



CANCER DU SEIN ET GROSSESSE

A PROPOS DE 9 CAS

(EXPERIENCE DU SERVICE DE GYNCOLOGIE OBSTETRIQUE II CHU

HASSAN II – FES) : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 76 MOIS

MÉMOIRE PRÉSENTÉ PAR :

Docteur IDRISSI HICHAM

Né le 10/05/1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Sous la direction de : Pr MOULAY ABDELILAH MELHOUF

Session Juin 2025

Pr. MELHOUF MOULAY ABDELILAH
Chef de Service Gynéco-Obstétrique 2
INPE : 141059220
Hôpital Mère-Enfant
HASSAN II FES

Remerciements

A NOTRE CHER MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOULAY A. MELHOUF
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique CHU
Hassan II –Fès

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet
de travail*

*Nous vous remercions vivement pour la rigueur que vous nous avez
transmise, pour nous forger en qualité de chirurgien que nous deviendrons.
Vous êtes pour nous un modèle à suivre. La bienvenue et la simplicité par
laquelle vous nous avez accueilli dans votre service ne nous laisse pas
indifférent envers vous.*

*Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de
profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles
Incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration
et le respect Puissent des générations et des générations avoir la chance de
profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.*

*Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre
haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers
pas de ma carrière*

A NOTRE CHÈRE MAÎTRE
Madame le Professeur H CHAARA
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique CHU
Hassan II –Fès

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grande estime et profond respect.

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction et avons trouvé auprès de vous le guide et la conseillère qui nous a reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.

Madame le Professeur FZ. FDILI ALAOUI
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique CHU
Hassan II– Fès

Vos hautes vertus morales qui n'ont d'égales que votre compétencevotre
érudité et votre dévouement professionnel nous ont toujours rempli
d'admiration et de vénération pour votre personnalité .Ainsi
Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et
notre haute considération.

Madame le Professeur S JAYI
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique CHU
Hassan II– Fès

*Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et
l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction pour vous
témoigner ma profonde reconnaissance pour tout ce que vous m'avez appris,
Pour le précieux temps que vous nous consacrer quotidiennement. J'ai
toujours admiré votre rigueur scientifique, votre dynamisme et votre
disponibilité. Je garderai toujours en mémoire votre gentillesse et votre
modestie*

*A NOTRE CHER MAÎTRE MONSIEUR LE PROFESSEUR A.
BANANI Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie
Obstétrique CHU Hassan II– Fès*

*Nous admirons votre compétence et votre extrême amabilité.
Vos conseils et votre dynamisme nous ont servi de beaucoup pour pouvoir
toujours aller de l'avant.
Permettez-nous de vous exprimer notre gratitude et nos remerciements les
plus sincères.*

*A TOUS LES RESIDENTS ET PERSONNEL DU SERVICE DE
GYNECOLOGIE- OBSTETRIQUE II
-CHU Hassan II de Fès*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'aide apportée tout au long de ce
travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus
distingués.*

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS	8
INTRODUCTION	10
RAPPEL	13
I. Modifications physiologiques du sein au cours de la grossesse :	14
II. Passage des médicaments en transplacentaire :	17
III. Exposition aux rayonnements ionisants au cours de la grossesse et moyens de prévention	20
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	23
I. Type d'étude :	24
II. Objectifs :	24
III. Critères d'inclusion et d'exclusion :	24
IV. Recueil des données :	24
V. Gestion et analyses de données :	25
VI. Analyse descriptive :	25
VII. Aspect éthique :	25
RÉSULTATS	26
I. Epidémiologie :	27
1. Fréquence par rapport au nombre total de cas de cancer du sein: ...	27
2. Fréquence par rapport au nombre total de grossesse :	27
II. Étude clinique :	28
1. Âge des patientes :	28
2. Facteurs de risque personnels :	28
A. Âge à la ménarche :	28
B. Parité :	28
C. Allaitement :	29
D. Contraception :	29
E. Antécédents personnels de pathologies mammaires :	29
F. Antécédents toxiques :	29
3. Facteurs de risque familiaux de cancer du sein :	29

4. Délai de consultation :.....	29
5. Symptomatologie révélatrice :	30
6. Terme de grossesse au moment du diagnostic :	30
7. Caractéristiques cliniques de la tumeur :	31
A. Topographie :.....	31
B. Taille tumorale :	32
C. Poussée évolutive :	32
D. Aires ganglionnaires :	33
III. Étude paraclinique :.....	34
1. Diagnostic :.....	34
A. Radiologiques :	34
B. Anatomopathologique :	36
C. Récepteurs hormonaux :	37
D. HERCEPT test :	37
E. Étude Fish :	38
F. Index de prolifération Ki67 :	38
G. La classification moléculaire :	38
2. Bilan d'extension :	39
A. TDM TAP :	39
B. Autres bilans d'extensions :	40
C. Métastase à distance :	40
IV. Classification TNM radiologique :	41
V. Prise en charge thérapeutique :	42
1. Prise en charge obstétricale :	42
A. Les interruptions thérapeutiques de la grossesse :	42
B. Suivi des patientes en consultation prénatale :	42
C. Les complications diagnostiquées lors du suivi prénatal :	45
D. Terme de la grossesse au moment de l'accouchement :	45
E. Le mode d'accouchement :	46
F. État des nouveau-nés :	47

G. Développement psychomoteur :.....	48
H. Contraception en POST-PARTUM :	48
2. Prise en charge du cancer du sein :.....	51
A. Chirurgie :.....	51
B. Chimiothérapie :.....	51
C. Radiothérapie :.....	52
D. Hormonothérapie :	52
E. Thérapie ciblée (AntiHER2):.....	53
VI. Évolution et Morbi-mortalité :	54
1. Le recul :.....	54
2. Évolution :.....	54
3. Morbi-mortalité :	54
DISCUSSION	55
I. Épidémiologie :	56
1. Incidence globale	56
2. Age moyen :.....	61
3. Délai du diagnostic :	62
4. Age de la grossesse :	63
II. Facteurs de Risque :	64
1. Les antécédents personnels de pathologies mammaires :.....	64
2. Les antécédents familiaux de cancer :.....	64
3. La contraception orale :.....	64
4. Une ménarche précoce et un âge avancé de la première conception :..	65
5. La parité :	65
6. L'allaitement :	65
III. Diagnostic :	66
1. Clinique :	66
A. Symptomatologie révélatrice :.....	66
B. Taille tumorale :	68

2. Radiologique :.....	69
A. Mammographie :	69
B. Echographie mammaire :	74
C. IRM mammaire :	77
3. Anapathologiques :	80
A. Moyens :	80
B. Type histologique :	83
C. Le Grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson :	84
D. L'immuno histochimie et la classification moléculaire :	85
IV. Bilan d'extension :	91
1. La radiographie thoracique standard :	92
2. L'échographie abdomino–pelvienne :	92
3. TDM TAP :	93
4. Le reste du bilan d'extension :	94
5. Bilan biologique :	95
V. Classification TNM :	96
1. Taille de la tumeur :	96
2. Envahissement ganglionnaire :	97
3. Métastase:	98
VI. Traitement :	99
1. Prise En Charge Du Cancer du sein :	100
A. Chirurgie :	100
B. Chimiothérapie :	106
C. Radiothérapie :	114
D. Hormonothérapie :	119
E. Thérapie ciblée (AntiHER2):	121
2. Prise en charge obstétricale :	129
VII. Prise en charge psychologique :	134
VIII. Stratégie thérapeutique :	135
IX. Pronostic et morbidimortalité:	139

1. Obstétrical et fœtal :	139
2. Maternel :	140
X. Grossesse après un cancer du sein :	143
1. Fertilité après traitement du cancer du sein :	143
2. Impact de la chimiothérapie sur la fertilité :	143
3. Moyens de conservation et de protection des réserves ovariennes.....	145
a. Administration des agonistes de GnRH :	145
b. Cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire après stimulation ovarienne :	147
c. Congélation du cortex ovarien :	148
4. Programmation de grossesse :	149
5. Risque sur la grossesse survenant après le traitement du cancer du sein :	150
XI. Allaitement :	152
XII. La contraception chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein :	154
1. Les contraceptions non hormonales :	154
2. Les contraceptions hormonales :	154
A. La pilule oestroprogestative (OP) :	154
B. La contraception progestative :	155
XIII. Influence de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein :	156
XIV. Effets de la grossesse sur le pronostic des cancers du sein :	158
1. Impact pronostique des grossesses survenues avant le cancer mammaire :	158
2. Pronostic des cancers mammaires survenant au cours de la grossesse ou du post-partum :	158
3. Impact pronostique des grossesses survenant après le cancer mammaire :	159
XV. Prévention :	160
1. Dépistage en masse :	161

2. Dépistage orienté :.....	163
3. Dépistage par prescription individuelle :.....	163
CONCLUSION	165
RÉSUMÉS	168
ANNEXES	176
REFERENCES.....	183

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC	: Adriomycine – Cyclophosphamide
ADP	: Adénopathie
AT	: Adriomycine – Toxotere
CSAG	: Cancer du sein associé à la grossesse
PABC	: Pregnancy associated breast cancer
CMT	: Chimiothérapie
FAC	: 5 Fluorouracile – Adriamycine – Cyclophosphamide
FEC	: 5 Fluorouracile – Epirubicin – Cyclophosphamide
Fig.	: Figure
FUN	: 5 Fluorouracile – Navelbine
Gy	: Grays
Her2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor–2.
ITG	: Interruption thérapeutique de grossesse
Adj	: adjuvante
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
MEC	: Matrice extracellulaire
PEV	: Poussée évolutive
QSE	: Quadrant Supéro–Externe.
QSI	: quadrant supéro–interne.
JQI	: Jonction des quadrants inférieur
QII	: Quadrant inféro–interne
QIE	: Quadrant inféro–externe
RCF	: Rythme cardiaque fœtal
RCIU	: Retard de Croissance Intra–Utérin.

RH	: Récepteurs hormonaux
RTH	: Radiothérapie
HT	: Hormonothérapie
SBR	: Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson
TNM	: Tumor–Node–Metastasis.
UTDL	: Unité terminale ducto–lobulaire.
VB	: voie basse
VH	: voie haute
PDN	: poids de naissance

INTRODUCTION

Le cancer du sein se situe au premier rang de tous les cancers et constitue la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Il présente donc un problème de santé publique majeur aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement , où son incidence ne cesse d'augmenter.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), plus de deux millions de nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués dans le monde et plus de 670000 femmes en meurent chaque année [1].

Son incidence a largement augmenté chez les femmes jeunes en âge de procréer, les exposant ainsi au risque de cancer du sein et grossesse.

L'association du cancer du sein et d'une grossesse (PABC des Anglo-saxons pour « pregnancy associated breast cancer ») est un événement rare, défini par la survenue d'un cancer du sein pendant la grossesse, l'allaitement ou durant les 5 ans suivant l'accouchement (2)(auparavant une année suivant l'accouchement en 2013) [3, 4,5].

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

On recense un cancer du sein pour 3000 à 10000 grossesses , environ 0,2 à 3,8% des cancers du sein s'associent avec une grossesse ou une période d'allaitement [6, 7, 8, 9]. Cette association représente 10% des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans et 3% chez les femmes de moins de 35 ans.

Pendant cette période, porteuse de vie et de joie à venir, le sein en pleine acquisition de maturité nécessaire à son rôle nourricier, peut devenir

brusquement une menace de mort . Il en résulte une situation intolérable pour tous, où les intérêts de la mère et de l'enfant entrent en opposition.

Cette association fortuite pose plusieurs problèmes :

- D'abord, diagnostiques où les modifications physiologiques du sein pendant la grossesse retardent la mise en évidence des signes d'appel d'un cancer du sein.
- Ensuite, thérapeutiques où la conduite doit tenir compte des contre-indications à la chimiothérapie, à la radiothérapie et des conséquences sur l'évolution de la grossesse.
- Et enfin, pronostiques où l'évolution du cancer semble être en rapport avec l'âge du diagnostic et le statut hormonal.

Les enjeux médicaux et affectifs sont donc majeurs ; il faut rapidement soigner les femmes dont le pronostic vital est en jeu sans nuire à leurs enfants.

Dans ce travail, nous tenterons d'éclaircir les liens qui unissent grossesse et cancer du sein à travers neuf cas enregistrés au sein du service de Gynécologie- Obstétrique 2 au CHU Hassan II de Fès. Nous allons essayer également d'établir une conduite à tenir vis-à-vis de la grossesse et vis-à-vis du diagnostic et de la thérapeutique du cancer du sein ; basée sur les études les plus récentes, et surtout d'apprécier à la fois le pronostic maternel et fœtal.

RAPPEL

I. Modifications physiologiques du sein au cours de la grossesse :

Au début de la grossesse, il existe une prolifération intense des vaisseaux sanguins et lymphatiques qui s'organisent autour des alvéoles.

Parallèlement, se développent :

- Les cellules épithéliales ou lactocytes constituant les alvéoles.
- Les fibres musculaires qui se disposent autour des acini, des capillaires et des canaux galactophores.

Pendant la grossesse, la glande mammaire subit une véritable induction de différenciation tissulaire sous l'influence des taux élevés d'œstrogènes, progestérones, prolactine et hormones placentaires lui conférant ainsi une fonction sécrétoire importante [12].

En effet, deux mécanismes expliquent la modification des seins pendant la gestation :

L'hyperplasie de l'épithélium glandulaire qui va remplacer peu à peu le tissu adipeux ; et la survenue des phénomènes congestifs, ressentis sous forme de tension mammaire pendant les deux premiers mois , secondaire à l'hyperplasie épithéliale et à un phénomène vasomoteur.

Tout au long de la grossesse :

- La croissance du tissu épithélial se poursuit régulièrement ;
- L'augmentation moyenne du volume du sein pendant la grossesse est de 200 ml.

La mammogénèse correspond au développement du parenchyme glandulaire, soit la multiplication cellulaire et la mise en place de l'organisation lobulo-acineuse. (13)

Au début de la grossesse, il se produit une activité mitotique importante au niveau des tubules distaux et des bourgeons d'attente.

Il se produit :

- L'accroissement de la taille des tubules existants ;
- L'apparition de nouveaux tubules secondaires au niveau des tubules;
- La formation d'éléments glandulaires typiques : les acini. L'ensemble d'acini groupés autour d'un canal excréteur commun, constitue un lobule.

Au cours du 2^{ème} trimestre, l'organisation lobulo-acineuse, mise en place au 1^{er} trimestre, se développe. Le tissu graisseux interlobulaire disparaît. Les lobules ne sont plus séparés que par quelques lames de tissu conjonctif. Une petite activité sécrétoire apparaît dans les cellules et les lumières glandulaires.

Au cours du 3^{ème} trimestre, l'activité mitotique disparaît et les phénomènes d'hypertrophie prédominent.

En fin de grossesse les cellules épithéliales se différencient. Les cellules acquièrent toutes les caractéristiques d'une cellule sécrétoire. Tous les éléments nécessaires à la production de lait se mettent en place mais la lactation n'est pas cliniquement initiée à ce stade, c'est la **lactogénèse infraclinique**. (14)

Les produits de sécrétion s'accumulent dans la lumière des acini qu'ils dilatent. Les cellules épithéliales s'aplatissent et les cellules myoépithéliales étirées sont alors à peine visibles.

