

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



# CANCER DU SEIN ET GROSSESSE

## (A propos de 9 cas)

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE PRESENTE PAR**

**Docteur ALMOUBAKER HIND**

Née le 05/09/1981

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**

**Option : Gynécologie - Obstétrique**

**Sous la direction de : PROFESSEUR BOUCHIKHI CHAHRAZAD**

Juin 2013

## ***SOMMAIRE***

INTRODUCTION

***MATÉRIEL ET MÉTHODES***

***OBSERVATIONS CLINIQUES***

***DISCUSSION***

***RESULTATS DE NOTRE ETUDE***

### **I. CANCER DU SEIN ET GROSSESSE : GENERALITES**

***A) Modifications physiologiques du sein au cours de la grossesse et de la lactation***

- 1) Sein avant la grossesse.
- 2) Sein pendant la grossesse
- 3) Sein pendant la lactation

***B) Interaction grossesse-allaitement-cancer du sein***

- 1) Effets de la grossesse sur le risque ultérieur de cancer du sein
- 2) Effets de l'allaitement sur le risque ultérieur de cancer du sein
- 3) Effets de la grossesse sur le pronostic des cancers du sein

- a) Impact pronostique des grossesses survenues avant le cancer mammaire
- b) Pronostic des cancers mammaires survenant au cours de la grossesse ou du post-partum
- c) Impact pronostique des grossesses survenant après le cancer mammaire
- 4) Hypothèses étiopathogéniques expliquant les effets de la grossesse sur le cancer du sein

- a) Effets bénéfiques de la grossesse
- b) Effets péjoratifs de la grossesse

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

- 1) L'immuno-intolérance
- 2) La stimulation hormonale
- 3) La théorie vasculaire

### **II. DIAGNOSTIC8**

***A) Clinique***

***B) Radiologique***

- 1) Mammographie
- 2) Échographie mammaire
- 3) IRM

***C) Anatomopathologique***

- 1) Cytoponction
- 2) Microbiopsie
- 3) Biopsie exérèse

### **III.PARTICULARITÉS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DES CANCERS DE SEIN EN COURS DE GROSSESSE**

*Délai de diagnostic*

*Age de la patiente*  
*Âge de la grossesse au moment du diagnostic*  
*Taille clinique de la tumeur*  
*Poussée évolutive (Pev)*  
*Type histologique et le Grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson.*  
*Récepteurs hormonaux*  
*Risque génétique*  
*La surexpression de Cerb-b*

*Envahissement ganglionnaire*

*Métastase*

#### **IV. TRAITEMENT**

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

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

- 1) **Chirurgie**
  - a) Particularités et risque de la chirurgie pendant la grossesse
  - b) Les options chirurgicales
- 2) **Radiothérapie**
  - a) Risques fœtaux de l'irradiation
  - b) Doses d'irradiation reçues par le fœtus
  - c) Au total
- 3) **Chimiothérapie**
  - a) Les agents cytotoxiques
  - b) Chimiosensibilité
  - c) Au total
- 4) **Hormonothérapie**
  - a) Tamoxifène
  - b) Anti-aromatase
  - c) Au total
- 5) **Trastuzumab**
- 6) **Médicaments de soutien**

*C) Indications*

- 1) T1-T4a-c, NO, NI
- 2) T4d6
- 3) Cancers métastatiques

*D) Prise en charge obstétricale*

*E) Stratégie thérapeutique générale*

#### **V. PRONOSTIC**

- A) *Obstétrical et fœtal.*
- B) *Maternel*

#### **VI. GROSSESSE APRES CANCER DU SEIN**

*A) La fertilité après un cancer du sein traité*

*B) Le délai optimal entre cancer du sein et grossesse*

#### **VII. CANCER DU SEIN ET SON APPROCHE PSYCHOLOGIQUE**

## VIII. PREVENTION - DEPISTAGE

### CONCLUSION

### *RÉFÉRENCES*

### LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>5-FU</b>	<b>: 5 fluoro-uracile.</b>
<b>ACE</b>	<b>: Antigène Carcino-Embryonnaire.</b>
<b>ATCD</b>	<b>: Antécédents.</b>
<b>BRCA1</b>	<b>: Le gène Breast Cancer 1.</b>
<b>BRCA2</b>	<b>: Le gène Breast Cancer 2.</b>
<b>CA 15-3</b>	<b>: Cancer Antigen 15-3.</b>
<b>CA</b>	<b>: Curage Axillaire.</b>
<b>CCI</b>	<b>: Carcinome Canalaire Infiltrant.</b>
<b>cm</b>	<b>: centimètre.</b>
<b>CSAG</b>	<b>: Cancers du Sein Associés à la Grossesse.</b>
<b>EGF</b>	<b>: Epidermal Growth Factor.</b>
<b>FAC</b>	<b>: 5-FU + Adriamycine + Cyclophosphamide.</b>
<b>FCS</b>	<b>: Fausse Couche Spontanée.</b>
<b>FEC</b>	<b>: 5-FU + Epirubicine + Cyclophosphamide.</b>
<b>Fig.</b>	<b>: Figure.</b>
<b>FNA</b>	<b>: Fine-Needle Aspiration.</b>
<b>Gy</b>	<b>: Grays.</b>
<b>HCG</b>	<b>: Human Chorionic Gonadotropin.</b>
<b>Her2</b>	<b>: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.</b>
<b>HLA</b>	<b>: Human Leucocytes Antigens.</b>
<b>IRM</b>	<b>: Imagerie par Résonance Magnétique.</b>
<b>ITG</b>	<b>: Interruption Volontaire de Grossesse.</b>
<b>M2</b>	<b>: mètre carré.</b>
<b>mBq</b>	<b>: milliBecquerel.</b>
<b>mCi</b>	<b>: milliCurie.</b>
<b>MEC</b>	<b>: Matrice Extracellulaire.</b>

**mg** : milligramme.

**mGy** : milliGrays.

**mm** : millimetre.

<b>MUC1/PEM</b>	: Polymorphic Epithelial Mucin.
<b>Mx</b>	: Métastases à distance non déterminée.
<b>N-</b>	: pas d'envahissement ganglionnaire.
<b>N+</b>	: présence d'envahissement ganglionnaire.
<b>ND</b>	: Non Disponible.
<b>NEU</b>	: Neuroglioblastome (le gène HER2 est un homologue du gène NEU).
<b>Pev</b>	: Poussée Evolutive.
<b>pH</b>	: potentiel Hydrogène.
<b>QSE</b>	: Quadrant Supéro-Externe.
<b>QSI</b>	: quadrant supéro-interne.
<b>RCF</b>	: Rythme Cardiaque Fœtal.
<b>RCIU</b>	: Retard de Croissance Intra-Utérin.
<b>rd</b>	: Rad (1 Gy= 100 rd).
<b>RE-</b>	: Récepteur à l'Estradiol négatif.
<b>RE</b>	: Récepteur à l'Estradiol.
<b>RE+</b>	: Récepteur à l'Estradiol positif.
<b>RH</b>	: récepteurs hormonaux.
<b>RP-</b>	: Récepteur à la Progestérone négatif.
<b>RP</b>	: Récepteur à la Progestérone.
<b>RP+</b>	: Récepteur à la Progestérone positif.
<b>RR</b>	: Risque Relatif.
<b>SA</b>	: Semaines d'Aménorrhée.
<b>SBR</b>	: Grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson.
<b>SCI</b>	: Stem Cells 1.
<b>SC2</b>	: Stem Cells 2.
<b>SNC</b>	: Système Nerveux Central.
<b>TAC</b>	: Docétaxel (Taxotère®) + Doxorubicine + Cyclophosphamide.
<b>TNM</b>	: Tumor-Node-Metastasis.
<b>UTDL</b>	: Unité terminale ducto-lobulaire.
<b>VB</b>	: Voie Basse.



# INTRODUCTION

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

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

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

L'association d'un cancer du sein et d'une grossesse est un événement rare, défini par la survenue d'un cancer du sein pendant la grossesse ou durant l'année suivant l'accouchement [170, 175, 299, 305], et donc excluant la grossesse après cancer du sein traité [212],

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

On recense un cancer du sein pour 2000 à 3000 grossesses environ ; 0.2 à 3.8 % des cancers du sein s'associent avec une grossesse ou une période d'allaitement [10, 21, 24, 36, 305]. Cette association représente 10 % des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans [24] et 3 % chez les femmes de moins de 35 ans [202]. L'incidence des cancers du sein associés à la grossesse augmente du fait de la survenue de grossesses de plus en plus tardives.

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

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

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

Pour tenter de répondre à ces interrogations, on essaiera dans ce travail et à travers neuf cas enregistrés au sein du service de gynécologie obstétrique I au CHU Hassan II de FES, 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 foetal.

# **MATERIEL ET METHODES**

## Observations cliniques

### PATIENTE N°1 :

Mme K.R âgée de 35 ans, mariée et mère de 05 enfants, ayant comme antécédent familial un père suivi pour néo du sein, enceinte de 22 SA, sans antécédents médico-chirurgicaux.

Le début de la symptomatologie remonte à 08 mois avant son admission, par des mastodynies et la découverte à l'auto-palpation d'un nodule du sein droit ayant rapidement augmenté de volume, avec apparition d'une rougeur de la peau en regard, sans écoulement mamelonnaire.

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

L'examen des aires ganglionnaires a été sans particularités. La tumeur a été classée T4d N0 Mx.

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

La patiente a bénéficié d'une biopsie au Tru-cut du nodule du sein droit : qui a objectivé un carcinome canalaire infiltrant grade III de SBR, 4MSBR, pas d'embolies vasculaires, avec carcinome in situ de haut grade et comédocarcinome. L'IHC a révélé des RO à 80%, des RP à 90% et la surexpression de l'HER2, scorée à 2+. Le dosage du Ki67 était à 60%. Un bilan de l'extension fait sans particularité. Le dosage CA 15-3 : 20,1U/ml.

La patiente a bénéficié de 3 cures de FEC 100, pour éviter l'aplasie médullaire chez le nouveau-né, puis une césarienne a été réalisée avec LST, le nouveau-né est décédé à J3 de vie par hémorragie pulmonaire. La patiente a reçu 3 semaines après 3 cures de Docétaxel avec bonne tolérance clinique et biologique.

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

Décision d'un Patey droit post-chimiothérapie avec des suites postopératoires simples.

Examen anatomo-pathologique définitif : Résidu tumoral du CCI grade II de SBR, avec composante de carcinome intracanaire de 30%, sans maladie de Paget du mamelon. Sataloff : T-B/ N-C, grade 3 de Chevalier, avec présence de 01 ganglions métastatiques / 2.

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

### PATIENTE N°2 :

Mme B.S âgée de 36 ans, mariée et mère de 01 enfants, enceinte de 19 SA, ayant pris une contraception orale oestroprogestative pendant plus de 04ans, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

Le début de la symptomatologie remonte à 01 an avant son admission, par la découverte à l'auto-palpation d'un nodule du sein droit ayant progressivement augmenté de volume, sans écoulement mamelonnaire ni signes inflammatoires en regard.

L'examen sénologique a montré la présence d'un nodule au niveau du quadrant supéro-externe du sein droit faisant 02 cm, dur, mal limité, à contours irréguliers, fixe par rapport au plan superficiel, mobile par rapport au plan profond, avec une rétraction cutané en regard.

L'examen des aires ganglionnaires n'a pas montré d'adénopathies axillaires.

La tumeur a été classée T4b N0 Mx.

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

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

Le bilan d'extension est sans particularité. Le dosage CA 15-3 : 86,1U/ml.

La patiente a bénéficié de 3 cures de FEC 100 avec bonne tolérance clinique et biologique.  
Evaluation clinique post-chimiothérapie a objectivé la présence d'un nodule de 1.5 cm au niveau du sein droit fixe par rapport au plan superficiel.

La décision était de compléter par une 4<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie et de réaliser 3 semaines après une césarienne programmée à 35 SA après une cure de corticothérapie et un patey.

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

### **PATIENTE N°3 :**

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

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

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

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

La tumeur a été classée T4d N2 Mx.

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

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

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

Tumerectomie du sein gauche a révélé un CCI de grade II de SBR (3+2+1), de 2cm de grand axe, avec des embolies vasculaires, limite profonde tumorale et sans composante tumorale in situ. La recherche des RH est négative. L'HER était scoré à 3.

Décision d'ITG après discussion avec le couple.

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

La patiente a bénéficié de 6 cures d'anthracyclines (AC 60) par faute de manque de taxanes, avec bonne tolérance clinique et biologique.

Evaluation clinique post-chimiothérapie a objectivé la présence d'une induration rétro-mamelonnaire sans lésion palpable avec persistance de la rétraction mamelonnaire.

La patiente a bénéficié d'un patey bilatéral avec des suites postopératoires simples.

L'examen anatomo-pathologique définitif a objectivé au patey gauche un remaniements fibreux et hémorragiques postchimiothérapie sans résidu carcinomateux. Sataloff : T-A/ N-C avec présence d'emboles vasculaires. Les limites de résection chirurgicale ne sont pas tumorales.

Présence de 06 ganglions métastatiques / 11. Au patey droit, l'étude anatomopathologique a objectivé un carcinome canalaire infiltrant du sein droit mesurant 4/4,5/3cm, de Grade III de SBR (4MSBR).

Composante canalaire in-situ avec du comédo-carcinome estimé à 50%. Présence d'emboles vasculaires. Présence d'une composante in-situ de haut grade ainsi qu'un foyer tumoral situé à <1mm de la limite inférieure. Limite de résection périphérique interne est le siège d'un foyer de comédo-carcinome situé à 3mm de la tumeur. Les autres limites sont saines. Présence de ganglions non métastatiques. Sataloff : T-D/N-A. Chevalier : garde 4.

Décision de faire 03 cures de chimiothérapie à base de Taxanes associé à l'anticorps anti-HER2 (trastuzumab) pendant 1an.

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

La scintigraphie osseuse a mis en évidence des foyers d'hyperfixation compatibles avec des localisations osseuses secondaires.

Une tomographie thoraco abdomino pelvienne a été demandé afin de compléter le bilan d'extension, n'a pas objectivé d'autres localisations secondaires viscérales.

La radiothérapie n'a pas été proposée à la patiente, vu l'apparition de métastases osseuses.

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

Cependant, la patiente s'est présentée au cours de la 4ème cure avec un syndrome d'hypertension intra crânienne, révélant des métastases cérébrales au scanner cérébral.

Devant ce tableau, la patiente a refusé de continuer la chimiothérapie. Elle est décédée dans les deux mois suivants.

#### **PATIENTE N°4 :**

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

Le début de la symptomatologie remonte à 02 mois avant son admission, par la découverte à l'auto-palpation d'un nodule du sein gauche, sans signes inflammatoires en regard, ni écoulement mamelonnaire.

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

La tumeur a été classée T2 N0 Mx.

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

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

Décision de réaliser un patey gauche et une césarienne programmée après corticothérapie.

Le bilan d'extension était normal. Le dosage CA 15-3 : 10,1U/ml.

Un Patey gauche était réalisé avec des suites postopératoires simples.

Examen anatomo-pathologique définitif a objectivé des foyers étendus de mastose, sans résidu carcinomateux. Les limites de résection chirurgicale ne sont pas tumorales.

Présence de 05 ganglions non métastatiques / 5. RH : RE /0% et RP : 0% .HER 2 score à 0.

Décision de faire 03 cures de FEC100 et 3 Docetaxel, avec une bonne tolérance clinique.

Radiothérapie de la paroi thoracique gauche a été délivrée à la patiente à la dose de 50 GY. La patiente a présenté une radiodermite grade 1.

Bonne évolution clinique et radiologique.

### **PATIENTE N°5 :**

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

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

L'examen sénologique a montré la présence d'une masse tumorale rétromamelonnaire du sein droit faisant 10cm, dure, douloureuse, à contours irréguliers, fixe par rapport au plan superficiel, mobile par rapport au plan profond, avec aspect de peau d'orange en regard et une rétraction du mamelon.

L'examen des aires ganglionnaires a montré une adénopathie axillaire droite de 1cm mobile par rapport au deux plans. La tumeur a été classée T4d N1 Mx.

La mammographie et l'échographie mammaire a objectivé la présence au niveau du QSI du sein gauche d'une lésion classée ACR IV mesurant 42 /18mm , avec infiltration liquidienne péri-lésionnelle .

Présence d'une ADP axillaire gauche de 2,5 cm de grand axe.

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

Décision d'ITG après discussion avec le couple.

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

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

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

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

La patiente a bénéficié d'un patey gauche avec des suites postopératoires simples.

Examen anatomo-pathologique définitif du patey gauche a montré un adénocarcinome mucineux grade 3 de Chevalier avec présence d'embolies vasculaires. Présence de 14 ganglions métastatiques / 17 avec rupture capsulaire.

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

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

Une tomодensitométrie thoraco- abdomino- pelvienne de contrôle a objectivé la progression de la maladie métastatique parenchymateuse pulmonaire et osseuse.

Une échographie cervicale a objectivé des polyadénopathies sus-claviculaires droites mesurant 10 à 20 mm de diamètre.

La décision a été de continuer 4 cures de taxanes puis réévaluation clinique, biologique et radiologiques. Cependant, la patiente a été perdue de vue.

#### **PATIENTE N°6 :**

Mme M.K âgée de 41 ans, mariée et mère de 05 enfants, enceinte de 09 SA, ayant pris une contraception orale oestroprogestative pendant plus de 04ans, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

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

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

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

La mammographie et l'échographie mammaire a objectivé la présence au niveau de la jonction des 2 quadrants inférieurs du sein droit d'une lésion classée ACR IV avec présence d'une ADP axillaire droite de 1,5 cm de grand axe.

La patiente a bénéficié d'une tumerectomie du nodule du sein droit objectivant un carcinome canalaire infiltrant moyennement différencié, grade II de SBR, sans embolies vasculaires. RH : RE=50% et RP =80%.

Le bilan d'extension était sans particularité. Le dosage CA 15-3 = 10 U/ml.

La patiente a bénéficié d'une ITG puis d'une castration per-coelioscopique.

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

La patiente a bénéficié d'un patey droit avec des suites postopératoires simples.

Examen anatomo-pathologique définitif n'a pas montré de résidu tumoral.

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

La patiente a bénéficié d'une radiothérapie adjuvante a la dose de 50GY au niveau de la paroi thoracique .

Bonne évolution clinique et radiologique.

#### **PATIENTE N°7 :**

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

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

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

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

La patiente a bénéficié d'une double biopsie au tru-cut des deux nodules du sein gauche objectivant un carcinome canalaire infiltrant grade II de SBR, 3MSBR, sans embolies vasculaires, sans composante in situ.

Le bilan d'extension était normal. Le dosage CA 15-3 = 30 U/ml.

La patiente a bénéficié d'une ITG et d'un patey gauche avec des suites postopératoires simples.

Examen anatomo-pathologique définitif a objectivé un carcinome canalaire infiltrant grade II de SBR, 3MSBR, sans embolies vasculaires, avec composante in situ de grade intermédiaire. Les limites de résection sont saines. Présence de 6 ganglions métastatiques / 26 avec rupture capsulaire.

La patiente a bénéficié de 3 cures d'AC60 puis 3 Docetaxel avec bonne tolérance clinique et biologique et une radiothérapie adjuvante à la dose de 50GY au niveau de la paroi thoracique.

Bonne évolution clinique et radiologique.

#### **PATIENTE N°8 :**

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

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

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

L'examen des aires ganglionnaires a objectivé des ADP axillaire gauche de 2cm, mobile.

Tumeur classée initialement T2 N1 MX.

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

La patiente a bénéficié d'une tumorectomie du nodule du sein gauche : carcinome canalaire infiltrant grade III de SBR, 5MSBR, avec embolies vasculaires, avec composante in situ étendue de haut grade avec nécrose.

RH : RE =80% et RP =80% et HER2 score à 2 .Ki67+ à 60%.

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

La patiente a bénéficié d'un patey gauche avec des suites postopératoires simples.

Examen anatomo-pathologique définitif a montré la présence au niveau du lit de tumorectomie de carcinome intra-canalaire de haut grade avec comédocarcinome, les limites de résection sont saines.

Présence de 1 ganglion métastatique /13.

Tumeur classée p TN1Mx.

La patiente a accouché par voie basse après un déclenchement du travail au Misoprostol et elle a bénéficié de 3 cures de chimiothérapie à base de Farmorubicine et Endoxan puis 3 Docetaxel après l'accouchement avec bonne tolérance clinique et biologique et une radiothérapie adjuvante : A la dose de 50GY au niveau de la paroi thoracique.

Bonne évolution clinique et radiologique.

#### **PATIENTE N°9 :**

Mme I.R âgée de 3 ans, mariée et mère de 03 enfants, enceinte de 12 SA, ayant pris une contraception orale oestroprogestative pendant 01ans, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

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

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

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

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

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

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

La radiographie du rachis dorsal a objectivé un tassement vertébral dorsal d'allure maligne. La patiente a bénéficié d'une stabilisation du rachis par une orthèse dorso-lombaire.

