



CANCER DU SEIN ET GROSSESSE A PROPOS DE 14 CAS

Présenté par

Dr. Aboubecrine BARICK

Né le 12/12/1982 a OUALATA (Mauritanie)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Gynécologie obstétrique

Sous la direction de Professeur FDILI ALAOUI Fatima Zahra
Professeur enseignant supérieur en gynécologie obstétrique

F. ELHOU MOULAY ABDELLAH
Chef Service
Gynécologie et Reproduction
Humaine
CHU Hassan II - FES

Dr. FZ FDILI ALAOUI
Professeur d'Enseignement Supérieur
Gynécologie Obstétricienne
CHU Hassan II - FES
INP : 147147819

Session Juin 2022





A mon 2eme pays le royaume du Maroc

*Les mots ne suffiront jamais pour exprimer ma reconnaissance et mes
Remerciements. Tu m'as aidé à terminer cette formation, en me fournissant les ressources
nécessaires. Tu es une terre d'accueil, d'hospitalité, d'humanité et une
Terre de réconciliation.*

A notre Maître le chef de service de gynécologie obstétrique II

Le professeur Molay abdillah MELHOUF

*Tous nous avez toujours accueillis dans votre service à bras ouverts, Forte
Modestie, votre humilité et vos hautes qualités scientifiques forcent l'admiration.
Permettez-nous de vous exprimer notre profonde gratitude et notre respectueuse
admiration.*

A notre professeur et directrice du mémoire Madame fz FDILI ALAOUI

*Vous avez accepté de m'accompagner dans ce travail et vous me faites l'honneur de le
juger. Pour vos précieux conseils, vos encouragements et votre disponibilité, pour
votre enseignement et votre gentillesse, je tiens à vous remercier sincèrement.
Trouvez ici l'expression de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.
Pour tous nos enseignants, à qui nous devons beaucoup et qui continueront certainement à
illuminer notre chemin, nous espérons être à la hauteur de la confiance qu'ils ont bien voulu
placer en nous*

Table des matières

INTRODUCTION	8
MATERIEL ET METHODE	11
RESULTAT.....	13
I. ÉPIDÉMIOLOGIE	14
A. Fréquence par rapport au nombre total de cancers de sein.....	14
B. Fréquence par rapport au nombre total de grossesses	15
II. ÉTUDE CLINIQUE.....	16
A. Âge des patientes.....	16
B. Facteurs de risque	16
1. Facteurs de risque personnels.....	16
2. Facteurs de risque familial de cancer du sein	16
C. Délai de consultation.....	16
D. Terme de grossesse au moment du diagnostic.....	17
E. Caractéristiques cliniques de la tumeur.....	17
1. Taille tumorale	17
2. Poussée évolutive	17
3. Aires ganglionnaires	17
4. Métastases à distance	18
III. ÉTUDE PARACLINIQUE.....	19
A. Radiologiques	19
1. Mammographie	19
2. Échographie mammaire	20
3. Imagerie par résonance magnétique	20
B. Anatomopathologique	20

1. Le Prélèvement biopsique et le type histologique	20
2. Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)	20
3. Récepteurs hormonaux.....	20
4. La surexpression de CERB-b2	21
C. Bilan d'extension.....	21
IV. CLASSIFICATION TNM	22
V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	22
A. Prise en charge obstétricale	22
B. Prise en charge du cancer du sein	24
1. Chirurgie	24
2. Chimiothérapie	25
3. Radiothérapie	25
4. Hormonothérapie	25
5. Le trastuzumab (Herceptin®).....	25
VI. ÉVOLUTION	26
DISCUSSION	27
I. ÉPIDÉMIOLOGIE	28
A. Incidence globale	28
B. Âge moyen.....	30
C. Âge de la grossesse.....	31
II. DIAGNOSTIC.....	31
A. Clinique	31
B. Radiologique	32
1. Mammographie	32
2. Échographie mammaire	35
3. IRM	39

C. Anatomopathologique	42
1. Microbiopsie	42
III. Bilan d'extension	43
IV. Particularités cliniques et histologiques des cancers de sein en cours de grossesse	47
.....	47
A. Délai de diagnostic.....	47
B. Âge de la patiente	48
C. Âge de la grossesse au moment du diagnostic.....	48
D. Taille clinique de la tumeur.....	49
E. Poussée évolutive (Pev)	50
F. Type histologique et le Grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson	51
G. Récepteurs hormonaux.....	51
H. La surexpression de Cerb–b2	52
I. Envahissement ganglionnaire.....	52
J. Métastase.....	53
V. TRAITEMENT	54
VI. Prise en charge obstétricale	59
VII. Pronostic.....	60
Résumé	66
REFERENCE	68

INTRODUCTION

Le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique, c'est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus d'un million de nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués dans le monde et plus de 400.000 femmes en meurent chaque année.

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

L'association d'un cancer du sein et d'une grossesse est un événement rare, défini par la survenue d'un cancer du sein pendant la grossesse ou durant l'année suivant l'accouchement [17, 29, 30], et donc excluant la grossesse après cancer du sein traité [21].

A cette définition classique, la plupart des équipes associent également les cancers qui sont diagnostiqués après un avortement ou une grossesse arrêtée [21].

On recense un cancer du sein pour 2000 à 3000 grossesses environ ; 0.2 à 3.8% des cancers du sein s'associent avec une grossesse ou une période d'allaitement [10, 21, 24, 36]. Cette association représente 10 % des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans [24] et 3 % chez les femmes de moins de 35 ans [20]. L'incidence des cancers du sein associé à la grossesse augmente du fait de la survenue de grossesses de plus en plus tardives.

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

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

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

Pour tenter de répondre à ces interrogations, on essaiera dans ce travail et à

travers dix cas enregistrés au service de gynécologie obstétrique II au CHU de Fès, d'étudier les interactions qui peuvent exister entre le cancer du sein et la grossesse, d'établir une conduite à tenir vis-à-vis de la grossesse et vis-à-vis du diagnostic et de la thérapeutique de la tumeur cancéreuse ; basée sur les études les plus récentes, et surtout d'apprécier à la fois le pronostic maternel et fœtal.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant du premier janvier 2017 au 30 juin 2021, réalisée au service de gynécologie obstétrique II du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) HASSAN II à Fès.

Elle porte sur une série de 14 cas présentant l'association d'un cancer du sein à une grossesse.

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

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

RESULTAT

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

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

Durant la période de l'étude du 1er janvier 2017 au 30 juin 2021, 672 nouveaux cas de cancers du sein ont été traités au service de gynécologie obstétrique II du CHU Hassan II de Fès, 14 cas sont survenus pendant l'état gravidopuerpéral, soit un pourcentage de 2,04 %.

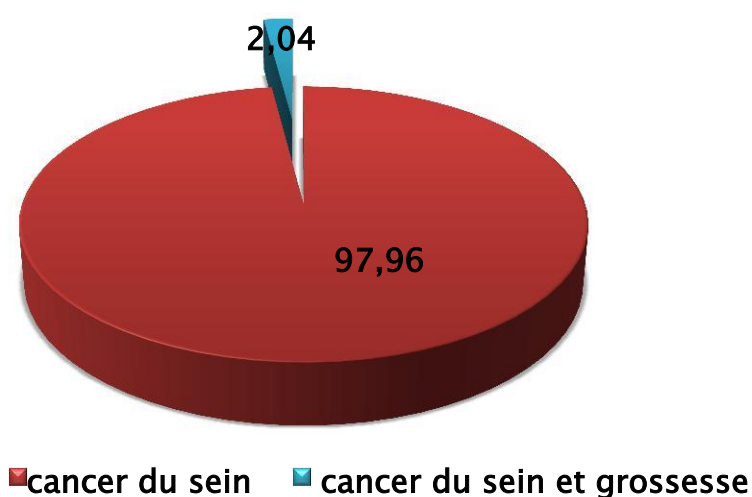
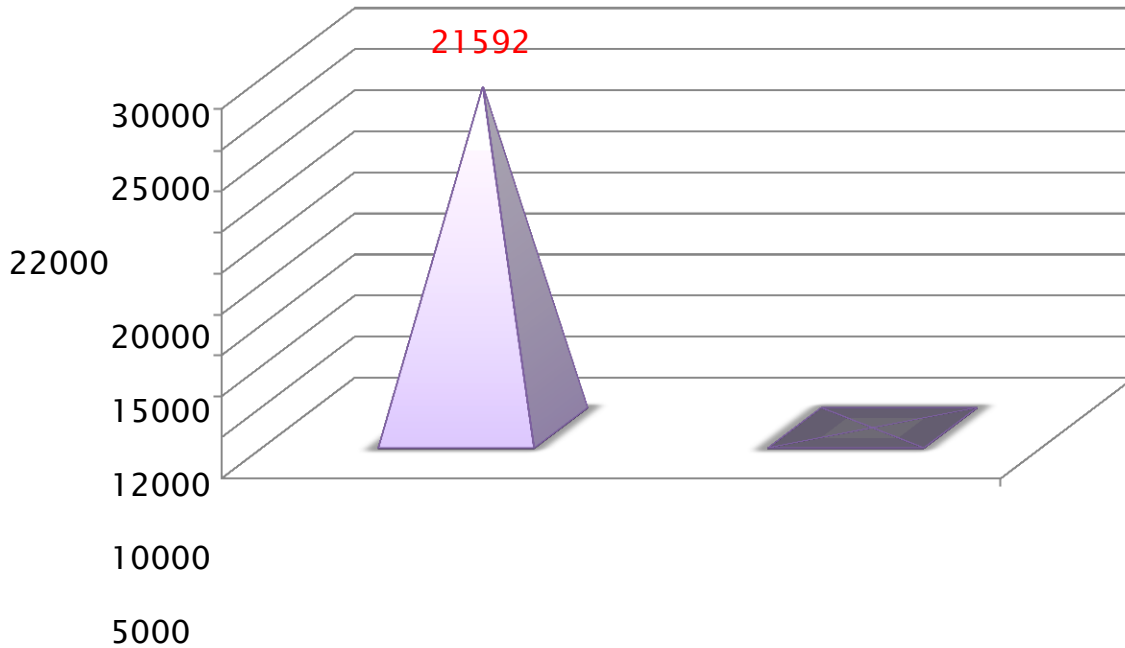


Figure 1 : Fréquence par rapport au nombre total de cancers du sein.

B. Fréquence par rapport au nombre total de grossesses

Sur 21 592 grossesses recensées durant la période de cette étude, 14 cas seulement sont associés au cancer du sein, soit un pourcentage de 0,24 %.



200		
0		14
0	Nombre totale de	Nombre de cancer du
	grossesses	sein

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

II. ÉTUDE CLINIQUE

A. Âge des patientes

L'âge moyen de nos patientes est de 34,6 ans avec des extrêmes allant de 28 ans à 43 ans.

B. Facteurs de risque

1. Facteurs de risque personnels

a. Âge à la ménarche

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

b. Parité

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

c. Allaitement

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

d. Contraception orale

5 patientes, soit à peu près 33 % de la série étaient sous contraception orale, avec une durée moyenne de 3.2 ans.

e. Antécédents personnels de pathologies mammaires

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

2. Facteurs de risque familial de cancer du sein

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

C. Délai de consultation

Le délai de consultation varie de 1 à 12 mois, avec un délai moyen de 6 mois.

D. Terme de grossesse au moment du diagnostic

Le cancer du sein a été diagnostiqué au cours de la grossesse dans 11 cas ; soit 79,6 % des cas, et dans le post-partum dans 3 cas ; soit 21,4 % des cas.

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

E. Caractéristiques cliniques de la tumeur

1. Taille tumorale

La taille de la tumeur était en moyenne de 4,6 cm avec des extrêmes de deux et 10 cm.

2. Poussée évolutive

L'inflammation du sein était notée chez quatre patientes, soit un pourcentage de 28,6 %.

3. Aires ganglionnaires

Des adénopathies axillaires étaient palpables chez 5 patientes, soit 35 % des cas.

Le stade N1 a été retrouvé chez 5 patientes.