Durant cette période, les protéines sont excrétées vers la lumière, mais les graisses restent intracellulaires. Ceci explique la richesse en protéines du colostrum.

La compréhension des modifications physiologiques du sein pendant la grossesse relève d'une grande importance afin de déterminer le terrain de survenue du cancer du sein et les effets de ces modifications sur la toxicité des produits thérapeutiques cytotoxiques. En effet, l'état gravidique perturbe les données pharmacologiques :

- Augmentation du volume plasmatique avec augmentation de l'espace de dilution pour les drogues thérapeutiques hydrosolubles, augmentation de la protidémie....
- Le liquide amniotique fonctionnerait comme un troisième espace pharmacologique, retardant l'élimination et donc la toxicité de certaines drogues.
- Enfin les perturbations du métabolisme hépatique, l'augmentation de la clairance de la créatinine peuvent également modifier la clairance des drogues cytotoxiques.

II. Passage des médicaments en transplacentaire :

Il faut tout d'abord tenir compte de la période d'exposition au médicament qui correspond non seulement à la période de consommation mais aussi au temps nécessaire pour éliminer le médicament. Habituellement on considère qu'il est nécessaire d'attendre 7 demi-vies du médicament concerné pour permettre l'élimination de 99% de la dose présente dans l'organisme.

Ainsi la période d'exposition peut être grossièrement calculée en utilisant la formule suivante : **période d'exposition = période de prise + 7 demi-vie d'élimination.**

En fonction de la demi-vie du produit et de l'existence de métabolite, la période d'exposition peut s'avérer relativement longue et se poursuivre pendant la période d'organogénèse même si la prise de médicament a été stoppée dès la découverte de la grossesse. Pour certains médicaments tératogènes, cet élément a conduit à préconiser une contraception efficace pendant la période de prise mais aussi après l'arrêt du traitement; C'est le cas pour les rétinoïdes comme l'isotrétinoïne, médicament de l'acné, pour lequel une contraception est nécessaire pendant toute la durée du traitement mais aussi pendant le mois qui suit la dernière prise et l'acitrétine (Soriatane®), indiqué dans le psoriasis, qui nécessite une contraception pendant les 3 ans qui suivent son arrêt.

On distingue généralement 4 grandes périodes lors d'une exposition à un médicament chez une femme enceinte et dont le risque est variable :

- Du jour de la fécondation au 12^{ème} jour de grossesse, un médicament s'il est toxique pour l'embryon il provoque une fausse-couche spontanée, c'est la loi dite du « tout ou rien ».
- Du 13^{ème} jour jusqu'à la 10^{ème} semaine de grossesse, correspondant à la période embryonnaire ou **période d'organogenèse**, le risque tératogène est maximal. Par exemple, l'exposition à la thalidomide pendant cette période entraîne un risque élevé d'anomalie du développement des membres (amélie, phocomélie). Certains médicaments sont contre-indiqués pendant cette période car leur effet tératogène a été prouvé ; il s'agit notamment : de la thalidomide, des rétinoïdes, des anti-mitotiques, de la warfarine et autres AVK, de la tétracycline, du lithium (liste non exhaustive). Dans certains cas de pathologie maternelle sévère la grossesse peut être poursuivie en prenant le médicament tératogène grâce à un dépistage des malformations macroscopiques ; par exemple sous lithium – qui entraîne un risque de survenue de malformation cardiaque – le fœtus est surveillé par échocardiographie cardiaque.(15) Les médicaments reconnus comme ayant un risque tératogène maximum (rétinoïdes, thalidomide, anti-mitotiques) sont contre indiqués chez la femme enceinte mais aussi chez toute femme en âge de procréer n'ayant pas de méthode contraceptive fiable. Ainsi une contraception est obligatoire pour la prescription de rétinoïdes chez une femme en âge de procréer.
- Jusqu'au mois précédant l'accouchement correspondant à la **période foetale** ou période de maturation et de croissance des organes en

place, on parle de risque de foetotoxicité. Un risque de malformation persiste (exemple, il existe un risque de malformation de l'oreille interne lors de la prise d'aminosides). Les "anti-angiotensine II" donc les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA2 ou 'sartans') sont contre-indiqués pendant les deux derniers trimestres en raison du risque d'insuffisance rénale foetale – voire de mort foetale – par hypoplasie rénale. A partir de 24 semaines d'aménorrhée, la prise d'AINS est contre-indiquée en raison du risque d'hypertension pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel), d'insuffisance rénale pour le fœtus et du retard et allongement de l'accouchement.

- En fin de grossesse, la prise de médicaments expose le nouveau-né (**période périnatale**) à des effets indésirables particuliers (risque d'imprégnation puis de sevrage néonatal). Par exemple: dépression respiratoire à la naissance puis syndrome de sevrage après la prise de morphiniques, accident hypoglycémique après traitement maternel par β -bloquant, hypotonie musculaire après benzodiazépines et risque de syndrome de sevrage néonatal s'il y a eu une exposition prolongée, troubles extrapyramidaux après exposition aux neuroleptiques, hypothyroïdie après antithyroïdiens de synthèse,.....

III. Exposition aux rayonnements ionisants au cours de la grossesse et moyens de prévention : (16)

L'exposition d'un embryon ou d'un fœtus aux rayonnements ionisants n'est pas nécessairement et automatiquement suivie d'effets néfastes, mais ces deux groupes sont particulièrement radiosensibles. En raison du renouvellement rapide des cellules et des mécanismes complexes de développement de l'organisme, une exposition peut engendrer des fausses-couches, des malformations congénitales, des atteintes aux fonctions cérébrales ou l'induction de cancers. Le risque dépend de plusieurs facteurs : le type d'examen, la dose de rayonnement administrée et le stade de la grossesse.

Dans la mesure du possible, il est préférable d'éviter toute irradiation de l'enfant à naître. Si le recours à une technique d'imagerie médicale impliquant les rayonnements ionisants s'avère absolument indispensable pour une femme enceinte, des mesures doivent être prises pour **réduire le plus possible l'exposition du futur bébé.**

❖ Les premiers jours suivant la fécondation :

Au tout début de la grossesse (les deux premières semaines suivant la conception), il existe surtout un risque d'avortement spontané lorsque l'embryon est exposé à une dose supérieure à un certain seuil. A ce stade, la plupart des cellules de l'embryon sont encore pluripotentes et ne se sont pas encore différenciées en un certain type de cellules spécialisées. Une cellule endommagée peut donc être facilement compensée et le développement normal peut donc se poursuivre sans problème. Toutefois, si le nombre de

cellules endommagées ou détruites est trop élevé, l'embryon peut ne pas survivre, ce qui provoque un avortement spontané.

Cette période est généralement appelée la période du tout ou rien mais, même au cours de celle-ci, certaines expositions peuvent avoir un effet négatif sur la suite du développement de l'embryon. Concrètement, il convient de se montrer prudent dès les premiers jours suivant la fécondation de l'ovule.

❖ De la 2^e à la 8^e semaine

Après les premiers jours et pendant les deux premiers mois de la grossesse, les organes commencent à se développer. Le principal risque de l'exposition aux rayonnements à ce stade est le risque de malformations. Ces malformations peuvent causer une fausse-couche ou se manifester à la naissance. Les résultats d'expérimentations animales démontrent que ce risque n'apparaît qu'au-delà d'un certain seuil de dose. Cette dose seuil se situe au-delà des doses utilisées lors des examens diagnostiques.

❖ A partir du 3^e mois

A partir du troisième mois de la grossesse, le risque de l'exposition aux rayonnements ionisants concerne surtout le développement du cerveau. Ce risque est critique entre la 8^e et la 15^e semaine (troisième et quatrième mois). C'est à cette période que les cellules nerveuses se multiplient et prennent leur place dans le cerveau. Les fonctions du cerveau qui se mettent en place à ce stade peuvent être affectées, ce qui peut provoquer un retard intellectuel si la dose administrée est élevée.

❖ Durant toute la grossesse

Enfin, une exposition aux rayonnements ionisants à tout moment de la grossesse peut entraîner pour l'enfant une augmentation du risque de

développer un cancer aussi bien durant l'enfance que plus tard à l'âge adulte. Ce risque augmente d'autant plus que la dose administrée au futur bébé est élevée.

Si l'indication d'un scanner est jugée pour la prise en charge thérapeutique après concertation RCP, le protocole Tenon est à utiliser pour minimiser l'irradiation fœtale.

Il se base sur les paramètres suivants:

- Intensité : 35 mA; Voltage: 120 kV; Coupe: 5 mm; Pitch: 0.8
- La dosimétrie fœtale due à l'isotope dépend du terme mais pour l'ensemble des examens reste quasiment toujours inférieure à 2 mSv c'est à dire largement inférieure aux seuils stochastiques c'est à dire qu'il n'y a pas de différence dans l'incidence des malformations fœtales entre les patientes ayant eu un TEP et celle qui n'ont pas eu d'examen ionisant.
- La dosimétrie fœtale due au TDM et Rayons X dépend également du terme et varie davantage selon le poids, la taille et l'IMC et reste plus élevées que la dosimétrie isotope, ce qui a motivé notre travail et recherche de l'examen le moins irradiant en TDM et en utilisant le protocole sus-décrit, sur la série des dernières patientes faites à Tenon, l'irradiation fœtale due au RX de la TDM reste inférieure à 3.5 mSv ce qui est assez exceptionnel pour un TDM.
- La somme de l'irradiation fœtale restant donc inférieure à 5.5 mSv restant encore largement en dessous des seuils des effets stochastiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 09 cas de cancer du sein associés à une grossesse recueillis au service de gynécologie–obstétrique 2 au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant la période entre le 01 janvier 2018 et le 30 avril 2024.

II. Objectifs :

L'objectif de cette étude est d'éclaircir les liens qui unissent la grossesse et le cancer du sein. Nous allons essayer également d'établir une conduite à tenir vis-à-vis de la grossesse, du diagnostic et de la thérapeutique du cancer de sein tout en se basant sur les études les plus récentes, et surtout d'apprécier à la fois le pronostic maternel et fœtal.

III. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Notre étude porte sur une série de 09 patientes ayant présentées l'association d'un cancer du sein à leur grossesse. Nous avons inclus les patientes chez qui le cancer du sein a été découvert pendant une grossesse évolutive ou durant les 5 ans qui la suivent.

Nous avons exclu les patientes chez qui le diagnostic de cancer du sein a été posé après un avortement ou une grossesse arrêtée.

IV. Recueil des données :

Dans un premier temps les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patientes au niveau du service de Gynécologie Obstétrique 2, complétées par les données du bureau de statistiques et du service des urgences gynéco–obstétriques du CHU–HASSAN II de Fès.

Dans un deuxième temps, des entretiens téléphoniques ont été faits pour déterminer l'évolution de ces patientes et pour évaluer le bien-être des enfants issus de ces grossesses.

V. Gestion et analyses de données :

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel 2010 et analysées sur le logiciel IBM SPSS 23.0.

VI. Analyse descriptive :

Les variables quantitatives ont été décrites sous forme de moyenne, tandis que les variables qualitatives ont été décrites en termes de proportions.

VII. Aspect éthique :

Le protocole de l'étude a été soumis au comité d'éthique Hospitalo-Universitaire de Fès et a reçu son approbation.

RÉSULTATS

I. Epidémiologie :

1. Fréquence par rapport au nombre total de cas de cancer du sein:

Durant la période de notre étude s'étalant du 1er janvier 2018 au 30 avril 2024, 1370 nouveaux cas de cancers du sein ont été traités au service de gynécologie obstétrique II au CHU Hassan II de Fès dont 9 cas survenus pendant l'état gravido-puerpéral, soit un pourcentage de 0,65%.

Tableau 1. Répartition du cancer du sein par année au service de GO2

Année	Nombre de cas du cancer de sein
1 janvier 2024 au 30 avril 2024	80 cas
2023	250 cas
2022	200 cas
2021	230 cas
2020	200 cas
2019	220 cas
2018	190 cas
Total	1370 cas

2. Fréquence par rapport au nombre total de grossesse :

Sur les grossesses recensées durant la période de cette étude, 09 cas seulement sont associés au cancer du sein, soit un pourcentage de 0.017 %.

Tableau 2. Nombre d'accouchements par année au service GO2

Année	Nbre d'accouchement
2018	7834
2019	7377
2020	8700
2021	7817
2022	8603
2023	7961
Du 01 janvier 2024 au 30 avril 2024	2424
Total	50716

II. Étude clinique :

1. Âge des patientes :

L'âge moyen de nos patientes est de 34,7 ans avec des extrêmes allant de 24 à 43 ans.

2. Facteurs de risque personnels :

A. Âge à la ménarche :

L'âge à la ménarche varie de 12 à 18 ans, avec une moyenne de 14 ans.

B. Parité :

La parité moyenne était de 3 enfants par femme avec une parité maximale de 6 et une parité minimale de 0 :

- 1 patiente nullipare soit 11,2 %.
- 2 patientes primipares soit 22,2 % .
- 2 patientes paucipares soit 22,2 %.
- 4 patientes multipares soit 44,4 %.

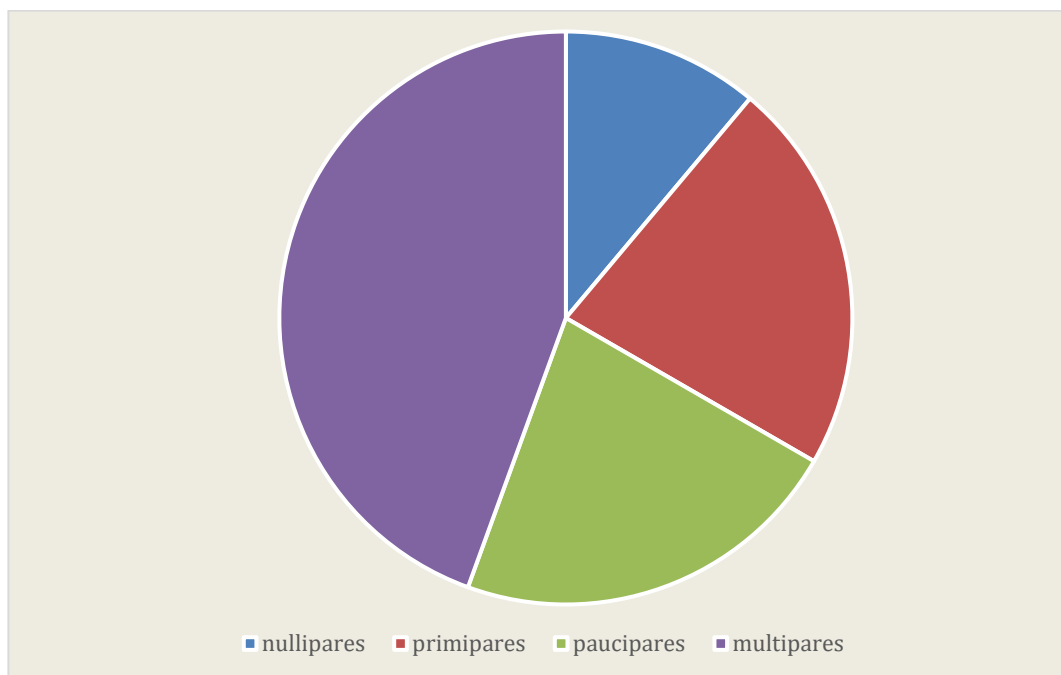


Figure 3. Répartition des patientes selon la parité

C. Allaitement :

Il a été constaté que la majorité des patientes ont allaité leurs enfants, soit un pourcentage de 71%.