Le dosage CA 15-3 = 45 U/ml.

La patiente a bénéficié d'une ITG.

La patiente a bénéficié de 2 cures d'AC60 puis elle a été perdue de vue .



# DISCUSSION



# I. CANCER DU SEIN ET GROSSESSE : généralités

## *A) Modifications physiologiques du sein au cours de la grossesse et de la lactation*

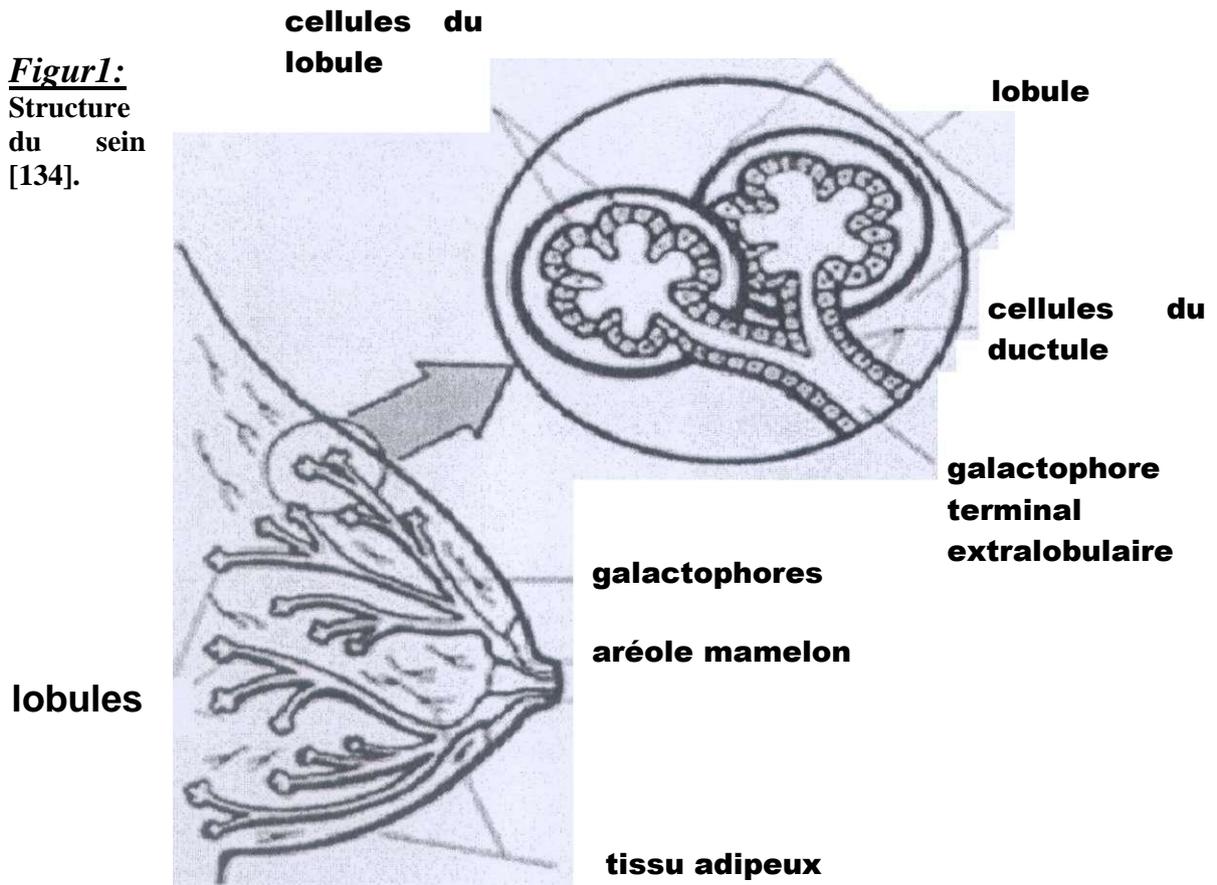
La glande mammaire, contrairement à la plupart des autres tissus solides de l'organisme qui conservent leur structure première tout au long de la vie, est le siège d'un remodelage régulier lors de la vie adulte. En effet, la glande subira un léger remaniement à chaque cycle de stimulation ovarienne.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

### **1) Sein avant la grossesse**

Le sein (**Fig. 1**) est composé d'unités fonctionnelles lobulaires produisant du lait et d'un système de canaux qui connectent les lobules au complexe aréolomamelonnaire. Autour de ces unités se trouve un tissu conjonctif et adipeux.

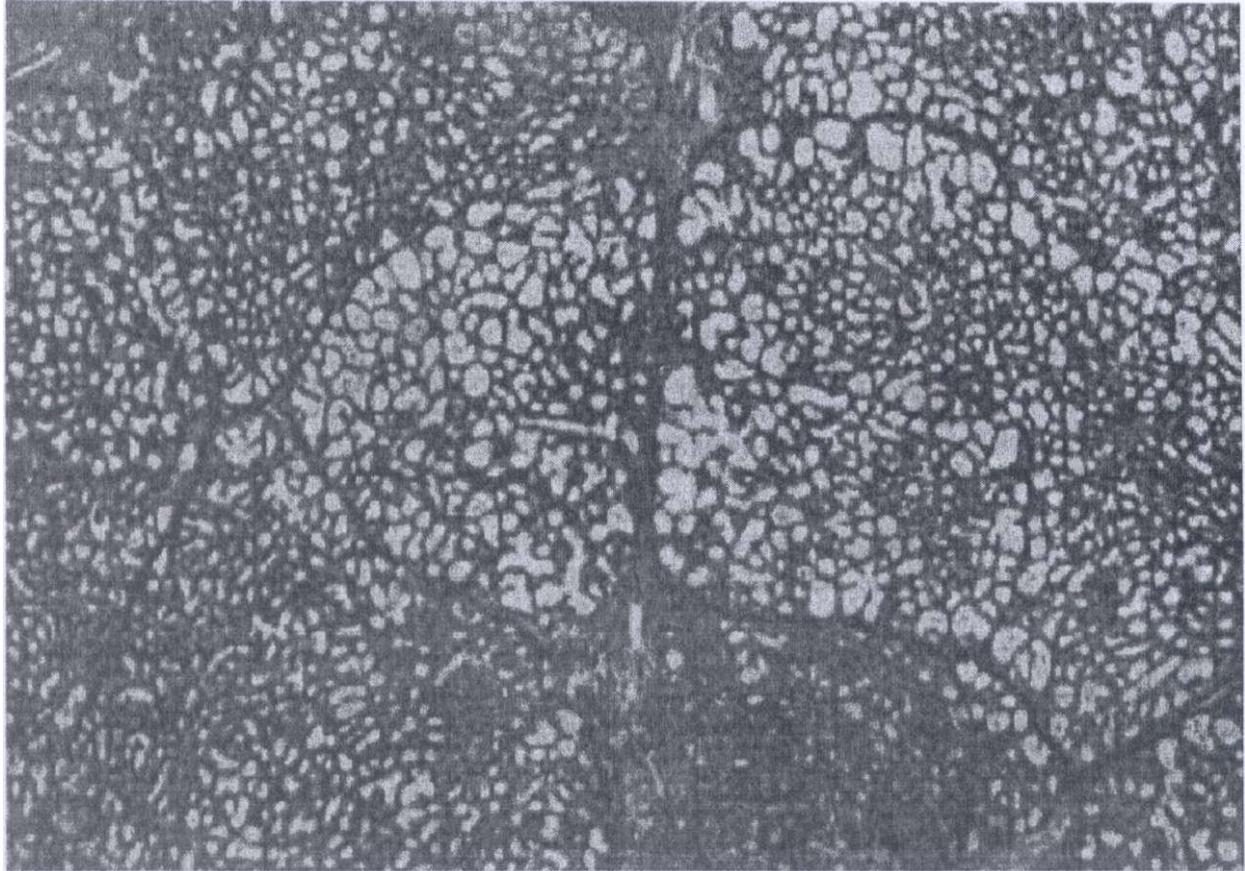
Le système canalaire a une disposition grossièrement radiaire délimitant des segments et des lobes. Proche du mamelon se trouve le sinus lactifère puis une série de ramifications (canal galactophorique, canal interlobulaire, canal intralobulaire) aboutit à l'unité glandulaire borgne : le ductule terminal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

**Figur1:**  
Structure  
du sein  
[134].



## 2) Sein pendant la grossesse

La grossesse entraîne une série de modifications du sein pour aboutir à un état pleinement différencié lors de la lactation (**Fig. 2**).



**Figure 2 : Histologie de la glande mammaire lactante (héinatoxyline et éosine) [108].**

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

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

### **3) Sein pendant la lactation**

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

## ***B) Interaction grossesse-allaitement-cancer du sein***

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

Les données épidémiologiques concernant l'effet de la grossesse sur le risque ultérieur de cancer mammaire (**Tableau I**) sont très nombreuses et parfois contradictoires [18, 42]. Toutefois, la majorité indique que le risque de cancer du sein augmente avec la nulliparité et l'âge tardif de la première grossesse [78, 156, 161, 242], À l'inverse, la première grossesse précoce (avant 25 ans) et la multiparité diminuent ce risque à long terme [151, 182, 17].

Pour les patientes porteuses d'un gène de susceptibilité au cancer mammaire BRCA1 ou BRCA2, l'effet bénéfique de la parité a également pu être démontré [43, 64]. Par ailleurs, il a pu être établi que le risque de cancer du sein diminue d'environ 7 % à chaque naissance [55].

A court terme cependant, il existe une augmentation transitoire et modérée des cancers du sein au cours des trois à quatre années qui suivent une grossesse [18]. Dans une étude prospective publiée en 1995, menée à partir d'une population de 802 457 Norvégiennes âgées de 20 à 56 ans, une augmentation à court terme des cancers mammaires a été observée après une grossesse à terme. Les auteurs ont montré que le plus grand nombre de ces cancers apparaît trois à quatre ans après l'accouchement [5], Ils confirment à la fois l'effet protecteur à long terme de la grossesse et l'augmentation transitoire du risque mammaire après une grossesse. Cette augmentation n'est toutefois pas retrouvée lorsque la première grossesse survient avant 25 ans en l'absence d'antécédents familiaux [4]. En revanche, cette augmentation transitoire du risque est retrouvée quel que soit l'âge de survenue de la grossesse lorsqu'il existe un antécédent familial de cancer mammaire du premier degré [6],

Des résultats semblables ont été observés dans une étude cas témoins portant sur des Suédoises appariées suivant l'âge [169], Après ajustement pour la parité et l'âge à la première naissance, le risque relatif d'apparition d'un cancer du sein dans les trois ans suivant le dernier accouchement est 1,2 fois celui des femmes dont le dernier accouchement avait eu lieu dix ans auparavant ou plus [169],

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

Les grossesses interrompues n'entraînent quant à elles peu ou pas de modifications du risque de cancer mammaire [40], Newton et al. ont quantifié le risque de cancer du sein pour les femmes ayant des fausses couches ou des avortements provoqués [21]. Après ajustement pour la parité, l'âge à la première naissance et d'autres facteurs de risque, une interruption de grossesse est associée à un RR de 1,12.

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

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

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

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

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

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

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

#### **a) Impact pronostique des grossesses survenues avant le cancer mammaire**

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

Schouten et al. ont montré sur une série de 866 patientes que le jeune âge au moment de la première grossesse à terme est associé à une altération de la survie lors de la survenue d'un cancer mammaire [72],

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

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

Environ 0,2 à 3,8 % des cancers du sein évoluent lors d'une grossesse ou dans l'année qui suit cette grossesse [80, 86, 96, 267,281, 305]. La probabilité d'un cancer du sein est estimée d'un à trois pour 10 000 grossesses ou un cancer du sein pour 3000 grossesses [21, 24, 139, 140, 142, 146, 267, 305], Les cancers mammaires gestationnels ont pour la plupart un pronostic défavorable, lié à l'âge jeune des patientes, l'agressivité des tumeurs, les retards au diagnostic et au traitement et la grossesse elle-même [83, 126, 158, 240], Autrefois, l'interruption de la grossesse faisait partie intégrante du traitement de ces cancers gestationnels [304]. De nombreux travaux ayant montré que l'interruption de la grossesse ne modifie pas le pronostic, celle-ci n'est actuellement proposée que dans certaines circonstances particulières, liées à l'urgence des traitements, au stade de la grossesse et au choix des parents [177, 294],

#### **c) Impact pronostique des grossesses survenant après le cancer mammaire**

Les études portant sur les grossesses survenues après cancer du sein sont pour la plupart rétrospectives, concernent de petits effectifs et comportent de multiples biais (liés notamment à la sélection des femmes qui optent pour une grossesse et aux répercussions des traitements sur la fertilité). En conséquence, les résultats concernant l'innocuité de la grossesse, son effet sur les rechutes ou sur le pronostic doivent être interprétés avec prudence. Toutefois, la survie des femmes qui ont une grossesse après avoir été traitées pour un cancer mammaire ne semble pas aggravée lorsqu'on la compare à la survie des femmes sans gestation [46], Les recommandations préconisent un délai de prudence d'au moins deux ans, et pouvant aller jusqu'à cinq ans en cas de cancer de mauvais pronostic [77, 129, 157, 16],

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

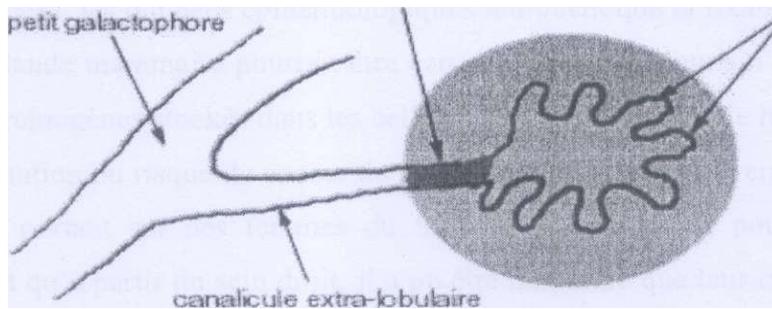
##### **a) Effets bénéfiques de la grossesse**

###### **> La différenciation cellulaire mammaire**

Le mécanisme majeur permettant d'expliquer l'effet protecteur de la grossesse vis-à-vis de la carcinogenèse mammaire met en jeu la différenciation des cellules épithéliales [61]. Un modèle de souris transgéniques [71, 138] met en évidence le rôle crucial de la progestérone et de son récepteur dans cette différenciation et prouve que la grossesse diminue le nombre de cellules indifférenciées de l'UTDL (Unité terminale ducto-lobulaire) (**Fig. 3**). Or, ce sont les cellules indifférenciées qui sont les plus sensibles aux carcinogènes. Cela a été bien montré par des études sur des tumeurs induites par des carcinogènes chimiques chez le rat [119, 56, 61, 62]. L'administration d'estrogènes et de progestérone avant le carcinogène protège en permettant une différenciation des cellules mammaires. De même, la grossesse ou l'administration à des rates non gravides d'HCG (human chorionic gonadotropin) ont un effet protecteur, aboutissant à la fois à une inhibition de l'initiation et de la progression des tumeurs mammaires et même à l'arrêt du développement des proliférations intracanalaires et des carcinomes in situ [58, 59].

L'analyse histologique de la différenciation cellulaire a conduit Russo et al à décrire quatre états de différenciation lobulaire, les cellules les moins différenciées (dénommées lobulaires 1) étant majoritaires chez les nullipares et les plus différenciées (dénommées lobulaires 4) étant observées au moment de la lactation [170, 257, 62, 63,]. Il a ensuite classé les cellules lobulaires 1 en deux sous-types SCI et SC2 (Stem cells 1 et Stem cells 2), les SCI étant sensibles aux carcinogènes et les SC2 réfractaires. L'hypothèse est que les femmes nullipares et celles qui ont un cancer du sein ont plutôt des cellules SCI, les femmes ayant accouché ou sans pathologie mammaire ayant plutôt des cellules SC2 [59],

De plus, des études portant sur des cellules épithéliales mammaires isolées ont montré la présence d'une signature génomique spécifique et définitive liée à la grossesse, prouvant ainsi les modifications postgravidiques de l'épithélium mammaire [258],



**Figure 3 : Unité terminale ducto-lobulaire [40]**

## > **L'involution de la glande mammaire**

Pendant la grossesse, on observe une multiplication des cellules épithéliales différenciées et indifférenciées, un accroissement des cellules du stroma et des modifications de la MEC. À la fin de la grossesse ou à l'issue de la lactation se produit l'involution de la glande mammaire accompagnée d'une diminution considérable des cellules épithéliales qu'elles soient différenciées, indifférenciées ou même initiées, et une dégradation des composants de la MEC [38]. Cette apoptose permet l'élimination des cellules indésirables, malades ou initiées. En l'absence de grossesse, ces cellules ne sont pas éliminées et dans certains cas aboutissent à une cancérisation permettant d'expliquer le surrisque mammaire lié à la nulliparité.

## > **L'allaitement**

L'allaitement contribue à une réduction du risque d'apparition et de progression d'un cancer du sein par différents mécanismes [193]. L'allaitement réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et maintient un niveau d'estrogènes plus bas que celui que l'on observe au cours du cycle menstruel. De plus, l'allaitement fait diminuer le pH, le niveau d'estrogènes et les carcinogènes locaux des lobules et des canaux [128, 152]. Parmi les substances carcinogènes, il faut citer les xéno-estrogènes et en particulier les organochlorés.

Le lait est une voie d'excrétion importante de ces substances lipophiles en raison de sa composition élevée en graisses. Il a ainsi pu être démontré que les organochlorés présents dans le tissu mammaire diminuent chez les femmes ayant allaité leurs enfants [128]. Quoique controversées, les données épidémiologiques indiquent que la fixation de ces xéno-estrogènes dans la glande mammaire pourrait être cancérogène pour l'humain [113]. Grâce à l'excrétion de ces carcinogènes stockés dans les cellules adipeuses du sein, le lait pourrait donc participer à la diminution du risque du cancer du sein. Cette hypothèse est renforcée par l'étude d'Ing et al. [136] portant sur des femmes du Sud-Est asiatique qui, pour des raisons culturelles, n'allaitent qu'à partir du sein droit. Il a pu être démontré que leur risque de cancer du sein est quatre fois plus grand du côté gauche que du côté droit, sans que l'on sache précisément quels mécanismes sont impliqués dans cette réduction de risque.

## > **MUC1/Polymorphic Epithelial Mucin (MUC1/PEM)**

La protéine MUC1, encore appelée Polymorphic Epithelial Mucin (PEM) est une protéine transmembranaire dont la glycosylation lui confère une structure de mucine [107]. La MUC1/PEM est présente en faible quantité au niveau du pôle apical des cellules mammaires normales, tapissant notamment l'intérieur des canaux galactophores et des lobules. Son expression augmente lors de la lactogénèse, mais aussi lors de la transformation maligne. La MUC1/PEM est également présente chez le fœtus. Son passage dans la circulation maternelle [73] aboutit à une présentation d'épitopes antigéniques et à une immunisation [51]. Ces anticorps antimucines circulants peuvent contribuer à la lyse de cellules mammaires surexprimant MUC1/PEM (notamment les cellules initiées ou cancéreuses). Les anticorps anti-MUC1/PEM sont d'ailleurs utilisés pour le développement de vaccins anticancer du sein ciblant gp68 [153, 284]. Cette immunisation anti-MUC1/PEM est une des hypothèses pouvant contribuer à expliquer l'effet bénéfique de la grossesse sur le risque de cancer mammaire.

## **b) Effets péjoratifs de la grossesse (Fig. 5)**

### > **Modifications biologiques gestationnelles**

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

De même, lorsqu'il existe des cellules mammaires cancéreuses, leur stimulation par ces hormones favorise leur prolifération. Sachant que le nombre de cellules initiées ou transformées augmente avec l'âge, on comprend bien pourquoi la survenue d'une grossesse après 35 ans augmente le risque mammaire. De même, la stimulation hormonale des cancers mammaires survenant en cours de grossesse conduit à leur croissance rapide et contribue à leur pronostic défavorable.

L'implication des estrogènes et de la progestérone varie selon que ces cellules expriment ou non des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP). L'effet protecteur de la multiparité et de la première grossesse survenant à un âge jeune n'est observé que pour les cancers surexprimant les RH [69, 101]. En revanche, la durée prolongée de l'allaitement est associée à une réduction globale du risque de cancer mammaire, quel que soit leur hormonodépendance. Cela prouve que la grossesse et l'allaitement n'agissent pas de la même manière sur l'oncogenèse mammaire.

La prolactine a également été impliquée comme promoteur de la croissance et de la progression tumorale [298]. Des récepteurs à la prolactine sont exprimés à des degrés divers dans l'épithélium mammaire cancéreux. L'interaction de ces récepteurs avec la prolactine contribue à la stimulation de la croissance des tumeurs mammaires cancéreuses.