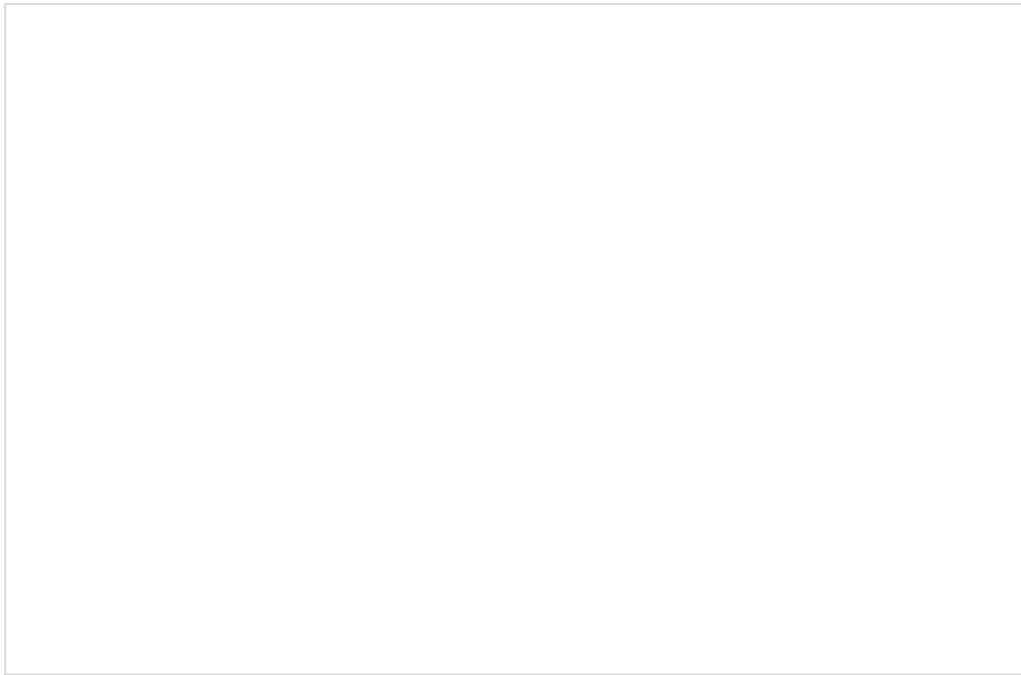


Figure 3 : Répartition des patientes selon le stade d'envahissement ganglionnaire

4. Métastases à distance

Dix patientes, soit 70,8 % n'avaient pas présenté de métastases, alors qu'une trois patiente présentait d'emblée une métastase pulmonaire au moment du diagnostic et une autre patiente des métastases hépatiques qui compliquèrent l'évolution

III. ÉTUDE PARACLINIQUE

Le bilan paraclinique était subdivisé en deux :

- Un bilan d'orientation comportant mammographie, échographie.
- Un bilan de certitude basé sur l'étude histologique d'une biopsie.

A. Radiologiques

1. Mammographie

La mammographie était réalisée chez toutes la patientes. Elle était ACR 4 chez 6 patientes et ACR5 chez les autres.

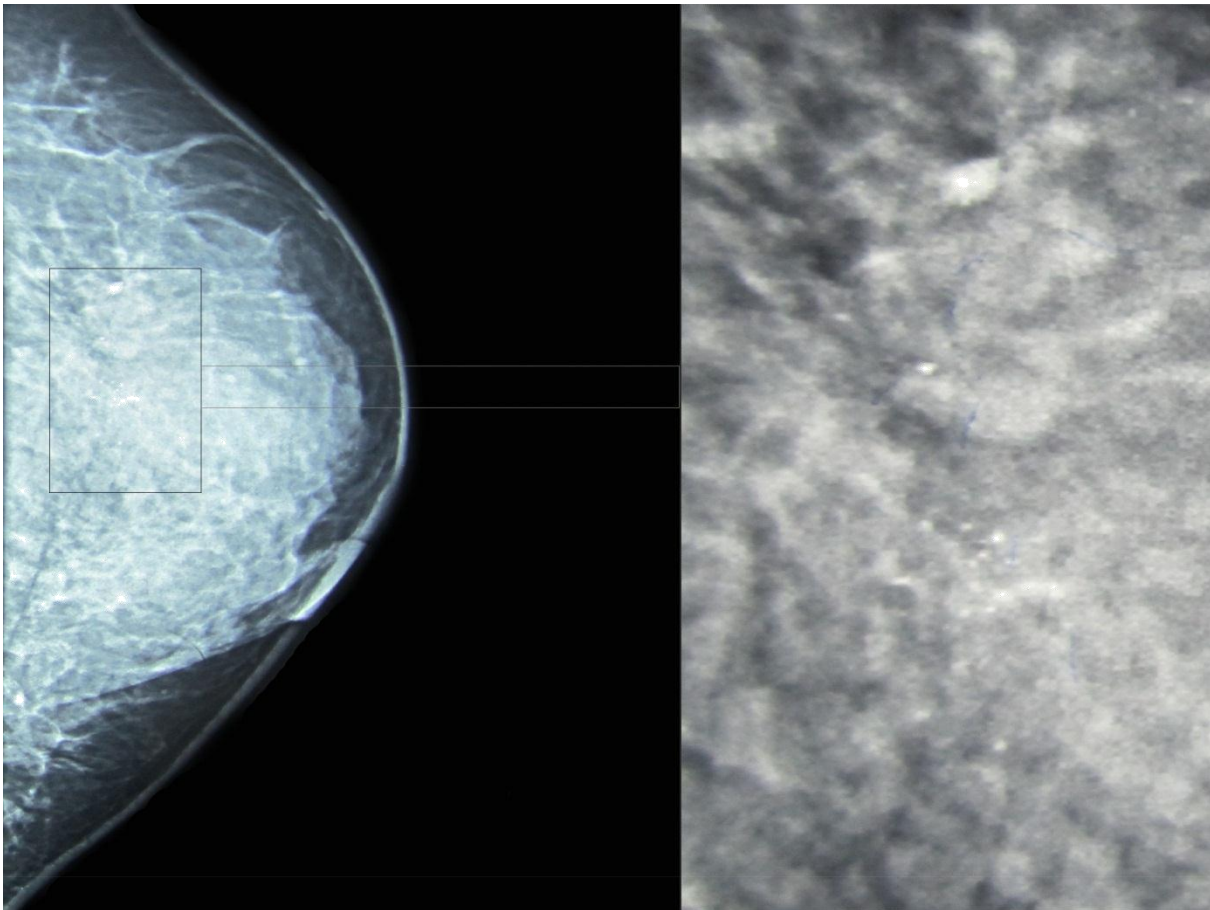


Figure 4 : Image mammographique du sein gauche, vue de profil

Présence d'un surcroît d'opacité de tonalité hydrique du QSI, à limite floue, renfermant un foyer de microcalcifications fines poudreuses fortement suspectes, avec une désorganisation architecturale en regard.

2. Échographie mammaire

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

3. Imagerie par résonance magnétique

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

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

B. Anatomopathologique

1. Le Prélèvement biopsique et le type histologique

Ils furent réalisés pour toutes les patientes ont bénéficié d'une microbiopsie. Le type histologique retrouvé est le carcinome canalaire infiltrant, dans tous les cas.

2. Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

Le Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR), il a été de III dans 21,4 %, et de II dans 78,6 % des cas.

Tableau II : Répartition selon le grading histopronostique de SBR.

<i>Grade Histopronostique</i>	<i>Nombre de cas</i>
Grade I	0
Grade II	11
Grade III	3

3. Récepteurs hormonaux

Ils sont positifs chez 7 patientes, soit 42,9 % des cas, et triples négatifs chez une trois patientes soit 21,4%.

4. La surexpression de CERB-b2

La recherche de la surexpression de HER2/neu a été pratiquée dans tous les cas, dans onze cas le HER2/neu était fortement exprimé, et le test était négatif dans trois cas.

C. Bilan d'extension

Tableau III : Examens réalisés et leurs résultats.

Examens	Nombre de cas	Pourcentage	Résultat
Radiographie du thorax	14	100%	Normale
Échographie abdominopelvienne	14	100%	–Normale dans 9 cas. –Foie de taille normale, siège de multiples nodules hyperéchogènes dont le plus grand mesure 23.1 mm de diamètre au niveau du segment III, avec présence d'une adénopathie péripancréatique de 21 mm dans un cas
Scintigraphie osseuse	2(en post-partum)	20%	Normale
L'I.R.M. médullaire patient ne tiens pas debout à cause des douleurs lombaires)	1	10%	Tassement lytique de D9 avec Atteinte de l'espace épidual. Il s'agit d'une atteinte métastatique.

IV. CLASSIFICATION TNM

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

Tableau IV : Classification TNM.

<i>Cas</i>	<i>Stade clinique</i>
2	T2N0Mx
3	T2N0Mx
1	T3N0Mx
3	T3N1Mx
1	T4bN1Mx
2	T4dN0Mx
2	T4dN1Mx

V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

A. Prise en charge obstétricale

Dans neuf cas, le cancer a été découvert au troisième trimestre et les grossesses sont arrivées à terme. Le déclenchement à terme de l'accouchement par voie basse a été réalisé chez une huit patiente, les quatre autres patientes ont été césarisées à terme, avant l'entrée spontanée en travail. Et deux autres patientes une ayant bénéficié une ITG (pour un cancer d'emblée métastatique, et un avortement spontané

Cas	AG découverte	Prise en charge obstétricale
Observation 1	37SA	Accouchement par voie basse
Observation 2	12SA lors d'une récurrence métastatique	Accouchement par voie basse d'un Mort-né
Observation 3	_37SA	accouchement par voie basse
Observation 4	32SA	Césarienne pour UC avec tumeur du sein
Observation 5	6SA	ITG (tumeur d'emblée
Observation 6	39SA	métastatique) Césarienne pour UC et tumeur du sein
Observation 7	11SA	Avortement
Observation 8	35SA	Césarienne
Observation 9	38SA	Accouchement par voie basse
Observation 10	35SA	Accouchement par voie basse
Observation 11	35SA	Césarienne
Observation 12	37SA	Accouchement par voie basse
Observation 13	30SA	Accouchement par voie basse
Observation 14	37SA	Accouchement par voie basse

B. Prise en charge du cancer du sein

1. Chirurgie

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

<i>Cas</i>	<i>Stade clinique</i>	<i>Indication opératoire</i>
1	T4dN0Mx	non
2	T2N0Mx	Traitement conservateur
3	T4dN1Mx	non
4	T3N0Mx	Patey post chimio
5	T2N1Mx	Patey (chirurgie première)
6	T2N1Mx	Patey (chirurgie première)
7	T3N1Mx	Patey post chimio
8	T4bN1Mx	non
9	T3N1Mx	Patey post chimio
10	T3N1Mx	Patey post chimio
11	T2 N0Mx	Traitement conservateur
12	T4dN1Mx	Chimio therapie paliative
13	T4Dn1Mx	patey
14	T2N0Mx	Traitement conservateur

– **L'Envahissement ganglionnaire**

L'étude anatomopathologique du curage axillaire est retrouvée dans 8 cas soit 57,1%. Envahissement ganglionnaire N+.

2. Chimiothérapie

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

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

Les doses administrées sont :

- 5 F.U : 500 mg/m²
- Adriblastine® (Epirubicine ®) : 50 mg/m²
- Cyclophosphamide : 500 mg/m²

3. Radiothérapie

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

Elle était palliative dans une cas.

4. Hormonothérapie

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

5. Le trastuzumab (Herceptin®)

Aucune patiente n'a bénéficié d'un traitement par Herceptin® avant l'accouchement.

VI. ÉVOLUTION

L'évolution a été marquée par l'apparition d'emblée d'une métastase pour quatre patientes ; elle a débuté son traitement neoadjuvant. Trois a été perdue de vue: elle sera supposée décédée. Pour une deux autres patientes ; l'évolution a été marquée par une perdue de vue après l'initier du traitement et elles ont été présumée décédée.

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

DISCUSSION

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

A. Incidence globale

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme. Son incidence augmente avec l'âge, du fait aussi du nombre croissant de grossesses après 30 et 40 ans ; ainsi, dans la population des femmes en âge de procréer (de 15 à 45 ans), l'incidence du cancer du sein croît de manière assez linéaire (Fig. 10).

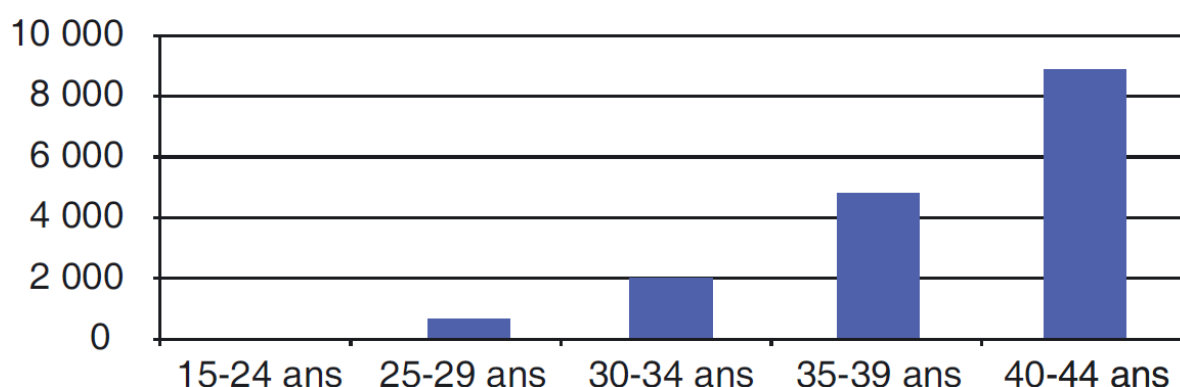


Figure 10 : Incidence des cancers du sein en fonction de l'âge (d'après Andersson et al [1]).

Dans cette même population, la part de CSAG est faible : de 0,2 % à 3,8 % selon les études [9, 10, 13, 14, 17, 30]. Dans la cohorte suédoise d'Andersson et al.