D. Contraception :

Cinq de nos patientes avaient déjà pris une contraception oestroprogestative soit 55,55% :

- Une patiente pour une durée totale de 10 ans,
- Une pour une durée totale de 7 ans,
- Une pour une durée totale de 3 ans,
- Une pour une durée totale de 5 mois,
- Une pour une durée totale de 2 mois.

E. Antécédents personnels de pathologies mammaires :

Aucune patiente n'avait un antécédent du cancer du sein ou de mastopathie proliférante atypique.

F. Antécédents toxiques :

Aucune habitude toxique n'a été rapportée par les patientes de notre série.

3. Facteurs de risque familiaux de cancer du sein :

Seule une patiente avait une sœur décédée à l'âge de 30 ans à cause d'un cancer du sein.

4. Délai de consultation :

Le délai de consultation a varié de 15 jours à 8 mois, avec un délai moyen de 3,1 mois.

5. Symptomatologie révélatrice :

Aucune des patientes n'est venue par voie du dépistage.

La palpation d'un nodule du sein isolé était le 1^{er} motif induisant une consultation chez 7 de nos patientes soit cas 77,8%.

Tableau 3. Signes révélateurs du cancer du sein dans notre série

Signes révélateurs	Nbre de cas	Pourcentage
Nodule isolé	7	77,8 %
Nodule +mastodynie	1	11,1 %
Ecoulement mammaire	1	11,1 %
Total	9	100 %

6. Terme de grossesse au moment du diagnostic :

Le cancer du sein a été diagnostiqué au cours de la grossesse chez toutes les patientes. Le terme moyen au moment du diagnostic est de 16,33 SA. Aucun cas de cancer du sein durant l'allaitement ou les 5 ans suivant l'accouchement n'a été retrouvé dans notre étude par manque de données .

En effet, le diagnostic du cancer du sein a été posé :

- Au premier trimestre chez 6 patientes, soit 66,66 %,
- Au deuxième trimestre chez 2 patientes soit 22,22 %,
- Et au troisième trimestre chez une patiente soit 11,12 %.

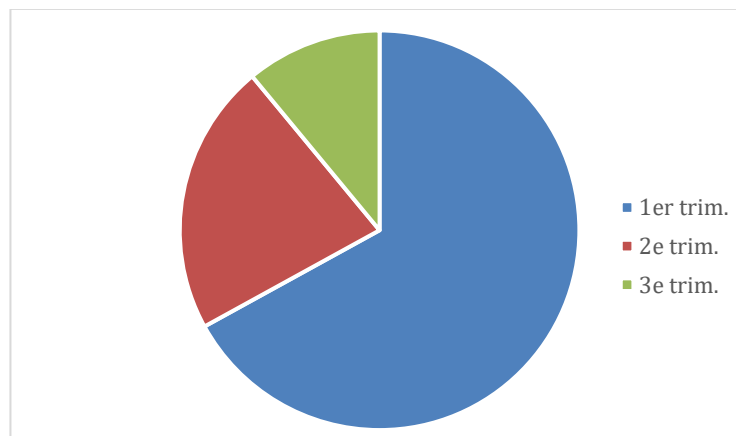


Figure 4. Terme de la grossesse au moment du diagnostic

7. Caractéristiques cliniques de la tumeur :

A. Topographie :

L'atteinte du sein droit a été retrouvée chez 5 patientes soit un pourcentage de 55,5%, tandis que l'atteinte du sein Gauche concernait 4 de nos patientes soit un pourcentage de 44,5%.

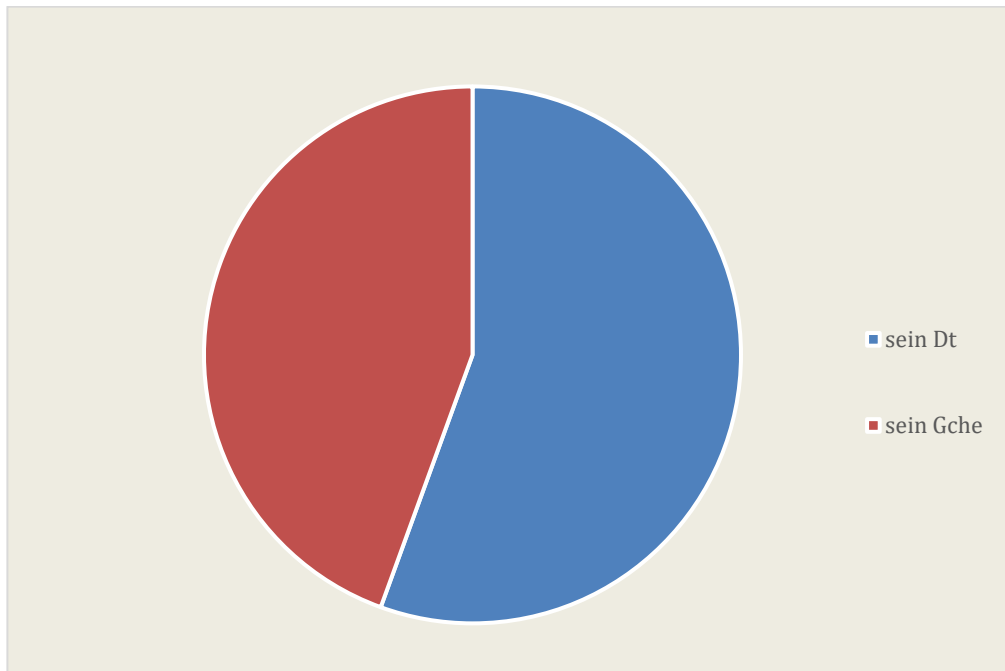


Figure 5. Répartition des tumeurs selon le sein atteint

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

- Atteinte du QSE chez 3 patientes soit 33,4 %,
- Atteinte du QIE chez 2 patientes soit 22,2 %,
- Atteinte de la JQI chez 2 patientes soit 22,2%,
- Atteinte du QSI chez 1 patiente soit 11,1%,
- Atteinte du QII chez 1 patiente soit 11,1 % .

B. Taille tumorale :

La taille de la tumeur était en moyenne de 4,72 cm avec des extrêmes de 2 et 9 cm. On retrouve donc :

- La forme T0 dans 0 cas soit 0 %,
- La forme T1 dans 1 cas soit 11,11 %,
- La forme T2 dans 3 cas soit 33,33%,
- La forme T3 dans 2 cas soit 22,23%,
- La forme T4 dans 3 cas 33,33%.

On constate donc que 55,55% des tumeurs sont diagnostiquées à un stade localement avancé (T3 ou T4).

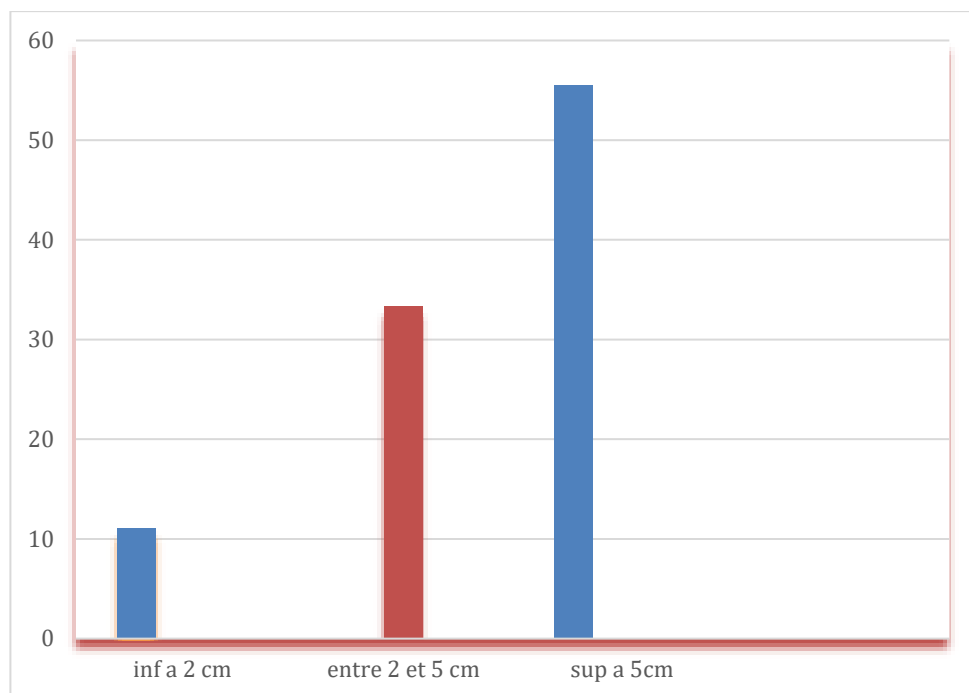


Figure 6. Répartition des tumeurs selon la taille tumorale

C. Poussée évolutive :

L'inflammation du sein a été notée chez trois patientes, soit un pourcentage de 33,33%.

D. Aires ganglionnaires :**i. Ganglion axillaire :**

Les adénopathies axillaires étaient palpables chez 6 patientes :

- Trois fois sous forme de N0 soit 33,3%,
- Six fois sous forme de N1 soit 66,6 %,
- Aucune forme de N2.

ii. Ganglion sus-claviculaire :

Les adénopathies sus-claviculaires n'étaient pas palpables chez nos patientes.

❖ Classification TNM clinique :

Tableau 4. Répartition des cancers du sein selon la classification TNM clinique

Sujet	Classification TNM clinique
1	cT1N1Mx
2	cT2N1Mx
3	cT3N0Mx
4	cT3N0Mx
5	cT2N0Mx
6	cT4bN1Mx
7	cT4bN1Mx
8	cT2N1Mx
9	cT4bN1Mx

III. Étude paraclinique :

1. Diagnostic :

Le bilan para clinique pour but diagnostique était subdivisé en deux :

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

A. Radiologiques :

i. Mammographie :

La mammographie a été réalisée chez toutes nos patientes (avec cache). Elle était suspecte en objectivant les critères de malignité suivants :

- Masse à contours stellaires chez 4 patientes
- Masse micro-lobulée chez 3 patientes
- Distorsion architecturale chez 2 patientes

ii. Échographie mammaire :

Faite chez toutes nos patientes, l'échographie mammaire était suspecte chez toutes nos patientes en montrant des critères majeurs de malignité : lésion hypoéchogène hétérogène (9 patientes), les contours étaient spiculés (4 cas), micro lobulés (3 cas), polylobés (2 cas).

iii. Imagerie par résonance magnétique :

Aucune de nos patientes n'avait bénéficié d'IRM mammaire.

iv. Classification ACR :

La classification ACR a été réalisé chez 9 patientes :

- ACR 4 chez 3 patientes soit 33,33 %,
- ACR 5 chez 5 patientes soit 55,55 %,
- ACR 6 chez 1 patiente soit 11,11 %. (il s'agit d'une patiente qui a bénéficié initialement d'une microbiopsie mammaire non échoguidée à Errachidia avant de compléter par une imagerie mammaire) .

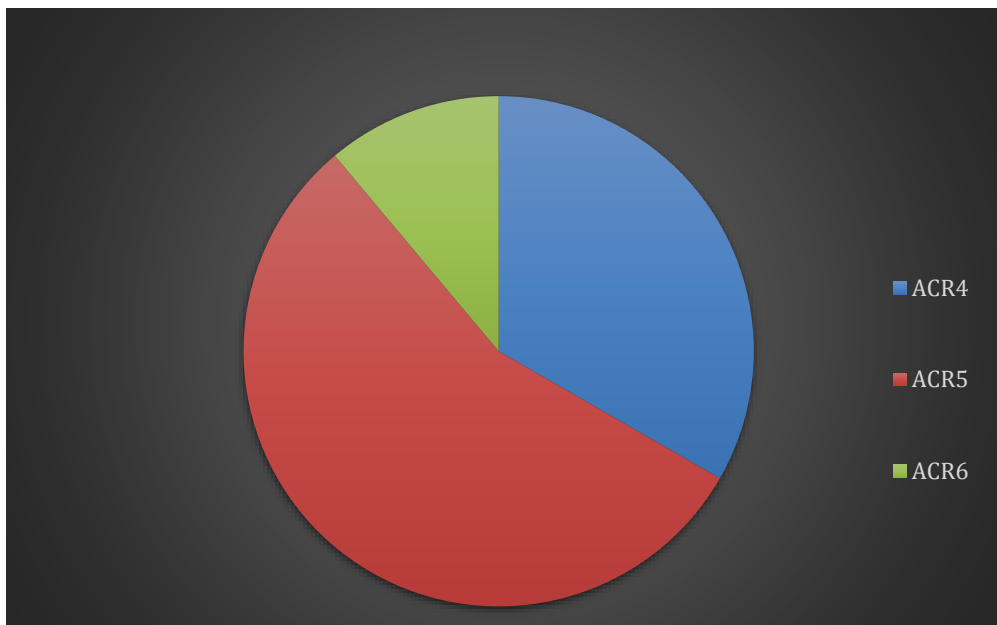


Figure 7. Répartition des tumeurs selon la classification ACR

B. Anatomopathologique :

i. Le prélèvement biopsique et le type histologique :

❖ **Le type de biopsie :**

La biopsie a été réalisée chez toutes nos patientes :

- Biopsie échoguidée au trucut chez 4 patientes soit 44,44%.
- Biopsie non échoguidée chez 5 patientes soit 55,66% :

❖ **Le type histologique :**

Le type histologique a été précisé chez toutes les patientes ayant bénéficié d'une biopsie du sein :

- Un carcinome mammaire infiltrant de type NOS chez toutes les patientes.

ii. Grading histopronostique de Scarff Bloom et Richardson(SBR) :

Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez toutes nos patientes, il était élevé avec un grade II chez 7 patientes soit 77% des cas, et grade III chez 2 patientes soit 23% des cas.