D'autres modifications biologiques gestationnelles ont été incriminées dans une moindre mesure pour expliquer l'effet péjoratif de la grossesse sur la glande mammaire [238]. Parmi celles-ci, on peut citer l'immunodépression, l'insulinorésistance relative associée à des taux circulants élevés d'insuline et les modifications des taux de mélatonine induites par la grossesse [68].

### > **Modifications gestationnelles du stroma et de la MEC**

Le tissu stromal intervient à plusieurs étapes de la croissance d'une tumeur cancéreuse. L'invasion et la formation de métastases requièrent l'activation de protéines d'origine stromale et la migration des cellules cancéreuses épithéliales à travers la membrane basale.

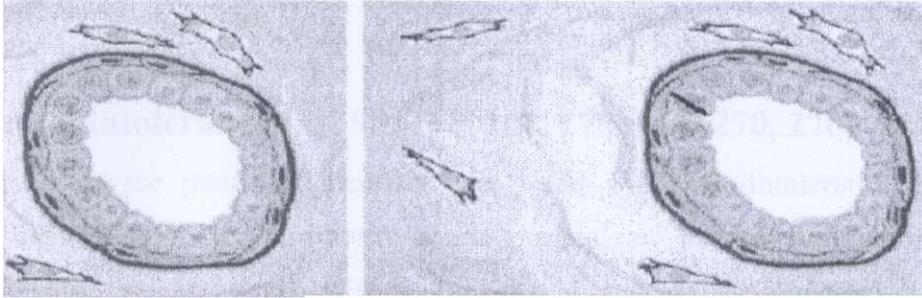
Le remodelage du sein au cours de la grossesse, sous la dépendance de facteurs hormonaux, implique à la fois les cellules épithéliales et le stroma. Les cellules épithéliales différenciées et indifférenciées, les cellules endothéliales et les fibroblastes du stroma se multiplient. La grossesse entraîne également des modifications de la MEC et une altération de la membrane basale des UTDL [38]. Si une grossesse survient chez une femme dont les cellules épithéliales indifférenciées sont déjà initiées ou transformées, ces cellules vont se multiplier de manière incontrôlée. Au cours de l'involution, la protéolyse associée à la dégradation de la MEC et les altérations de la membrane basale conduisent à l'invasion de ces cellules et à leur dissémination métastatique.

McDaniel et al. ont étudié les modifications stromales induites par la grossesse dans la glande mammaire en utilisant des cultures cellulaires tridimensionnelles et des modèles animaux [192]. Ils ont pu montrer que la croissance des cellules mammaires épithéliales humaines immortalisées est différente selon la MEC utilisée. Toutefois l'invasion cellulaire a été maximale avec la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution.

Dans une étape ultérieure, ces phénomènes ont été étudiés in vivo. L'analyse a porté sur la croissance des tumeurs locales et la survenue de métastases. De manière surprenante, les métastases pulmonaires, hépatiques et rénales ont été majorées par l'utilisation de la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution. Cela pourrait s'expliquer par une augmentation de l'angiogenèse observée dans les tumeurs locales obtenues avec ce type de MEC.

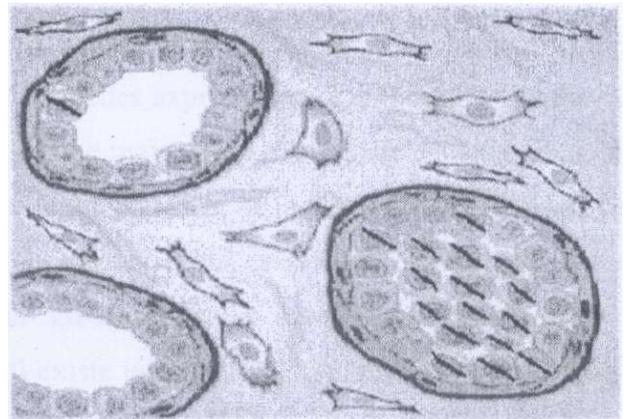
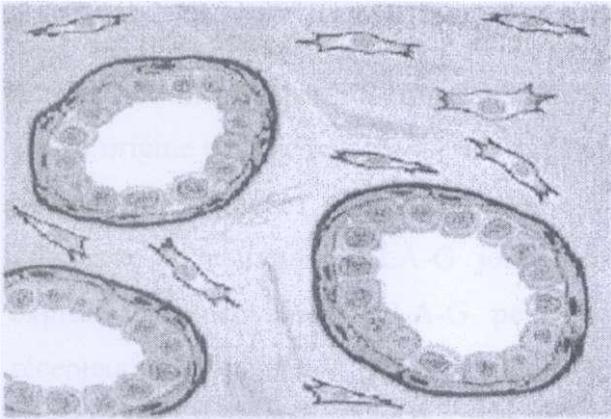
De manière intéressante, une équipe de ce même laboratoire [39] a montré que l'influence de la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution est dépendante du sous-type de cancer mammaire et ne semble s'exercer que sur des tumeurs RE-.

## Cellules souches

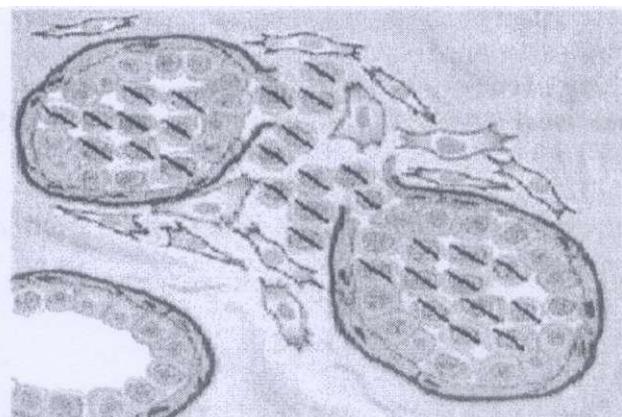
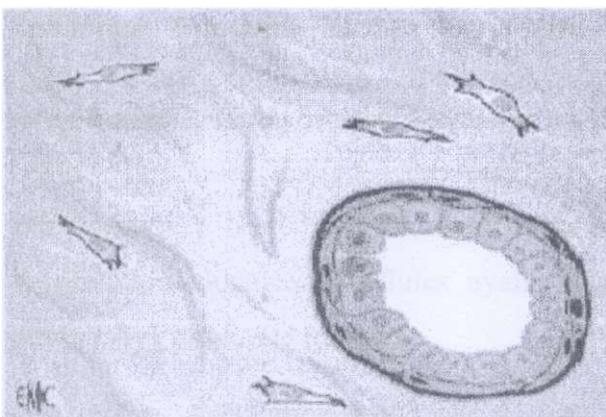


## Normal

## Initiation



## Au cours de la grossesse



**Figure 4 : Oncogenèse des cancers du sein associés à la grossesse [170,181].**

Les cellules épithéliales vont se différencier (cellules souches aux cellules épithéliales différenciées). La prolifération liée à la grossesse peut favoriser la survenue d'un événement génétique délétère ou la survenue d'un nouvel événement génétique délétère sur une cellule déjà « initiée ». L'augmentation du contingent cellulaire favorise la sélection clonale. La prolifération de la matrice induit le recrutement de cellules stromales dont des cellules microchimériques. La dégradation de la matrice extracellulaire lors de l'involution pourrait conduire à des lésions de la membrane basale qui peuvent promouvoir l'invasion et l'essaimage métastatique.

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

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

#### **1) L'immuno-intolérance [91, 98,166,167,178, 41, 70, 76]**

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

On peut comparer l'implantation de l'œuf embryonnaire dans la cavité utérine à une greffe semi-allogénique. En effet, la moitié des antigènes exprimés par l'embryon, alors qu'ils sont d'origine paternelle, sont tolérés par l'organisme maternel. La tolérance est le résultat de plusieurs phénomènes immunologiques qui se complètent et se potentialisent. Pendant la grossesse, le complexe HLA-G joue un rôle particulier. Les cellules trophoblastiques expriment sélectivement HLA-G pendant la grossesse sous deux formes différentes : récepteur membranaire et forme soluble [98]. Il existe une interaction entre le système HLA- G des cellules trophoblastiques et les cellules naturelles killer de phénotype CD56+ CD 16 pour maintenir la tolérance de la grossesse.

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

Cette théorie immunologique a été évoquée par Barnavon [76] pour expliquer l'absence de réaction immunitaire vis-à-vis de la prolifération carcinomateuse et la fréquence des formes métastatiques. Ceci étant, il n'y a, à l'évidence, pas d'augmentation d'incidence des cancers chez la femme enceinte.

## 2) **La stimulation hormonale [23, 96, 26, 76]**

La théorie hormonale fait intervenir la prolactine qui s'élève lors de la grossesse et les œstrogènes favorisant la croissance cellulaire.

Ce rôle de la stimulation hormonale n'a pas été prouvé, d'ailleurs la plupart des cancers du sein associés à la grossesse n'ont pas de récepteurs hormonaux [23, 226],

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

## 3) **La théorie vasculaire [96,155, 44]**

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

# II. DIAGNOSTIC

## A) *Clinique*

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

- d'une part, les modifications anatomiques du sein, telles que l'augmentation de taille, l'hypervascularisation et l'engorgement, gênent l'exploration du sein ;
- d'autre part, le diagnostic de cancer est rarement envisagé tant par le praticien que par la patiente [ 145, 172].

Le mode de révélation du CSAG est habituellement l'autopalpation par la patiente d'une masse mammaire généralement sensible [59, 108, 142, 176, 285]. Plus rarement, il s'agit de la découverte d'un écoulement mamelonnaire sanglant pendant la grossesse et au cours de l'allaitement, d'une rétraction mamelonnaire, d'un sein inflammatoire ou bien la découverte d'adénopathies axillaires [211].

Un cas clinique de rejet par dégoût du sein porteur du cancer par le nouveau-né a été rapporté [165],

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

32

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**

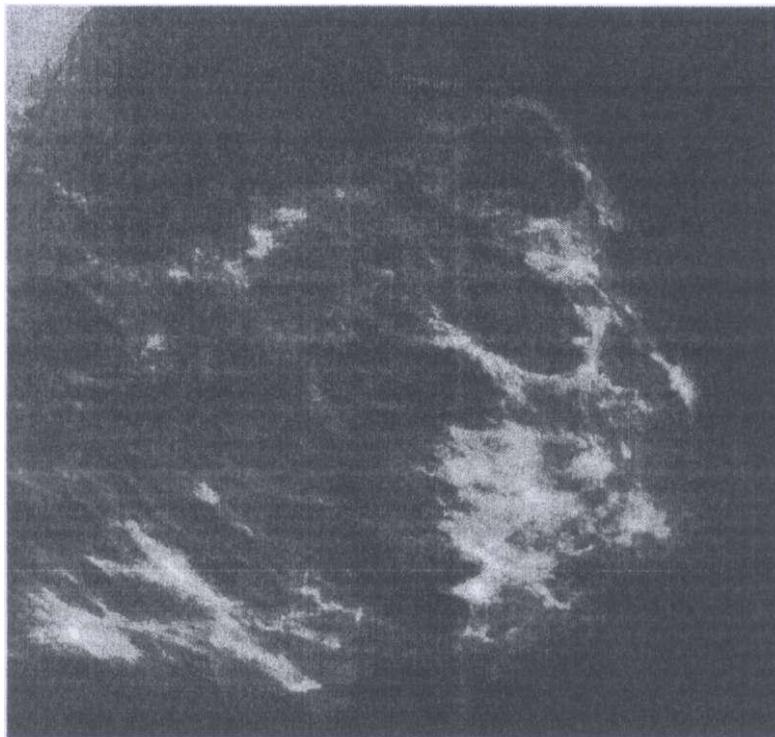
La mammographie est acceptable pour le fœtus sur le plan des doses de radiation (un examen mammographique irradie le fœtus de 0,004 Gy [105, 81, 123, 140, 139], Cela représente une exposition

inférieure à 50 mrad [0,5 Gy] pour l'embryon/fœtus. Le niveau seuil de 10 rads [100 mGy] augmente le risque de malformations fœtales de 1 % [190]). Les techniques modernes avec une protection abdominale et pelvienne plombée adéquate minimisent de plus l'exposition fœtale [13]. Cependant, cette mammographie est d'une utilité diagnostique limitée, car l'augmentation de la densité diminue la sensibilité à moins de 70 % [30, 47, 137, 23, 31, 105], mais ni la sensibilité ni la spécificité ne sont diminuées pendant la lactation [266, 290]. Si la femme allaite, il est recommandé de réaliser la mammographie juste après un allaitement [139].

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

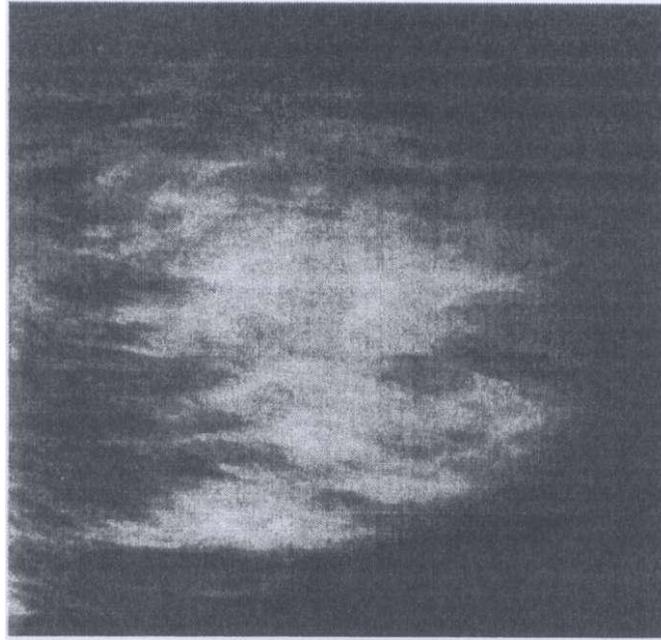
Dans la série de Yang et al. [14], la sensibilité de la mammographie était de 90 % ; ce chiffre élevé peut résulter d'une sélection des patientes diagnostiquées à un stade plus avancé, car elles ont toutes été traitées par chimiothérapie.

Dans notre série, la mammographie est réalisée chez cinq patientes, elle est évocatrice d'un processus malin dans 100 % des cas.

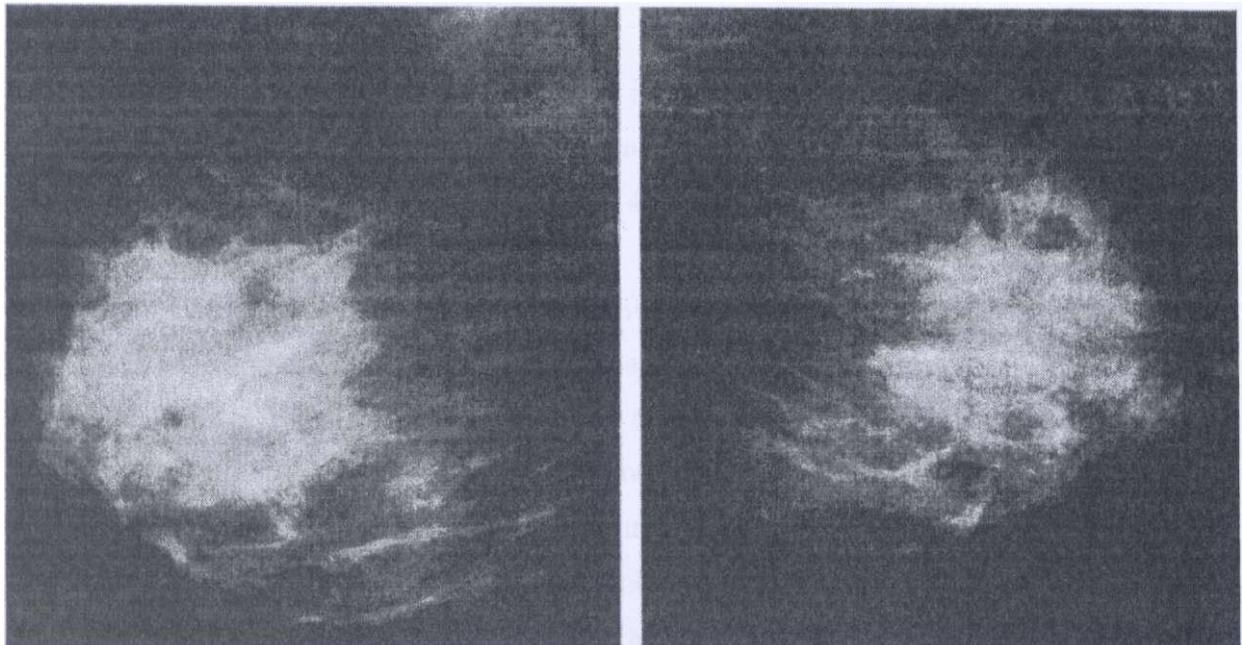


33

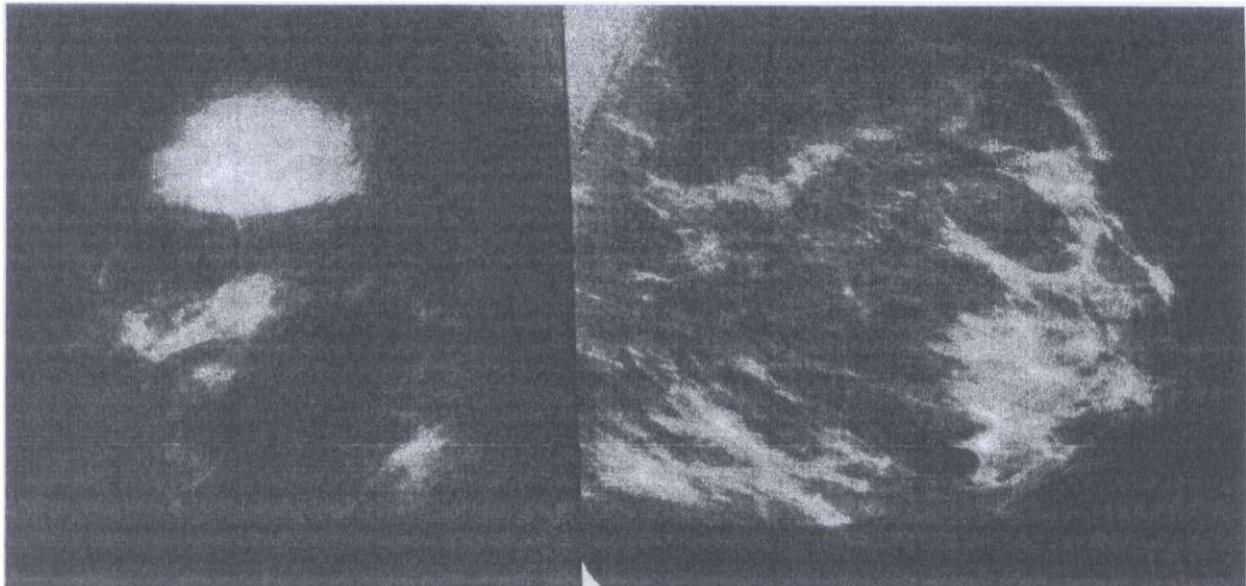
***Figure 5*** : Incidence mammographique oblique du sein gauche durant la grossesse : mammographie normale de densité mammaire élevée gênant l'analyse



**Figure 6** : Incidence mammographique de profil du sein gauche chez une femme enceinte : foyer de microcalcifications des quadrants inférieurs associé à un cancer du sein à l'histologie (carcinome canalaire invasif grade 3) [142].



**Figure 7** : Incidences mammographiques obliques bilatérales chez une femme enceinte : distorsion architecturale et microcalcifications vermiculaires suspectes des quadrants supérieurs gauches correspondant à un cancer du sein [142].



***Figure 8*** : Incidences mammographiques obliques bilatérales chez une femme enceinte : masse spiculée des quadrants supérieurs droits correspondant à un cancer du sein [142]

## 2) Échographie mammaire

C'est l'examen paraclinique de première intention dans ce cas-là et il doit être réalisé devant toute masse palpable [81], Il peut être réalisé à n'importe quel âge de la grossesse sans risque pour la mère ou le fœtus [54, 176, 14, 169], Il offre un contraste satisfaisant dû justement à l'hydratation mammaire.