[12] Portant sur 16 620 cancers du sein chez des femmes de 15 à 44 ans, on retrouve 539 CSAG, soit 3,24 % des cancers du sein dans cette tranche d'âge, mais seulement 0,8 % dans la cohorte norvégienne de Stensheim et al. [28] portant sur 13 211 cancers du sein.

Cependant, dans cette dernière il s'agit de femmes plus âgées (jusqu'à 49 ans), ce qui peut expliquer les différences de valeurs, la part de CSAG dépendant énormément de l'âge de la population étudiée. Si l'âge médian des CSAG semble se

situer autour de 34 ans, il concerne environ 15 % des cancers du sein chez les femmes jeunes de moins de 35 ans [31, 9, 16] et son incidence n'est pas du tout superposable à celle des cancers du sein en population générale [12] : augmentation initiale avec l'âge pour atteindre un pic entre 30 et 39 ans puis diminution, les CSAG étant rares chez les patientes de plus de 40 ans (Fig. 11).

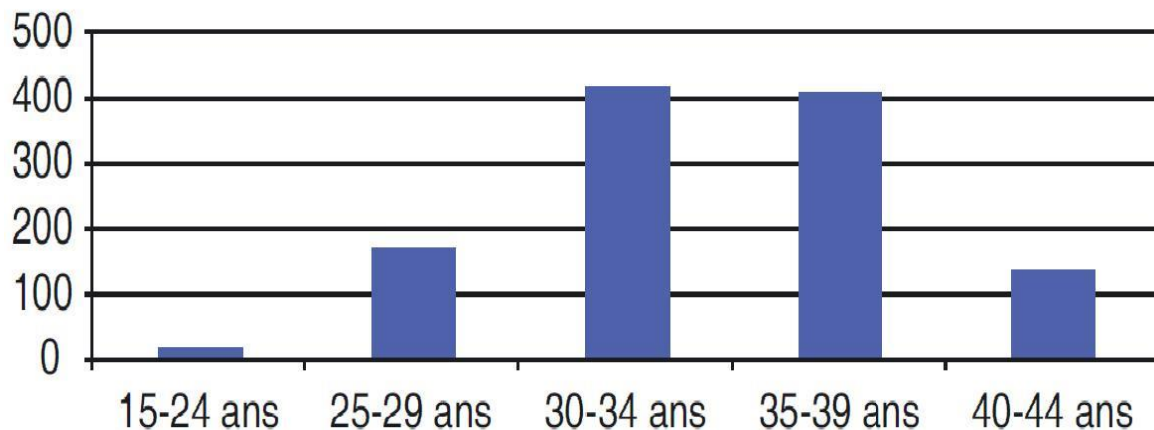


Figure 11 : Incidence des cancers du sein associés à la grossesse en fonction de l'âge (d'après Andersson et al. [12]).

Les CSAG découverts lors de la grossesse sont rares : environ 0,5 % des cancers du sein avec des résultats semblables dans les deux grandes cohortes (0,6 % dans la cohorte d'Andersson et al. [12], 0,45 % dans celle de Stensheim et al. [28]). Concernant les CSAG du post-partum, les chiffres sont plus variables, allant de 0,35 % à 2,6 % des cancers du sein, soit 18,4 % à 56,2 % des CSAG [12, 28]. À noter, dans l'étude d'Andersson et al. [12], un taux observé de CSAG en période gestationnelle et en post-partum de moins de 6 mois inférieur à celui attendu, alors que les taux attendus et observés étaient similaires pour les

Cancers découverts entre 6 et 24 mois après l'accouchement, suggérant un sous-diagnostic des CSAG chez les femmes enceintes ou venant d'accoucher. Ceci pourrait expliquer la fréquence plus importante de cancers avancés dans ces populations.

Dans notre série, la fréquence est de 2,04 % des cancers de sein, ou 0,024 % des Grossesses, ce qui rejoint les chiffres de la littérature,

B. Âge moyen

L'association cancer de sein et grossesse concerne 5 % des cancers de sein des femmes de moins de 40 ans, et 1,8 % chez les femmes de moins de 35 ans [30, 29]. Plusieurs études estiment l'âge moyen des femmes atteintes entre 31 et 36 ans [3, 11, 17, 26, 30].

Dans notre série, l'âge moyen estimé est de 34,6 ans. Ce jeune âge est retrouvé dans la littérature comme le montre le tableau ci-après :

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

Auteurs	Année	Âge
Dargent [7]	1976	31
Barrat [15]	1993	31
MOUNZIL [21]	2001	33
Bazouk [23]	2005	35
Gentilini [11]	2005	33
Halaska [12]	2009	33,6
Dei Malatestaa [19]	2009	33,5
Garcia-Manero [10]	2009	34
Dabrowiecki [7]	2010	32,9
Rouzier [25]	2017	33
Notre série	2021	34,6

C. Âge de la grossesse

Plusieurs études fixent l'âge gestationnel moyen au diagnostic entre 17 à 28 semaines [3, 4, 7, 9, 13, 11, 17]. Dans notre série, l'âge gestationnel moyen est de 32 semaines.

II. DIAGNOSTIC

A. Clinique

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

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

- D'autre part, le diagnostic de cancer est rarement envisagé tant par le praticien que par la patiente [15, 17].

Le mode de révélation du CSAG est habituellement l'autopalpation par la patiente d'une masse mammaire généralement sensible [5, 10, 14, 17, 25]. Plus rarement, il s'agit de la découverte d'un écoulement mamelonnaire sanglant pendant la grossesse et au cours de l'allaitement, d'une rétraction mamelonnaire, d'un sein inflammatoire ou bien la découverte d'adénopathies axillaires [21].

Un cas clinique de rejet par dégoût du sein porteur du cancer par le nouveau-né a été rapporté [25].

Les formes multifocales ou bilatérales sont plus fréquentes (4,6 %) [6, 10] que chez la femme non enceinte alors que les formes inflammatoires ne le sont pas.

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

écoulement sanglant doivent entraîner des investigations en imagerie.

B. Radiologique

1. Mammographie

La mammographie est acceptable pour le fœtus sur le plan des doses de radiation (un examen mammographique irradie le fœtus de 0,004 Gy [5, 8, 22, 14, 13]. Cela représente une exposition inférieure à 50 mrad [0,5 Gy] pour l'embryon/fœtus. Le niveau seuil de 10 rads [100 mGy] augmente le risque de malformations fœtales de 1 % [19].). Les techniques modernes avec une protection abdominale et pelvienne plombée adéquate minimisent de plus l'exposition fœtale [13]. Cependant, cette mammographie est d'une utilité diagnostique limitée, car l'augmentation de la densité diminue la sensibilité à moins de 70 % [3, 7, 13, 22, 23,], mais ni la sensibilité ni la spécificité ne sont diminuées pendant la lactation [6, 9].

Si la femme allaite, il est recommandé de réaliser la mammographie juste après un allaitement [13].

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

Dans la série de Yang et al. [31], la sensibilité de la mammographie était de 90%; ce chiffre élevé peut résulter d'une sélection des patientes diagnostiquées à un stade plus avancé, car elles ont toutes été traitées par chimiothérapie.

Dans notre série, la mammographie est réalisée chez toutes les patientes, elle est évocatrice d'un processus malin dans 6 cas.

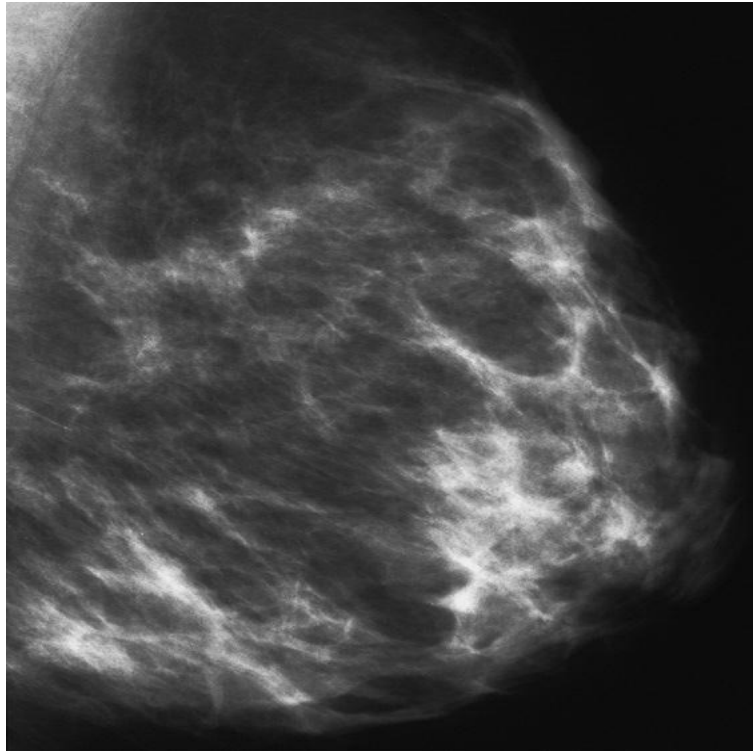


Figure 12 : Incidence mammographique oblique du sein gauche durant la grossesse :
mammographie normale de densité mammaire élevée gênant l'analyse [42].

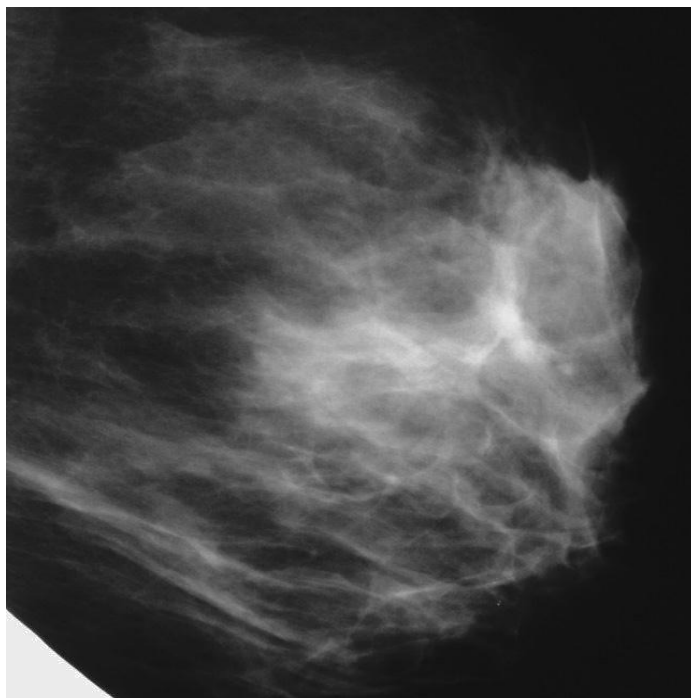


Figure 13 : Incidence mammographique oblique du sein gauche durant la grossesse :
mammographie normale de densité mammaire [42].

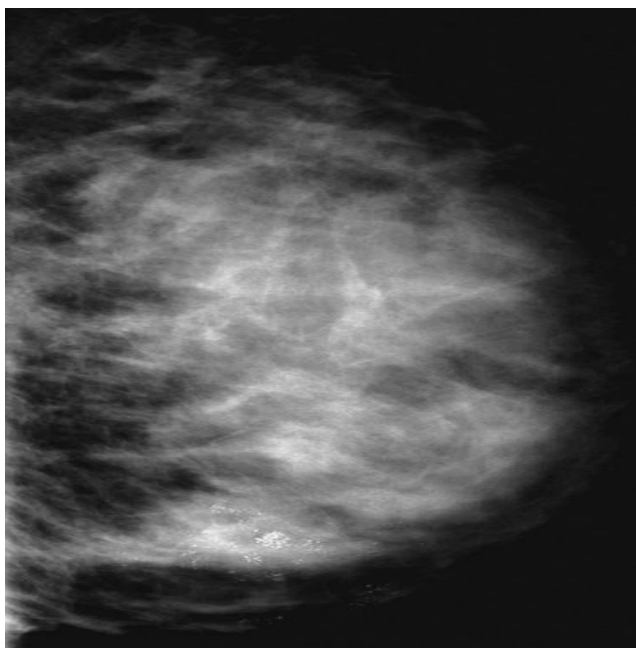


Figure 14 : Incidence mammographique de profil du sein gauche chez une femme enceinte : foyer de microcalcifications des quadrants inférieurs associé à un cancer du sein à l'histologie (carcinome canalaire invasif grade 3) [42].