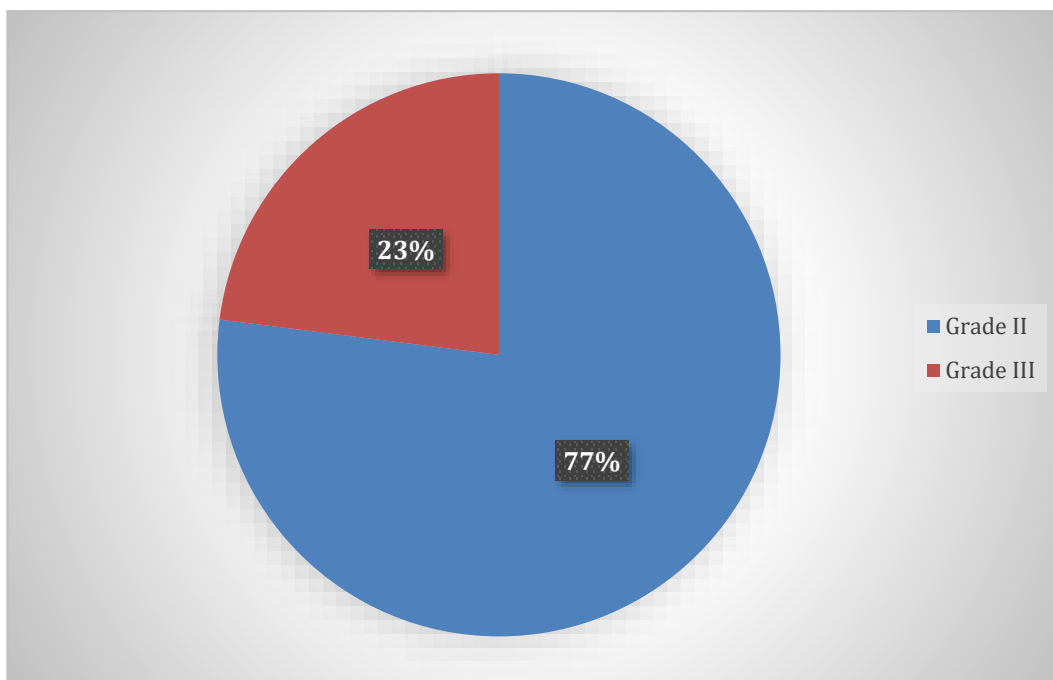


Figure 8. Répartition des tumeurs selon le grade SBR

C. Récepteurs hormonaux :

L'étude a été réalisée chez huit patientes (patiente n 9 n'a pas pu faire son IHC elle est décédée) . Ils sont positifs chez 4 patientes, soit 50% des cas, et négatifs chez 4 patientes, soit 50% des cas.

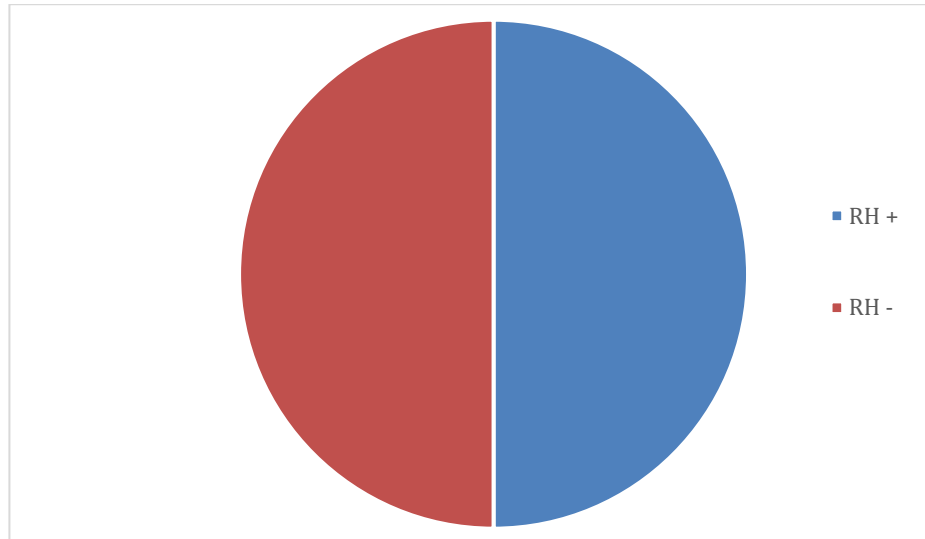


Figure 9. Répartition des tumeurs selon les récepteurs hormonaux

D. HERCEPT test :

Hercept test a été pratiquée chez huit patientes :

- Score 0 chez quatre patientes, soit 44.4%.
- Score 1 chez aucune patiente.
- Score 2 chez deux patientes, soit 22.2%.
- Score 3 chez deux patientes, soit 22.2%.

Tableau 5. Répartition des tumeurs Hercept test

Score de hercept test	Nbre de cas
Score 0	4 cas
Score 1	0 cas
Score 2	2 cas
Score 3	2 cas

E. Étude Fish :

L'étude fish a été réalisé chez les 2 patientes ayant un Hercept test score 2 et a été révélé positive chez une patiente (observation 2) .

Au total , trois de nos patientes ont présenté Her2 + .

F. Index de prolifération Ki67 :

Le Ki67 a été réalisé chez huit patientes :

- Index de prolifération élevé >30% : chez 7 patientes soit 77,8%,
- Index de prolifération bas <30% : chez 1 patientes soit 11,1%.

G. La classification moléculaire :

La classification moléculaire a été réalisé chez huit patientes :

- Luminal A chez aucune patiente soit 0%,
- Luminal B chez 5 patientes soit 55,5%,
- Her 2 positif chez 2 patientes soit 22,2%,
- Triple négatif chez une patiente soit 11,1 %.

Tableau 6. Répartition des tumeurs selon la classification moléculaire

Cas	Profil hormonal	Profil Her2
1	Luminal B	Her 2 –
2	Non luminal	Her2 +
3	Luminal B	Her 2 –
4	Triple négatif	
5	Luminal B	Her2 –
6	Non luminal	Her2 +
7	Luminal B	Her 2 +
8	Luminal B	Her 2 –
9	Non fait	

2. Bilan d'extension :

A. TDM TAP :

Le scanner thoraco–abdomino–pelvien a été réalisé chez 6 patientes :

- 4 patientes après accouchement {observation 1,2,7,8}
- Une patiente avait réalisé une TDM CTAP sans injection avec cache {observation9}
- Une patiente en déni de sa grossesse (découverte de la grossesse avant de commencer la chimiothérapie néoadjuvante) {observation 3}

Tableau 7. Comptes rendus des TDM TAP :

Cas	Résultat
1- Observation 1	-Présence de multiples lésions ostéolytiques de multiples vertèbres dorso lombaires, des 2 ailes iliaques, du sacrum évoquant des lésions secondaires + localisation hépatique.
2- Observation 2	-Lésion tissulaire unique du segment III hépatique (écho hépatique ciblée : angiome du segment II hépatique)
3- Observation 3	- Pas de localisation secondaire.
4- Observation 7	- quelques micronodules de topographie centro lobulaire siégeant au niveau du LSG, LSD, LID. Ainsi que qlq micronodules LIG à disposition centro lobulaire interstitielle millimétriques le plus volumineux 7 mm, absence d'anomalie osseuse .
5- Observation 8	- masse du sein dt avec GG axillaire homolat , nodule sous pleural LID de 6,2 mm.
6- Observation 9	-Aspect hétérogène de la glande mammaire droite avec épaissement cutané diffus en regard + ADP axillaires homolatérales dont la plus grande mesure 15 mm -Au moins 04 nodules pulmonaire d'allure secondaire -Foie truffé de nodules et de masses d'allure secondaire -Pas de lésions osseuses d'allure secondaire - pas d'anomalie à l'étage cérébral

B. Autres bilans d'extensions :

Tableau 8. Résultats des autres examens paracliniques

Examens	Nbre de cas	%	Résultat
Echographie abdominale	4 cas	44,44	Normal dans 4 cas .
Rx thorax (avec cache)	2 cas	22,22	Normal dans les 2 cas .
Scintigraphie osseuse après accouchement	5 cas	55,55	-Normal dans les 4 cas . -localisation osseuse secondaire (observation 1)

C. Métastase à distance :

Une patiente dans notre série était métastatique au moment du diagnostic (observation 9).

IV. Classification TNM radiologique :

Tableau 9. Classification TNM radiologique dans notre série

Cas	Stade clinique
1	cT1N1M1
2	cT2N1M0
3	cT3N0M0
4	cT3N0M0
5	cT2N0M0
6	cT4bN1M0
7	cT4bN1M1
8	cT2N1M1
9	cT4bN1M1

V. Prise en charge thérapeutique :

1. Prise en charge obstétricale :

A. Les interruptions thérapeutiques de la grossesse :

Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une ITG après concertation avec la RCP et le comité d'éthique.

B. Suivi des patientes en consultation prénatale :

i. Surveillance clinique :

La prise en charge d'une patiente enceinte porteuse d'un cancer du sein est pluridisciplinaire et fait intervenir les gynécologues, obstétriciens, oncologues, psychologues, radiothérapeutes .. , la conduite à tenir dépend toujours du RCP et du comité d'éthique .

Ainsi si la grossesse est maintenue, une surveillance clinique durant les consultations prénatales devra être armée à la guette de toutes complications liées au cancer ou les effets indésirables des traitements reçus notamment la chimiothérapie .

Un examen sénologique minutieux bilatéral et comparatif et des aires ganglionnaires sont nécessaires lors de chaque consultation CPN, à la recherche de toutes modifications de la lésion initiale (augmentation ou diminution de taille, inflammation ..) ou apparition de nouvelles lésions qui pourraient modifier la prise en charge .

Par ailleurs : la prise et la surveillance de la TA et Labstix , la prise de température , la recherche de signes neurosensoriels d'HTA , des effets secondaires de la chimiothérapie (nausées , vomissements , asthénie , chute de cheveux ..) , la recherche de symptômes cliniques qui peuvent orienter vers la présence de localisations secondaires , une évaluation psychique de la

patiente , tous ces éléments cités ci- dessus sont jugés nécessaires lors de chaque consultation CPN.

ii. Surveillance biologique :

Bilan standard à chaque trimestre, un bilan pré-chimiothérapie , un dépistage DG par HGPO chez les patientes à risque ainsi qu'un bilan de pré-éclampsie chez les patientes à risque.

iii. Surveillance échographique :

La grossesse d'une femme atteinte d'un cancer du sein doit être considérée comme à risque et surveillée comme telle.

L'échographie joue de nos jours un rôle important dans la surveillance de la grossesse, avec notamment la possibilité de détecter en temps opportun des situations pouvant être à l'origine de certaines complications engageant le pronostic vital de la mère et/ou de l'enfant.

- L'échographie de datation est réalisée entre la 11ème et la 13e semaine d'aménorrhée. Elle précise si la grossesse est unique ou gémellaire, confirme la vitalité du (ou des) fœtus, fixe le terme de la grossesse, dépiste des malformations importantes et mesure la clarté nucale.
- L'échographie morphologique réalisée au 2 ème trimestre , vérifie la bonne vitalité du fœtus : position, activité cardiaque, mouvements actifs.
- Elle vérifie le bon développement du fœtus, avec la prise de mesures, qui rapportées à des courbes-type montre la bonne croissance de votre bébé et la biométrie. Ces mesures sont maintenant bien définies, il s'agit de la largeur et du périmètre de

la tête, du périmètre de l'abdomen, de la longueur du fémur, de la largeur du cervelet, de la longueur des os du nez. D'autres mesures pourront être prises durant l'examen.

- Elle recherche des anomalies morphologiques au niveau des différents organes : crâne, encéphale, bouche, estomac, reins, vessie, membres et cœur.
- L'examen est complété par une étude de la localisation du placenta, de la quantité de liquide amniotique. L'examen est complété par des Doppler analysant la bonne circulation du sang au niveau du cordon ombilical et des artères utérines.
- L'échographie au 3eme trimestre permet de vérifier les critères cités précédemment et vérifier l'insertion placentaire, l'estimation du poids fœtal pour les modalités d'accouchement .
- Une échographie obstétricale avant chaque cure de chimiothérapie est recommandée pour dépister les effets secondaires de la chimiothérapie (un retard de croissance in utéro, des malformations).

C. Les complications diagnostiquées lors du suivi prénatal :

i. Complications maternelles :

Aucune patiente n'a présenté de menace d'accouchement prématuré.

Aucune autre complication maternelle n'a été décrite lors du suivi.

ii. Complications fœtales :

RCIU sévère découvert à l'écho morphologique (observation 3) un bilan de pré éclampsie avec calendrier tensionnel a été demandé à la patiente mais cette dernière a été perdue de vue et n'est revenue qu'après son accouchement spontané à domicile pour la poursuite de la chimiothérapie et la faisabilité du Patey .

Aucune autre complication fœtale n'a été décrite lors du suivi.

D. Terme de la grossesse au moment de l'accouchement :

A noter que les modalités d'accouchement ont été décidées après concertation du RCP. 7 grossesses ont été suivies dans notre formation et ont accouchés dans notre Maternité, une seule patiente a accouché à domicile :

- Trois patientes ont accouché à terme soit 33,3%
- L'accouchement prématuré a été retrouvé dans les 5 autres cas soit 55,5%
 - Prématurité induite chez 4 patientes après cure de corticothérapie.
 - Accouchement spontané à domicile avant 37SA chez une seule patiente.

E. Le mode d'accouchement :

i. L'accouchement par voie basse :

6 femmes avaient accouché par voie basse soit 75% des patientes dont 4 accouchements spontanées et 2 accouchements après déclenchement chez des patientes ayant reçu une cure de corticothérapie.

ii. L'accouchement par voie haute :

2 femmes avaient accouché par voie haute soit 25% des patientes :

- Ces patientes avaient bénéficié d'une césarienne programmée après cure de corticothérapie, toutes ces patientes étaient porteuses d'un utérus cicatriciel.

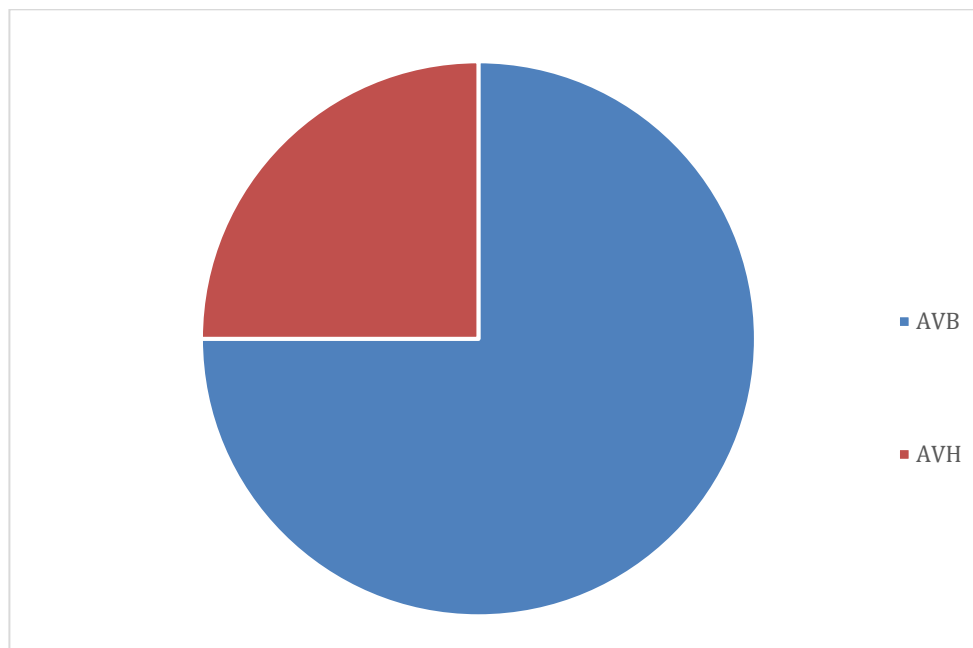


Figure 10. Répartition des patientes selon le mode d'accouchement dans notre série

F. État des nouveau-nés :

i. L'hypotrophie :

Le poids de naissance des nouveau-nés était en moyenne de 2 907,5 g et il variait entre 2000g et 4200g :

- Le poids était inférieur à 2500g dans 2 cas.
- La majorité des nouveau-nés avait un poids de naissance entre 2500 et 4200g.