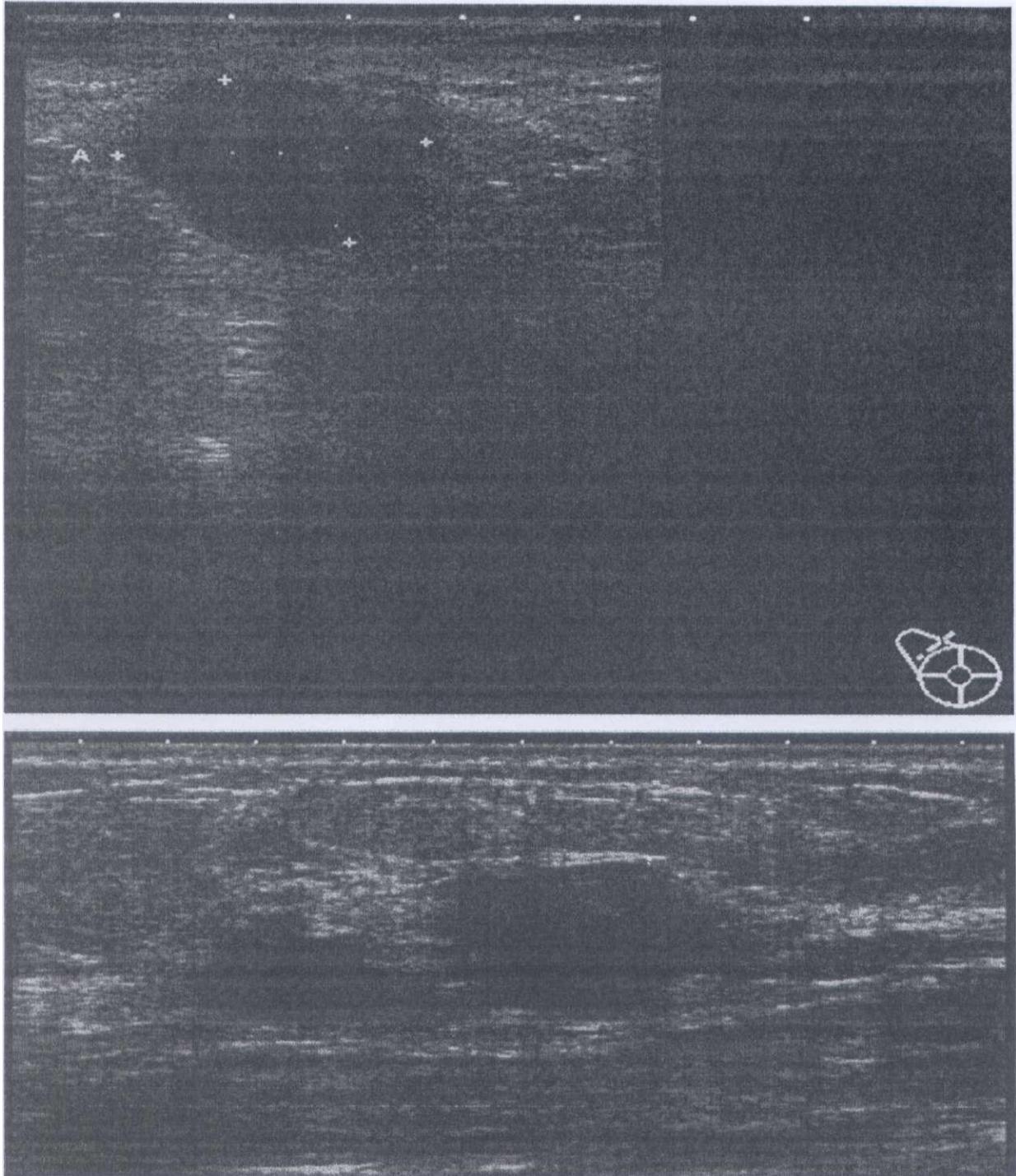
Son intérêt n'est plus discuté en raison de son rendement élevé devant des seins congestifs peu explorables par la mammographie [16, 80, 189].

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

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

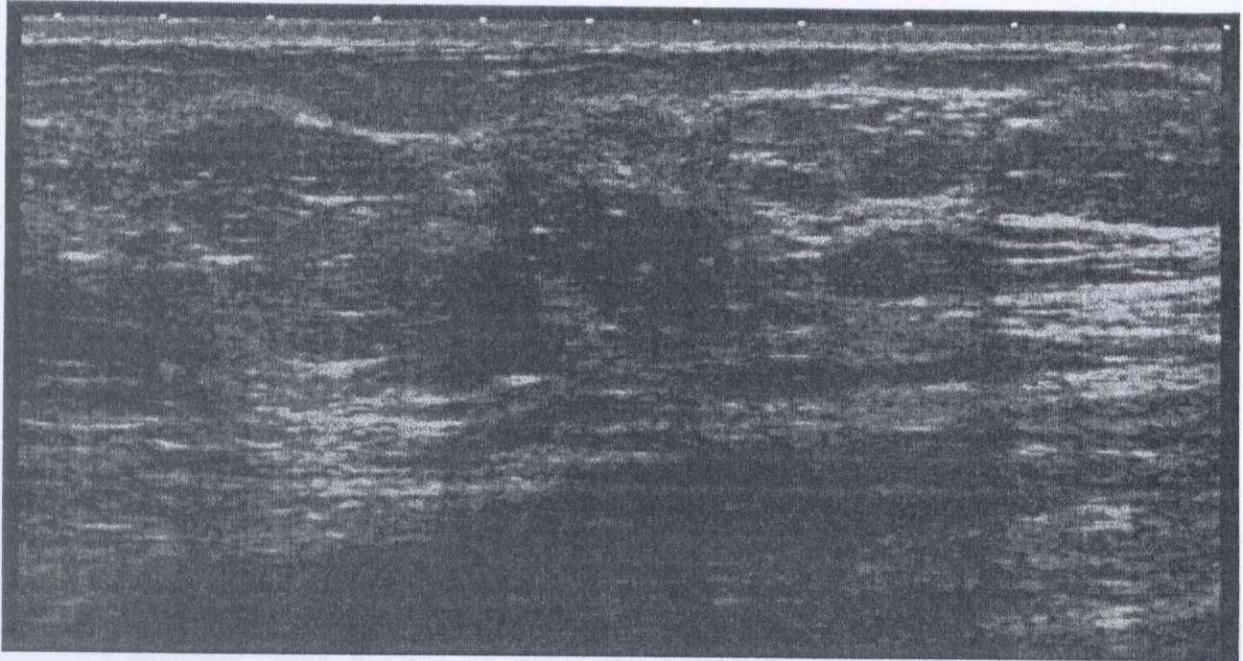
Un autre intérêt de l'examen réside dans l'aide au repérage pour une cytoponction et/ou des microbiopsies [165],

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

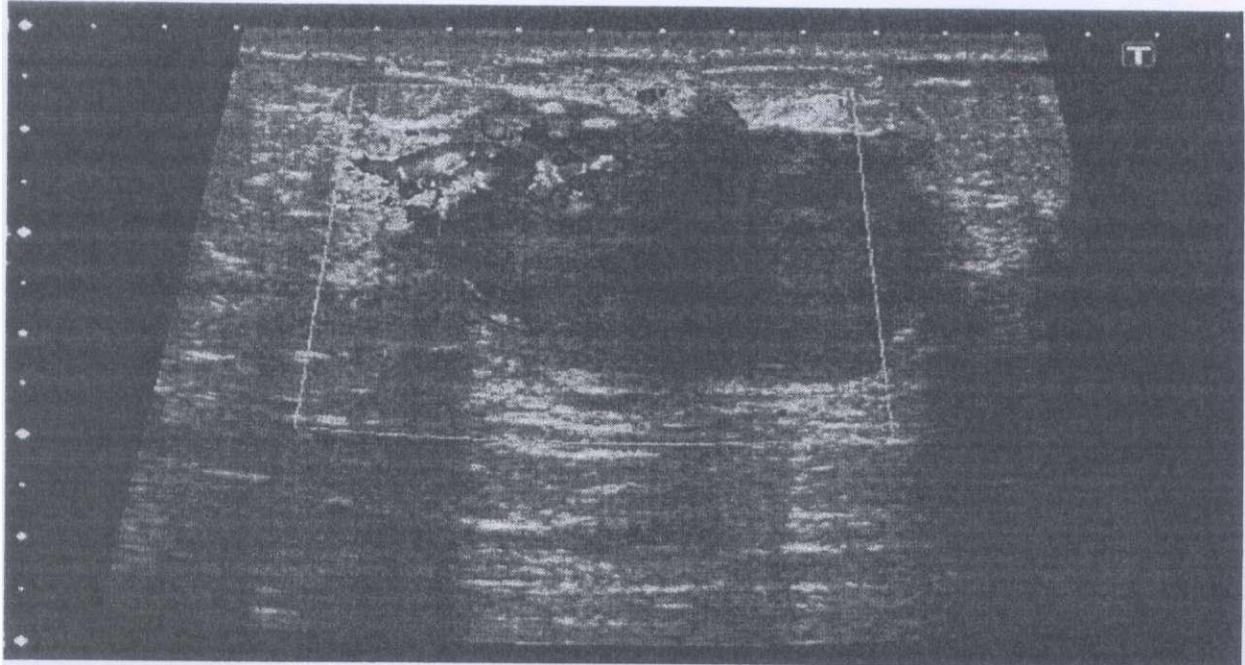


**Figure 9 :**

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



***Figure 10*** : Échographie chez une femme enceinte : masse de contours irréguliers, associée à des microcalcifications échographiquement visibles et liée à un cancer du sein [142].



***Figure 11*** : Échographie avec doppler couleur chez une femme enceinte : cancer du sein hypervascularisé [142].

### **3) IRM [13, 29, 81, 108, 116, 127, 140, 142, 148, 173, 183, 114, 124, 127, 64, 67, 77, 71,105, 109]**

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.

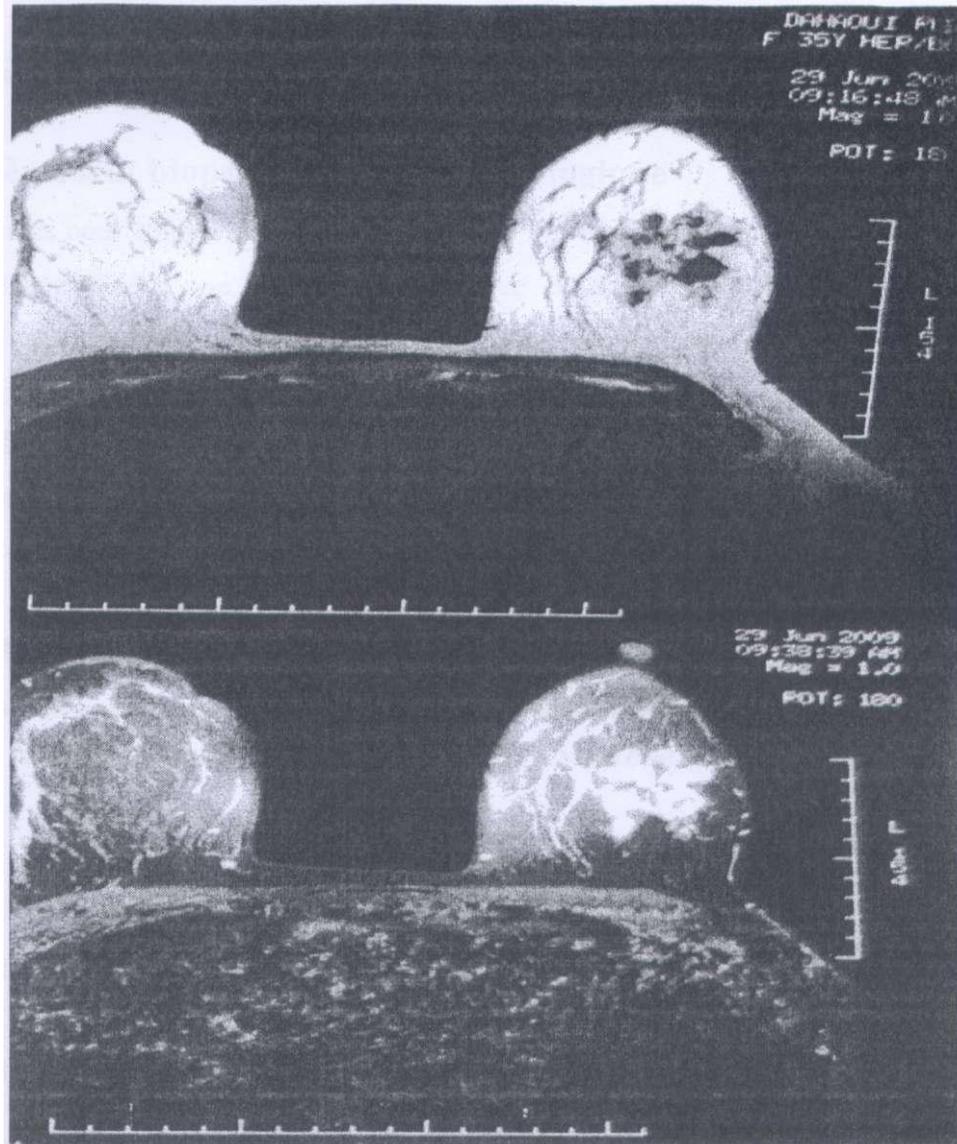
De plus, le gadolinium utilisé comme moyen de contraste est contre-indiqué, car il traverse le placenta et entraîne des malformations chez le rat [105]. Par contre, selon les recommandations de la Société européenne de radiologie urogénitale, l'injection de gadolinium n'est associée à aucune complication référencée au cours de la grossesse [109, 108].

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

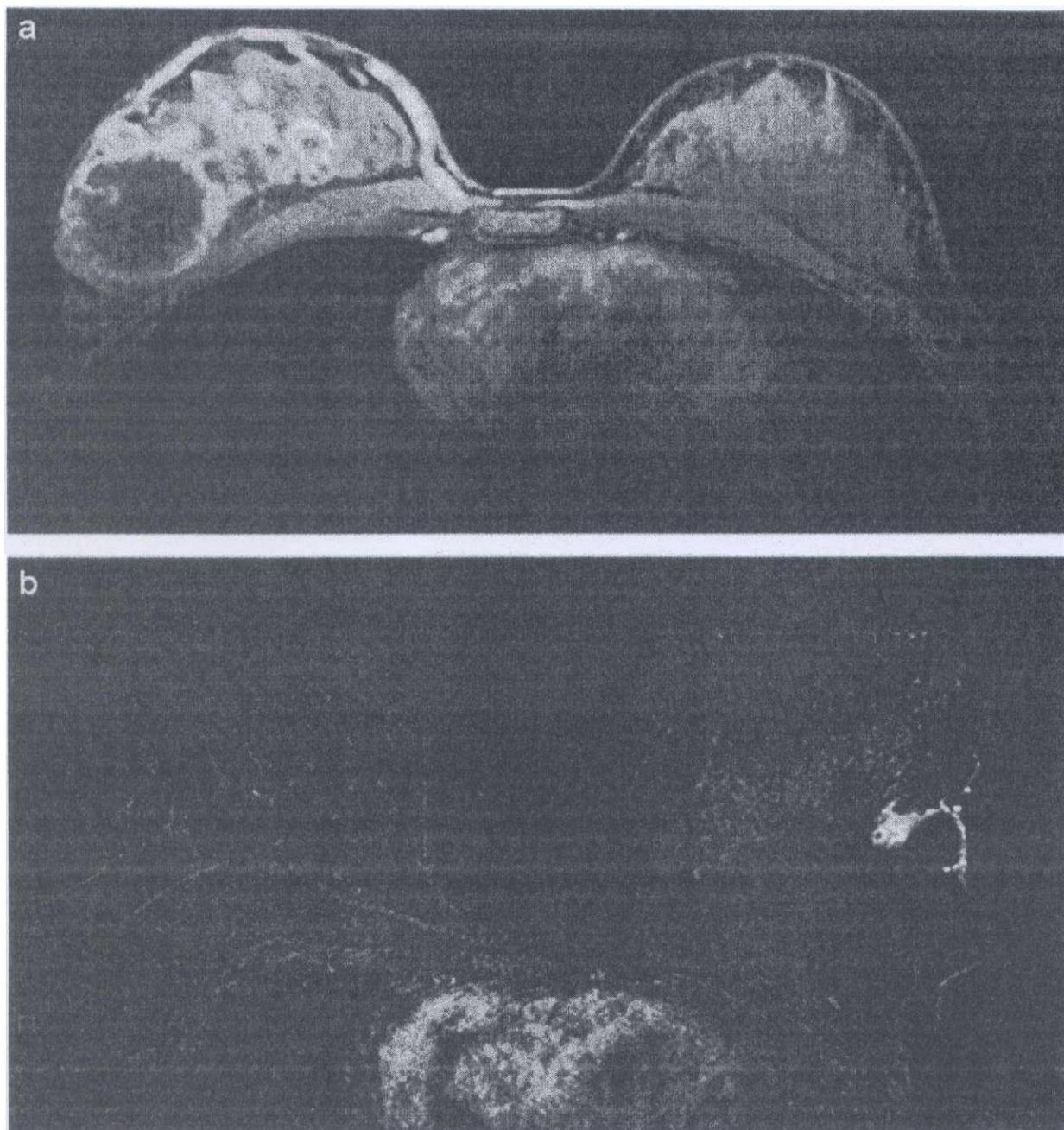
Dans certaines situations cliniques difficiles, si cet examen peut conditionner une modification de la prise en charge et que le ratio risque/bénéfice plaide en faveur de la réalisation de l'IRM mammaire, cet examen peut être pratiqué. Sa réalisation ne pose aucun problème en postpartum.

Dans notre série,une seule patiente avait bénéficié d'IRM mammaire demandée par son médecin traitant avant d'être adressée au service de gynécologie-obstétrique I.

était en faveur de lésion nodulaire du QSE du sein gauche fortement suspecte.



**FIGURE 12** : Présence de multiples lésions nodulaires au niveau du QSE hétérogènes en hyposignal T1, hypersignal T2 ; en couronne épaisse avec remplissage progressif et rapide et prise de contraste en fonction de temps. Présence d'adénopathies suspectes. Présence d'une dilatation galactophorique à contenu homogène.

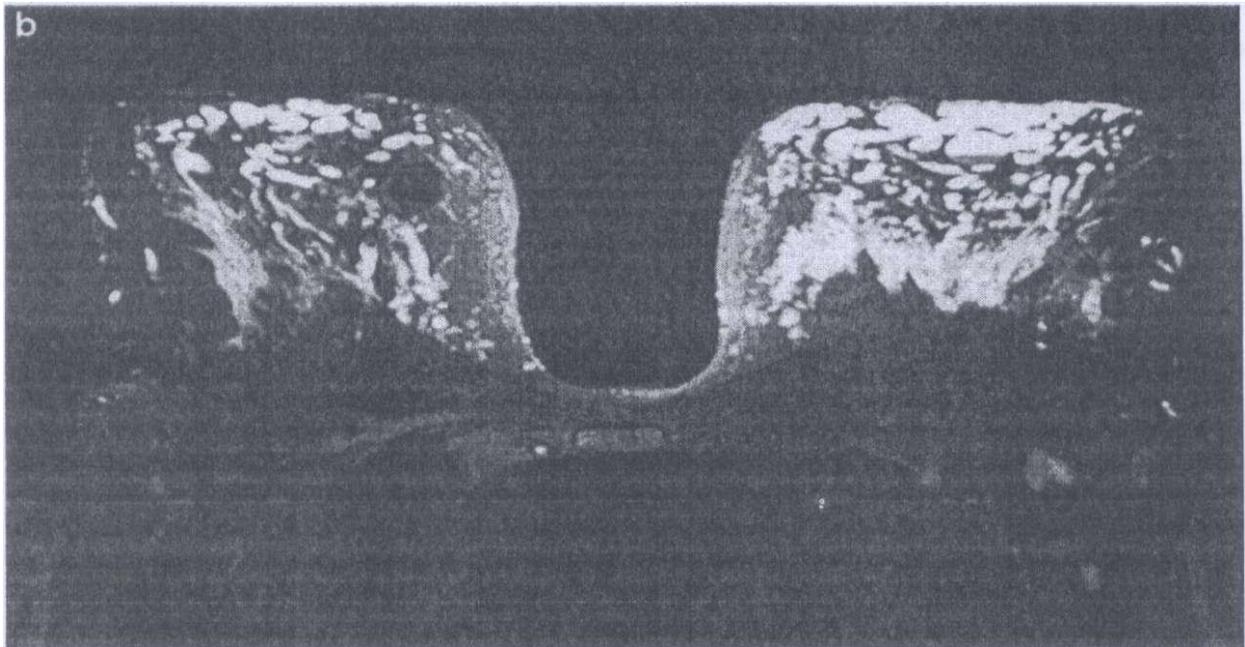
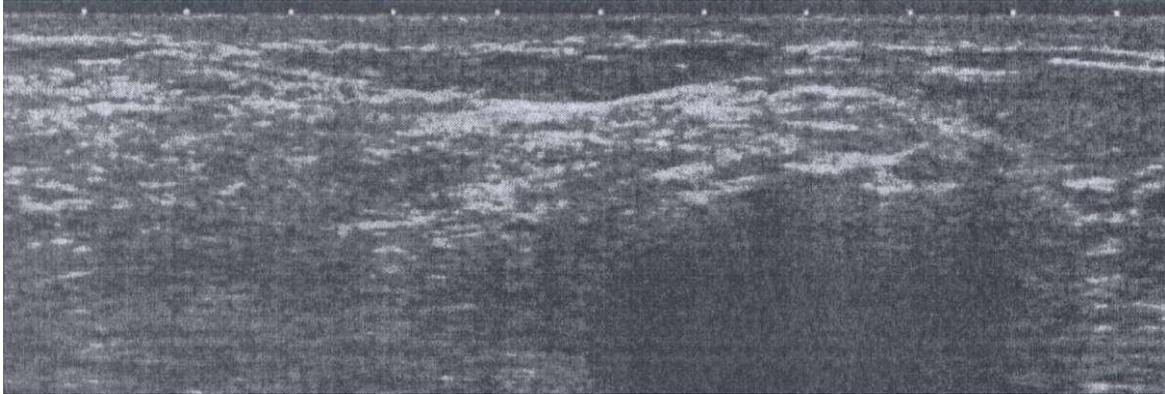


**Figure 13 :**

41

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

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



**Figure 14 :**

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

## ***C) Anatomopathologique***

### **1) Cytoponction [30, 52, 75, 86, 102, 108, 121, 140, 145, 176, 177, 184, 207, 125, 37, 41, 86, 105]**

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

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

Seulement, les changements histologiques propres à la grossesse rendent l'interprétation cytologique extrêmement difficile. En effet, la fréquence de l'hyperplasie lobulaire avec hypertrophie du nucléole et absence d'uniformité dans la taille confère à l'examen cytologique un risque de faux positif notamment en fin de grossesse et en post-partum qui se rajoute au risque de faux négatif propre à l'examen [75, 52, 137], Le pathologiste doit donc être prévenu de la grossesse de la patiente, et surtout il doit avoir une certaine expérience dans l'interprétation des prélèvements faits pendant la période gravido-puerpérale pour éviter les erreurs diagnostiques [121, 125].