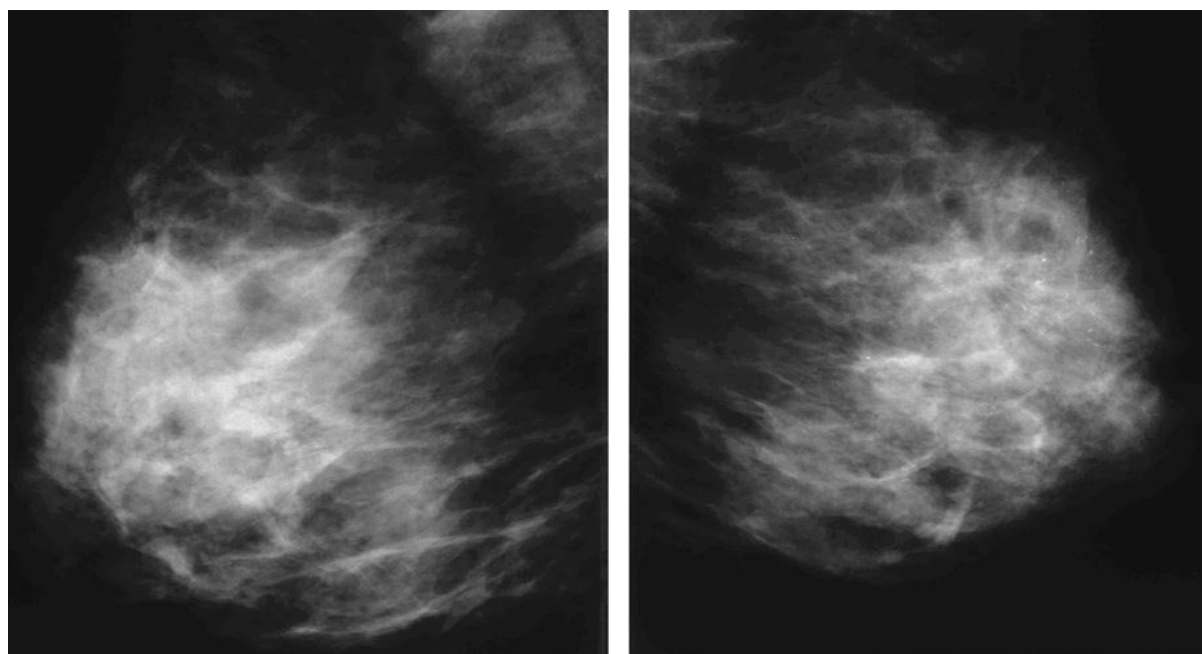


Figure 15 : Incidences mammographiques obliques bilatérales chez une femme enceinte : distorsion architecturale et microcalcifications vermiculaires suspectes des quadrants supérieurs gauches correspondant à un cancer du sein [42].

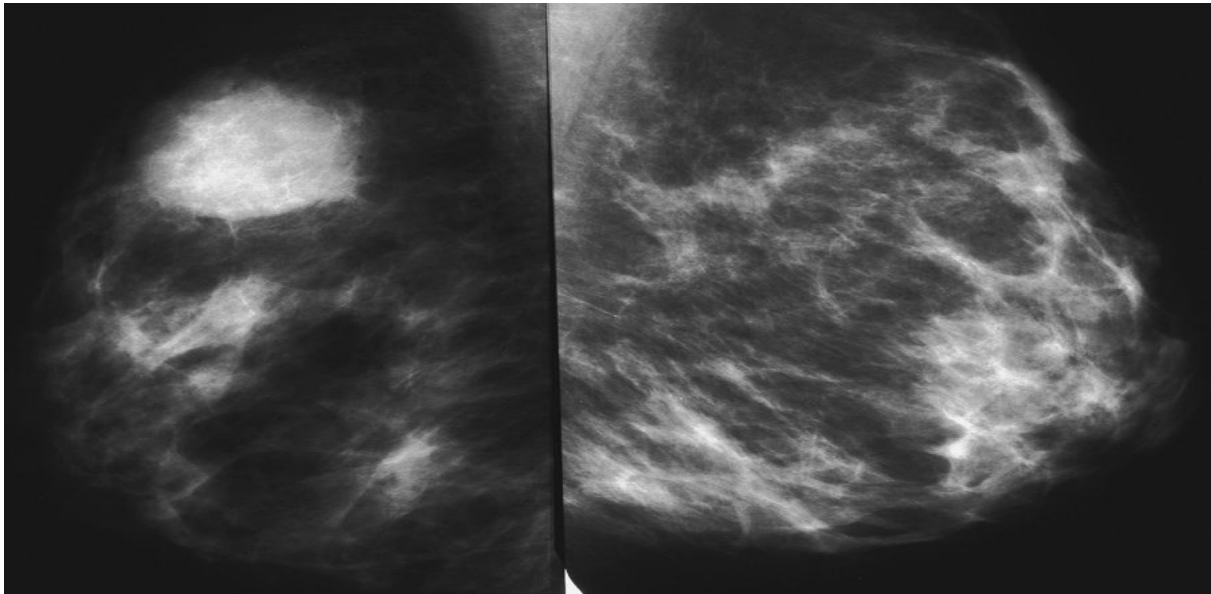


Figure 16 : Incidences mammographiques obliques bilatérales chez une femme enceinte : masse spiculée des quadrants supérieurs droits correspondant à un cancer du sein [42]

2. Échographie mammaire

C'est l'examen paraclinique de première intention dans ce cas-là et il doit être réalisé devant toute masse palpable [8]. Il peut être réalisé à n'importe quel âge de la grossesse sans risque pour la mère ou le fœtus [5, 17, 21, 26]. Il offre un contraste satisfaisant dû justement à l'hydratation mammaire.

Son intérêt n'est plus discuté en raison de son rendement élevé devant des seins congestifs peu explorables par la mammographie [16, 8, 18].

Sa sensibilité (proche de 100 %) est plus élevée que celle de la mammographie [2, 8, 14, 17]. Environ 90 % des femmes ayant un CSAG ont une masse détectée aisément en échographie [14, 17]. Cet examen est très performant pour explorer une anomalie palpable permettant de distinguer des remaniements physiologiques de la masse. Elle permet d'explorer les aires ganglionnaires et de rechercher des lésions additionnelles intramammaires homo — ou controlatérales.

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

Un autre intérêt de l'examen réside dans l'aide au repérage pour une cytoponction et/ou des microbiopsies [16].

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

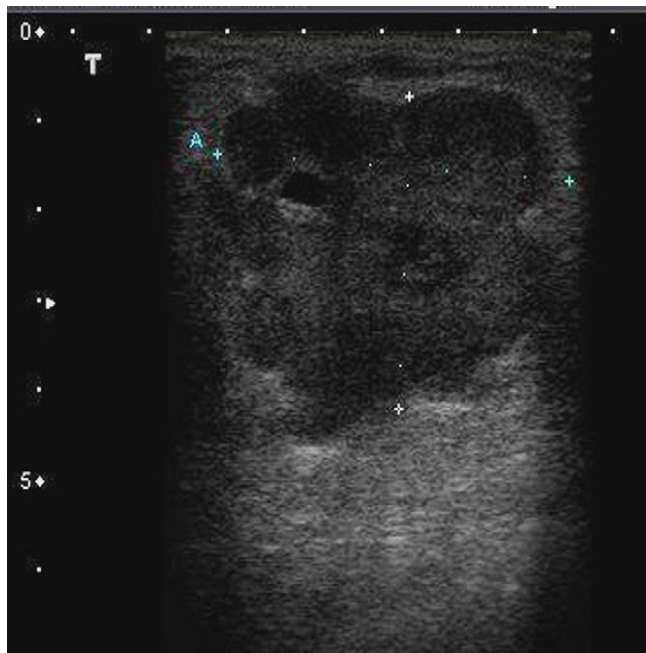


Figure 17 : Échographie mam- maire : cancer du sein chez une femme enceinte, masse hétérogène microlobulée avec zones pseudokystiques [14].

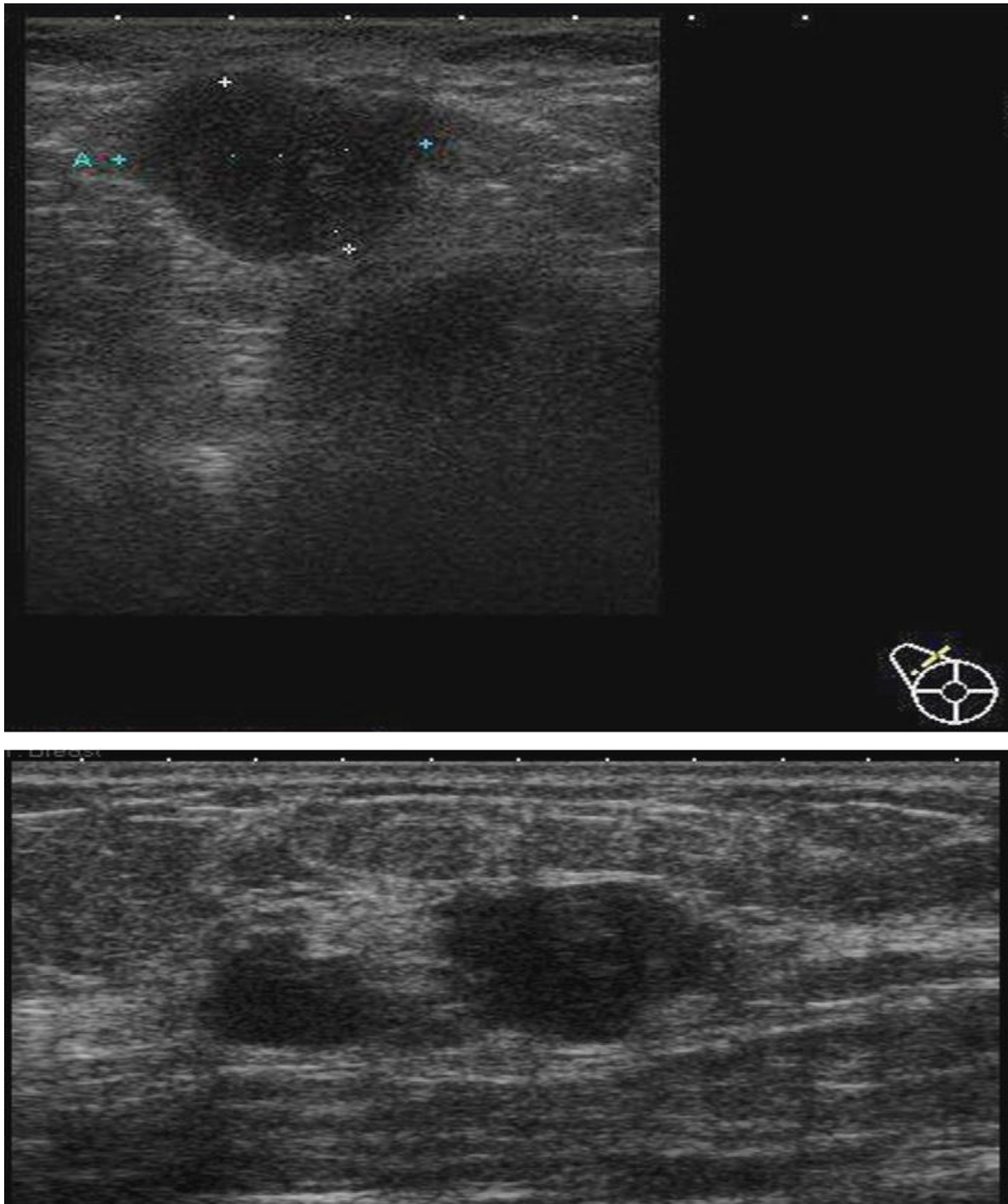


Figure 18 :

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

b (image en dessous) : échographie mammaire : cancer du sein bifocal chez une femme enceinte montrant deux masses de contours irréguliers, hétérogènes juxtaposées [14].

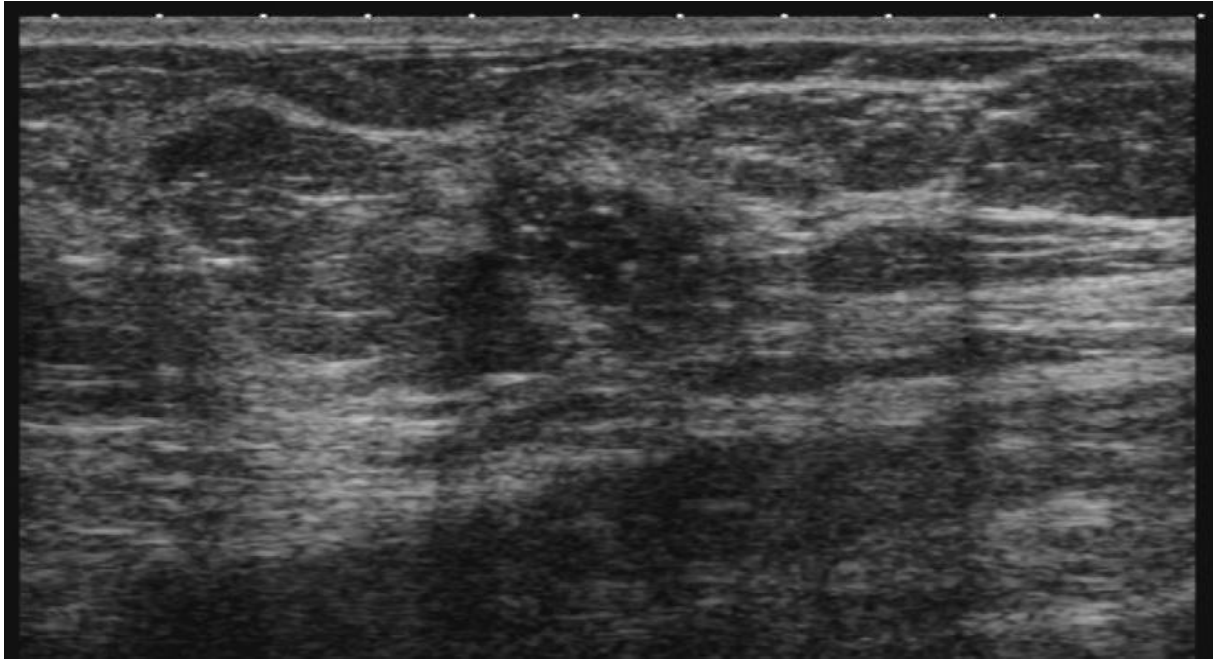


Figure 19 : Échographie chez une femme enceinte : masse de contours irréguliers, associée à des microcalcifications échographiquement visibles et liée à un cancer du sein [14].