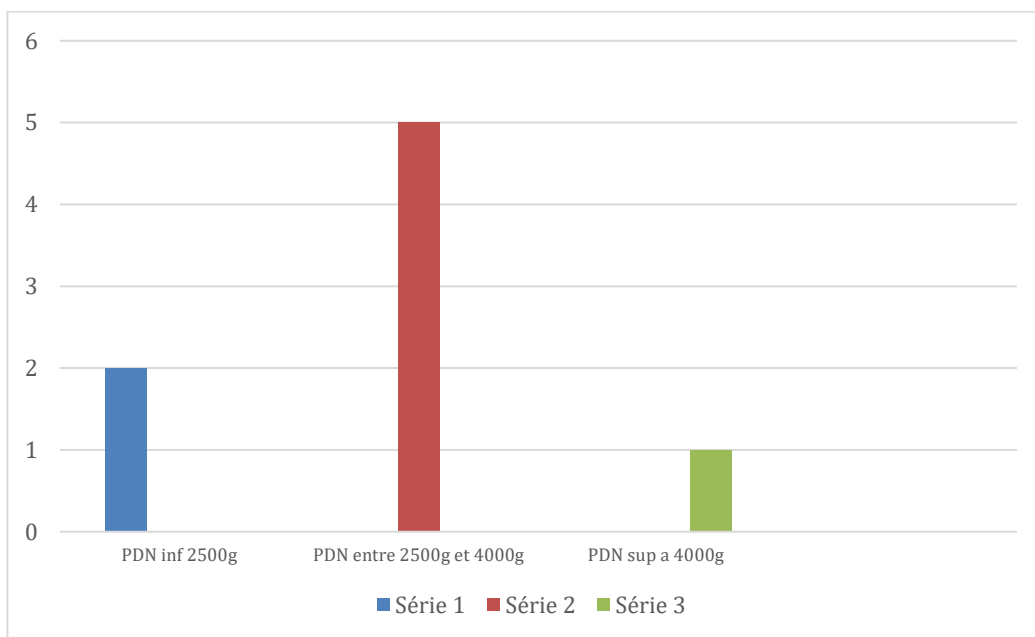


Figure 11. Répartition selon les poids des nouveau nés à la naissance vivants dans notre série

ii. Apgar à la naissance :

Le pronostic néonatal a été évalué par le score d'Apgar à 5 min de vie qui était en moyenne de 9,78/10.

Il était inférieur à 07/10 dans 0 cas et >07/10 dans 8 cas.

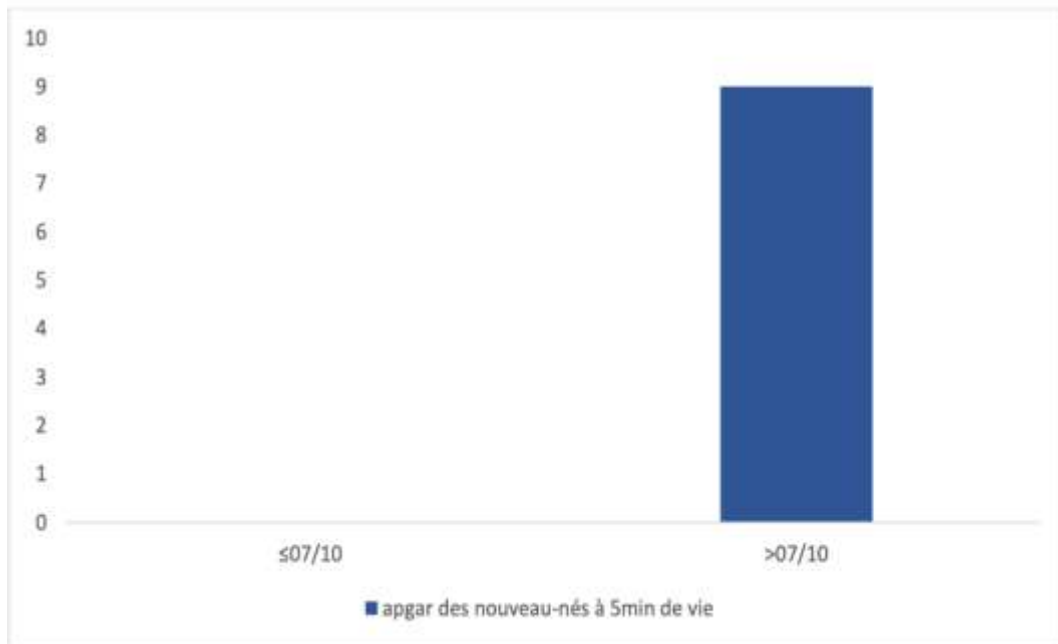


Figure 12. Score Apgar des nouveau-nés à la 5eme min de vie dans notre série

G. Développement psychomoteur :

Le développement psychomoteur des 8 nouveau-nés était normal {observation 1-2-3-4-5-6-7-8}.

H. Contraception en POST-PARTUM :

La contraception à recommander est le stérilet au cuivre qu'on pourra poser environ 6 semaines après l'accouchement. En cas de chimiothérapie neutropénisante, il est conseillé de programmer sa pose à distance de tout risque infectieux. Il est nécessaire d'aborder la question de la contraception avant le début de l'hormonothérapie et de rappeler que le Tamoxifène, en plus

d'être un produit potentiellement tératogène (anomalie du tractus génital), est un formidable inducteur de l'ovulation.

Un dispositif intra-utérin en cuivre a été prescrit chez 6 patientes soit 75%.

Alors que L'usage de préservatif a été prescrit chez 2 patientes soit 25% (patientes ont refusé la mise de DIU).

i. Récapitulatif de la Prise en charge obstétricale :

Tableau 10. Récapitulatif de la PEC obstétricale dans notre étude

Cas	AG découverte	PEC obstétricale
1	24 SA	Voie d'accouchement après RCP : AVB à 39 SA travail spontané au centre régional Errachidia. Suite de couches : normale Moyen de contraception en postpartum : préservatif, patiente a refusé le DIU en cuivre
2	22 SA	Voie d'accouchement après RCP : AVB à terme au CHU Hassan II de fès . Suite de couches : normale Moyen de contraception en postpartum :DIU en cuivre .
3	15 SA	Voie d'accouchement après RCP : AVB à 36 SA+3j à domicile Suite de couches : normale Moyen de contraception en postpartum :DIU en cuivre .
4	8 SA	Voie d'accouchement après RCP : AVB à 36 SA +4j après cure de corticothérapie et déclenchement au CHU Hassan II de fès .

		Suite de couches : normale Moyen de contraception en postpartum :DIU en cuivre .
5	10 SA	Voie d'accouchement après RCP : AVB à terme au CHU Hassan II de fès . Suite de couches : normale Moyen de contraception en postpartum :DIU en cuivre
6	13 SA	Voie d'accouchement après RCP : AVH à 36SA+4j après cure de corticothérapie au CHU Hassan II de fès . Suite de couches : normale Moyen de contraception en postpartum : préservatif , patiente a refusé le DIU en cuivre
7	30 SA	Voie d'accouchement après RCP : AVB à 36SA +1J après cure de corticothérapie et déclenchement au CHU Hassan II de fès . Suite de couches : normale Moyen de contraception en postpartum :DIU en cuivre .
8	14 SA	Voie d'accouchement après RCP: AVH après cure de corticothérapie au CHU Hassan II de fès . Suite de couches : normale Moyen de contraception en postpartum : DIU en cuivre
9	11 SA	Demander IHC , discuter ITG avec comité d'éthique et après RCP: Refus de ITG car ceci n'allait pas modifier le pronostic maternel selon le comité d'éthique . Commencer Chimiothérapie palliative après IHC (patiente décédée avant de pouvoir commencer la CMT)

2. Prise en charge du cancer du sein :

A. Chirurgie :

i. Chirurgie mammaire :

❖ Chirurgie conservatrice :

Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une chirurgie conservatrice du sein.

❖ Chirurgie radicale :

Mastectomie à but curatif a été réalisé chez 8 patientes, soit 88,8% de nos patientes qui ont pu bénéficier d'une stratégie thérapeutique.

ii. Chirurgie axillaire :

❖ Ganglion sentinelle :

Aucune de nos patientes n'a bénéficiée de la technique du ganglion sentinelle.

❖ Curage ganglionnaire axillaire :

Curage ganglionnaire axillaire associé à une mastectomie (intervention type PATEY) a été réalisé chez 8 sujets , soit 88.8 % des cas .

Cependant aucun curage axillaire seul n'a été réalisé .

iii. Complications post opératoire :

❖ Précoces :

Une de nos patientes a eu un lymphocèle post opératoire (observation 2).

❖ Tardives :

Aucune complication post opératoire tardive n'a été observé .

B. Chimiothérapie :

8 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie soit 88,8 % des cas.

iv. Chimiothérapie néoadjuvante :

4 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante soit 44,4%, elles ont bénéficié de la CMT tout en étant enceintes : 3 patientes au 2ème trimestre et une patiente 3ème trimestre de grossesse, à noter qu'aucune patiente n'a présenté des complications maternelle ou fœtale spécifiquement liées à la grossesse suite à la CMT néoadjuvante.

v. Chimiothérapie adjuvante :

4 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante soit 44,4% .

vi. Chimiothérapie palliative :

1 seule patiente chez qui une chimiothérapie palliative a été indiquée soit 11,1% mais elle est décédée avant d'entamer sa première séance .

C. Radiothérapie :

Réalisée chez 5 de nos patientes après l'accouchement , soit 55,5% des cas.

D. Hormonothérapie :

4 de nos patientes ont reçu une hormonothérapie soit 44,4 % des cas.

i. Hormonothérapie adjuvante :

4 patientes ont reçu une hormonothérapie adjuvante dont :

❖ Tamoxifène :

4 patientes ont reçu le tamoxifène .

❖ Inhibiteur de l'aromatase :

Aucune patiente n'a reçu l'inhibiteur de l'aromatase.

ii. Hormonothérapie palliative :

Aucune patiente n'avait reçu une hormonothérapie palliative.

E. Thérapie ciblée (AntiHER2):**i. Trastuzumab :**

3 patientes ont bénéficié d'un traitement par Trastuzumab en néoadjuvant soit 33,3%.

ii. Pertuzumab(Perjeta) :

Aucune patiente n'a reçu un traitement à base de Pertuzumab (perjeta).

Tableau 11. Récapitulatif de la PEC du cancer du sein dans notre étude

Cas	stade TNM	Traitement au cours de la grossesse	Traitement en postpartum/post abortum
1	cT1N1M1	Patey	CMT adj + RTH palliative puis PDV
2	cT2N1M0	Patey + CMT adjuvante : 2 cures de Fec100 (T3)	3eme cure de FEC100 puis 3 cures de Docetaxel , RTH et HT en adjuvant
3	cT3N0M0	CMT néo adjuvante 4 cures d'AC60 (T2)	Patey du sein Gche puis RTH et HT
4	cT3N0M0	CMT néo adjuvante schéma séquentiel sans DD et GCSF , 4 cures AC 60 et une cure de pacli TW (T2)	Patey du sein droit Puis RTH et HT.
5	cT2N0M0	Patey du sein Gche puis CMT adjuvante 4 cures d'AC60 et 4/12 Pacli hebdo (T2)	CMT pacli hebdo 12/12 , RTH et HT.
6	cT4bN1M0	CMT néo adjuvante 4 cures d'AC 60 + 2 Pacli sans Trastuzumab (T2)	10 Pacli + Trastuzumab(antiHER2) puis Patey
7	cT4bN1M1	1 cure de pacli hebdo néo adj (T3)	4 cures de Pacli TW et Anti HER2 , Patey puis PDV.
8	cT2N1M1	Patey du sein Dt puis CMT adj 4 cures AC60 + 3pacli (T2)	HT , anti HER2 puis 4cures AC 60 et 3 Pacli suite à l'envahissement des muscles intercostaux
9	cT4bN1M1	CMT palliative mais patiente décédée	-

VI. Évolution et Morbi-mortalité :

1. Le recul :

Le recul moyen est de 32 mois avec comme extrême 05 et 66 mois chez 9 patientes dont une décédée (observation 9) .

2. Évolution :

Trois patientes avaient présenté des métastases multiples (Observation 1,7,8)

3. Morbi-mortalité :

2 Patientes ont été perdues de vue et aucun décès n'a été déclaré au cours de la surveillance des 8 patientes .

Tableau 12. Les données de l'évolution et de la morbi-mortalité de l'ensemble des patientes de notre série

Cas	Evolution précoce	Évolution tardive	Mortalité	Recul (mois)
1	Simple	Métastases hépatiques cérébrales pulmonaires et osseuses	PDV	65
2	Lymphocèle	Non	Non	66
3	Simple	Non	Non	30
4	Simple	Non	Non	24
5	Simple	Non	Non	10
6	Simple	Non	Non	15
7	Simple	Métastases hépatiques et osseuses	PDV	24
8	Simple	Métastases pulmonaires	Non	48
9	-	Métastases hépatiques et pulmonaires	décès	5

DISCUSSION

I. Épidémiologie :

1. Incidence globale

Bien que le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez les femmes , il est ainsi le plus répandu dans le monde, passant de 1,7 million de cas incidents en 2012 à plus de 2,2 millions de cas diagnostiqués en 2020. (17).

Le cancer constitue un problème majeur de santé publique, selon l'organisation mondiale de la santé , devenant la première cause de mortalité par cancer chez les femmes. Environ 685000 femmes sont mortes du cancer du sein en 2020(17).

