 67 : 869-72.

[127] Souadka A, Zouhal A, Souadka F, Jalil N, Benjelloun S, Benjaafar B, Mansouri M, el Gueddari B. Cancer du sein et grossesse. 43 cas rencontrés 1985 et 1988. Rev Fr Gynecol Obstet 1994; 89(2) : 67-72.

[128] Ribeiro G., Jones DA., Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. Br J Surg 1986; 73 : 607-609.

[129] Holleb A, Farrow 1. the relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients. Surg Gynécol Obstet 1962 ; 115 : 65-71.

[130] King RM, Welch S, Martin JK, Carolyn Be. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. Surg Gynec Obstet 1985 ; 160: 228-232.

[131] Espie M. Cancer et grossesse .r=échanges cliniques en oncologie - Paris le 30 novembre 1999 ; 4-9

[132] Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S, Host H. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation. Br J Cancer 1988 ; 58 : 382-4.

[133] Mignot L. Le cancer du sein de la femme jeune (en dehors de la grossesse) : la chimiothérapie. La lettre du sénologue 2003 ; 22 : 18-19.

[134] Cabaret AS, Leveque J, Dugast C, Blanchot J, Grall JY. Problèmes posés par la prise en charge gynécologique des femmes porteuses d'une mutation germinale des gènes BRCA 1 & 2. Gynecol Obstet Fertil 2003 ; 31(4) : 370-7.

[135] Philippe Beuzeboc, Suzy Scholl, Xavier Sastre Garau, Anne Vincent-Salomon, Patricia de Cremoux, Jérôme Couturier, Thao Palangié, Pierre Pouillart Anticorps humanisé anti-

HER2 (Trastuzumab ou Herceptin) : une avancée thérapeutique majeure dans le cancer du sein surexprimant cet oncogène? Bull Cancer 1999. 86 (6) ; 544-9.

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

[137] BARRANGER E. / DELALOGUE S. / DESCAMPS P. / LEFRANC J-P. et al. Cancer du sein et grossesse : Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse. [en ligne]. In : cngof.asso.fr.Disponiblesur:[http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/090521\\_cancer\\_sein\\_et\\_grossesse\\_BM.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/090521_cancer_sein_et_grossesse_BM.pdf) (page consultée en janvier 2011).

[138] ANDRE J.M. / POIRIER J. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Chapitre 6 : Le sein. [en ligne]. In : Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. chups.jussieu. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.6.3.2.html> (page consultée en septembre 2010).

[139] Mignot L. Le cancer du sein de la femme jeune (en dehors de la grossesse) : la chimiothérapie. La lettre du sénologue 2003 ; 22 : 18-19.

[140] Pautier P, Lhomme C, Morice P. Cancer et grossesse: chimiothérapie pendant la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2004 ; 33(1 Suppl) : S23-8.

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

[142] Doll DC, Ringesberg QS, Yarbro IW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Sem Oncol* 1989; 16 : 337-346.

[143] Berry DL, Thériault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 855-61.

[144] Murray CL, Reicer JA, Anderson J, Twigg LB. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. *JAMA* 1984 ; 252 : 2607-8.

[145] Bernik SF, Bernik TR, Whooley BP, Wallack MK. Carcinoma of the breast during pregnancy: a review and update on treatment options. *Surg Oncol* 1998 ; 7 : 47-9.

[146] Sutcliff SB. Treatment of neoplastic diseases during pregnancy maternal and fetal effects. *Clin Invest Med* 1985 ; 8 : 333-8.

[147] Zemlikis , Lishner M, Degendorfer P, Panzarel1a T, Burke B, SutcliffFB, Koren G. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Gynecol Obstet* 1992 ;166: 781-7.

[148] Cuvier C, Hocini H, Espié M. Chimiothérapie du cancer du sein pendant la grossesse. *La lettre du sénologue* 2004 ; 24 : 7-9.

[149] Garber JE. Long-term follow-up of children exposed in utero to antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1989 ; 16 : 437-44.

[150] BARRANGER E. / DELALOGUE S. / DESCAMPS P. / LEFRANC J-P. et al. Cancer du sein et grossesse : Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse. [en ligne]. In: [cngof.asso.fr](http://www.cngof.asso.fr). Disponibles sur: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/090521\\_cancer\\_sein\\_et\\_grossesse\\_BM.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/090521_cancer_sein_et_grossesse_BM.pdf) (page consultée en janvier 2011).

[151] Holleb AJ, Farrow J. The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients. *Surg Gynecol Obstet* 1962 ; 115 : 65-71.

[152] Field Tiffany. Emotional care of the at-risk infant: Early Interventions for Infants of Depressed Mothers. *Pédiatries* 1998 ; 102 (5 Suppl) : 1305-1310.

[153] Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985 ; 120 : 1221-4.

[154] Harrington SW. Carcinoma of the breast- result of surgical treatment occurred in the course of pregnancy and lactation and when pregnancy occurred subsequent to operation. *Ann Surg* 1937 ; 106 : 690-700.

[155] Bonnier P, Martin PM, Dilhuydy JM, Romain S, Bonichon F, Beedassy B, Allouache A, Julien JP, Charpin C, Lejeune C, Piana L. Influence des grossesses sur l'évolution des cancers du sein: une étude cas-témoins de la Société

Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. in Le sein: du normal au pathologique, état de l'art. Sous la direction de Marc Espié et André Gorins. Ed. Eska 2001 : 417-426.