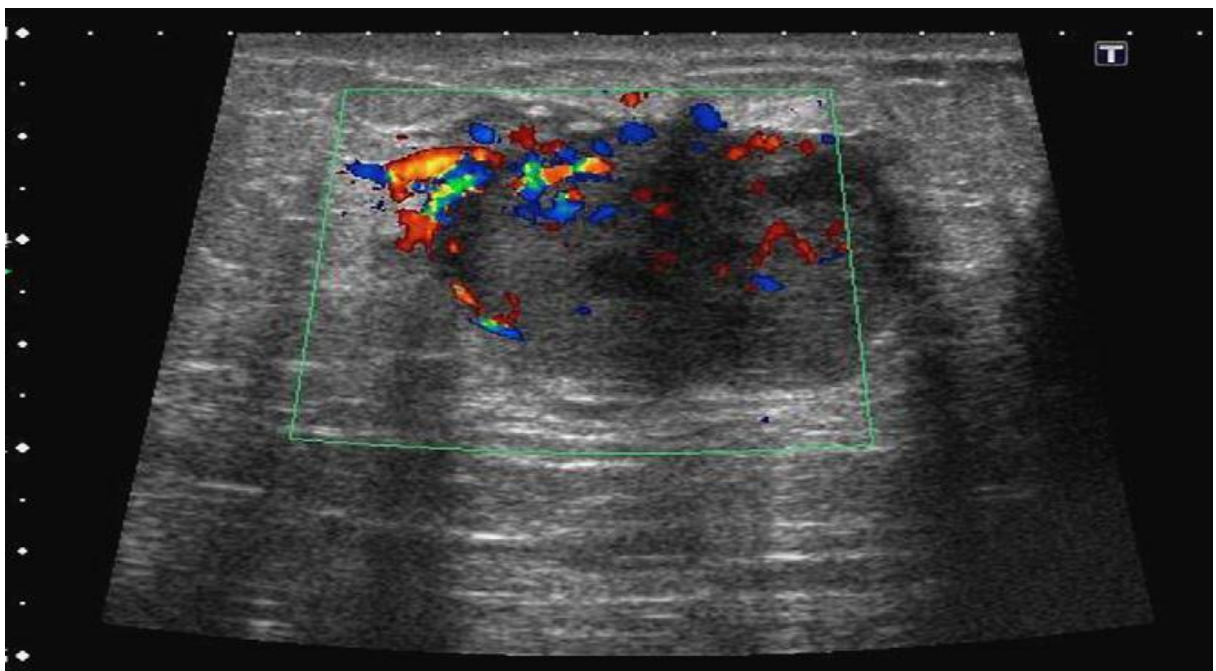


Figure 20 : Échographie avec doppler couleur chez une femme enceinte : cancer du sein hypervascularisé [14].

3. IRM [13, 29, 31, 26, 35, 27, 14, 12, 45]

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

De plus, le gadolinium utilisé comme moyen de contraste est contre-indiqué, car il traverse le placenta et entraîne des malformations chez le rat [35]. Par contre, selon les recommandations de la Société européenne de radiologie urogénitale, l'injection de gadolinium n'est associée à aucune complication référencée au cours de la grossesse [39, 18].

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

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



Figure 21 :

a : IRM mammaire, image après injection de gadolinium, temps précoce chez une

Patiente lors du postpartum : multiples prises de contraste annulaires suspectes du sein droit correspondant à un cancer du sein multifocal ;

b : IRM mammaire, image postinjection soustraite au temps précoce chez une patiente en postpartum : prise de contraste focal de contours spiculés des quadrants externes gauches correspondant à un cancer unifocal [42].

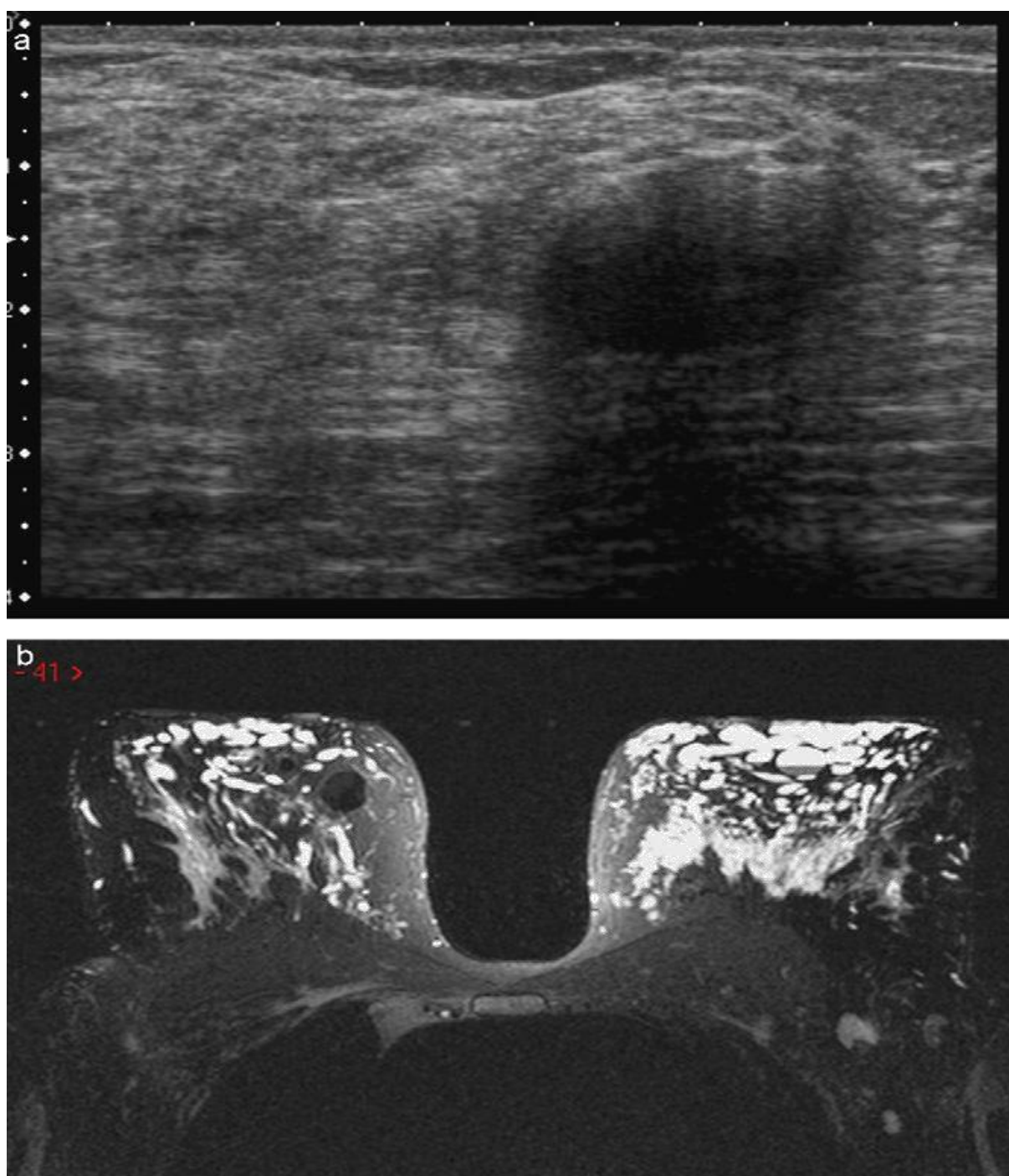


Figure 22 :

a : échographie mammaire : image hypoéchogène avec atténuation postérieure suspecte ;

b : IRM mammaire, image pondérée T2 avec suppression de graisse, cancer du sein en postpartum dans la région postérieure du sein gauche avec des galactocèles bilatéraux spontanément en hypersignal T2 avec niveaux liquide-liquide [42].

C. Anatomopathologique

1. Microbiopsie [4, 8, 22, 23, 24]

Étant donné les difficultés liées à l'examen cytologique, la microbiopsie surtout celle au trocart, paraît l'alternative la plus fiable et facile, surtout que le CSAG apparaît le plus souvent comme une masse palpable, donc facilement accessible.

Selon les études, la spécificité de la biopsie au trocart est de l'ordre de 90 % chez les femmes non enceintes, ce chiffre est très intéressant, malgré l'absence d'études pendant la grossesse. [22]

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

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

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

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

III. Bilan d'extension [1, 3, 8, 15]

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

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

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

En règle la période de conception au 10ème-14ème jour est la plus sensible aux rayons, une irradiation se traduit alors par une augmentation très importante de la probabilité de fausse-couche [9].

La radiographie thoracique standard peut être réalisée sans risque. Le cliché de thorax de face et de profil expose le fœtus à 0-0,0001 Gy après bien sûr une protection abdominale par un tablier plombé [3].

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

Le bilan osseux est réalisé, en général, par des clichés radiographiques centrés en fonction de la symptomatologie. Ici, les auteurs conseillent de réaliser un bilan d'extension osseux en cas de facteurs de risque, de tumeur de plus de 4 cm, ganglions palpables, orientation clinique ou élévation importante des marqueurs tumoraux au niveau sanguin [189]. L'indication de la scintigraphie osseuse doit être pesée en fonction des bénéfices et des risques de cette procédure. Les doses reçues par un fœtus sont néanmoins très faibles (0,0063 mGy au niveau de l'utérus, 0,0046 mGy pour un embryon de 8 SA, 0,0026 pour un fœtus de 18SA). Elle peut être réalisée après l'accouchement et ne se justifie pendant la grossesse qu'en cas de

suspicion de métastases osseuses modifiant la prise en charge thérapeutique. Dans les cas où elle s'avère indispensable, on utilise la technique de Baker avec hyperhydratation de la patiente au moment de la scintigraphie afin d'accélérer l'élimination de l'isotope utilisé pour l'exploration du squelette [28]. Dargent estime que la scintigraphie osseuse est moins irradiante que les radiographies standards [75].

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

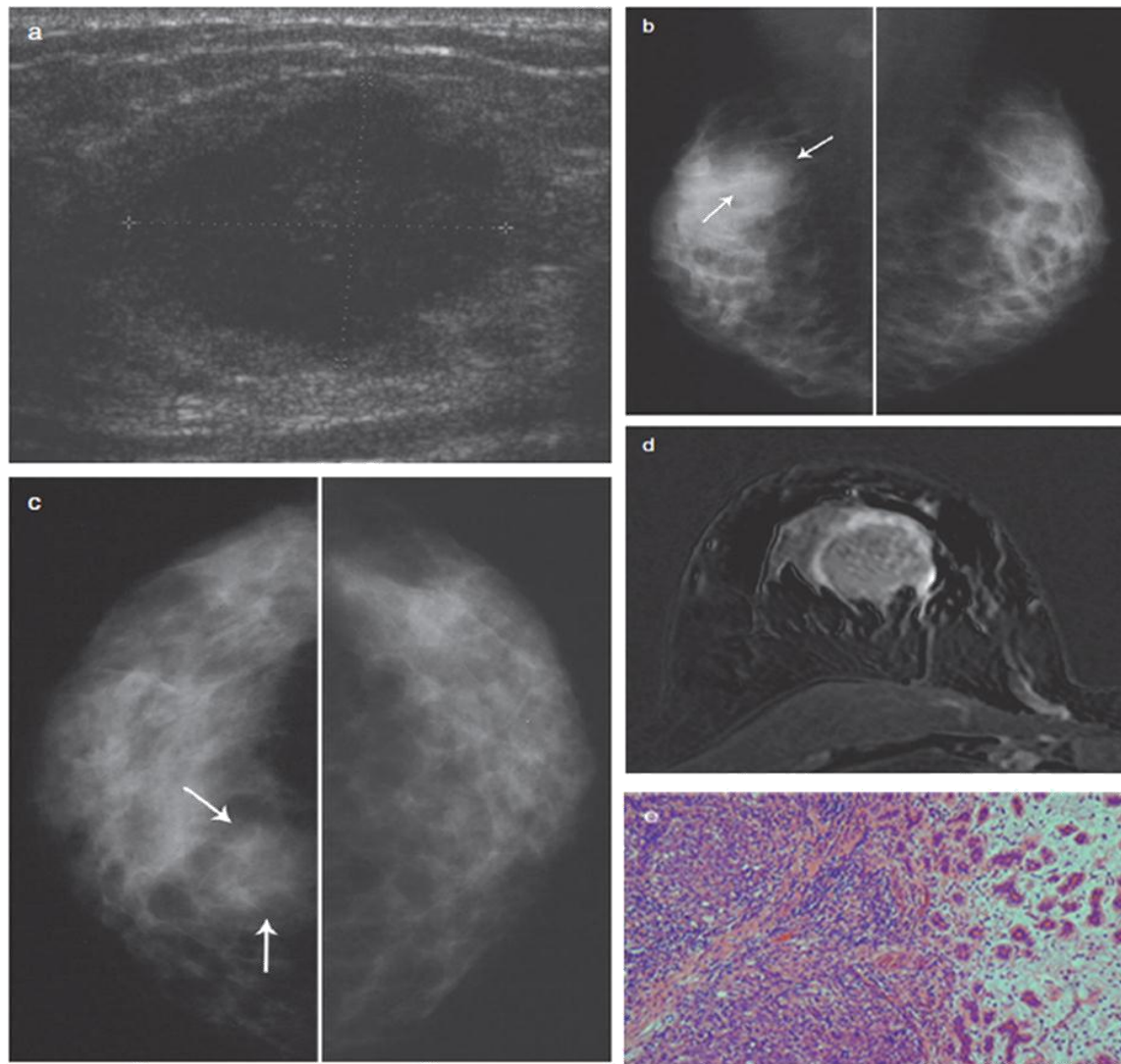


Figure 23 :

L'échographie (à 8 semaines en post-partum) montre une masse mal définie, hypoéchogène légèrement hétérogène. [mammographies : (b) oblique bilatérale et (c) craniocaudale].