Au Maroc, la localisation la plus fréquente, en considérant les deux sexes, était le cancer du sein qui occupait le premier rang et qui représentait 19,2%, suivi par le cancer du poumon 12,3% et le cancer colorectal 7,8%. (18)

Le cancer du sein représentait 20% de tous les cancers enregistrés chez les deux sexes et 35,8% des cas enregistrés chez les femmes. La quasi-totalité des patients atteints était de sexe féminin avec une proportion de 99,1%. Le sexe masculin représentait moins de 1% des cas enregistrés.(19)

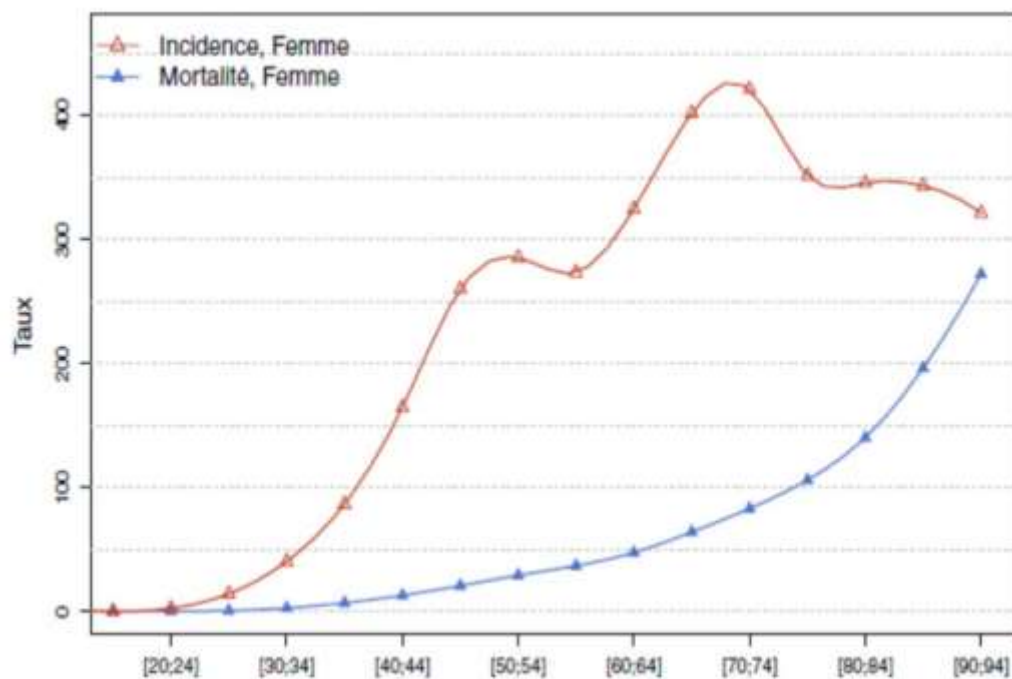


Figure 13. Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en 2018(20)

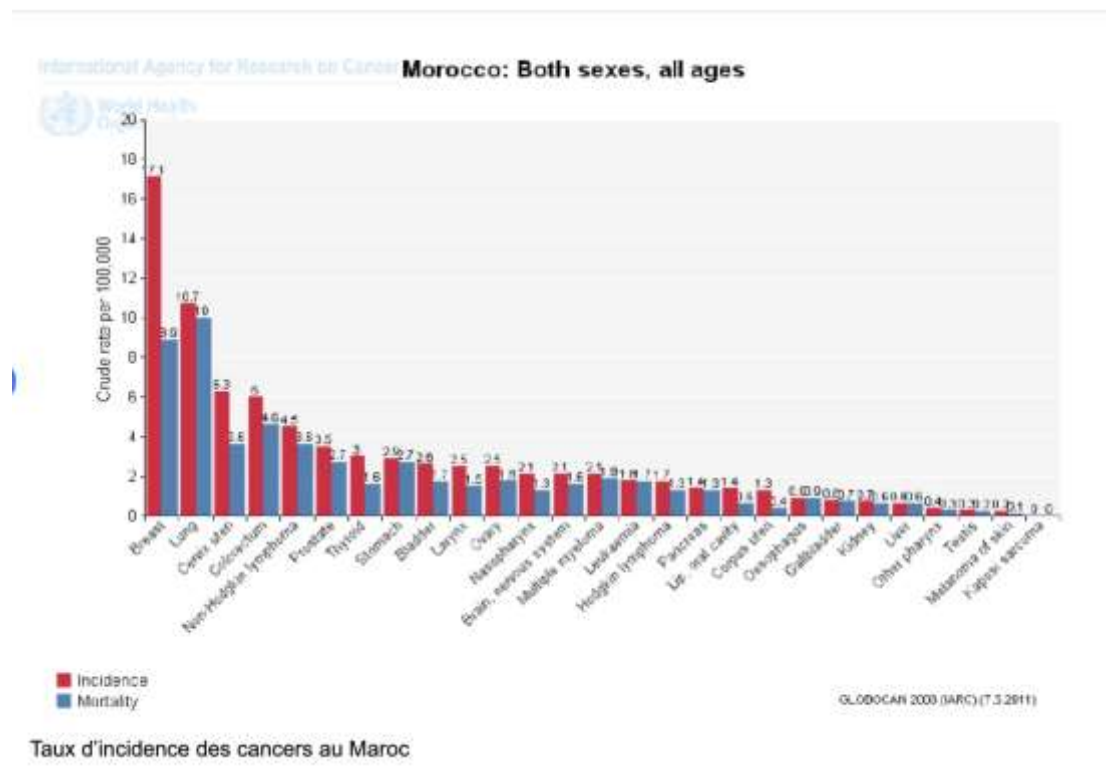


Figure 14. Taux d'incidence des cancers au Maroc(21)

Les cancers du sein associés à la grossesse (CSAG) compliquent entre 1 pour 10 000 à 1 pour 3 000 grossesses. Il s'agit de l'un des cancers le plus fréquemment associé à la grossesse : premier cancer associé à la grossesse dans l'étude américaine de Van Calsteren et al. (22) portant sur 215 patientes atteintes de cancer pendant leur grossesse avec 46 % des cancers associés à la grossesse dans cette population ; troisième cancer associé à la grossesse (10 %) après les mélanomes (27,3 %) et les cancers du col (18,2%) dans l'étude norvégienne de Sternheim et al. (23) portant sur une cohorte de 42 511 femmes âgées de 16 à 49 ans et atteintes de cancer.

Dans la cohorte suédoise d'Andersson et al. (24) portant sur 16 620 cancers du sein chez des femmes de 15 à 44 ans, on retrouve 539 CSAG, soit 3,24 % des cancers du sein dans cette tranche d'âge, mais seulement 0,8 % dans la cohorte norvégienne de Stensheim et al. (25) portant sur 13 211 cancers du sein. Cependant, dans cette dernière il s'agit de femmes plus âgées (jusqu'à 49 ans), ce qui peut expliquer les différences de valeurs, la part de CSAG dépendant énormément de l'âge de la population étudiée. Si l'âge médian des CSAG semble se situer autour de 34 ans, il concerne environ 15 % des cancers du sein chez les femmes jeunes de moins de 35 ans (25) (26) (27) et son incidence n'est pas du tout superposable à celle des cancers du sein en population générale (24): augmentation initiale avec l'âge pour atteindre un pic entre 30 et 39 ans puis diminution, les CSAG étant rares chez les patientes de plus de 40 ans (Fig. 18).

Dans notre série, la fréquence est de 0,65 % des cancers de sein, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

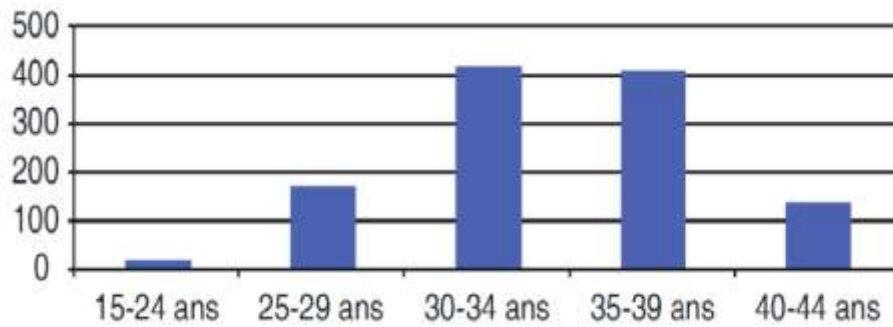


Figure 15. Incidence des cancers du sein associés à la grossesse en fonction de l'âge (d'après Andersson et al.). (24)

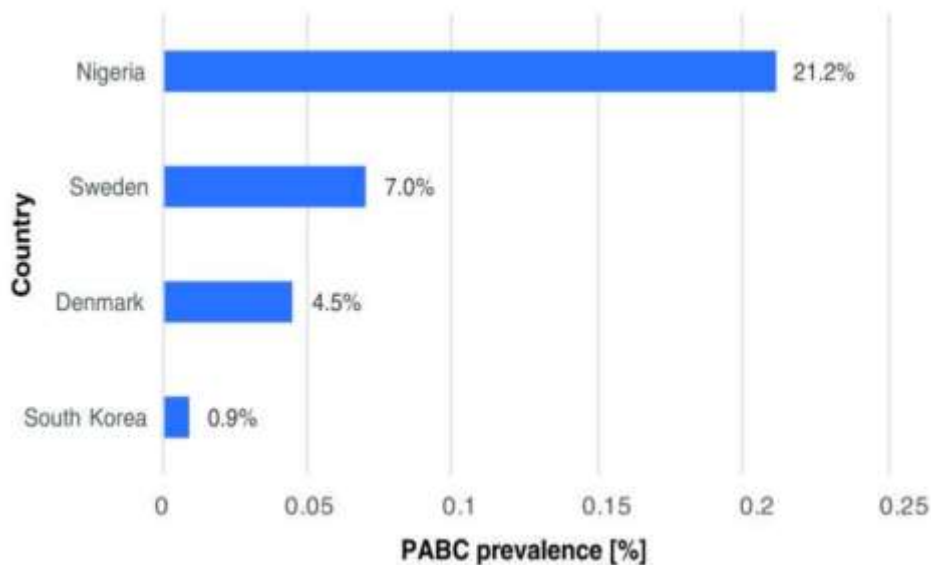


Figure 16. Le diagramme montre une large gamme de prévalence PABC enregistrée dans le monde entier

**Tableau 13. Fréquence de survenue d'un cancer du sein pendant l'état
gravido-puerpéral par rapport au nombre total des cancers du sein selon les
différentes études.**

Auteurs	Année	Cancers du sein associés à la grossesse (Nombre de cas)	Pourcentage %
Bazouk (29)	2005	20	2,4
Ring (30)	2005	24	3
Halaska (31)	2009	32	2,4
Lakhdar (32)	2012	10	2,04
Barghach (33)	2013	9	2,46
Suleman (34)	2018	110	7
Dieng (35)	2018	28	2,9
Ahmed hajji (36)	2021	15	5,86
Haitham abbou (37)	2022	13	0,73
Notre série	2023	9	0,65

2. Age moyen :

L'association cancer du sein et grossesse concerne 5% des cancers du sein des femmes de moins de 40 ans, et 1.8% chez les femmes de moins de 35 ans.(38)

Plusieurs études estiment l'âge moyen des femmes atteintes de 31 à 36 ans (39) (40). Celui-ci a tendance à augmenter, du fait des grossesses de plus en plus tardives, notamment en cas de recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP).

Dans notre série, l'âge moyen estimé est de 34,7ans. Ce qui correspond à ceux dans la littérature comme le montre le tableau ci-dessous

Tableau 14. Répartition selon l'âge selon les différentes études

Auteurs	Année	Age
Bazouk (29)	2005	35
Gentilini (41)	2005	33
Halaska (31)	2009	33,6
Dei Malatestaa(42)	2009	33,5
Garcia – Manero(43)	2009	34
Dabrowiecki(44)	2010	32,9
Rouzier(45)	2011	33
Lakhdar (32)	2012	30,6
Barghach (33)	2013	33,2
Suleman(34)	2018	34
De Garnier(46)	2018	33,5
Dieng (35)	2018	33,7
Han et Al (47)	2020	33
Ahmed el Hajji(36)	2021	34
Haitham Abbou(37)	2022	35,07
Notre série	2024	34,7

3. Délai du diagnostic :

Le diagnostic est souvent fait plus tardivement qu'en dehors de la grossesse, ce qui explique en partie les formes plus avancées et évolutives du CSAG. En effet un retard de 1 mois augmente le risque de métastases ganglionnaire axillaire de 0.9% pour un temps de dédoublement tumoral de 130 jours, 6 mois de retard augmentent le risque de 5.1% (48)(26).

Selon les séries, ce retard du diagnostic est estimé entre 2 et 15 mois (49)(50)(51) (52). Une étude réalisée au «Mémorial Sloan Kettering Cancer Institute » à New York a relevé un retard diagnostic moyen de 8.2 mois pour les patientes enceintes, contre 1.9 mois pour les non enceintes, avec plus de 50% des patientes non diagnostiquées pendant leurs grossesses malgré la présence de symptômes apparus pendant ou juste avant la grossesse (53), 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 (54).

Les causes d'un diagnostic tardif sont nombreuses. Très souvent, ni le médecin ni la patiente n'envisagent la possibilité d'un diagnostic de cancer, particulièrement lors d'une grossesse, et tendent à différer les examens jusqu'après l'accouchement.

Il existe par ailleurs des difficultés diagnostiques aussi bien en ce qui concerne l'examen clinique que l'imagerie et la cytologie, parfois faussement rassurants, et source de retard.

La palpation des seins est difficile, les seins des jeunes femmes sont plus fermes, plus granuleux et hypertrophiés, particulièrement au cours de la grossesse et de l'allaitement. Il n'est donc pas toujours possible de confirmer

la présence d'une masse à la palpation, et une inflammation mammaire peut être considérée à tort comme une simple mastite puerpérale.

Une autre difficulté est due à la réticence de nombreux médecins à prescrire une mammographie à une jeune femme, particulièrement si elle est enceinte, par crainte des risques liés aux rayons X.

Dans notre série le délai moyen de consultation est de 3,1 mois.

Tableau 15. Répartition selon le délai de consultation selon les différentes études

Auteurs	Délai(mois)
Mounzil (55)	6,6
Bazouk (29)	6
Martin (56)	5
Dabrowiecki (44)	1,2
Lakhdar (32)	3,4
Barghach (33)	7,5
Notre étude	3,1

4. Age de la grossesse :

Plusieurs études fixent l'âge gestationnel moyen au diagnostic entre 17 et 28 semaines (27)(44) (57). Il est en moyenne de 21SA (58), Dans notre série, l'âge gestationnel moyen est de 16,33 semaines.

II. Facteurs de Risque :

On sait actuellement que le cancer du sein est associé à différents facteurs de risque génétiques, environnementaux et hormonaux.

1. Les antécédents personnels de pathologies mammaires :

A savoir , la recherche d'un antécédent personnel de cancer du sein ou de mastopathie proliférante atypique.

2. Les antécédents familiaux de cancer :

Ils sont diversement appréciés dans les séries de femmes jeunes atteintes de cancer du sein: 8,5% pour Escoute et al [59] dans une série de 140 femmes de moins de 35 ans, 13% pour Khotari et al [60], qui n'ont pas retrouvé de différence entre les groupes d'âge de moins de 25 ans et de 25 à 35 ans et 11% pour Walker et al [61] dans le groupe de moins de 35 ans, contre 18% pour le groupe de 35 à 44 ans. Chan et al [62] ont retrouvé en revanche un taux de 29% quand l'âge était inférieur à 35 ans. Cette fréquence élevée d'antécédents familiaux de cancer du sein est liée à un risque accru d'une mutation germinale des gènes BRCA.

Dans notre série, 11% des patientes ont des antécédents familiaux de cancer du sein.

3. La contraception orale :

Son rôle dans le risque de cancer du sein paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme plus âgée ou aucune élévation du risque n'a été retrouvée [63].

Dans notre série, 55,5 % des patientes ont déjà utilisée une contraception orale.

4. Une ménarche précoce et un âge avancé de la première conception :

Induisent un sur risque de cancer du sein chez des femmes de moins de 40 ans alors que le rôle protecteur d'un nombre élevé de grossesses n'apparaît que chez les femmes ménopausées [64].

5. La parité :

Des données de la littérature indiquent que le risque de contracter un cancer du sein augmente avec la nulliparité [65,66].

6. L'allaitement :

Son effet protecteur est essentiellement lié au nombre de mois et au nombre d'enfants allaités. Il est ainsi significatif que pour le groupe de jeunes femmes [67,68].

III. Diagnostic :

La démarche diagnostique est la même qu'en dehors de la grossesse et repose sur la triade : clinique, radiologie et histologie.