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

Cet examen réalisé chez une de nos patientes a révélé la présence de cellules carcinomateuses.

### **2) Microbiopsie [48, 108, 140, 142, 145, 177, 27, 31, 40, 141, 147, 105]**

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. [127]

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 antibioprofylaxie, associée bien sûr à une asepsie rigoureuse.

Plusieurs types de microbiopsie sont réalisables. Celle qui a une place de choix dans la démarche diagnostique 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.

La microbiopsie a été réalisée pour toutes nos patientes (six cas ont bénéficié d'une microbiopsie au tru-cut ,une patiente a bénéficié d'une biopsie chirurgicale et les deux autres d'une tumorectomie). Le type histologique retrouvé est le carcinome canalaire infiltrant, dans 8 cas. Et adénocarcinome mucineux dans un cas .

### **3) Biopsie exérèse [80,108,142,145,177, 131, 141, 186]**

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

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

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

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

## **III. PARTICULARITÉS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DES CANCERS DE SEIN EN COURS DE GROSSESSE**

### ***A) Délai de diagnostic***

Le diagnostic est souvent fait plus tardivement qu'en dehors de la grossesse, ce qui explique en partie les formes plus avancées et évolutives du cancer de sein associé à la grossesse. En effet un retard de 1 mois augmente le risque de métastases ganglionnaires axillaires de 0.9 % pour un temps de dédoublement tumoral de 130 jours, 6 mois de retard augmentent le risque de 5.1 % [220].

Selon les séries, ce retard diagnostique est estimé entre 2 et 15 mois [75, 108, 105, 141],

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.

44

Une autre étude réalisée au « Mémorial Sloan Kettering Cancer Institute » à New York a relevé un retard diagnostique moyen de 8.2 mois pour les patientes enceintes, contre 1.9 mois pour les non-enceintes, avec plus de 50 % des patientes non diagnostiquées pendant leurs grossesses malgré la présence de symptômes apparus pendant ou juste avant la grossesse [111], dans la série de Bonnier et al. le retard retrouvé chez les patientes enceintes était de 2.2 mois, contre 1.2 mois pour les non-enceintes [50],

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

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

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

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

### ***B) Age de la patiente***

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

L'âge de la patiente semble être un élément plus déterminant dans la survie que l'association à une grossesse ou au post-partum, ces cancers du sein survenant chez des femmes jeunes ou très jeunes sont caractérisés par la plus grande fréquence de lésions de facteurs pronostiques défavorables [189].

De même, pour Gemigrani et Moore, un pronostic plus sombre est lié au jeune âge de ces patientes, Stade par stade, la grossesse ne modifie pas le pronostic de ces tumeurs [106, 189,211,267].

### ***C) Age de la grossesse au moment du diagnostic***

Dans la littérature de nombreux auteurs ont retrouvé un pronostic plus sombre pour les <sup>45</sup>cancers détectés dans la deuxième moitié de la grossesse que pour ceux détectés pendant la première moitié ou dans le post-partum [16, 35]. Les raisons retenues par ces auteurs sont la difficulté du diagnostic à ce stade de la grossesse et le fait que le traitement soit souvent reporté au post-partum.

En effet, pour Clark [65] la survie à 10 ans est de :

36 % dans les formes découvertes au premier trimestre, 11 % dans les formes découvertes au troisième trimestre.

Pour Ribeiro [44] : 45 % dans les formes découvertes au premier trimestre, 21 % dans les formes découvertes au troisième trimestre.

Pour Peters [35], les chances de survie à 5 ans sont de : 48 % si le cancer est traité pendant la première moitié de la grossesse, 11 % si le cancer est traité pendant la deuxième moitié de la grossesse. 30 % dans les suites de couches.

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

#### ***D) Taille clinique de la tumeur***

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

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

Dans notre série, la taille tumorale moyenne est de 5,6 cm, et on a relevé 40 % de tumeurs classées T2 et 60 % de tumeurs classées T4.

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

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

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

<i>Auteurs</i>	<i>Taille (cm)</i>
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	<b>5,6</b>

### ***E) Poussée évolutive (Pev)***

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

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

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

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

Dans notre série, les formes inflammatoires représentent un pourcentage de 40 %. Ces résultats sont proches à ceux de la littérature. Comme le montre le tableau ci-dessous :

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

<b><i>Auteurs</i></b>	<b><i>Pourcentage (%)</i></b>
Dargent [75]	28
Mounzil [212]	58,3
Levêque[172]	3
Dabrowiecki [74]	11
<b>Notre série</b>	<b>40</b>

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

Les différents types histologiques de cancer du sein surviennent à la même fréquence chez la femme enceinte que la femme non enceinte [59], Les lésions sont donc majoritairement des carcinomes canaux invasifs (70-90 %), suivis par les carcinomes lobulaires invasifs (10-20 %) [1, 81, 108, 142, 119, 147, 105]. Les cancers du sein inflammatoires sont rares (1,5-4 %) [50, 108, 142, 105], La majorité des tumeurs sont de haut grade [142, 108, 105],

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

Le Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) est assez élevé, il a été de III dans 50 %, et de II dans 50 % des cas (*Tableau V*).

<b><i>Grade Histopronostique</i></b>	<b><i>Nombre de cas</i></b>
Grade I	0
Grade II	4
Grade III	4

## ***G) Récepteurs hormonaux***

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

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

Cependant, Mathelin et al. [186], en 2008, suggèrent une sous-estimation de cette hormonodépendance. En effet, dans leur étude sur une série de 40 patientes atteintes d'un CSAG et 61 présentant un cancer du sein « classique », ils évaluent le taux d'expression du facteur pS2/TFF1, facteur prédictif d'une bonne réponse à l'hormonothérapie ainsi que l'expression des récepteurs hormonaux aux estrogènes et à la progestérone. L'expression des récepteurs hormonaux est significativement plus faible chez les patientes présentant un cancer du sein associé à la grossesse que chez celles présentant un cancer du sein classique. En revanche, il a été retrouvé un taux d'expression similaire de pS2/TFF1 dans les deux groupes de patiente. De plus, chez les patientes présentant un CSAG, le taux d'expression de pS2/TFF1 était plus élevé que le taux des récepteurs hormonaux, suggérant une sous-estimation de l'importance de l'homonodépendance dans les CSAG.

Dans notre série, les récepteurs hormonaux sont positifs chez cinq patientes, soit 57 % des cas, et négatifs chez trois patientes, et l'étude n'a pas été réalisée chez une patiente .

## **H) Risque génétique**

Les cancers liés à une mutation délétère de BRCA1 ou de BRCA2 surviennent à un âge plus précoce que les cancers sporadiques [14]. Ainsi, certains CSAG peuvent logiquement être en rapport avec une telle mutation. Dans une étude de population réalisée en Suède, les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 avaient un risque significativement plus grand de CSAG que les patientes porteuses d'une mutation BRCA2 [143], Dans une étude cas-témoins multicentrique réalisée au Japon, une histoire familiale de cancer du sein était retrouvée trois fois plus souvent chez les femmes avec un CSAG par rapport à des patientes ayant un cancer du sein non associé à une grossesse [137],

Ces données incitent à recommander un conseil génétique aux patientes ayant une prédisposition génétique [14, 57]. Une consultation d'oncogénétique doit être proposée. En revanche, il est difficile de savoir si les grossesses protègent à long terme les patientes ayant une mutation avérée.

## **I) La surexpression de *Cerb-b2***

Le gène HER2 tire son nom de son homologie avec le récepteur de l'EGF (human epidermal growth factor receptor 2). Les gènes *Cerb-b2* et HER étant homologues, Her2/neu est aussi appelé *Cerb-b2*. Il code pour un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase, la p 185.

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

Cette expression de la p 185 est également retrouvée dans 20 à 25 % des cancers du sein chez les femmes de moins de 35 ans [231, 305]. Cette incidence chez la femme jeune est peu différente de celle observée chez la femme enceinte jeune [26, 50, 198],

Dans les cancers invasifs, le taux de positivité est plus élevé dans les carcinomes canauxaires que dans les carcinomes lobulaires. Dans les carcinomes in situ les taux sont supérieurs [17], de même que dans les comédo-carcinomes et les cancers inflammatoires du sein.

Cette surexpression de Her2/neu est associée à d'autres paramètres cliniques et histologiques de gravité; il existe en particulier une corrélation avec la négativité des récepteurs, un grade histologique élevé, l'aneuploïdie et un index de prolifération élevé, ainsi que le jeune âge, en revanche elle ne semble liée ni à la taille de la tumeur, ni à l'atteinte ganglionnaire.

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

Dans l'étude de 7 cas de Meden [194], associant cancer du sein et grossesse, 5 tumeurs sur 7 exprimaient fortement Her2. L'auteur retrouve un pronostic plus péjoratif chez ces patientes, mais la différence n'est pas très significative, et l'étude est basée sur peu de cas.

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

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

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

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

Auteur	Année	Design de l'étude	Nombre de patientes	Histologie	Grade histologique	RE	RP	Her-2
hida et al.[137]	1992	Cas-témoin	Cas : 72 grossesses et 120 allaitantes; 191 contrôles	Pas de différence	ND	Moins de patientes RE+	ND	ND
ledge et al.	1993	Série rétrospective	14 cas	93 % CCI	ND	RE + : 50 %	RP + : 36 %	ND
Bonnier et al [50]	1997	Cas-témoin	154 CSAG; 308 contrôles	Pas de différence	Pas de différence	Moins de RE+ chez les femmes enceintes	Moins de RP+ chez les femmes enceintes	ND
Shousha[279]	2000	Cas-témoin	14 CSAG; 13 contrôles	71 % CCI vs 69 % dans le groupe contrôle	80 % de cancers peu différenciés vs 33 % dans le groupe contrôle	50 % de positifs vs 91 % parmi les contrôles	30 % de RP+ vs 64 % parmi les contrôles	44 % +++ vs 18 % parmi les contrôles
Middleton et al. [99]	2003	Enregistrement prospectif	39 grossesses	100% CCI	84 % de cancers peu différenciés	RE + : 28 %	RP + : 24 %	28 % +++
Reed et al. [243]	2003	Série rétrospective	20 grossesses et 102 allaitantes	82 % CCI	95 % de grade 2 et 3	RE + : 34 %	RP + : 28 %	44 % ++ +
Ring et al. [248]	2005	Série rétrospective	24 patientes	83 % CCI	26 % de grade 2 74 % de grade 3	RE + : 58 %	ND	42 % +++
Mathelin et al. [186]	2008	Enregistrement prospectif	40 CSAG (18 grossesses, 22 post-partum) 61 contrôles	Pas de différence 82,5 %/92 % CCI	Pas de différence 77 % de grade 3	Significativement moins RE+ : 47,5 % CSAG/ 69 % contrôles	Significativement moins RP+ : 32,5 % CSAG/61 % contrôles	ND
Halaska [125]	2009	Série rétrospective	32 patientes	96 % CCI	46 % de grade 2 46 % de grade 3	RE + : 36.7 %	RP + : 36.7 %	33.3%+++
Dabrowiecki [4]	2010	Série rétrospective	9 patientes	88,8 % CCI	22,2 % de grade 2 44,4 % de grade 3	Positifs dans 66,6 %		ND
Rouzier [254]	2011	Série rétrospective	48 patientes	95,8 % CCI	31,2% de grade 2 66,6 % de grade 3	Positifs dans 45,8 %		12,5%+++
notre série	2013	Série rétrospective	9 patientes	100% CCI	40 % de grade 2 , 60 % de grade 3	Positifs dans 50 %		30 % +++

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

51

## J) Envahissement ganglionnaire

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

L'atteinte ganglionnaire axillaire semble plus fréquente dans les CSAG et concerne plus de la moitié des patientes, avec des chiffres allant de 47 % à 89 % dans des séries anciennes (**Tableau XII**), semblables dans les séries plus récentes (Beadle et al. [36] : 71,2 % ; Largillier et al. [164] : 49,6%)

Dans notre étude, l'envahissement ganglionnaire axillaire est de 80 % des cas. Ce résultat rejoint ceux de la littérature comme le montre le tableau ci-dessous :

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

	<i>Pourcentage d'Envahissement Ganglionnaire</i>
<b>Etudes</b>	47%
Rosemond [252]	
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 %
<b>Notre série</b>	<b>80 %</b>

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

### ***K) Métastase***

L'évolution métastatique des cancers de sein associés à la grossesse est plus fréquente<sup>52</sup> [234, 150, 192]: de 11 à 32% [115, 189], Les métastases à distance se localisent préférentiellement au niveau du foie, au niveau des poumons et au niveau de l'os, comme en dehors de la grossesse, parfois même au niveau du placenta.

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

Une étude de l'équipe du MD Anderson Cancer Center a étudié l'impact d'une grossesse chez les femmes de moins de 35 ans. Parmi les 652 patientes, 104 avaient un cancer associé à une grossesse (51 patientes au cours de la grossesse et 53 patientes enceintes dans l'année suivante l'accouchement). Aucune différence concernant le taux de récurrence locale, le taux de survenue de métastase et la survie globale n'a été observée [36, 105].

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

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

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

<i>Examens</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Résultat</i>
Radiographie du thorax	9	100%	Normale
Échographie abdominopelvienne	9	100%	-Normale dans 8 cas. - lésion hépatique du segment VIII difficilement caractérisable dans un cas (Observation 5).
Scintigraphie osseuse	5	60%	-Normale dans 4 cas -des foyers d'hyperfixation compatibles avec des localisations osseuses secondaires dans un cas (Observation 5).
Rx du rachis  (patiente ne tiens pas debout à cause des dorsalgies)	1	16 %	- tassement vertébral dorsal d'allure maligne .  (Observation 9).
Le marqueur tumoral CA 15-3	9	100 %	-Normal dans 4cas -élevé dans 5 cas .

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

<i>Auteurs</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Année</i>	<i>Pourcentage</i>
Gentilini [111]	38	2005	33,3 %
Garcia-Manero [103]	22	2009	22,7%
Halaska [125]	32	2009	18,7 %
<b>Notre série</b>	<b>9</b>	<b>2013</b>	<b>20</b>

## L) CLASSIFICATION TNM

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

**Tableau X : Classification TNM.**

<i>Cas</i>	<i>Stade clinique</i>
1	T2N0M0
2	T4N1Mx
3	T4N0Mx
4	T4N1M1
5	T4N0Mx
6	T4N1Mx
7	T2N0M0
8	T2N2Mx
9	T2N0Mx

54

## IV. TRAITEMENT

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

Ces traitements doivent tenir compte de deux impératifs :

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

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

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

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

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

L'interruption de la grossesse a longtemps été considérée comme améliorant le pronostic [13, 123,231], Bien qu'il n'existe aucune preuve que l'interruption améliore le pronostic [33, 66, 131, 145, 140, 111], et malgré des recommandations du Royal College of Obstetricians and Gynaecologist [53, 122], une étude de la littérature montre que 50 % des grossesses, surtout au premier trimestre, sont interrompues.

Elle reste médicalement justifiée que dans certaines situations, en prenant en compte les désirs de la patiente, d'une part, et l'urgence, ou non, à réaliser une chimiothérapie ou une radiothérapie, d'autre part, et du terme de la grossesse[131, 105].

Ces situations correspondent [53, 108, 131, 105] :

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

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

En cas de décision de poursuivre la grossesse, une surveillance fœtale et obstétricale stricte et rapprochée, et une surveillance clinique, biologique et échographique régulière doivent être réalisées [155].

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

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

### **1) Chirurgie**

Dans notre série, le patey a été réalisé chez 8 patientes.

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

<b><i>Cas</i></b>	<b><i>Stade clinique</i></b>	<b><i>Indication opératoire</i></b>
1	T2NOMO	Patey (chirurgie première)
2	T4N1 Mx	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
3	T4N0Mx	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
4	T4N1M1	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
5	T4N0Mx	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
6	T4NIMx	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
7	T2N0M0	Patey (chirurgie première)
8	T2N2Mx	Patey (après chimiothérapie néoadjuvante)
9	T2N0Mx	chimiothérapie néoadjuvante ,puis perdue de vue.

### **- L'Envahissement ganglionnaire**

L'étude anatomopathologique du curage axillaire est retrouvée dans 8 cas. Dans 5 cas, **56** a noté plus de 6 N+, dans 3 cas le nombre est inférieur à 6.

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

#### **a) Particularités et risque de la chirurgie pendant La grossesse**

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

En postopératoire : on contrôle l'absence de contractions par tocométrie externe, l'utilisation des analgésiques pouvant masquer des douleurs de contractions et donc retarder une tocolyse. La prévention thrombotique par héparine de bas poids moléculaire est nécessaire en raison du risque accru de thrombose veineuse (stase veineuse postopératoire, terrain d'hypercoagulabilité sanguine dû à la grossesse ainsi qu'au cancer) [122].

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

Aussi, la chirurgie quel que soit son indication chez la femme enceinte, n'est pas tout à fait dépourvue de risque. Elle a en effet été incriminée par certaines études dans l'augmentation du risque d'avortement spontané et d'accouchement prématuré.

Duncan et al. ont trouvé une augmentation du risque d'avortement spontané avec un risque relatif de 1.58-2.0 après étude cas-témoin de 2565 femmes enceintes ayant subi une chirurgie, surtout en cas d'anesthésie générale ou manœuvres gynécologiques. Il n'y avait pas d'augmentation notable du risque d'anomalies congénitales [84].

Mazze et Kallen [191] ont étudié 5450 cas de chirurgie sans manœuvres obstétricales pendant la grossesse, et ont noté une augmentation du taux de mortalité néonatale avec un risque relatif de 2.1, et un poids de naissance bas ou très bas (risque relatif= 2.0-2.2). Ils ont attribué cela à une élévation de l'incidence de la prématurité, et un retard de croissance intra- utérin. L'imputabilité de ces observations à la chirurgie et l'anesthésie en soit, ou à la pathologie maternelle qui a motivé l'acte chirurgical n'a pas été bien établi.

Toutefois, malgré ces risques cités ci-dessus, la chirurgie en cas de cancer de sein associé à la grossesse peut être considérée comme sans risque majeur, surtout si on prenait en considération le bénéfice attendu [120, 145]. De plus, les drogues anesthésiques sont tout à fait compatibles avec la grossesse.

Dans une étude de Byrd et al. faite sur 134 patientes, un seul cas de fausse couche a été noté [60]. D'autres études portant sur de plus petites séries, notamment celles de Berry et al. [42] et Collins et al. [70], ont confirmé ces résultats.

## **b) Les options chirurgicales > Chirurgie mammaire**

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

### **• Chirurgie conservatrice : tumorectomie**

Longtemps contre-indiquée chez les femmes enceintes, elle est techniquement réalisable chez ces patientes, mais compliquée par l'hypervascularisation mammaire due à la grossesse qui impose une hémostase soigneuse [53, 108] et limite les possibilités d'oncoplastie. Elle implique un traitement complémentaire par radiothérapie externe, contre-indiquée pendant la grossesse. Du fait de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, la radiothérapie peut être retardée au post-partum [111], ce qui permet maintenant de proposer un traitement conservateur, sous réserve que [53, 108, 116, 105] :

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

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

#### • **Mastectomie**

C'est souvent le traitement chirurgical proposé, du fait de la taille tumorale et du risque de rechute. La reconstruction mammaire a lieu dans un second temps, en raison de l'augmentation de volume du sein controlatéral modifié par la grossesse.