Flèches : masse arrondie non calcifiée, avec des marges en partie obscurcies est visible malgré la présence du vaste parenchyme dense. (d) IRM (T1 après 90 s d'injection de gadolinium) montre : une masse arrondie, mal définie avec une jante épaisse et hétérogène.

(e) Coupe histologique : un large rebord d'adénose (moitié droite de l'image) est corrélé avec la jante épaisse irrégulière autour de la tumeur (la moitié gauche de l'image). Pathologie : carcinome canalaire infiltrant de grade 3 (SBR) [8].

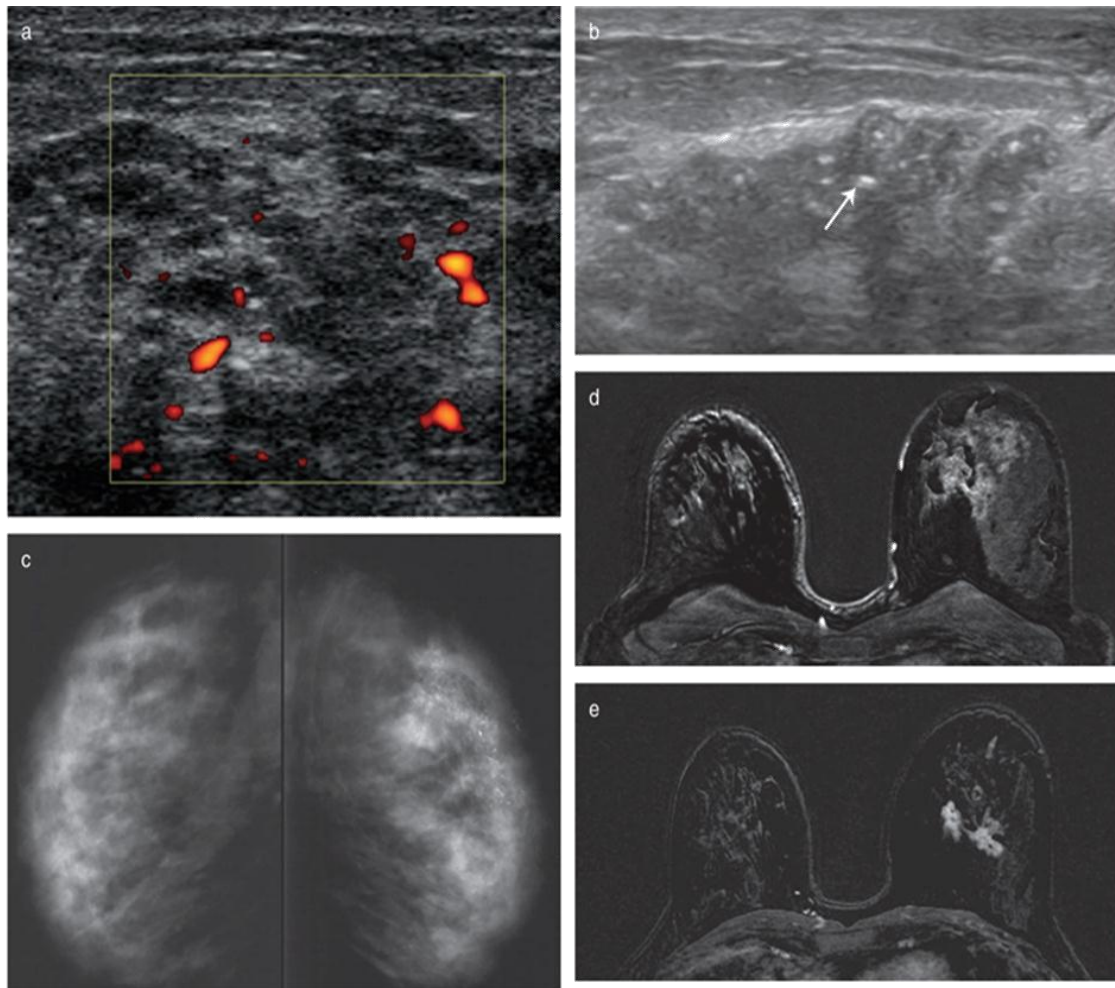


Figure 24 :

(a) Échographie (à 36 semaines d'aménorrhée) : montre un stroma élargi avec dilatation des voies hypoéchogènes avec une hypervascularisation et une distorsion architecturale. (b) Une zone mal définie d'échogénicité réduite contenant des calcifications (flèche). (c) La mammographie montre des calcifications répandues et la distorsion du stroma dans le haut de la poitrine gauche. (d) IRM (T1 après 90 s d'injection de gadolinium) réalisée deux semaines post-partum montre une grande masse de forme irrégulière, mal définie.

Biopsie guidée : carcinome canalaire infiltrant de grade 3 (SBR).

(e) IRM (T1 après 90 s d'injection de gadolinium) réalisée après six cycles de chimiothérapie néo-adjuvante, montre une réduction marquée de la taille de la lésion [8].

IV. Particularités cliniques et histologiques des cancers de sein en cours de grossesse

A. Délai de diagnostic

Le diagnostic est souvent fait plus tardivement qu'en dehors de la grossesse, ce qui explique en partie les formes plus avancées et évolutives du cancer de sein associé à la grossesse. En effet un retard de 1 mois augmente le risque de métastases ganglionnaires axillaires de 0.9 % pour un temps de dédoublement tumoral de 130 jours, 6 mois de retard augmentent le risque de 5.1 % [22].

Selon les séries, ce retard diagnostique est estimé entre 2 et 15 mois [7, 10, 30, 24].

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

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

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

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

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

B. Âge de la patiente

Le mauvais pronostic des cancers chez la femme enceinte est essentiellement dû au jeune âge de ce groupe de patientes [9, 18].

L'âge de la patiente semble être un élément plus déterminant dans la survie que l'association à une grossesse ou au post-partum, ces cancers du sein survenant chez des femmes jeunes ou très jeunes sont caractérisés par la plus grande fréquence de lésions de facteurs pronostiques défavorables [19].

De même, pour Gemigrani et Moore, un pronostic plus sombre est lié au jeune âge de ces patientes, Stade par stade, la grossesse ne modifie pas le pronostic de ces tumeurs [10, 18, 21, 26].

C. Âge de la grossesse au moment du diagnostic

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

Le diagnostic est posé dans 21,6 % des cas au 1^{er} trimestre, dans 43,4 % des cas au cours du 2^e trimestre et dans 35,1 % des cas au 3^e trimestre [9].

Dans la littérature de nombreux auteurs ont retrouvé un pronostic plus sombre pour les cancers détectés dans la deuxième moitié de la grossesse que pour ceux détectés pendant la première moitié ou dans le post-partum [16, 23]. Les raisons retenues par ces auteurs sont la difficulté du diagnostic à ce stade de la grossesse et le fait que le traitement soit souvent reporté au post-partum.

D. Taille clinique de la tumeur

La taille clinique de la tumeur est un facteur pronostique important dans le cancer du sein. Plus la tumeur est volumineuse plus le pronostic est défavorable [4].

La taille tumorale est en général plus importante qu'en dehors de la grossesse [3, 10,22].

Dans notre série, la taille tumorale moyenne est de 5,6 cm, et on a relevé 35 % de tumeurs classées T2 et 30 % de tumeurs classées T3 et 35% de tumeur classées T4.

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

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

E. Poussée évolutive (Pev)

La fréquence des formes inflammatoires est difficile à apprécier, car il est bien difficile de différencier ce qui revient à la variété inflammatoire de ce qui est dû aux modifications mammaires de la grossesse [9].

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

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

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

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

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

Les différents types histologiques de cancer du sein surviennent à la même fréquence chez la femme enceinte que la femme non enceinte [9]. Les lésions sont donc majoritairement des carcinomes canauxiaux invasifs (70–90 %), suivis par les carcinomes lobulaires invasifs (10–20 %) [1, 8, 10, 14, 21]. Les cancers du sein inflammatoires sont rares (1,5–4 %) [5, 10, 14, 30]. La majorité des tumeurs sont de haut grade [14, 10, 30].

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

Ce profil histologique de tumeur de mauvais pronostic est superposable à celui des tumeurs rencontrées chez des femmes jeunes âgées de moins de 40 ans [4, 10, 13, 19, 23].

G. Récepteurs hormonaux

La négativité des récepteurs hormonaux est plus fréquente pendant la grossesse ; 2/3 des cas [19, 23]. Pour certains, cette faible expression serait spécifique des femmes enceintes : Ishida rapporte 70 % de tumeurs récepteurs-négatives chez la femme enceinte contre 39 % chez des témoins appariées [13, 17, 18]. Pour d'autres, il s'agirait d'une caractéristique des cancers des femmes jeunes [9, 23].

Dans notre série, les récepteurs hormonaux sont positifs chez cinq patientes, soit 35 % des cas.

H. La surexpression de Cerb-b2

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

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

Cette expression de la p 185 est également retrouvée dans 20 à 25 % des cancers du sein chez les femmes de moins de 35 ans [23, 30]. Cette incidence chez la femme jeune est peu différente de celle observée chez la femme enceinte jeune [26, 50].

Pour certains auteurs, l'activation du Her2/neu représente un facteur pronostic péjoratif indépendant.

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

I. Envahissement ganglionnaire

Il est déjà établi que l'envahissement ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic du cancer du sein.

L'atteinte ganglionnaire axillaire semble plus fréquente dans les CSAG et concerne plus de la moitié des patientes, avec des chiffres allant de 47 % à 89 % dans des séries anciennes (**Tableau XII**), semblables dans les séries plus récentes (Beadle et al. [36] : 71,2 % ; Largillier et al. [16] : 49,6 %)

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

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

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

Le pronostic est le même qu'en dehors de la grossesse, alors qu'il est plus mauvais si N+ [6, 8, 18, 23, 30]. La grossesse semble donc aggraver le pronostic en augmentant la fréquence et la gravité de l'envahissement ganglionnaire [16, 18].

J. Métastase

Le risque de métastases au moment du diagnostic est 2,5 fois plus élevé chez la femme enceinte [34].

V. TRAITEMENT

Le traitement du cancer du sein fait appel à la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie, diversement associées. Ces traitements doivent tenir compte de deux impératifs :

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

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

Elle est idéalement la plus proche possible de celle dont bénéficierait la patiente si elle n'était pas enceinte [11]. Néanmoins, la grossesse impose des « aménagements » dans les protocoles thérapeutiques, le but étant de concilier poursuite de la grossesse et traitement anti tumoral, en minimisant les risques fœtaux d'une part et en évitant une prise en charge carcinologique retardée ou suboptimale d'autre part [35].Ceux-ci sont récapitulés dans le Tableau 1 et la Figure 5.

La chirurgie du cancer du sein est recommandée et considérée comme sûre pendant tous les trimestres de la grossesse (tableau 2), si elle est pratiquée après 12 semaines confère le plus faible risque de fausse couche, similaire au risque de fausse couche spontanée au cours du premier trimestre d'une grossesse ordinaire ([38],[39],[40]). Les femmes peuvent avoir l'option d'une chirurgie conservatrice du sein en fonction de la taille, des caractéristiques et du stade de la tumeur au moment de diagnostic. Les préférences de la femme sont prises en compte dans les choix

chirurgicaux lors de la prise de décision qui doit être partagée. Les complications chirurgicales peuvent inclure un risque accru de faible poids à la naissance en raison d'un travail prématuré ou d'un retard de croissance intra-utérin [39].