Un examen régulier au cours de la vie d'une femme, l'examen des seins doit aussi être répété en début de grossesse, au sixième mois de grossesse et devant toute anomalie.

1. Clinique :

A. Symptomatologie révélatrice :

Selon les recommandations de l'HAS de Janvier 2010 , un diagnostic de cancer du sein peut être suspecté : (73)

« – en dehors de toute expression clinique, dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'une grosseur mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction cutanée ou la découverte d'une adénopathie axillaire. »

Le mode de révélation du CSAG le plus fréquent est l'autopalpation par la patiente d'une masse mammaire généralement sensible. 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. (36)(37)(40)(74)

Un cas clinique de rejet par dégoût du sein porteur du cancer par le nouveau-né a été rapporté (75).

Le mode de révélation peut être la découverte d'adénopathies axillaires. Les formes multifocales ou bilatérales (4,6 %) sont plus fréquentes que chez la femme non enceinte, alors que les formes inflammatoires (1,5 à 4 %) ne le sont pas ; avec un risque 2,5 fois plus élevé d'être découvert à un stade plus avancé (40 % des CSAG) que chez les femmes non enceintes.(53)

L'examen physique des seins et des aires axillaires doit être pratiqué régulièrement au cours du suivi de la grossesse, bilatéral en position assise et couchée. Il se déroule en trois temps : l'inspection (asymétrie, grosseur, tuméfaction, modification cutanée, écoulement), la palpation des deux seins et la palpation des aires ganglionnaires. Il permet de caractériser une masse et de rechercher des atteintes ganglionnaires par la palpation de toutes les aires ganglionnaires qui drainent le sein (axillaires et sus-claviculaires).

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.

Dans notre série le symptôme révélateur le plus fréquent été l'autopalpation d'un nodule isolé dans 77,8%, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

Tableau 16. Répartition selon les symptômes révélateurs du cancer selon les différentes études

Auteurs	Années	Symptomes révélateurs		
		Nodule isolé	Mastodynie	Ecoulement mamelonnaire et autres
Barghach (33)	2013	88,88%	0 %	11,22%
Kim et al (70)	2017	86,3%	7,3%	6,4%
Dieng et al(35)	2018	35,7%	0%	64,3%
Ahmed hajji (36)	2021	60%	–	40%
Haitham abbou(37)	2022	69,23%	7,69%	23,08%
Notre série	2024	77,8%	11,1 %	11,1%

B. Taille tumorale :

La taille tumorale moyenne est de 4,5 cm dans l'étude réalisée par Middleton (72) , de 5 cm pour Bazouk (29), 3,6 cm pour Dabrowiecki (44), 5,8 cm pour Rouzier(45), 5,6 cm pour Lakhdar(28), 3,9 cm pour Barghach (33), 3 cm pour De Garnier (46) et 3,8 cm pour Ahmed Hajji (36) , et 5,17 cm pour Haitham Abbou (37) .

Dans notre série, la taille tumorale moyenne est de 4,72 cm, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

Tableau 17. Répartition selon la taille clinique de la tumeur selon les différentes études.

Auteurs	Année	Taille(cm)
Middleton et al (72)	2003	4,5
Bazouk et al (29)	2005	5
Dabrowiecki et al (44)	2010	3,6
Rouzier et al (45)	2010	5,8
Lakhdar (32)	2012	5,6
Barghach (33)	2013	3,9
De Garnier(46)	2018	3
Ahmed el Hajji(36)	2021	3,8
Haitham Abbou(37)	2022	5,57
Notre série	2024	4,72

2. Radiologique :

A. Mammographie :

L'usage de la mammographie comme moyen d'investigation est discuté, d'une part du fait de son irradiation pour le fœtus et d'autre part pour le faible rendement diagnostique pendant la grossesse (73).

Antonelli rapporte une sensibilité médiocre de la mammographie avec un diagnostic non évoqué de cancer du sein prouvé par analyse anatomopathologique chez 6 des 8 patientes traitées (73).

Barrat ne retire aucune utilité de la mammographie étant donné que les images pathologiques sont difficiles à identifier consécutivement à une augmentation de la densité du tissu mammaire pendant la grossesse (74).

L'effet des radiations est dose dépendant. Des doses inférieures à 0,1 gray n'ont aucun effet sur le fœtus par contre des doses de 2,5 à 3 gray et plus peuvent respectivement entraîner des malformations fœtales ou l'avortement (75) .

Les risques varient selon le stade de la grossesse :

A la phase préimplantatoire (J0 à J8), pour des doses > 200 mGy, c'est « la loi du tout ou rien » : mort de l'œuf ou pas d'effet.

A la phase d'organogénèse (Semaine 3 à Semaine 12) : c'est le risque malformatif qui prédomine pour des doses > 200 mGy :

S3 : gouttière neuronale,

S4 : ébauche de l'œil, des vertèbres,

S5 : vésicules cérébrales et ébauches des membres.

On observera, en cas d'irradiation, des microcéphalies et des malformations (200 à 250 mGy).

A la phase fœtale de maturation (de la semaine 12 au terme), on observera, pour des doses > 250 mGy, des baisses du quotient intellectuel et des dysmaturations. Toutefois pour 10 mGy, la fréquence des cancers passe de 0,25 % (fréquence spontanée) à 0,30 %, soit 0,05 % d'augmentation de la cancérogenèse pour 10 mGy.

Quelles sont les doses délivrées au fœtus au cours des actes de radiodiagnostic lorsque la grossesse est méconnue ?

Abdomen sans préparation : 1,4 à 4,2 mGy

Rachis lombaire : 1,7 à 10 mGy

Thorax < 0,01 mGy

Le problème d'une irradiation pendant la grossesse ne se pose que si le fœtus est dans le champ du rayonnement.

Doses délivrées au fœtus en tomodensitométrie :

Abdomen : 8 à 49 mGy

Pelvis : 25 à 79 mGy

Rachis lombaire : 2,5 à 8 mGy

Thorax : 0,06 à 0,9 mGy

Elle n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse mais doit être réalisée avec protection plombée abdominale. (77)

La prescription d'une mammographie à une femme enceinte est tout à fait possible si on prend la précaution de protéger le fœtus par un tablier plombé, délivrant ainsi des doses de 10 à 50 mRad bien inférieures aux doses toxiques. (56) (76)

Les difficultés du diagnostic sont liées aux remaniements physiologiques qui entraînent une augmentation diffuse et marquée de la densité mammaire. En mammographie, le tissu glandulaire apparaît très dense, de répartition hétérogène, éparse ou d'aspect nodulaire et confluent (Fig. 20). Le contingent graisseux diminue et les structures galactophoriques sont hypertrophiées. Ces éléments, associés à une densité glandulaire élevée chez les femmes jeunes, diminuent de façon importante la sensibilité de la mammographie habituellement établie entre 70 et 90%.

Néanmoins, ces signes ne sont pas constants et la densité glandulaire peut être inchangée (Fig.21). Si la femme allaite, il est recommandé de réaliser la mammographie juste après un allaitement.

La mammographie était réalisée chez toutes nos patientes (avec cache). Elle était suspecte de malignité chez toutes nos patientes en montrant des critères de malignité.

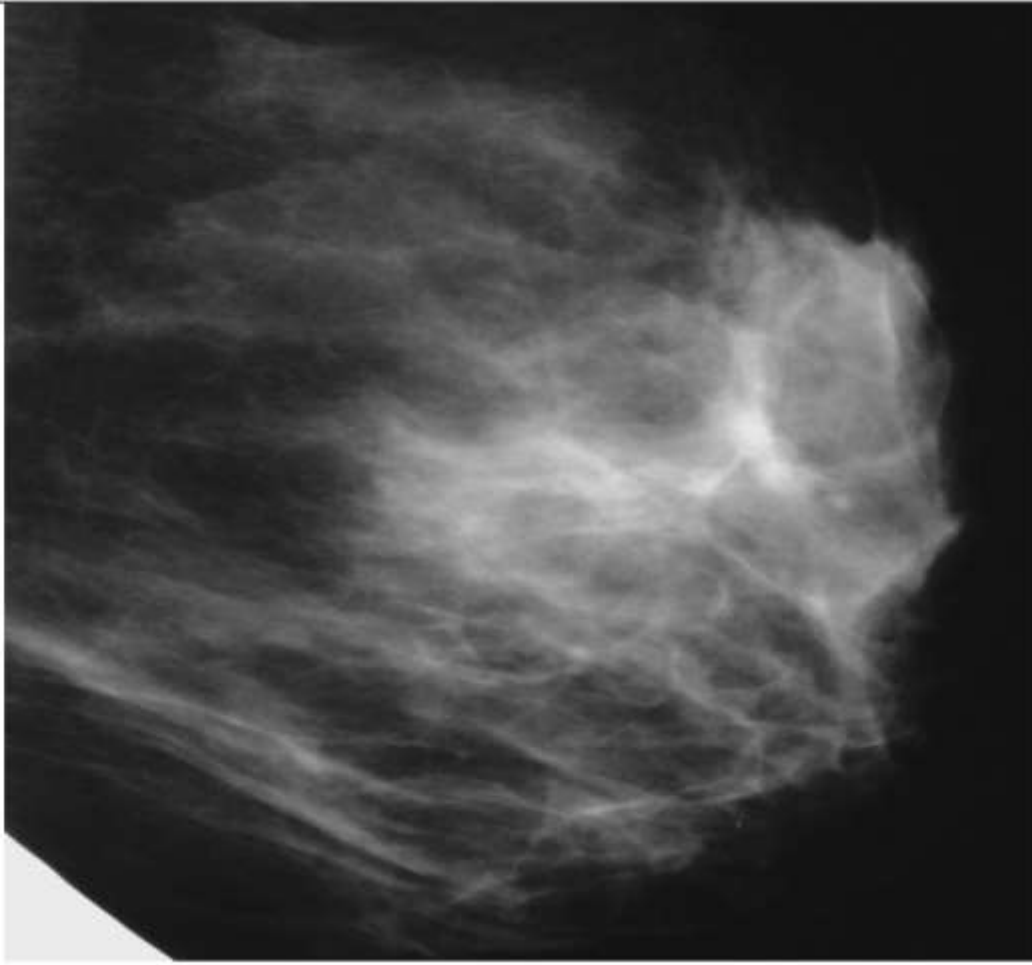


Figure 17. Incidence mammographique oblique du sein gauche durant la grossesse : mammographie normale de densité mammaire élevée (Bi Rads 3) gênant l'analyse. (78)

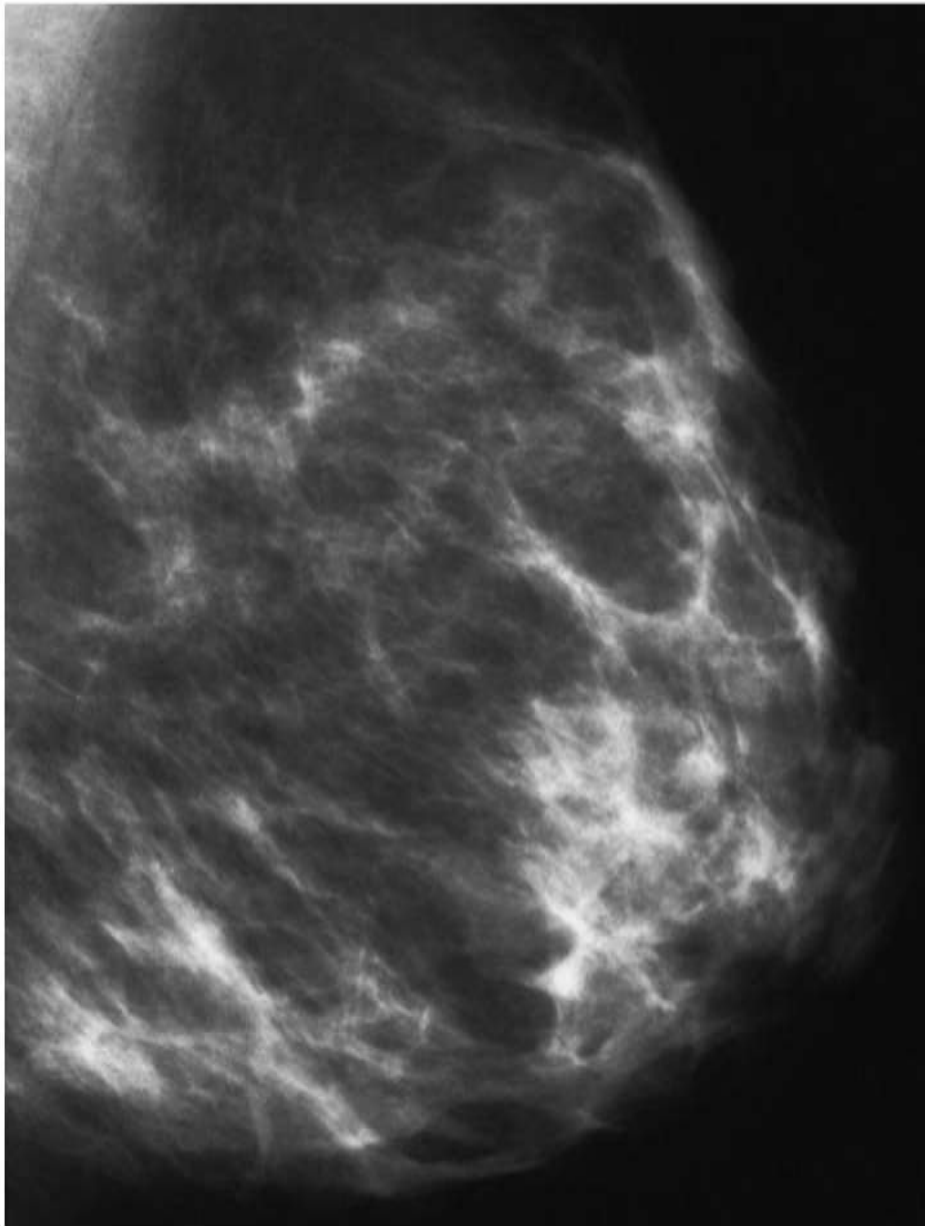


Figure 18. Incidence mammographie oblique du sein gauche durant la grossesse : mammographie normale de densité mammaire Bi-Rads 2. (78)

B. Echographie mammaire :

C'est l'examen essentiel, réalisé de prime abord devant une masse palpable.

Elle n'a naturellement aucune contre-indication et peut être réalisé à n'importe quel âge de la grossesse sans risque pour la mère ou le fœtus [79, 80, 81], ainsi elle n'est pas influencée par la congestion mammaire gravidique.

L'échographie peut objectiver des images suspectes hétérogènes faisant évoquer le diagnostic et permet mieux que la mammographie d'apprécier la taille tumorale et l'unicité ou la plurifocalité de la lésion [82, 83, 84,85]. Elle permet d'explorer les aires ganglionnaires et de rechercher des lésions additionnelles intra mammaires homo ou controlatérales. Elle oriente la ponction à l'aiguille fine ou par micro-biopsie qui va pouvoir affirmer le diagnostic [86].

Elle garde ainsi toute sa valeur et peut être pratiquée dans tous les cas où l'examen clinique et radiologique évoque une lésion suspecte.

Dans notre série elle a été faite chez toutes nos patientes, et était suspecte en objectivant des critères majeurs de malignité .