Excepté au premier trimestre, la grossesse ne modifie pas les indications du type de chirurgie, mutilante ou conservatrice. Le taux de survie est identique pour les deux stratégies [305, 160].

Dans notre série, l'intervention de Patey a été réalisée dans 8 cas, soit un pourcentage de 90 %.

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

<i>Auteurs</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Année</i>	<i>les options chirurgicales</i>	
			<i>Chirurgie conservatrice</i>	<i>Patey</i>
MOUNZIL [212]	12	2001	16,6 %	83,3 %
Gentilini [111]	38	2005	71,4%	28,5 %
Garcia-Manero [103]	22	2009	36,3 %	63,6 %
Halaska [125]	32	2009	43,7 %	37,5 %
Dabrowiecki [74]	9	2010	33,3 %	66,6 %
Rouzier [254]	48	2011	31,2%	68,7 %
<b>Notre série</b>	<b>9</b>	<b>2013</b>	<b>0%</b>	<b>90%</b>

## > **Chirurgie axillaire : curage ganglionnaire ou ganglion sentinelle ?**

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

### • **Innocuité fœtale**

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

Spanheimer et al. [187], dans une étude prospective portant sur 14 patientes atteintes de cancer du sein, calculent la dose moyenne d'irradiation utérine à partir des doses moyennes de radiation mesurées en région abdominale, périnéale et vésicale (radioactivité urinaire). La dose de 99mTc initiale était de  $39 \pm 20$  mBq ( $1,04 \pm 0,53$  mCi), la dose calculée à l'utérus de  $1,14 \pm 0,76$  pGy, bien inférieure à l'irradiation naturelle de 8,2 pGy par jour.

Pandit-Taskar et al. [129], dans une étude rétrospective portant sur 1 021 patientes non enceintes, trouvent des doses estimées d'irradiation fœtale de 0,014 mGy, de l'ordre de l'irradiation naturelle journalière. Ces résultats sont concordants avec ceux d'études plus anciennes [109, 110, 149, 300] et confirment que les doses d'irradiation reçues par le fœtus en cas de procédure du ganglion sentinelle sont bien en deçà des seuils considérés comme dangereux pour le fœtus [120].

Le bleu patenté n'a pas d'autorisation de mise sur le marché chez la femme enceinte [8, 53, 108] ; néanmoins son utilisation ne semble pas associée à une augmentation de morbidité et mortalité fœtale [139, 195], ou de malformations, sous réserve de séries rapportées de faibles effectifs (Mondi et al. [210] : une patiente ; Khera et al. [154] : dix patientes). Aucun cas d'échec de procédure n'a été rapporté.

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

### • **Validité dans les CSAG**

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

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

Aucune anomalie n'est rapportée pour des doses reçues par l'embryon inférieures à 300 mGy (0,3 Gy).

L'Académie américaine de pédiatrie et le Collège américain de radiologie ne recommandent pas l'interruption de grossesse si le fœtus a été exposé à moins de 50 mGy [118, 56] et la plupart des auteurs ne la proposent pas pour une irradiation inférieure à 100 mGy.

### **3) Radiothérapie**

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

#### **a) Doses d'irradiation reçues par le fœtus**

Les calculs de la quantité d'irradiation reçue par le fœtus ont été réévalués dans les années 1990. L'irradiation du sein maternel ou de la paroi thoracique va exposer le fœtus à seulement 0,1 % à 0,3 % de la dose totale, soit de 0,05 à 0,15 Gy pour une irradiation de 50 Gy [99]. A la fin de la grossesse, le fœtus se trouve plus près du champ d'irradiation et peut recevoir jusqu'à 2 Gy pour le même protocole [187, 189, 203].

Van der Giessen a estimé les doses de radiation reçues par le fœtus en fonction de l'âge gestationnel [303] : pour 6 à 25 MV de rayon X, la dose maximale reçue par le fœtus va varier de 0,03 Gy à 8 semaines d'aménorrhée (SA) à 0,20 Gy à 24 SA et 1,43 Gy à 36 SA. Toutefois, ces estimations sont fondées sur l'hypothèse que le fœtus est représenté par un seul point [303], Cette hypothèse peut être justifiée dans les premières semaines postconceptionnelles lorsque la taille de l'embryon est minime, mais l'augmentation de la taille du fœtus au cours de la gestation va entraîner des variations considérables de la dose de photons dispersés à travers le fœtus [190].

L'irradiation mammaire en cours de grossesse a été rapportée avec naissance d'enfants en bonne santé [19, 129, 103]. Dans ces cas, les doses reçues par le fœtus allaient de 0,039 Gy à 0,18 Gy. L'utilisation de boucliers de plombs diminuait la dose reçue par le fœtus. Sans l'utilisation de bouclier, la dose reçue aurait été de 0,28 Gy.

Une radiothérapie autre que mammaire (cérébrale par exemple) peut être réalisée avec des mesures de dosimétrie adaptée dans des équipes spécialisées. Annane et al. [15] ont rapporté une série de 16 patientes traitées pour un cancer du sein pendant la grossesse. Parmi ces patientes, dix furent traitées avec un traitement conservateur (mais trois des dix patientes avaient décidé une interruption de grossesse). Aucune récurrence locale avec une radiothérapie différée après l'accouchement n'a été observée avec un recul médian de 87 mois. Aucune anomalie congénitale ou retard de croissance n'était observé pour les sept patientes qui avaient mené leur grossesse à terme.

Pour les patientes qui présentent un cancer en fin du deuxième trimestre ou début du troisième trimestre la décision de proposer une mastectomie partielle doit être prise avec le souci que la radiothérapie ne débutera que dans 12 semaines et que chaque jour de retard augmente la probabilité de futures métastases de 0,028-0,057 % [120, 155, 310],

#### **b) Au total**

Peu d'études ont établi les effets à long terme chez des enfants ayant été exposés in utero à une radiothérapie utilisée lors du traitement du cancer du sein de leur mère, même si les doses reçues par le

fœtus sont en réalité faibles [147]. Les données rapportées suggèrent que l'irradiation mammaire est possible avec l'utilisation d'un bouclier de plomb.

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

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

### **3) Chimiothérapie**

#### **a) Les agents cytotoxiques**

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

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

Lors des semaines ultérieures au premier trimestre, la chimiothérapie peut interférer avec l'organogénèse avec un risque tératogène important [31, 62, 147], c'est la phase la plus vulnérable de la gestation [9],

**Tableau XIII : Tableau des anticancéreux les plus fréquemment utilisés. Risque cancérigène chez le sujet directement traité et risque embryonnaire, fœtal et néonatal lors d'expositions aux lers, 2èmes et 3èmes trimestres [88].**

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

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

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

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

Deux séries importantes dans la littérature rapportent chacune 24 patientes traitées par doxorubicine lorsqu'elles étaient enceintes [42, 106], Malgré une prééclampsie et deux accouchements prématurés sans cause retrouvée, aucune complication pendant la grossesse ne pouvait être attribuée à la chimiothérapie. En ce qui concerne le risque cardiotoxique, Aviles et al. décrivent 81 cas d'exposition in utero aux anthracyclines [22], Les enfants ont subi un examen clinique et une échographie cardiaque tous les cinq ans. Après un suivi moyen de 17,1 ans (9,3 à 29,5 ans), aucun enfant ne présentait d'anomalie échographique, la fraction d'éjection était normale. Dans ces études nord-américaines et anglaises, l'anthracycline administrée, la doxorubicine et les doses étaient de 50mg/m<sup>2</sup>. En France, l'anthracycline utilisée est plus volontiers l'épirubicine et les doses sont de 100mg/m<sup>2</sup>. En l'absence d'effet délétère démontré de l'épirubicine par rapport à la doxorubicine et de toxicité liée à la dose, il pourrait être recommandé de favoriser l'utilisation de l'épirubicine à la dose de 100mg/m<sup>2</sup> [206].

L'exposition in utero aux taxanes a été rapportée. Mir et al, ont effectué une revue systématique de la littérature pour colliger l'utilisation des taxanes pendant la grossesse [204, 178], La démonstration de l'innocuité sur le fœtus des taxanes administrés chez une femme enceinte est importante, car les taxanes sont maintenant un élément incontournable du traitement adjuvant des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire. Aucun avortement spontané, ni mort fœtal in utero n'a été rapporté.

La toxicité maternelle des deux médicaments est tolérable. Un hydramnios a été décrit chez une jeune femme recevant du paclitaxel [178]. Aucune malformation n'a été rapportée en dehors d'un cas de sténose du pylore chez le nouveau-né d'une patiente ayant reçu une polychimiothérapie (doxorubicine, cyclophosphamide, le paclitaxel et le docétaxel) pendant la grossesse. Tous les enfants se portent bien après 18 mois de recul (neuf à 28 mois).

L'utilisation de navelbine a été rapportée dans six cas : aucune toxicité maternofoetale n'a été rapportée et les enfants se portent bien avec 23 mois de recul (six à 35 mois) [53],

Les données des effets à long terme de l'exposition in utero à la chimiothérapie sont dans l'ensemble rassurantes, mais elles restent insuffisantes en ce qui concerne le risque de survenue d'un cancer chimio-induit, la fertilité et l'intégrité des cellules germinales chez ces enfants. Néanmoins, il n'existe aucune évidence qui suggère un risque carcinologique ou d'infertilité chez ces enfants par rapport à la population générale.

## **b) Chimiosensibilité**

Selon les recommandations internationales, la chimiothérapie du CSAG suit le même protocole que celui appliqué au cancer du sein en dehors de toute grossesse, dans la mesure où celle-ci est réalisée après le premier trimestre de grossesse [45, 120, 176, 154],

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

## **c) Au total**

La chimiothérapie peut être utilisée après le premier trimestre [45, 120, 189], Un protocole à base d'anthracyclines (jusqu'à 100 mg/m<sup>2</sup>) semble pouvoir être prescrit sans conséquences maternofoetales majeures [176]. Deux éléments doivent cependant être pris en compte :

- En l'absence d'effet délétère démontré de l'épirubicine par rapport à la doxorubicine et de toxicité liée à la dose, il pourrait être recommandé de favoriser l'utilisation de l'épirubicine à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> ;
- En l'absence d'effet délétère démontré, les taxanes [45, 104] sont maintenant un élément incontournable du traitement adjuvant des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire.

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

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

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

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

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

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

<i><b>Auteurs</b></i>	<i><b>Année</b></i>	<i><b>Protocole de la chimiothérapie</b></i>
Berry [42]	1999	FAC
Garcia-Manero [103]	2009	FAC
Halaska [125]	2009	FAC
Dabrowiecki [74]	2010	FEC
<b>Notre série</b>	<b>2013</b>	<b>FEC dans 60% des cas</b>

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

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

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

#### **4) Hormonothérapie**

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

##### **a) Tamoxifène**

Le tamoxifène est un inhibiteur sélectif du récepteur aux estrogènes. Il est utilisé comme traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles de la femme non ménopausée. Le tamoxifène est tératogène et entraîne de sévères malformations [10, 139, 192, 105].

Une revue de la littérature rapportant les grossesses menées sous tamoxifène pendant le premier trimestre ou plus a été réalisée en 2004 [34], Il est décrit un cas d'ambiguïté sexuelle et plusieurs cas de malformations craniofaciales (dont un cas de syndrome de Godendard). En 2008, Berger et al. rapportent un cas de syndrome de Pierre-Robin suite à une exposition in utero au premier trimestre de grossesse au tamoxifène.

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

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

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

##### **b) Anti-aromatase**

L'aromatase est une enzyme impliquée de la dernière étape de la biosynthèse des estrogènes à partir des androgènes. Il existe peu d'informations sur la tératogénicité des anti- aromatases chez l'homme, mais les études animales ont montré que de faibles doses de létrozole sont suffisantes pour induire des effets délétères chez le fœtus (augmentation de la mortalité intra-utérine et anomalies morphologiques) [53]. L'anastrozole, anti-aromatase de troisième génération ayant des propriétés pharmacocinétiques similaires au létrozole, mais une structure chimique légèrement différente, a également été étudié [196]. Il entraînerait chez le rat une augmentation dose-dépendante de la mortalité intra-utérine et un retard de croissance foetale sévère avec ossification incomplète.

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

non ménopausées qui ont une imprégnation oestrogénique d'origine ovarienne, ce qui est le cas des femmes enceintes [53].

### **c) Au total**

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

La prescription d'anti-aromatases, tératogènes chez l'animal n'a pas d'intérêt dans ces cancers puisqu'ils ne sont efficaces que chez la femme ménopausée [197, 105],

### **5) Trastuzumab [24, 27, 44, 45, 97, 105, 109, 132, 174, 180, 189, 107, 208]**

Plusieurs tissus embryonnaires, le coeur, les reins et l'appareil neurologique, expriment le récepteur Her-2/neu dont la présence semble indispensable au bon développement [104, 118]. Deux pour cent à 4 % des patientes traitées par trastuzumab souffrent de complications cardiaques [63], Les études sur les effets sur le fœtus en développement sont encore rares. Le passage transplacentaire des immunoglobulines-G1 rend les traitements anti-Her-2 théoriquement contre-indiqués pendant la grossesse [200, 149].

L'altération de la fonction rénale fœtale et l'impact à long terme encore inconnu suggèrent de limiter l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse. Une évaluation des mécanismes d'action de HER2 dans le développement fœtal est encore nécessaire avant l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse [180].

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

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

### **6) Médicaments de soutien**

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

Les biphosphonates traversent la barrière placentaire et sont responsables d'anomalies du développement osseux chez l'animal et de troubles du métabolisme calcique chez l'animal et chez l'homme, leur utilisation est donc contre-indiquée pendant la grossesse [135, 103].

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

L'érythropoïétine ne traverse pas la barrière placentaire et dans les quelques cas d'utilisation chez la femme enceinte n'a pas montré d'effet fœtal [53, 173, 58], L'utilisation de facteurs de stimulation des colonies de granulocytes semble être sans danger selon les quelques cas rapportés [108, 195, 228] : leur utilisation est possible si nécessaire en cas de neutropénie fébrile.

### **C) Indications [305]**

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

## 1) T1-T4a-c, NO, NI

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

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

- **Au premier trimestre** : l'interruption de la grossesse sera proposée pour mettre en route au plus vite la chimiothérapie ;
- **Au deuxième trimestre** : une interruption de grossesse est parfois souhaitée par la patiente avant la mise en route de la chimiothérapie, sinon chimiothérapie pergravidique selon le protocole FEC ;
- **Au troisième trimestre** : l'accouchement sera provoqué dès la maturité fœtale puis chimiothérapie.

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

## 2) T4d

**-Au premier trimestre** : la grossesse sera interrompue avant la chimiothérapie ;

**-Au deuxième trimestre** : deux attitudes seront discutées : soit interruption de grossesse puis chimiothérapie, soit chimiothérapie pergravidique ;

**-Au troisième trimestre** : l'accouchement sera provoqué à maturité fœtale pour mettre en route la chimiothérapie rapidement ;

Le traitement locorégional sera proposé secondairement.

## 3) Cancers métastatiques

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

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

- L'interruption de la grossesse n'améliorerait pas le pronostic [33, 53, 108, 140, 113];
- L'état gravidique ne modifierait le pronostic des formes avec métastase [1] ;
- La chimiothérapie (anthracyclines [112, 124, 148], taxanes [76, 155, 204], vinorelbine [97] et épirubicine [25, 101]) a été utilisée au cours des deuxième et troisième trimestres sans toxicité apparente.

## D) Prise en charge obstétricale

Avant d'entreprendre un traitement, l'âge gestationnel et l'état du fœtus seront évalués. La surveillance étroite du fœtus permettra d'intervenir rapidement en cas d'anomalie. Aucune preuve ne supporte l'affirmation que la chimiothérapie induit un accouchement prématuré. Les 40 % de faibles poids de naissance rapportés résultent soit d'un retard de croissance intra-utérin, soit d'un travail prématurément induit [131]. Le déclenchement du travail ne doit pas être systématique, mais il est recommandé dans deux circonstances :

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

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

Aucun cas de métastase du cancer du sein au fœtus n'a été rapporté, mais les cas de métastases placentaires observés [168, 133, 182] justifient l'examen histopathologique du placenta [7, 85].

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

### ***E) Stratégie thérapeutique générale***

Le traitement repose sur une prise en charge multidisciplinaire : la chirurgie peut être réalisée pendant toute la grossesse et la chimiothérapie ne peut débuter qu'après la fin du premier trimestre [8, 53, 92, 114, 177, 305]. Le traitement proposé doit en réalité être le plus similaire à celui qui serait proposé en dehors d'une grossesse. Néanmoins, il faut adapter les décisions thérapeutiques et la séquence thérapeutique à l'âge gestationnel, au stade de la maladie et au choix de la patiente (**Fig. 24** et 25).

L'interruption de la grossesse peut être envisagée tout en sachant que dans les séries anciennes, elle ne modifiait pas le pronostic [66, 311]. Néanmoins, lorsque le diagnostic est posé avant 12 SA et que le traitement chirurgical n'est pas possible, la préservation de la grossesse entraîne un retard thérapeutique. Ce retard thérapeutique et les conséquences doivent être clairement expliqués à la patiente.

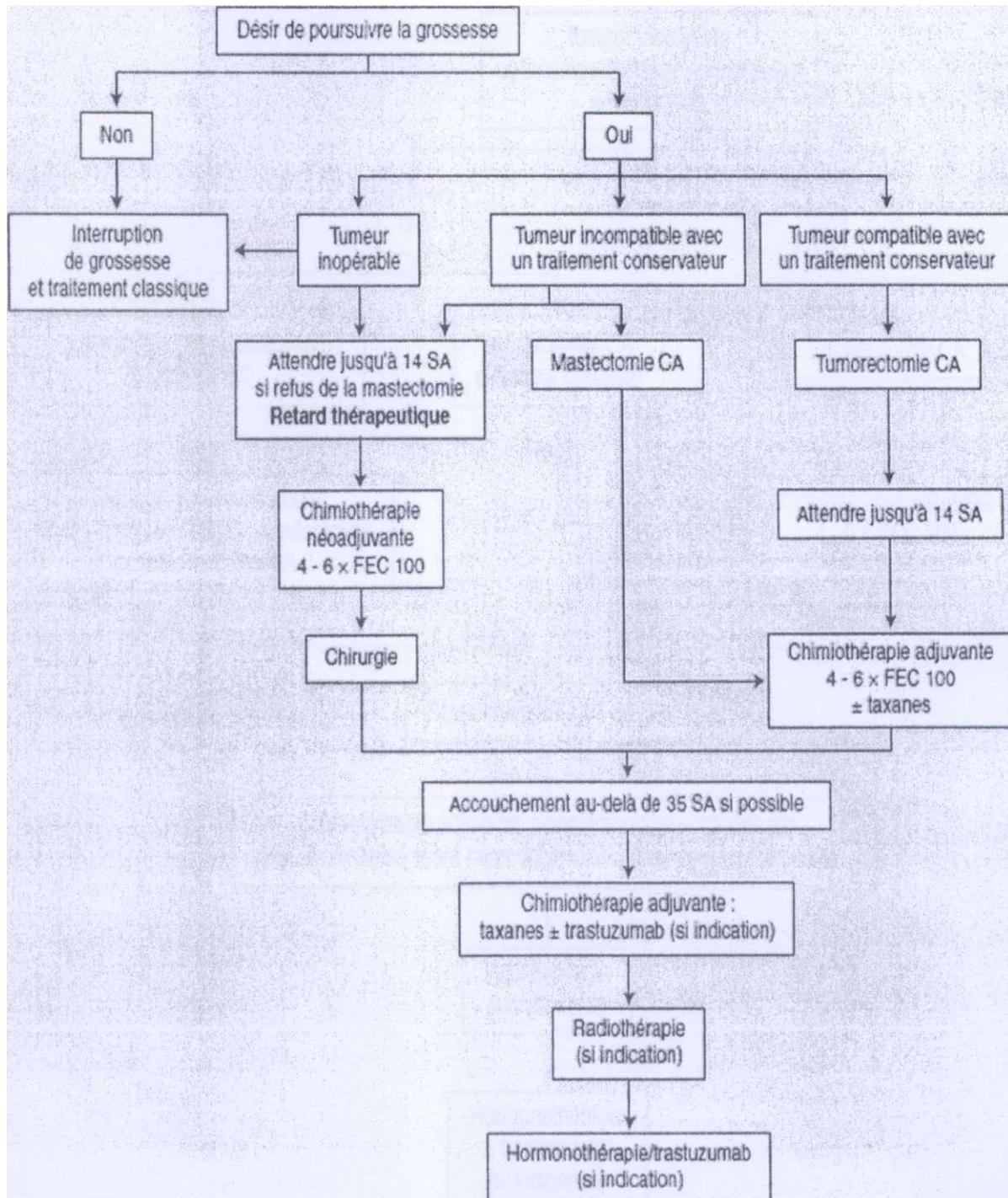
Le traitement classique reste la mastectomie avec curage axillaire [16, 42, 53, 160, 177, 248]. Une tumorectomie élargie avec lymphadénectomie axillaire est envisagée à la condition que la radiothérapie ne soit pas retardée, même si en pratique celle-ci est repoussée après l'accouchement. La pratique du ganglion sentinelle ne peut être recommandée, car même si le traceur radioactif semble pouvoir être utilisé, le bleu patenté ne peut pas l'être et la double technique d'identification est la méthode qui donne le meilleur taux d'identification. De plus le taux élevé d'envahissement ganglionnaire fait des patientes ayant un CSAG de mauvaises candidates pour la technique du ganglion sentinelle [82],