[156] Gemignani ML, Petrek JA. Breast cancer during pregnancy: diagnostic and therapeutics dilemmas. *Adv Surg* 2000 ; 34 : 273-86.

[157] Moore H, Foster S. Breast cancer and pregnancy. *Seminars in Oncology* 2000; 27(6) : 646-53

[158] Chang YT, Loong CC, Wang HC, Jwo SC, Lui WY. Breast cancer and pregnancy. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chilh Taipei* 1994; 54(4) : 223-9.

[160] Tryde Schmidt K, Yding Andersen C, Starup J, et al. Orthotopic autotransplantation of cryopre- served ovarian tissue to a woman cured of cancer - follicular growth, steroid production and oocyte re- trieval.

*ReproductiveBioMedicineOnline*.2004;8:448-

[161] Radford J, Lieberman BA, Brison DR, et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2001;357:1172-5.

[162] Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z, et al. A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *Fertility and Sterility*. 2003;80:193-8.

[163] Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA*. United States 2001. p. 1490-3.

[164] Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. England 2004. p. 837-40.

[165] Meirow D, Fasouliotis SJ, Nugent D. A laparoscopic technique for obtaining ovarian cortical biopsy specimens for fertility conservation in patients with cancer. *Fertility and Sterility*. 1999;71:948-51.

[166] Poirot C V-LM, Helardot P. Human ovarian tissue cryopreservation: Indications and feasibility. *Hum Reprod* 2002;17:1447-52.

[167] Newton H, Aubard Y, Rutherford A, et al. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Human Reproduction*. 1996;11:1487-91.

[168].Poirot C, Prades, M., Lefebvre, G. Fertilité apres un cancer du sein. *realites en gynecologie-obstetrique*. 2009;141-3.

[169].Kim S, Radford J, Harris M, et al. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. Human Reproduction. 2001;16:2056-60.

[170] Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. Human Reproduction Update. England2004. p. 251-66.

[171] Telfer EE, McLaughlin M, Ding C, Thong KJ. A two-step serum-free culture system supports development of human oocytes from primordial follicles in the presence of activin. Human Reproduction. 2008;23(5):1151-8.

[172] Gosden R, Rutherford AJ, Norfolk DR. Transmission of malignant cells in ovarian grafts. Human Reproduction. 1997;12:403.

[173] Oktay. Evidence for limiting ovarian tissue harvesting for the purpose of transplantation to women younger than 40 years of age. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002 87:1907-8.

[174] Ziegler D, Streuli I, Vasilopoulos I, Decanter C, This P, Chapron C. Cancer and fecundity issues mandate a multidisciplinary approach. Fertility and Sterility. 2010;93(3):691-6.

[175] Brougham MFH, Wallace WHB. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 2005;0(0):050920012217001.

[176] Emons G, C Grundker, AR Gunthert, S Westphalen, J Kavanagh, C Verschraegen. GnRH antagonists in the treatment of gynecological and breast cancers. *Endocrine-related cancer*. 2003;10(2):291-9.

[177] Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biology of reproduction*. 1995 Feb;52(2):365-72.

[179] Mathelin C, Brettes JP, Diemunsch P. Premature ovarian failure after chemotherapy for breast cancer. *Bull Cancer*. 2008 Apr;95(4):403-12.

[180] Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Human Reproduction Update*. 2008 Nov- Dec;14(6):543-52.

[181] Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *Journal of women's health (Larchmt)*. 2009 Mar;18(3):311-9.

[182] Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertility and Sterility*. 2009 Mar;91(3):694-7.

[183] Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009 Oct;117(3):561-7.

[184] Ismail-Khan R, S. Minton, C. Cox, I. Sims, M. Lacevic, M. Gross-King, P. Xu, B. Carter, P. N. Munster Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A randomized trial using the GnRH agonist (triptorelin) during chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. 2008;26((May 20 suppl; abstr 524) ).

[185] Gerber B, Stehle H., Ricardo F., Maas D., Fischer N., Sommer HL. ZORO: a prospective randomized multicenter study to prevent chemotherapy-induced ovarian failure with the GnRH-agonist goserelin in young hormone-insensitive breast cancer patients receiving anthracycline containing (neo-) adjuvant chemotherapy (GBG 37). *Journal Clinical Oncology*. 2009;27(15s): abstract.

## *Serment d'Hippocrate*

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

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

## سرطان الثدي والحمل الخصوبة بعد سرطان الثدي

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيدة : حنان رمسيس

المزادة في 1 يناير 1984 بأزيلال

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي – الحمل – الرضاعة – عوامل ترفع من درجة الخطورة  
الفحص بالصدى والأشعة السينية – العلاج الكيميائي – الخصوبة

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: عائشة خرباش

أستاذة في طب النساء والتوليد

مشرفة

السيدة : منية مالكي يوسف

أستاذة في طب النساء والتوليد

السيدة: صباح العمراني

أستاذة في طب النساء والتوليد

أعضاء

السيد: أناس أنصري الشنغيتي

أستاذ مبرز في طب النساء والتوليد

السيد: خالد فتحي

أستاذ مبرز في طب النساء والتوليد