Tableau 2 Timing of PABC Treatment

Surgery	2nd-3rd trimester
Chemotherapy	2nd-3rd trimester
Radiation	Post delivery

La tumorectomie est réalisée dans les mêmes indications que chez une patiente non enceinte [36]. Sa réalisation nécessite une hémostase soigneuse en raison de l'hypervascularisation de la glande mammaire durant la grossesse. En cas de mastectomie, la reconstruction mammaire est proposée dans un second temps. La technique du ganglion sentinelle n'est plus contre-indiquée chez la femme enceinte et doit être réalisée uniquement par isotope radioactif fait par injection de 18 à 55 MBq de préparation colloïdalemarquée au 99mTc, car le bleu patenté n'a pas l'AMM chez la femme enceinte, en raison du risque potentiel inconnu de tératogénicité. Dans certains cas, une anaphylaxie a été signalée ; en outre, des résultats indésirables d'atrésie intestinale et de mort fœtale peuvent survenir ([41] ; [40]).

La procédure du ganglion sentinelle peut être effectuée le jour de la chirurgie afin de réduire davantage le risque d'exposition aux irradiations pour le fœtus. En général, un à trois ganglions lymphatiques seront localisés par injection de colloïde et retirés pour évaluation des métastases ganglionnaires [42].

Une reconstruction mammaire immédiate après une mastectomie peut être proposée dans certains cas de carcinome in situ ou de cancer du sein à un stade précoce, le statut du ganglion sentinelle étant évalué avant l'intervention chirurgicale

mammaire définitive [41]. Au moment de la mastectomie, un dispositif pour expansion tissulaire peut être placé, ce qui ajoute un temps minimal à l'intervention chirurgicale et au temps sous anesthésie. L'expenseur tissulaire mammaire serait échangé par un implant après l'accouchement. La reconstruction mammaire immédiate avec des tissus autologues n'est pas envisagée en raison de la durée de l'opération, de la perte de sang et des complications postopératoires possibles [43].

Aux premiers et deuxièmes trimestres, le traitement complémentaire par radiothérapie externe pourrait être effectué, bien qu'il n'existe pas de consensus sur ce point [11, 44].

Au troisième trimestre, il est décalé au post-partum, ce qui en général ne retarde pas la prise en charge carcinologique, la chimiothérapie adjuvante étant réalisée dans cet intervalle.

Du fait des caractéristiques histologiques, la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante est fréquemment indiquée. L'effet de la chimiothérapie sur le fœtus semble dépendre du type, de la durée et des doses de substances cytotoxiques utilisées, ainsi que de l'âge gestationnel.

La chimiothérapie est contre-indiquée avant 10 SA, la plupart des chimiothérapies utilisées étant potentiellement tératogènes durant l'organogenèse (Fig. 5).

Elle peut être utilisée au-delà de 14 SA avec peu d'effets secondaires (hypotrophie fœtale, prématurité, mort fœtale in utero et de rares cas de cytopénie néonatale rapportés) [48].

Il n'a pas été montré d'excès de cas de cancer chez les enfants de mères traitées par chimiothérapie pendant leur grossesse. La chimiothérapie recommandée pendant la grossesse comporte une anthracycline (protocole type 5-fluorouracile,

épirubicine et cyclophosphamide, ou adriamycine et cyclophosphamide). Compte tenu de l'absence d'effet délétère démontré, les taxanes peuvent être utilisés (préférentiellement par paclitaxel hebdomadaire) [45]. Les recommandations des experts sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes ayant un CS, en l'absence d'étude pharmacodynamique rapportant leur administration chez la femme enceinte. L'allaitement est contre-indiqué car la plupart des molécules utilisées passent dans le lait [21]. L'allaitement au sein peut reprendre 3 à 4 semaines après la dernière dose de chimiothérapie [46].

En ce qui concerne l'hormonothérapie, les antiestrogènes (tamoxifène) sont contre-indiqués pendant la grossesse car tératogènes, il est aussi contre-indiqué en cas d'allaitement maternel en raison du transfert dans le lait maternel [47].

Les inhibiteurs de l'aromatase n'ont pas d'indication chez des patientes non ménopausées [21].

Les CSAG qui présentent une amplification HER-2 et sont donc susceptibles d'être traités par trastuzumab [47].

Shlensky et al. [48]. Rapportent dans une méta-analyse l'apparition d'un oligoamnios voire d'un anamnios lors de l'exposition au trastuzumab dans 61,1%. Cette altération pourrait s'expliquer par une expression d'HER-2 importante dans les tissus embryonnaires (notamment au niveau des reins du fœtus) et le passage transplacentaire de cet anticorps. Il existe un risque d'insuffisance rénale fœtale avec le trastuzumab. L'allaitement maternel est contre-indiqué en raison de la transmission du médicament dans le lait maternel.

La radiothérapie est contre-indiquée pendant la grossesse et à différer après l'accouchement, sauf pour sauver la vie de la mère ou pour préserver la fonction d'un organe (par exemple, la compression de la moelle épinière chez la mère). L'exposition aux irradiations in utero peut entraîner des malformations fœtale au cours de période de l'organogénèse, provoquer un retard mental et peut augmenter le risque de cancers chez l'enfant [39, 43].

Les risques de la radiothérapie peuvent entraîner une fausse couche et un retard de croissance fœtale [49]. Si la radiothérapie est indiquée pendant la grossesse, un blindage fœtal du bassin doit être envisagé et dans certains cas, l'accouchement précoce électif peut être une option. Le blindage fœtal peut diminuer la dose de rayonnement de 50 % à 75 %[38, 43]

VI. Prise en charge obstétricale

La prise en charge obstétricale n'a fait l'objet d'aucune recommandation spécifique. Au moment du diagnostic, il convient de s'assurer de l'absence d'anomalies fœtales préexistantes aux traitements par une échographie obstétricale. Le suivi obstétrical doit prendre en compte l'existence d'un surrisque de menace d'accouchement prématuré et de retard de croissance intra-utérin dans ce contexte [21]. Il faut essayer autant que possible de différer l'accouchement au-delà de la 35^e SA et après un intervalle libre de chimiothérapie de trois semaines pour éviter la période de neutropénie induite par la chimiothérapie (avec un retentissement hématologique possible chez l'enfant). À la naissance, l'examen anatomopathologique du placenta à la recherche de métastases est recommandé. En post-partum, les traitements oncologiques peuvent être repris immédiatement après un accouchement par voie vaginale non compliqué et après un délai d'une semaine en cas de césarienne non compliquée. Après chimiothérapie, l'allaitement n'est pas recommandé en raison de l'accumulation dans le lait des chimiothérapies liposolubles telles que les taxanes. Lorsqu'un CS est découvert durant la période d'allaitement, l'arrêt de l'allaitement est recommandé.

L'interruption de grossesse n'est pas justifiée par le cancer lui-même, car elle n'améliore pas le pronostic. Cependant, lorsque le diagnostic est posé avant 12 SA et que le traitement chirurgical n'est pas possible, la préservation de la grossesse entraîne un retard thérapeutique. Ce retard thérapeutique et les conséquences doivent être clairement expliqués à la patiente[21].

VII. Pronostic

Après l'âge, le type et le stade du cancer, la grossesse ne semble pas être un facteur indépendant de mauvais pronostic maternel [37]. En revanche, le pronostic maternel peut être aggravé par le retard de diagnostic et de prise en charge thérapeutique [50]. Le pronostic maternel n'est pas amélioré par l'interruption de la grossesse et la morbidité fœtale induite par une naissance prématurée doit être évitée en débutant le traitement durant la grossesse. Les effets secondaires inhérents aux procédures diagnostiques et à la chirurgie, lorsqu'elles sont bien conduites, sont rares sur le fœtus. De rares cas de métastases placentaires du CS ont été décrits, sans retentissement sur le nouveau-né après la naissance [21].

Tableau 1.

Comparaison des recommandations pour le diagnostic et le traitement des cancers du sein pendant et en dehors de la grossesse [39].

	En dehors de la grossesse	Pendant la grossesse
Diagnostic		
Échographie	Complémentaire de la mammographie	Examen de choix en première intention
Mammographie	Recommandée en première intention	
IRM et PET-scanner	Généralement pas nécessaire	Non recommandé pendant la grossesse
Chirurgie Mammaire	Tumorectomie, mastectomie avec reconstruction immédiate ou secondaire selon l'étendue du cancer et les désirs de la patiente	Tumorectomie ou mastectomie selon l'étendue du cancer et les désirs de la patiente. Possibilité de CNA si désir de traitement conservateur à discuter selon le terme Reconstruction mammaire à différer après l'accouchement
Axillaire	Privilégier le GS par méthode isotopique et/ou colorimétrique pour les tumeurs de moins de 5 cm sans envahissement ganglionnaire. Curage axillaire sinon	Indications de GS ou de curage axillaire identique à celles en dehors de la grossesse Méthode isotopique uniquement pour les GS
Chimiothérapie		

Anthracyclines	–	Passage transplacentaire faible mais supérieur à celui des taxanes PK inchangée pendant la grossesse
Taxanes	Paclitaxel et docetaxel utilisés dans des régimes séquentiels Préférence pour le paclitaxel hebdomadaire	Très faible passage transplacentaire PK plus faible pendant la grossesse mais utiliser des doses similaires à celles prescrites en dehors de la grossesse Préférer le paclitaxel au docetaxel
Carboplatine	Peut être utilisé en CNA des CS triples négatifs	Peut être utilisé en CNA des CS triples négatifs
Fluoruracile	Faible niveau de preuve sur un bénéfice en dehors de la grossesse	À éviter compte tenu du faible bénéfice apporté
Régi standard de		

chimiothérapie

Épirubicine ou doxorubicine avec cyclophosphamide q3w suivi de paclitaxel hebdomadaire	Régime le plus fréquemment prescrit en dehors de la grossesse, en Europe (en France, on y ajoute du 5-fluorouracile), avec un bénéfice en survie à long terme prouvé	Régime à privilégier Possibilité d'inverser la séquence thérapeutique selon l'âge gestationnel
--	--	--

Épirubicine ou doxorubicine avec cyclophosphamide q3w suivi de docetaxel q3w	Régime d'efficacité similaire avec davantage de myélotoxicité mais moins de neuropathies sensibles	Option possible selon la survenue ou l'anticipation des effets indésirables
--	--	---

Docetaxel – doxorubicine – cyclophosphamide	Régime aussi efficace que les précédents mais moins utilisé car toxicité accrue	Non recommandé pendant la grossesse car moins bien évalué et il existe d'autres régimes moins toxiques disponibles
---	---	--

Régime de chimiothérapie dose-dense

Épirubicine ou doxorubicine avec cyclophosphamide q2w suivi de	Alternative possible aux régimes sus-cités (épirubicine ou doxorubicine avec cyclophosphamide	Peut être considéré comme une option pour les CSAG les plus à risque ; G-CSF obligatoire
--	---	--

paclitaxel hebdomadaire	q3w suivi de paclitaxel hebdomadaire)
----------------------------	---

Épirubicine ou
doxorubicine avec
cyclophosphamide
q3w suivi
de paclitaxel q2w

Thérapies ciblées

Hormonothérapie	Tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase ou analogues de la GnRH Contre- indiquée Trastuzumab et pertuzumab Trastuzumab • } pertuzumab pour les cancers HER-2+	Contre- indiquée
-----------------	--	------------------

Trastuzumab et pertuzumab	Trastuzumab • } pertuzumab pour les cancers HER-2+	Risque d'oligo- anamnios et de toxicité foetale pour le trastuzumab Pas de données pour le pertuzumab
---------------------------------	---	--

IRM : imagerie par résonance magnétique ; PET : tomographie à émission de positons ; CSAG : cancer du sein associé à la grossesse ; CNA : chimiothérapie néoadjuvante ; CS : cancer du sein ; G-CSF : *granulocyte colony stimulating factor* ; GS : ganglion sentinelle ; PK : pharmacocinétique ; Q2w : une fois toutes les 2 semaines ; Q3w : une fois toutes les 3 semaines.