La chimiothérapie peut être utilisée après le 1er trimestre dès 14 SA. Un protocole à base d'anthracyclines (jusqu'à 100 mg/m<sup>2</sup>, mais 50 mg/m<sup>2</sup> dans la plupart des études) semble pouvoir être prescrit sans conséquence materno-foetales majeures. Deux éléments doivent cependant être pris en compte :

- une dose de 50 mg/m<sup>2</sup> d'anthracyclines n'est pas optimale en particulier chez les patientes avec envahissement ganglionnaire [49] ;
- l'ajout de taxanes améliore la survie chez ces mêmes patientes dans les études randomisées [115, 61],

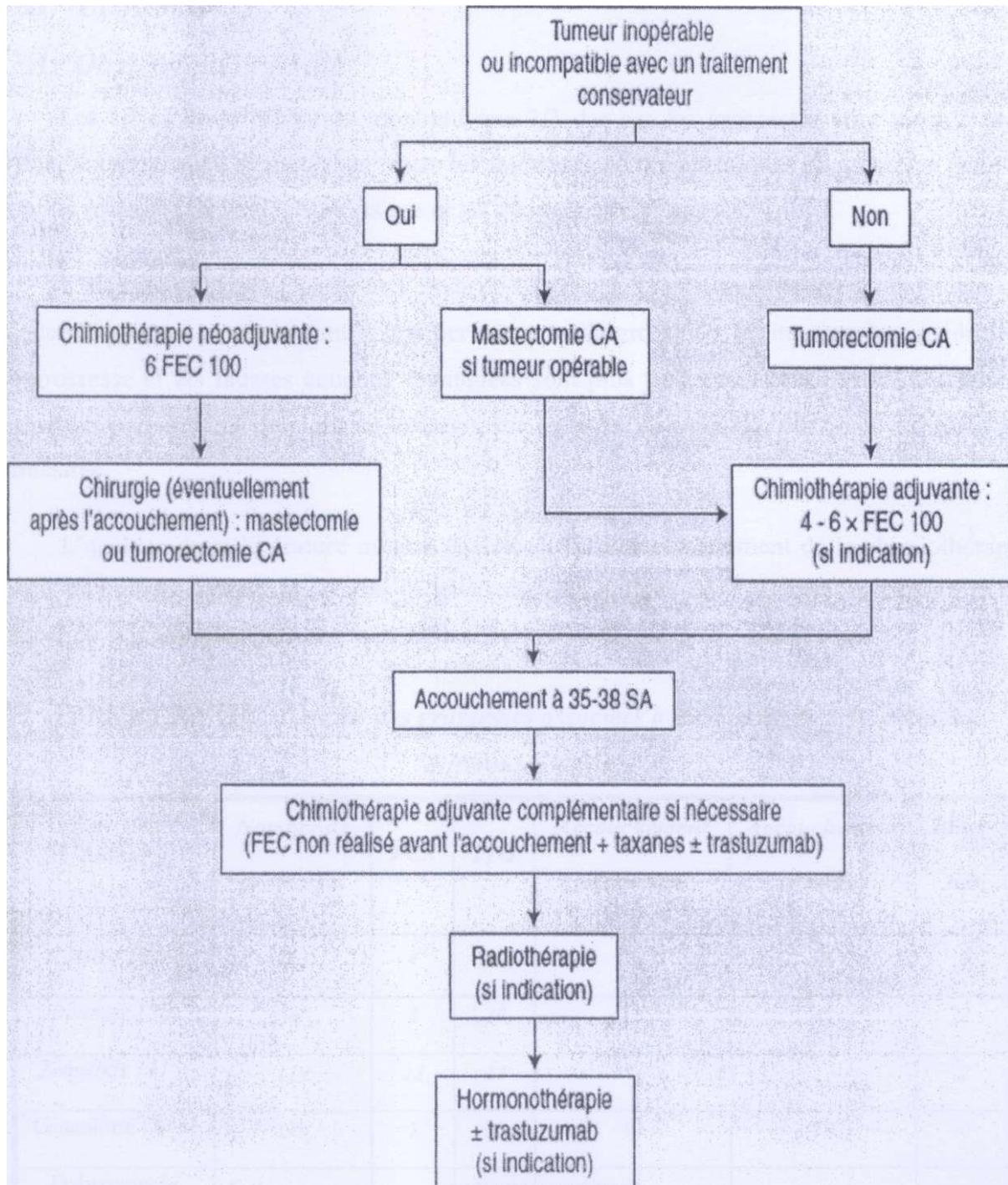
Mais, en l'absence de données importantes, leur utilisation ne peut être recommandée de première intention. Il n'y a aucune étude pharmacodynamique disponible concernant l'administration d'agents cytotoxiques chez la femme enceinte. Les recommandations des experts [177] sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes ayant un cancer du sein. La recommandation peut être d'utiliser de l'épirubicine à la dose de  $100\text{mg/m}^2$ .

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



**Figure 15 :** Arbre décisionnel de la prise en charge en cas de cancer du sein découvert avant 14 semaines d'aménorrhée (SA) [108].

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



**Figure 16 :** Arbre décisionnel de la prise en charge en cas de cancer du sein découvert après 14 semaines d'aménorrhée (SA) [108].

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

## V. Pronostic

## A) Obstétrical et fœtal

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

L'analyse effectuée à partir de l'étude de Giacalone, montre que lorsque le diagnostic de cancer du sein est porté pendant le premier trimestre de grossesse, les interruptions médicales de grossesse et les fausses couches spontanées sont plus fréquentes et les accouchements à terme moins nombreux que lorsque le diagnostic est porté au cours des deuxième ou troisième trimestres.

L'analyse de la littérature montre également qu'indépendamment de la chimiothérapie et du traitement appariés au terme de grossesse, les enfants dont la mère est atteinte d'un cancer du sein ont plus petit poids de naissance.

**Tableau XV : Devenir des grossesses associées à un cancer du sein selon les**

*différentes études.*

<i>Auteur</i>	<i>Nombre de grossesses</i>	<i>FCS</i>	<i>ITG</i>	<i>Accouchement prématuré</i>	<i>Accouchement A terme</i>	<i>Mort-nés</i>
<i>Ribeiro [244]</i>	121	4	19	2	96	0
<i>Bonnier [50]</i>	92	3	29	16	42	2
<i>Zemilikis [315]</i>	119	12	22	85		2
<b>Giacalone [113]</b>	<b>114</b>	<b>3</b>	<b>35</b>	<b>17</b>	<b>59</b>	<b>0</b>
<b>Dabrowiecki [74]</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>Notre série</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

Dans l'étude rétrospective de Van Calsteren et al. [302] portant sur 215 patientes enceintes atteintes de cancer sur la période 1998-2008, il y a eu trente interruptions de grossesse (dont 29 en raison du cancer de la patiente et une pour grossesse non désirée) et cinq fausses-couches spontanées précoces, la majorité des grossesses (180/215, soit 83,7 %) ont donc été poursuivies. On dispose des données obstétricales pour 179 d'entre elles. L'accouchement est médicalement induit dans 71,7 % des cas (n = 129), à un âge gestationnel médian de 35,6 ± 2,8 SA. L'indication en est le cancer maternel dans la majorité des cas (n = 99 soit 76,7 % des accouchements médicalement induits), les raisons obstétricales venant au second plan (n= 21 soit 16,3% des accouchements médicalement induits). Ainsi, au total 55 % des grossesses verront l'accouchement programmé en raison du cancer de la patiente. La prématurité concerne plus de la moitié des cas (n = 97 soit 54,2 % des grossesses, dont n= 15 soit 8,4 % avant 32 SA), quasi toujours induite (n = 87 soit 89,7 % des prématurés) dont 88 % en raison du cancer maternel.

L'âge médian d'accouchement est de 36,2 SA. En analyse univariée, il n'y a pas d'augmentation du nombre de rupture prématurée des membranes avant terme, ni de prématurité spontanée.

En analyse multivariée, il semble que les patientes exposées aux traitements par chimiothérapie et/ou radiothérapie aient un risque accru de travail spontané. Le poids de naissance des nouveau-nés tend à être inférieur à celui attendu en population générale. Ceci semble surtout marqué pour les enfants dont la mère a été traitée pendant la grossesse, particulièrement par chimiothérapie. La morbidité néonatale est augmentée avec la moitié des nouveau-nés hospitalisés en soins intensifs, principalement du fait de la prématurité.

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

## ***B) Maternel***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'étude de Ribeiro et al. [144] concerne 121 patientes comparées à une série témoin : il n'y a pas de différence de survie entre les patientes et leurs témoins de même stade. Ribeiro et al. concluent également à l'absence d'influence péjorative de la grossesse sur le déroulement du cancer.

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

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

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

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

## **VI. Grossesse après cancer du sein**

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

Deux points seront abordés :

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

### ***A) La fertilité après un cancer du sein traité***

La fertilité est affectée par le traitement du cancer du sein [36, 105, 144,183] surtout chez la femme de plus de 30 ans chez qui la chimiothérapie peut diminuer les réserves ovariennes conduisant à une ménopause précoce. Ce risque doit être connu de la patiente.

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

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

<i>Gonado toxicité élevée</i>	<i>Gonadotoxicité modérée</i>	<i>Gonadotoxicité faible ou nulle</i>
Agents alkylants :	Adriamycine	5-fluorouracile
- busulfan	Cisplatine	Bléomycine
- chlorambucil	Doxorubicine	Méthotrexate
- cyclophosphamide	Paclitaxel	Yincristine
- méphalan		
- procarbazine		

Une étude évalue les risques selon le type de chimiothérapie [106] : Les cyclophosphamides induisent de 18 à 61 % d'aménorrhée chez les femmes de moins de 40 ans, avec les anthracyclines 30 à 60 % des patientes de moins de 40 ans seront en aménorrhée.

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

Le protocole FEC, moins long et avec des doses totales d'alkylants plus faibles, est associé à des taux d'aménorrhée chimio-induite plus faibles variant de 8 à 13 % en dessous de 40 ans et de 57 à 71 % au-dessus de 40 ans [193].

Le Breast Cancer International Research Group (BCIRG) a rapporté 51,4% d'aménorrhée dans le groupe TAC (docétaxel, doxorubicine, cyclophosphamide) contre 32,8 % dans le groupe FAC (5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide) [115]. Tham et al. [193] ont retrouvé que l'âge supérieur à 40 ans et l'association de taxanes à la doxorubicine et au cyclophosphamide augmentaient le taux d'aménorrhée.

Les patientes présentant une aménorrhée persistante auraient un meilleur taux de survie avec ou sans récurrence [105, 106],

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

## ***B) Le délai optimal entre cancer du sein et grossesse***

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

Ainsi, pour les cancers du sein de bon pronostic (carcinome in situ, carcinome stade 1, grade I, Rh+, N-), un délai de un an après la fin du traitement aboutirait à une survie après grossesse comparable à celle des femmes non enceintes [189, 275],

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

L'étude de Clark et al. [65], portant sur 136 patientes va dans ce sens. Dans ce travail rétrospectif, le délai moyen entre le cancer du sein et la grossesse était de 2 ans. Les femmes enceintes moins de 6 mois après la fin du traitement avaient un moins bon pronostic que celles dont la grossesse avait débuté entre 6 et 24 mois après, avec une survie à 5 ans respectivement de 54 et de 78 %. Pour les femmes ayant attendu 5 ans ou plus pour être enceintes, la survie était de 100 %.

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

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

Ces grossesses doivent, de toute façon, être planifiées :

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

## **VII. Cancer du sein et son approche psychologique [74,163]**

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

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

### **Le cancer du sein : une atteinte à la féminité**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

C'est pourquoi la continuité du bon déroulement de la vie familiale et en 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.

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

## **Le rôle du conjoint**

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

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

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

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

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

### **Le rôle du médecin**

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

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

La qualité de la relation médecin-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.

## **VIII. Prévention - Dépistage**

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

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

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

On distingue 3 types :

### **1) Dépistage en masse**

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

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

### **2) Dépistage orienté**

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

### **3) Dépistage par prescription individuelle**

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

## ***CONCLUSION***

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

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

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

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

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

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

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

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

## Références

**[1] Aebi S, Loibl S.**

Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis. *Recent Results Cancer Res* 2008; 178:45-55.

**[2] Ahn BY, Kirn HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al.**

Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: Mammographic and sonographic findings.

*J Ultrasound Med* 2003; 22:491-7.

**[3] Alain Thille, Karen Kinkel, Bruno Boyer.**

Dans quel délai une femme traitée pour cancer du sein peut-elle envisager une grossesse et quel est l'impact sur le pronostic ? *Imagerie de la Femme* 2007; 17:67-71.

**[4] Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G.**

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

**[5] Albrektsen G, Heuch I, Kvale G.**

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

**[6] Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvale G.**

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

*Int J Cancer* 2006; 119(6): 1468-74.

**[7] Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al.**

Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003; 21:2179-86.

**18] Aniant F, Brepoels L, Halaska MJ, Gziri MM, Calsteren KV.**

Gynaecologic cancer complicating pregnancy: an overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24:61—79.

**[9] Aniant F, Van Calsteren K, Vergote I, Ottevanger N.**

Gynecologic oncology in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67:187—95.

**[10] Amant Frédéric, Deckers Sarah, Van Calsteren Kristel.**

Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Breast Cancer Res* (2010) 12(1):R10.

**[11] Amato D, Niblett JS.**

Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk. *Med J Aust* 1977; 1:383-4.

**[12] Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M.**

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

**[13] Andréa Molckovsky, Yolanda Madarnas.**

Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat* (2008) 108:333-338.

**[14] Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF.**

Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:535-44.

**[15] Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C.**

Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:442-4.

**[16] Antoine J.M, Uzan S, Merviel P, Berkane N. [150]**

Cancers et grossesse. Cancer du sein au cours ou à proximité d'une grossesse. *Johne Libbey, Paris* 2002: 22-23.

**[17] Antoine M., Teilhac M.-F., Poulet B., Cros J.**

De la cellule mammaire normale à la cellule cancéreuse *Médecine Nucléaire* 34 (2010) 14-22.

**[18] Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lalloo F.**

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

**[19] Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J.**

Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:995-9.

**[20] Applewhite R, Smith L, Divicenti F.**

Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation. *Ann. Surg* 1973; 39: 101-104

**[21] Asgeirsson KS.**

Pregnancy-associated breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90(2): 158-66.

**[22] A viles A, Neri N, Nambo MJ.**

Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines

during pregnancy. *Ann Oncol* 2006;17:286-8.

**[23] Ayoubi J.M, Charazon T, Parent O, EL Ghaocin A, Monrocziés X.**

Problèmes posés par l'association cancer du sein et grossesse. *Rev Fr Gynécol Obstét* 2000; 93, 5: 393-401.

**[24] Azim HA Jr, Del Mastro L, Scarfone G, Peccatori FA.**

Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more...

*Breast*. 2011 Feb;20(1): 1-6. Epub 2010 Dec 15.

**[25] Azim Jr HA, Peccatori FA.**

Treatment of metastatic breast cancer during pregnancy: we need to talk! *Breast* 2008; 17:426-8.

**[26] Aziz S, Pervez S, Khan S, et al.**

Case-control study of novel prognostic markers and disease outcome in pregnancy/lactation-associated breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 2003; 199:15-21.

**[27] Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauz G, Petru E.**

Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8:79-81.

**[28] Baker J, Ali A, Groch MV.**

Bone Scanning in pregnant patients with breast carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987; 12: 519.

**[29] Baker PN, Johnson IR, Harvey PR, Gowland PA, Mansfield PA.**

three-year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:32-3.

**[30] Barnavon Y, Wallack MK.**

Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171:347-52.

**[31] Barnes DM, Newman LA.**

Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. *Surg Clin North Am* 2007; 87:417-30.

**[32] Barrat J, Marpean L.**

Cancer du sein et grossesse. *RevFr Gynécol Obstét* 1993; 17: 506-512.

**[33] Barthelmes L, Davidson LA, Gaffney C, Gateley CA.**

Pregnancy and breast cancer. *BMJ* 2005;330:1375-8.

**[34] Barthelmes L, Gateley CA.**

Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004; 13(6):446—51.

**[35] Bazouk S.**

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

**[36] Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK.**

The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women  $\leq 35$  years. *Cancer* 2009, 15; 115(6): 1174-84.

**[37] Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, et al.**

En-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:734-44.

**[38] Belot A, Grosclaude P, Bossart N, et al.**

Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008; 56:159-75.

**[39] Beinis LT, Schedin P.**

Reproductive state of rat mammary gland stroma modulates human breast cancer cell

migration and invasion. *Cancer Res* 2000; 60(13):3414-8.

**[40] Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G.**

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

**[41] Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, et al.**

Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study.

*Am J Perinatol* 2002; 19:311-6.

**[42] Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al.**

Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855-861

**[43] Bertucci F, Viens P, Birnbaum D.**

DNA microarrays for gene expression profiling of breast cancer: principles and prognostic applications.

*Pathol Biol (Paris)* 2006; 54(1):49-54.

**[44] Berveiller P, Mir O, Sauvanet E, et al.**

Ectopic pregnancy in a breast cancer patient receiving trastuzumab. *Reprod Toxicol* 2008; 25:286-288.

**[45] Berveiller P, Veyrie N, Rouzier R, Carbonne B, Mir O.**

Anti-Cancer Agents for Breast Cancer Treatment During Pregnancy. *J Surg Oncol.* 2011 Oct; 104(5):560.

**[46] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL.**

Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of récurrence.

*Cancer* 2004; 100(3):465-9.

**[47] Bock K, Hadji P, Ramaswamy A, Schmidt S, Duda VF.**

Rationale for a diagnostic chain in gestational breast tumor diagnosis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273:337<sup>^</sup>15.

**[48] Boisserie-Lacroix. M, Dos Santos. E, Belléannée.G et al.**

La femme enceinte; Difficultés diagnostiques. *J. Le Sein*, 2004, t. 14, n° 2, pp. 145-152.

**[49] Bonneterre J, Roche H, Kerbrat P, et al.**

Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:2686-93.

**[50] Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM et al.**

Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: A case-control study. *Société Française de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int. J. Cancer* 1997; 72: 720-7.

**[51] Botelho F, Clark DA.**

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

**[52] Bottles K, Taylor R.**

Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration cytology. *Obstet Gynecol* 66 (1985), pp. 77-78.

**[53] Bourdet-Tréfoux A, Genin AS, Mir O, Selleret L, Uzan S, Rouzier R.**

Cancer du sein associé à la grossesse. *Gynécologie* (2010), 872-A-10.

**[54] Bourgeot P., Robert Y.**

First trimester ultrasonography *Radiologie* 1 (2004) 68-97.

**[55] Breast cancer and breastfeeding**

Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease.

Lancet 2002; 360(9328): 187-95.

**[56] Brent RL.**

The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and Ultrasound. Clin Obstet Gynecol 1983; 26:484-510.

**[57] Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C.**

Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application?

J Clin Oncol 2005; 23(29):7350-60.

**[58] Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SM.**

A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.

**[59] Buré LA, Azoulay L, Benjamin A, Abenhaim HA.**

Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstétrical care provider. J Obstet Gynaecol Can. 2011; 33(4):330-7.

**[60] Byrd BJ, Bayer D, Robertson J.**

Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. Ann Surg. 1962; 155:940-947.

**[61] Campone M, Fumoleau P, Bourbouloux E, Kerbrat P, Roche H.**

Taxanes in adjuvant breast cancer setting: which standard in Europe? Crit Rev Oncol Hematol 2005; 55:167-75.

**[62] Cardonick E, Iacobucci A.**

Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5:283-91.

**[63] Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al.**

American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. J Clin Oncol 2007; 25:3991-1008.

**[64] Chackmuth EM, Harlow CL.**

Milk fistula: a complication after core breast biopsy. AJR 1993; 161: 961-962.

**[65] Clark RM, Chua T.**

Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989; 1:11-8.

**[66] Clark RM, Reid J.**

Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4:693-8.

**[67] Clark S.**

Prophylactic tamoxifen. *Lancet* 1993; 342:168.

**[68] Clevenger CV.**

Rôle of prolactin/prolactin receptor signaling in human breast cancer. *Breast Dis* 2003; 18:75-86.

**[69] Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE.**

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

**[70] Collins J, Liao S, Wile A.**

Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med.* 1995; 40:785-788.

**[71] Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP.**

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

**[72] Cordoliani YS, Foehrenbach H.**

Grossesse et exposition médicale. *Feuillets de Radiol* 2003; 43:154-9.

**[73] Croce MV, Isla-Larrain MT, Capafons A, Price MR, Segal-Eiras A.**

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

**[74] Dabrowiecki V, Vanlemmens L.**

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

**[75] Dargent D.**

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

**[76] De Santis M, Lucchese A, De Carolis S, Ferrazani S, Caruso A.**

Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel.

*Eur J Cancer Care (Engl)* 2000; 9:235-7.

**[77] Debree Eelco, Makrigiannakis A., Askoxyiakis J., Melissas J.**

Pregnancy after breast Cancer. A Comprehensive Review Journal of Surgical Oncology 2010; 101:534-542.

**[78] Deemarsky LJ, Neishtadt EL.**

Breast cancer and pregnancy. Breast 1981; 7:17-21.

**[79] Dei Malatestaa Marialuisa Framarino, Mariagrazia Piccionia et al.**

Breast Cancer in Pregnancy: Report of 12 cases

Euro J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 146 (2009) 108-112.

**[80] Dequanter D, Hertens D, Veys I, Nogaret JM.**

Breast cancer and pregnancy: Review of the literature. Gynecol Obstet Fertil 2001; 29(1):9-14.

**[81] Donna Taylor, Joanne Lazberger, Angela Ives.**

Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: How imaging can help us?

J Med Imaging Radiat Oncol. 2011; 55(1):33-42.

**[82] Dubernard G, Garbay JR, Rouzier R, Delalogue S.**

Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients. Ann Oncol 2005; 16:987; author reply 987-8.

**[83] Dubsy PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D.**

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

Clin Breast Cancer 2002; 3(1):65-72.

**[84] Duncan P, Pope W, Cohen M, Greer N.**

Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. Anesthesiology. 1986; 64:790-794.

**[85] Dunn Jr JS, Anderson CD, Brost BC.**

Breast carcinoma metastatic to the placenta. Obstet Gynecol 1999; 94:846.

**[86] Eedarapall P., Jain S.**

Breast cancer in pregnancy

Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2006; 26(1): 1-4.

**[87] Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G.**

The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004; 111:940-3.

**[88] Elefant E, Bavoux F.**

Risque embryonnaire, foetal et néonatal des anti-cancéreux pendant la grossesse. *Cancer et grossesse* 2002. Ed John Libbey: 1-19.

**[89] Elledge LM, Ciocca DR, Langone G et al.**

Estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2/neu protein in Breast cancer from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499-506.

**[90] Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, Mcguire WL.**

Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71(8):2499-506.

**[91] Elliott RL, Jiang XP, Phillips JT, Barnett BG, Head JF.**

Human leukocyte antigen G expression in breast cancer: rôle in immunosuppression. *Cancer Biother Radiopharm.* 2011 ; 26(2): 153-7.

**[92] Emmanuel Barranger, Emmanuelle Mathieu, Serge Uzan, Emile Darai.**

*Cancer du sein et grossesse.*

*Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction, V 6, N 3, 160-4, 2004.*

**[93] Engan T, Krane J, Kvinnsland S.**

Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy measurements of methylene and methyl line widths in plasma: significant variations with extent of breast cancer, duration of pregnancy and aging. *NMR Biomed* 1991; 4:142-9.

**[94] Espie M, Cottu PH.**

Traitements adjuvants des cancers du sein. Résultats de la conférence de consensus de Saint-Gall. *Gynécol Obstét Fertil* 2002; 30: 86-3.

**[95] Espie M, Cuvier C.**

Traitement du cancer du sein pendant la grossesse. *Contracept Fertil Sex* 1996; 24, 11: 805-810.

**[96] Fajdic J, Gotovac N, Hrgovic Z, Fassbender WJ.**

Diagnosis and therapy of gestational breast cancer: a review. *Adv Med Sci.* 2008; 53(2): 167-71.

**[97] Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, Adam K, Thompson RA.**

Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy.

*Clin Breast Cancer* 2005; 6:354-6.

**[98 ] Fanchin R, Gallot V, Rouas-Freiss N, Frydman R, Carosella ED.**

Implication of HLA-G in human embryo implantation. *Hum Immunol* 2007; 68:259-63.

**[99] Fenig E, Mishaeli M, Kalish V, Lishner M.**

Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:1-7.

**[100] Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C.**

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

**[101] Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al.**

Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: report and review of the literature. *Anticancer Res* 2003; 23:5225-9.

**[102] Gallenberg M and Loprinzi C.**

Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 16 (1989), pp. 369-376.

**[103] Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, Lopez G.**

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

**[104] Garratt AN, Ozcelik C, Birchmeier C.**

ErbB2 pathways in heart and neural diseases. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13:80-6.

**[105] Gauthier T, Leperlier F, Donadel L, Durand LM, Piver P, Aubard Y.**

Fertilité et grossesse après chimiothérapie et radiothérapie. *Obstétrique* 2010, 5-049-C-15.

**[106] Gemignani ML, Petreck JA.**

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

**[107] Gendler SJ, Cohen EP, Craston A, Duhig T, Johnstone G, Barnes D.**

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

**[108] Genin AS, Bourdet-Tréfoux A, Mir O, Selleret L, Uzan S, Rouzier R.**

Cancer du sein associé à la grossesse. *Gynécologie* (2010), 872-A-10.

**[109] Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al.**

Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(1): 78-83.

**[110] Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G.**

Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1348-51.

**[111] Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al.**

Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options.

*Eur J Surg Oncol* 2005; 31:232-6.

**[112] Germann N, Goffinet F, Goldwasser F.**

Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 146-50.

**[113] Giacalone PL, Laffargue F, Benos P.**

Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer* 1999; 86: 2266-2272.

**[114] Giacalone PL, Laffargue F.**

Cancer du sein en cours de grossesse, les difficultés de la prise en charge. *J. Le Sein*, 2004, t. 14, n° 2, pp. 153-157.

**[115] Giacalone PL, Bonnier P, Laffargue F, Dilhuydy MH, Piana L.**

Cancer du sein pendant la grossesse. Etude multicentrique à propos de 178 cas. In: XVII<sup>ème</sup> Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Dijon 1994.

**[116] Gorins A.**

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

**[117] Greenberg ER, Vessey MP, McPherson K, Doll R, Yeates D.**

Body size and survival in premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1985; 51(5): 691-7.

**[118] Greer BE, Goff BA, Koh W.**

Cancer in the pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. *Principles and practice of gynecologic oncology*. New York: Lippincott Raven; 1997.

**[119] Grubbs CJ, Peckham JC, Cato KD.**

Mammary carcinogenesis in rats in relation to age at time of N-nitroso-N methylurea administration.

*J Natl Cancer Inst* 1983; 70(1):209-12.

**[120] Guidroz JA, Scott-Conner CE, Weigel RJ.**

Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol*. 2011; 103(4):337-40.

**[121] Gwyn K, Theriault R.**

Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Huntingt)*. 2001; 15:39-46.

**[122] Gynaecologists RCOOA.**

Breast cancer and pregnancy. Guideline no 122004.

**[123] Haagensen CD.**

Cancer of the breast in pregnancy and during lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98:141-9.

**[124] Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al.**

Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107:1219-26.

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

Présentation, Management and Outcome of 32 Patients with Pregnancy-Associated

Breast Cancer: A Matched Controlled Study

*The Breast Journal*, Volume 15 Number 5, 2009 461-467.

**[126] Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK.**

Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004; 4:82.

**[127] Hanna L. Kelly, Frances A. Collichio and E. Claire Dees.**

Concomitant Pregnancy and Breast Cancer: Options for Systemic Therapy *Breast Disease* 23 (2005, 2006) 95-101.

**[128] Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W.**

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

**[129] Iilewa M, Levesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM.**

Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(2): 164-80 (quiz 181-4).

**[130] HeryM.**

Facteurs pronostiques des cancers du sein sans envahissement ganglionnairepNO. Histoire naturelle des cancers du sein N-. Évolution des facteurs pronostiques en fonction du temps. *Oncologie* 2000 ; 2 : 255-60.

**[131] Holleb AI, Farrow JH.**

Breast cancer and pregnancy: a report of 283patients. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1964; 20:1480-2.

**[132] Howard BA, Gusterson BA.**

Human breast development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5:119-37.

[133] **Hsieh C, Wu J, Trichopoulos D, Adami HO, Ekblom A.**

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

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

[135] **Illidge TM, Hussey M, Godden CW.**

Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate.

*Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:257-8.

[ 136] **Ing R, Petrakis NL, Ho JH.**

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

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

Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1143-9.

[138] **Ismail PM, Amato P, Soyak SM, DeMayo FJ, Conneely OM, O'Malley BW.**

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

[139] **Janni W, Hepp P, Nestle-Kraemling C, Salmen J, Rack B, Genss E.**

Treatment of pregnancy-associated breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10(14):2259-67.

[140] **Jennifer K Litton, Richard L Theriault, Ana M Gonzalez-Angulo.**

Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009 May; 5(3): 243-249.

[141] **Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C.**

Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(14): 1094-8.

[142] **Jocelyne Chopier A, Roman Rouzier B.**

Breast cancer diagnosed during pregnancy: Particularities Imagerie de la Femme (2009) 19, 240—246.

[143] **Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H.**

Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers.

*Lancet* 1998;352:1359-60.

**[144] Juan de la Haba-Rodriguez, Milagros Calderay.**

Impact of breast cancer treatment on fertility. *Breast Cancer Res Treat* (2010) 123:59-63.

**[145] Junda C. Woo, Taechin Yu, Thelma C. Hurd.**

Breast Cancer in Pregnancy: a Literature Review. *Arch Surg.* 2003; 138:91-98.

**[146] Kahlert S, Bauerfeind I, Strauss A, Untch M.**

Breast cancer treatment during pregnancy-experiences in the department of **OB/GYN** Grosshadern-Munich and review of international data. *Zentralbl Gynakol* 2004; 126(3): 159-66.

**[147] Kal HB, Struikmans H.**

Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328-33.

**[148] Kanal E, Gillen J, Evans JA, Savitz DA, Sherlock FG.**

Survey of reproductive health among female MR workers. *Radiology* 1993; 187:395-9.

**[149] Keleher A, Wendt R, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM.**

The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid.

*Breast J* 2004; 10:492-5.

**[150] Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al.**

Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002; 194:54-64.

**[151] Kelsey JL, Gainmon MD, John EM.**

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

**[152] Kennedy KL.**

Effects of breastfeeding on women's health.

*Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47(Suppl):S1 1-20 (discussion S20-1).

**[153] Keydar I, Chou CS, Hareuveni M, Tsarfaty I, Sahar E, Selzer G, et al.**

Production and characterization of monoclonal antibodies identifying breast tumor-associated antigens.

*Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(4): 1362-6.

**[154] Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL et al.**

Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008; 14:250-4.

**[155] King RM, Welch JS, Martin JK, Coulam CB.**

Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985; 160(3):228-32.

**[156] Kinzler KW, Vogelstein B.**

Landscaping the cancer terrain. *Science* 1998; 280(5366): 1036-7.

**[157] Kojouharova T, Arnould N, Favreau J-J, Gharbi M, Gairard B, Mathelin C.**

Grossesse après cancer infiltrant du sein : expérience du CHRU de Strasbourg et revue de littérature  
*Gynecologie Obstetrique Fertilité* 36 (2008) 757-766.

**[158] Kroman N, Mouridsen HT.**

Prognostic influence of pregnancy before, around, and after diagnosis of breast cancer. *Breast* 2003; 12(6):516-21.

**[159] Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, Mouridsen HT, Westergaard T.**

Age at first childbirth and the prognosis of primary breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 78(11): 1529-33.

**[160] Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL.**

Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131:108-10.

**[161] Larnbe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekbom A, Pavia M, Adami HO.**

Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331(1):5-9.

**[162] Lambe M, Hsieh C, Tsaih S, Ekbom A, Adami HO, Trichopoulos D.**

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

**[163] Lambrichs PL.**

Psychisme et cancer. *A. Lehmann*; 2005. P.160-74.

**[164] Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume MN et al.**

Prognostic rôle of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years: a GET (N) A Working Group analysis. *Cancer* 2009; 115:5155-65.

**[165] Laurent L, Annick R, Mickaël S, Gil T, Jean-François C.**

Comment je fais une biopsie échoguidée du sein.

*Imagerie de la Femme* Vol 15, N° 4 - décembre 2005 pp. 206-218

**[166] Ledee-Bataille N, Olivennes F, Kadoch J, Dubanchet S, et al.**

Déetectable levels of interleukin-18 in uterine luminal sécrétions at oocyte retrieval predict failure of the embryo transfer. *Hum Reprod* 2004; 19:1968-73.

**[167] Lefebvre S, Antoine M, Uzan S, McMaster M, Dausset J, Carosella ED, et al.**

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

**[168] Lehner R, Strohmer H, Jirecek S, Goharkhay N, Tringler B, Barrada M.**

Placental insufficiency and maternai death caused by advanced stage of breast cancer in third trimester.

*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99:272-3.

**[169] Léon DA, Carpenter LM, Broeders MJ, Gunnarskog J, Murphy MF.**

Breast cancer in Swedish women before âge 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy.

*Cancer Causes Control* 1995; 6(4):283-91.

**[170] Lesieur B, Vercambre M, Dubernard G, Khosrotehrani K, Uzan S, RouzierR.**

Risk of breast cancer related to pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008; 37(1):77-81.

**[171] Levêque J, Giono A, Poulain P, Broux P.L, Loget P et al.**

Cancer du sein associé à la grossesse. *J Gynécol Obstet Reprod* 21 (1992), pp. 616-624.

**[172] Leveque J, Giono A, Poulain P, et al.**

Breast cancer associated with pregnancy. Nine case reports. Review of the literature and current update. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992; 21:616-24.

**[173] Levine D, Barnes PD, Edelman RR.**

Obstetric MR Imaging. *Radiology* 1999; 211:609-17.

**[174] Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA.**

Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191:245—8.

**[175] Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM.**

Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health* 2009; 5:243—9.

**[176] Litton JK, Theriault RL.**

Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist.* 2010; 15(12): 1238-47.

**[177] Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B.**

carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106(2):237-46.

**[178] Lunghi L, Ferretti M, Medici S, Biondi C, Vesce F.**

Control of human trophoblast function. *Rep Biol Endocrinol* 2007; 5:6.

**[179] Lydon-Rochelle M, Holt YL, Martin DP, Easterling TR.**

Association between method of delivery and maternal rehospitalization. *JAMA* 2000; 283:2411-6.

**[180] Lyman GH, Giuliano AE, Soinerfield MR, et al.**

American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-20.

**[181] Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF.**

Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2009 Jun; 14(2):87-98.

**[182] MacMahon B, Cole P, Lin TM, et al.**

Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* (1970) 43:209-221.

**[183] Magin RL, Lee JK, Klintsova A, Carnes KI, Dunn F.**

Biological effects of long-duration, high-field (4T) MRI on growth and development in the mouse.

*J Magn Reson Imaging* 2000; 12:140-9.

**[184] Marsden J.**

The menopause, hormone replacement therapy and breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 83 (2003) 123-132.

**[185] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al.**

Adjuvant docetaxel for nodepositive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2302-13.

**[186] Mathelin C, Annane K, Treisser A, et al.**

Pregnancy and postpartum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res* 2008; 28:2447-52.

**[187] Mathelin C, Brettes JP, Dieinusch P.**

Prématuré ovarian failure after chemotherapy for breast cancer. *Bull Cancer* 2008; 95:403-12.

**[188] Mathelin C, Youssef C, Brettes JP, Rio MC.**

Paradoxical interactions between pregnancy and breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 May; 35(5):449-56.

**[189] Mathieu E et Coll.**

Cancer du sein et grossesse : revue de la littérature. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 2002; 31, 3: 233-242.

**[190] Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N.**

Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:386—91.

**[ 191] Mazze R, Kallen B.**

Reproductive outcome after anesthesia and opération during pregnancy: a registry study of 5405 cases.

*Am J Obstet Gynecol*. 1989; 161: 1178-1185.

**[192]McDaniel SM, Rumer KK, Biroc SL, Metz RP, Singh M, Porter W.**

Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis.

*Am J Pathol* 2006; 168(2):608-20.

**[193]McNeilly AS, Tay CC, Glasier A.**

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

**[194] Meden H, Marx D, Rath W, Tsikuras P, Kuhn W, Schauer A.**

Breast carcinoma in pregnancy. Clinical, histological and immunohistochemical findings.

*Zentralbl Chir* 1992; 117:216-19.

**[195] Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, Ulich TR, Del Castillo J, Andresen J.**

Granulocyte colony-stimulating factor crosses the placenta and stimulates fetal rat granulopoiesis.

*Blood* 1993; 81:916-22.

**[ 196]Meeske K, Press M, Patel A, Bernstein L.**

Impact of reproductive factors and lactation on breast carcinoma in situ risk. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 102-9.

**[197] Merkel DE.**

Pregnancy and breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1996; 12(5):370-5.

**[198] Middleton L, Amin M, Gwyn K, et al.**

Breast carcinoma in pregnant women. *Cancer* 2003; 98: 1055-60.

**[199] Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A.**

Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98:1055-60.

**[200] Mielke S, Meden H, Kuhn W.**

Expression of the c-erbB-2-encoded oncoprotein p185 (HER-2/neu) in pregnancy as model for oncogene-induced carcinogenesis. *Med Hypotheses* 1998; 50:359-62.

**[201] MignotL.**

Grossesse et cancer du sein. Espié M et Gorins A. *Le sein*. Eska Ed, Paris, 1995: 528-33.

**[202] MignotL.**

Cancer du sein et grossesse: le point de vue du sénologue. *Bull Cancer* 2002; 89:772-8.

**[203] Minsker DH, Manson JM, Peter CP.**

Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 121:217-23.

**[204] Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al.**

Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21:425-6.

**[205] Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, et al.**

Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008; 19:607-13.

**[206] Mir O, Berveiller P, Rouzier R, Goffinet F, Goldwasser F, Treluyer JM.**

Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? *Ann Oncol* 2008; 19:1814-5.

**[207] Miriani S, Lenhard A, Ingo Bauerfeind A, Michael Untch B.**

Breast cancer and pregnancy: Challenges of chemotherapy Critical Reviews in Oncology/Hematology 67 (2008) 196-203.

**[208] Mitre BK, Kanbour AI, Mauser N.**

Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. Acta Cytol 1997;41:1121-30.

**[209] Molckovsky A, Madarnas Y.**

Breast cancer in pregnancy: a literature review. Breast Cancer Res Treat. 2008 Apr; 108(3):333-8.

**[210] Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH, Levine EA.**

Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience.

Ann Surg Oncol 2007; 14:218-21.

**[211] Moore HC, Foster RS.**

Breast cancer and pregnancy.

Semin Oncol 2000; 27:646-53.

**[212] Mounzil C, Nejjar H, Guelzim K, Chraibi C, Dehayni M, El fehri S, Alaoui M-T.**

Cancers du sein et grossesse à propos de 12 cas.

Médecine du Maghreb 2001 n°88.

**[213] Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, Mendola P, Kostyniak P.**

Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7(3):181-8.

**[214] Musielak-Zanetti C, Flipo R-M, Cotton A.**

Quelle imagerie au cours de la grossesse?

Revue du Rhumatisme 72 (2005) 750-754

**[215] Nabholz J, Pienkowski T, Mackey J.**

Phase III trial comparing TACwith FAC in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: intérim analysis of theBCIRGOO1 study. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:36a.

**[216] Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, Dousias V et al.**

Breast cancer during pregnancy: a mini-review.

Eur J Surg Oncol 2008; 34(8):837-43.

**[217] Nechuta Sarah, Nigel Paneth, Ellen M. Velie.**

Pregnancy characteristics and maternai breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature.

Cancer Causes Control (2010) 21:967-989.?

**[218] Negro A, Brar BK, Lee KF.**

Essential rôles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Honn Res* 2004; 59:1-12.

**[219] Nettelon J.**

Breast Cancer during Pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87 (3).

**[220] Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, Shaeffer J, El-Mahdi A.**

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

**[221] Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER.**

Pregnancy termination in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1996; 275(4):283-7.

**[222] Ni Mhuireachtaigh R, O'Goi man DA.**

Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18(1):60—6.

**[223] Nicklas AH, Baker ME.**

Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27:623-32.

**[224] Novak Z, Thurmond AS, Ross PL, Jones MK, Thornburg KL, Katzberg RW.**

Gadolinium DTPA transplacental transfer and distribution in rabbits. *Invest.*

*Radiol* 1993; 28(9):828-830.

**[225] Novotny D, Maygarden S, Shermer R, Frabie W.**

Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy.

*Acta Cytol.* 1991;35:676-686.

**[226] Nugent P, O'Connell TX.**

Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120: 1221-1224.

**[227] Oto A, Ernst R, Jesse MK, Chaljub G, Saade G.**

Magnetic Resonance Imaging of the Chest, Abdomen, and Pelvis in the Evaluation of Pregnant Patients with Neoplasms.

*American journal of perinatology*/vol24, number 4-2007.