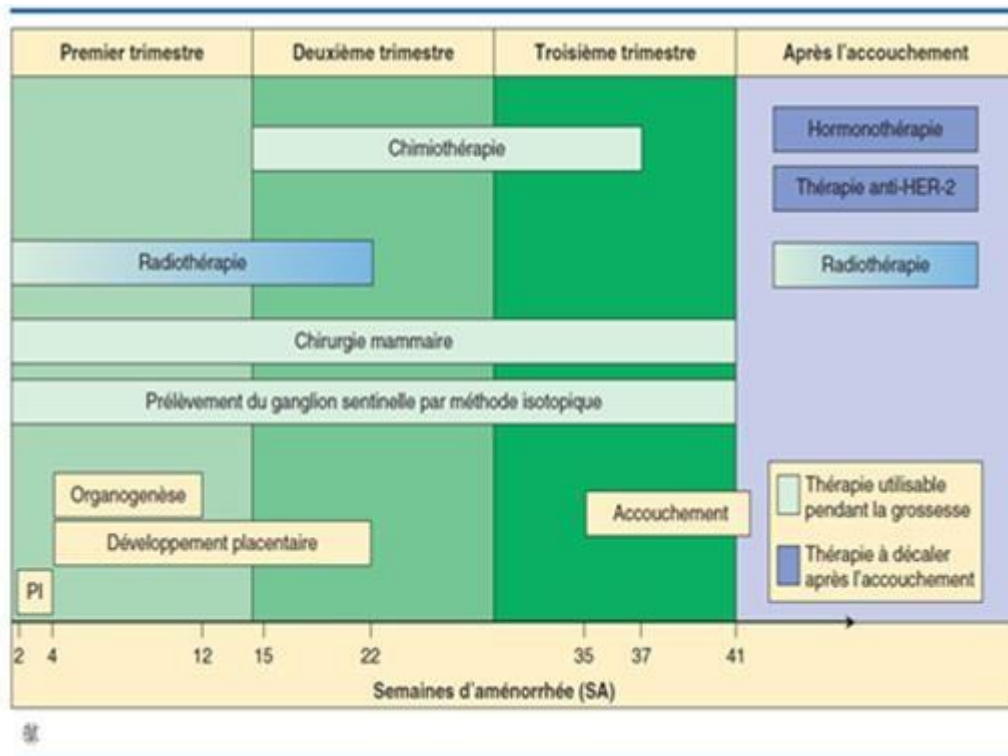


Figure 5 : revu des options thérapeutiques possible pour traiter un cancer du sein associé à la grossesse selon le developpement fœtal, PI : phase d'implantation [39].

Résumé

Quatorze cas d'association de cancer du sein et grossesse ont été colligés au service de Gynécologie–Obstétrique II du centre hospitalier Hassan II de Fès, durant la période étendue de premier janvier 2017 au 30 juin 2021, soit une fréquence de 2,04 % des cancers mammaires.

L'âge moyen de nos patientes est de 30,6 ans ; 40 % des patientes sont des primipares.

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

Cinq patientes présentèrent un carcinome inflammatoire ; le stade T4 cinq patientes et T3 quatre et T2 cinq patientes.

Le diagnostic de malignité a été établi par histologique est le carcinome canalaire infiltrant, dans tous les cas.

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

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

C'est tout l'intérêt du dépistage par la pratique de l'autopalpation et des examens systématiques des seins chez toute femme enceinte au cours des

consultations prénatales, et l'exploration par échographie mammaire et éventuellement un prélèvement histologique au moindre doute.

REFERENCE

- [1]. **Adriana Langer***, **Marina Mohallem**, **Pascal Chérel**. Cancer du sein et grossesse : revue de la littérature ; Imagerie de la Femme (2013) **23**, 116—118.
- [2]. **Stensheim H**, **Møller B**, **van Dijk T**, **Fosså SD**. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45– 51.
- [3]. **Andersson TM**, **Johansson AL**, **Hsieh CC**, **Cnattingius S**, **Lambe M**. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009; 114:568–72.
- [4]. **Ozer H**, **Armitage Jo**, **Bennett CI**, et al. American Society of Clinical Oncology, 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558–85.
- [5]. **Azim HA Jr**, **Del Mastro L**, **Scarfone G**, **Peccatori FA**. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more... *Breast*. 2011 Feb;20(1):1–6. Epub 2010 Dec 15.
- [6]. **Largillier R**, **Savignoni A**, **Gligorov J**, **Chollet P**, **Guilhaume MN** et al. Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years: a GET (N) A Working Group analysis. *Cancer* 2009; 115:5155–65.
- [7]. **Amant F**, **Loibl S**, **Neven P**, **Van Calsteren K**. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379:570–9.
- [8]. **Seror J-Y**, **Scetbon F**, **Scheur-Niro B**, **Ghenassia-Vidal C**, **Rousseau L**. Stratégie diagnostique des pathologies mammaires associées à la

grossesse. In: Extrait des mises à jour en gynécologie médicale [Internet] 2006 . Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GM_291_seror.pdf

- [9]. Janni W, Hepp P, Nestle-Kraemling C, Salmen J, Rack B, Genss E. Treatment of pregnancy-associated breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(14):2259–67.
- [10]. Jennifer K Litton, Richard L Theriault, Ana M Gonzalez– Angulo. Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009 May; 5(3): 243–249.
- [11]. C. Bonneau, J. Boujenah, R. Rouzier États pathologiques du sein pendant la grossesse. *EMC – Obstétrique/Gynécologie* .Volume 12> n°4>octobre 2017[http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0335\(17\)73382-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0335(17)73382-0)
- [12]. Canoy JM, Mitchell GS, Unold D, Miller V. A radiologic review of common breast disorders in pregnancy and the perinatal period. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: An overview for obstetricians and gynecologists. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014; 211(1) :7–14. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.002. Epub 2013 Dec 4.
- [13]. Esposito S, Tenconi R, Preti V, Groppali E, Principi N. Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(38):e4899. doi: 10.1097/MD.0000000000004899.
- [14]. Parazzini F1, Franchi M, Tavani A, Negri E, Peccatori FA. Frequency of pregnancy related cancer: A population based linkage study in Lombardy, Italy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2017;27:613–19. doi: 10.1097/IGC.0000000000000904.

- [15]. **Pavlidis N and Pentheroudakis G.** The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev.*2005;31(6)439–47 DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.04.010 PMID: 15946802
- [16]. **Gooch JC, Chun J, Kaplowitz E and al.** Pregnancy-associated breast cancer in a contemporary cohort of newly diagnosed women. *Breast J.* 2019;00:1–4. <https://doi.org/10.1111/tbj.13510>.
- [17]. **Lee GE, Mayer EL, Partridge A.** Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(3):417-421. doi: 10.1007/s10549-017-4224-6. Epub 2017 Apr 1.
- [18]. **A. E. Ring, I. E. Smith and P. A. Ellis.** Breast cancer and pregnancy. *Annals of Oncology* 2005;16:1855–1860.doi:10.1093/annonc/mdi388.
- [19]. **Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS and al.** Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206–23.doi: 10.1093/annonc/mdt303. Epub 2013 Aug 4.
- [20]. **Aronowitz RA.** Unnatural history: breast cancer and American society. Cambridge University Press; 2007. 366 pp. Hardcover. ISBN: 9780521822497.
- [21]. **Abraham Hernández Blanquissett, Carmen Herrero Vicent, Joaquín Gavilá Gregori, Ángel Guerrero Zotano, Vicente Guillem Porta and Amparo Ruiz Simón.** Breast cancer in pregnancy: an institutional experience. *ecancer* 2015, 9:551 DOI: 10.3332/ecancer.2015.551.
- [22]. **Sánchez C, Acevedo F, Medina L al.** Breast cancer and pregnancy: a comparative analysis of a Chilean cohort. *Ecancermedicalscience.*2014 Jun

3;8:434. doi: 10.3332/ecancer.2014.434. eCollection 2014.

- [23]. **Litton JK and Theriault RL.** Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010;15(12):1238–47. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0262. Epub 2010 Dec 8.
- [24]. **Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H.** Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998, 352, 1359–1360. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)60750-7.
- [25]. **Opdahl S, Alsaker MD, Janszky I, Romundstad PR, Vatten LJ.** Joint effects of nulliparity and other breast cancer risk factors. *Br J Cancer*. 2011, 105:731–6. 10.1038/bjc.2011.286. Epub 2011 Aug 2
- [26]. **Durrani S, Akbar S, Heena H.** Breast Cancer during Pregnancy. *Cureus* 10(7): e2941. DOI 10.7759/cureus.2941.
- [27]. **Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C.** Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J Midwifery Womens Health* 2009; 54: 357–63. doi: 10.1016/j.jmwh.2008.12.007.
- [28]. **Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E and al.** Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 837–43. doi: 10.1016/j.ejso.2008.01.029. Epub 2008 Mar 17.
- [29]. **Ishida T, Yokoe T, Kasumi F and 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: 1143–49. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1992.tb02737.x
- [30]. **Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K and al.** Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237–46. DOI:10.1002/cncr.21610.

- [31]. **Oto A, Ernst R, Jesse MK, Chaljub G, Saade G.** Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms. *Am J Perinatol* 2007; 24: 243–50. DOI:10.1055/s-2007-973444
- [32]. **De Garnier J, Boudy AS, Selleret L and al.** Expert Centre Cancer du sein et Grossesse (CALG): Concordance between the proposed therapeutics and those finally received. *Gynecologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 47(2019);36–43. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.001>.
- [33]. **Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A.** Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98: 1055–1060. DOI:10.1002/cncr.11614.
- [34]. **Elyce Cardonick.** Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options. *International Journal of Women's Health* 2014;6 935–943.
- [35]. **Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K.** Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570–9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61092-1.
- [36]. **Keyser EA, Staat BC, Fausett MB, Shields AD.** Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Rev Obstet Gynecol.* 2012;5(2):94–99 doi: 10.3909/riog0172.
- [37]. **Molckovsky A, Madarnas Y.** Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108:333–338. DOI: 10.1007/s10549-007-9616-6.
- [38]. **Peccatori FA, Azim HA Jr., Orecchia R and al.** Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6):vi160–70. doi: 10.1093/annonc/mdt199. Epub 2013 Jun 27.

- [39]. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast*. 2004;13(6):446–451. DOI:10.1016/j.breast.2004.08.007.
- [40]. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist*. 2011;16(11):1547–51. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0121. Epub 2011 Oct 21.
- [41]. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O. and al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: Adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol*. 2015, 1, 1145–1153. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2413.
- [42]. Lenhard M.S, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: Challenges of chemotherapy. *Crit. Rev. Oncol*. 2008, 67, 196–203. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.02.007
- [43]. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. In *Cancer and Pregnancy*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2008; pp. 183–194. DOI:10.1007/978-3-540-71274-9_16.
- [44]. SeminUltrasound CT MR 2012;33:78–85.L. Selleret, O. Mir
- [45]. Lass, E. Darai Cancer du sein associé à la grossesse EMC – Gynécologie. Volume 12 > n°1 > janvier 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(16\)72642-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(16)72642-9)
- [46]. Penault-Llorca F, Arnould L. Adjuvant breast cancer: which clinical and pathological characteristics in 2007? *Bull Cancer* 2010;97:1421–6.
- [47]. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol* 2015;1:1145–53.

- [48]. Basta, P., Bak, A., & Roszkowski, K. (2015). Cancer treatment in pregnant women. *Contemporary Oncology*, 19(5), 354– 360.
<https://doi.org/10.5114/wo.2014.46236>
- [49]. Rovera, F., Chiappa, C., Coglitore, A., Baratelli, G. M., Fachinetti, A., Marelli, M.,...Dionigi, R. (2013). Management of breast cancer during pregnancy. *International Journal of Surgery (London, England)*, 11(suppl 1), S64–S68.
[https://doi.org/10.1016/s1743-9191\(13\)60020-5](https://doi.org/10.1016/s1743-9191(13)60020-5)
- [50]. Yu, H. H., Cheung, P. S., Leung, R. C., Leung, T. N., & Kwan,
- [51]. W. H. (2017). Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong Kong Medical Journal*, 23(4), 387–394.
<https://doi.org/10.12809/hkmj166049>
- [52]. Cordeiro, C. N., & Gemignani, M. L. (2017). Breast cancer in pregnancy: Avoiding fetal harm when maternal treatment is necessary. *Breast Journal*, 23(2), 200–205.
<https://doi.org/10.1111/tbj.12780>
- [53]. Shachar, S. S., Gallagher, K., McGuire, K., Zagar, T. M., Faso, A., Muss, H. B.,...Anders, C. K. (2017). Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *Oncologist*, 22(3), 324–334.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0208>
- [54]. Toesca, A., Gentilini, O., Peccatori, F., Azim, H. A., Jr., & Amant, F. (2014). Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecological Surgery*, 11(4), 279– 284. <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0860-6>
- [55]. Salleret L, Genin A-S, Uzan C, Mir O, Delaloge S, Barranger E, et al. Cancer du sein associé à la grossesse. *Oncologie* 2011;13:645– 53
- [56]. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer J-M, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*

2010;21:425-6.

- [57]. [Pistilli, B., Bellettini, G., Giovannetti, E., Codacci-Pisanelli, G., Azim, H. A., Jr., Benedetti, G.,...Peccatori, F. A. (2013).Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growthfactors in human milk: How should we counsel cancer patients about breastfeeding? *Cancer Treatment Reviews*, 39(3), 207-211. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.10.002>
- [58]. Labriola B. Treatment of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2019 Sep-Oct;10(7):692-700. doi: 10.6004/jadpro.2019.10.7.5. Epub 2019 Sep 1. PMID: 33391853; PMCID: PMC7517775.
- [59]. Shlensky, V., Hallmeyer, S., Juarez, L., & Parilla, B. V. (2017). Management of breast cancer during pregnancy: Are we compliant with current guidelines? *AJP Reports*, 7(1), e39-e43. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599133>
- [60]. Botha, M. H., Rajaram, S., & Karunaratne, K. (2018). Cancer in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 143(suppl 2), 137-142. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12621>
- [61]. CANCER DU SEIN ET GROSSESSE (A propos de 10 cas) THESE Présentée et soutenue publiquement le : 27-01-2012 PAR Mr. BOUZAKRAOUI HICHAM, faculté de médecine de RABAT