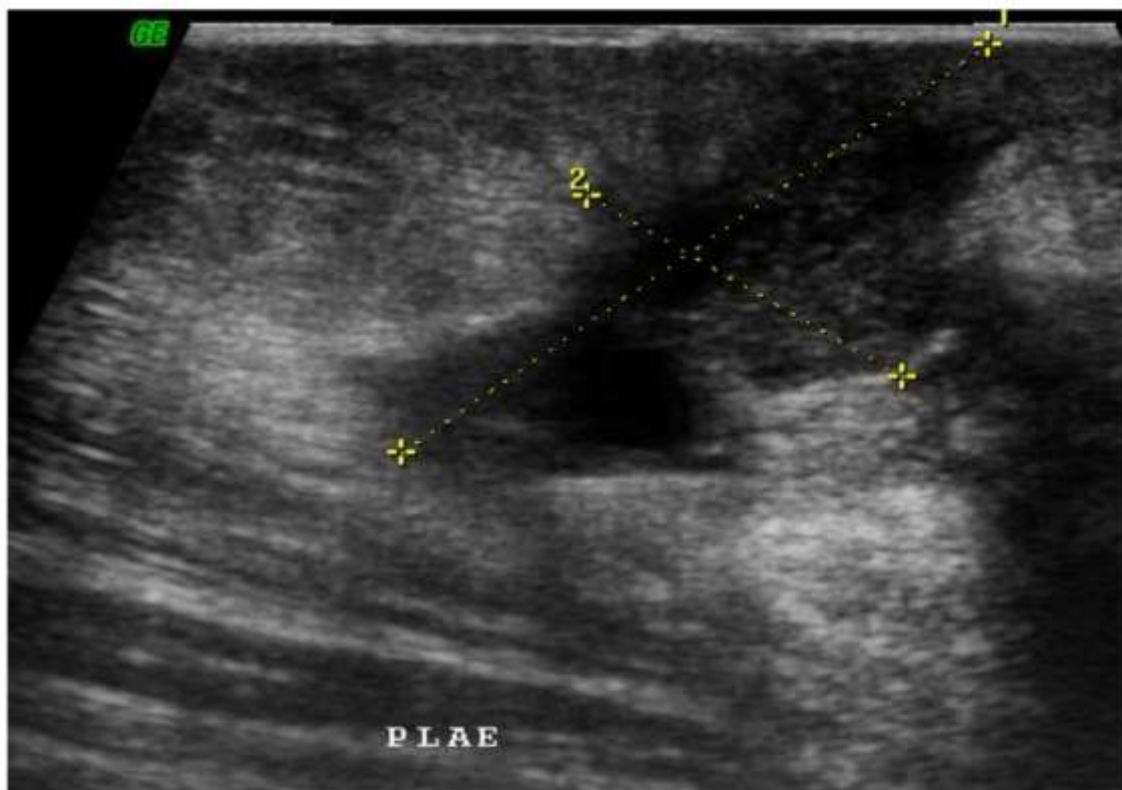
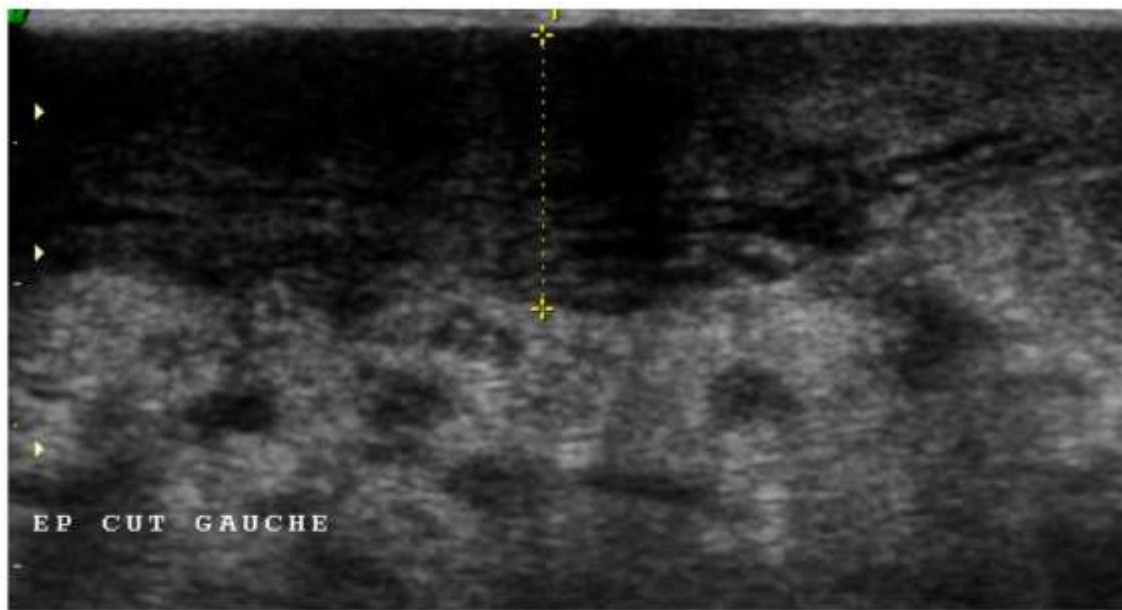


Figure 19. Images échographiques faite en cours de la grossesse par balayage du sein gauche par sonde superficielle (Réalisée au CHU Hassan II) : Plaque très hyperéchogène du QSI du sein gauche, mal limitée, de contours irréguliers, à grand axe perpendiculaire à la peau, atténuant les échos en postérieure, venant au contact avec le muscle grand pectoral en arrière, Il s'y associe un épaissement du revêtement cutané en regard (classé ACR5).

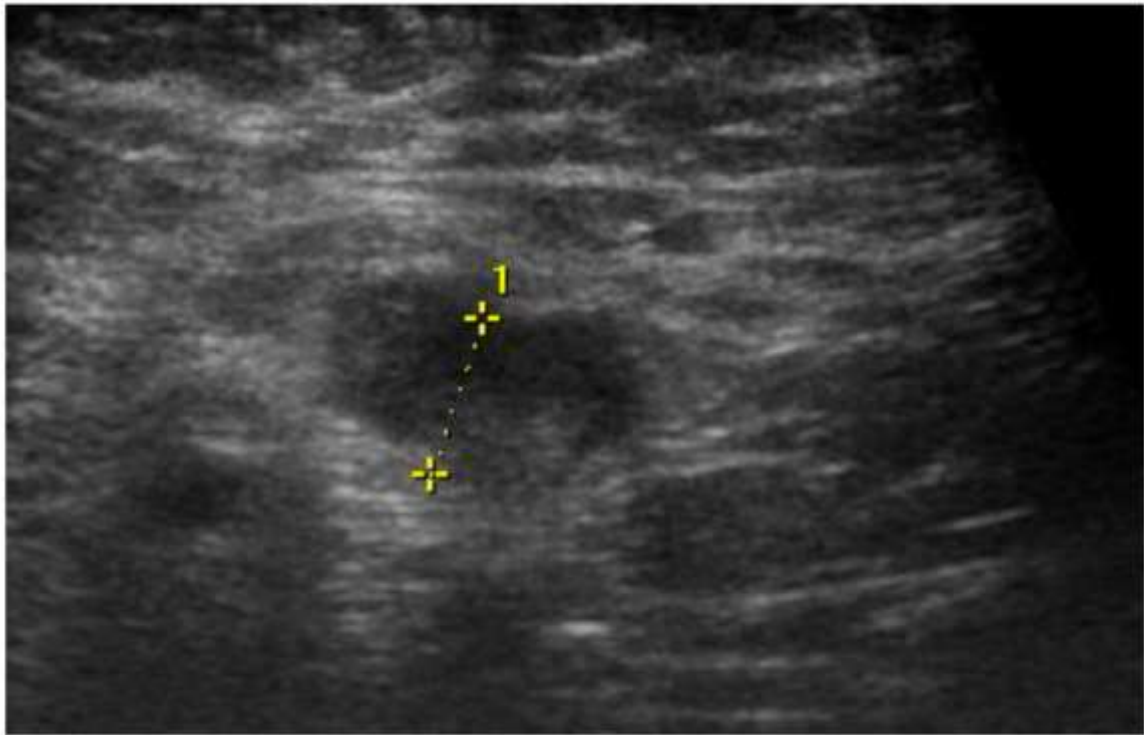


Figure 20. L'exploration échographique de la région axillaire homolatérale réalisée en cours de la grossesse au CHU Hassan II : Adénopathie axillaire gauche, très hyperéchogène, à cortex épaissi, suspecte.

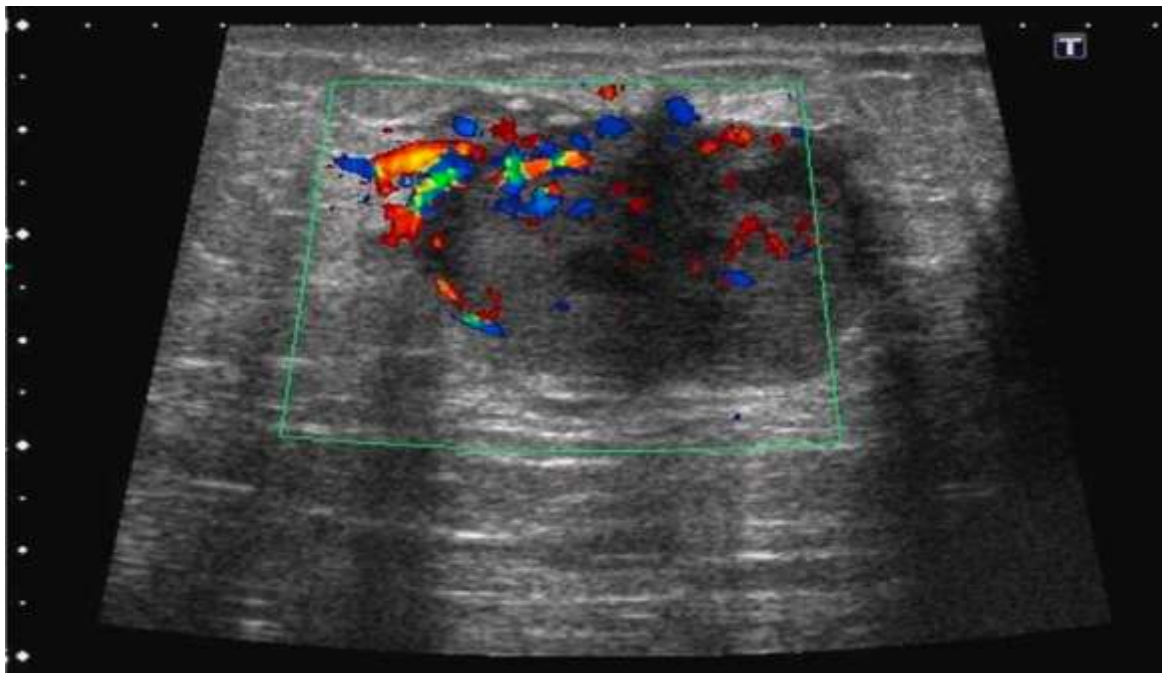


Figure 21. Échographie avec doppler couleur chez une femme enceinte : cancer du sein hypervascularisé. (78)

C. IRM mammaire :

L'IRM mammaire n'a pas de place dans le diagnostic d'une anomalie mammaire chez la femme enceinte ou allaitante (87). L'utilisation de cette technique d'imagerie par résonnance magnétique avec champ magnétique de puissance 1,5 T n'est pas recommandée avant 16 semaines d'aménorrhée et est considérée comme sans risque après 16 semaines d'aménorrhée. En effet, il existe un doute sur un risque plus élevé chez l'animal, non démontré chez l'humain, de retard de croissance in utero et de prématurité liés à l'utilisation d'ondes de radiofréquence et de champ magnétique ainsi que de surdité liée à l'exposition sonore des gradients (78) (87).

En 2016 (88), une étude a rapporté que la réalisation d'IRM 1,5 T au cours du premier trimestre n'était pas associée à un risque plus élevé de mort in utero ou néonatale, d'anomalies congénitales, de néoplasies ou de déficit auditif chez 1720 patientes incluses et avec suivi des nouveau-nés jusqu'à l'âge de quatre ans. Cependant, un risque de cécité a été observé dans un sous-groupe ayant bénéficié d'une IRM entre cinq et dix semaines d'aménorrhée.

En mars 2019, l'étude observatrice de Herrey et al. a rapporté que 83 femmes enceintes ont bénéficié d'une IRM cardiaque sans complication immédiate et avec un impact direct sur la stratégie thérapeutique chez 62 % des patientes (88).

En juillet 2019, Chartier et al. ont publié que, sur 81 fœtus exposés lors d'une IRM 3 T réalisée essentiellement pour indication maternelle, aucune perte auditive ou retard de croissance n'a été observé à la naissance (89) Mais les autres risques potentiels de l'exposition au champ magnétique et aux

ondes de radiofréquence n'ont pas été évalués. Aussi, elle est discutée mais habituellement évitée dans le bilan d'extension d'un cancer du sein associé à la grossesse en raison de la nécessité d'injecter des chélates de gadolinium qui ont la faculté de traverser la barrière placentaire et de passer dans la circulation fœtale puis le liquide amniotique après excrétion urinaire.

Des études menées sur des animaux ont montré que l'administration de chélates de gadolinium pendant la grossesse est responsable de morts in utero et de malformations fœtales (91). Ray et al. ont rapporté un risque plus élevé de mort-nés ou de morts in utero après exposition aux chélates de gadolinium (76).

L'administration de chélates de gadolinium n'est donc pas recommandée pendant la grossesse. Cependant, si le bénéfice diagnostique d'une IRM injectée est largement plus important que ses risques, elle peut être réalisée sous réserve du consentement éclairé et signé de la patiente après discussion en réunion multidisciplinaire (76) (91).

Aussi, l'IRM mammaire étant effectuée en procubitus sa réalisation technique peut être limitée par l'inconfort lié au terme de la grossesse.

En résumé, à cause de ces risques et du peu de données concernant la sécurité du fœtus au décours d'une IRM mammaire, elle n'est pas recommandée pendant la grossesse. En revanche, si les conditions le permettent, une IRM mammaire est recommandée pour le bilan d'un cancer du sein associé à la grossesse immédiatement après l'accouchement.

Selon Myers et al. (76) sur une petite série de cancer du sein associé à la grossesse principalement diagnostiqué en post-partum, l'IRM mammaire conserve une haute sensibilité de 98 % malgré l'importance du rehaussement

glandulaire matriciel qui est modéré et marqué dans 60 % des cas et montre une maladie plus étendue que sur le bilan sénologique standard dans 23 % des cas et modifie la prise en charge thérapeutique dans 28 % des cas.

Néanmoins de plus en plus d'études réalisées en dehors de la grossesse montrent que l'IRM mammaire sans injection composée de séquences pondérées en T2, T1 et surtout en diffusion garderait des performances diagnostiques correctes. Celle-ci pourrait donc être proposée sans injection de produit de contraste sur une machine de puissance 1,5 T en fonction des critères pronostiques du cancer et cela après discussion et validation en staff multidisciplinaire et avec consentement éclairé de la patiente.

Dans notre série l'IRM mammaire n'a pas été réalisée chez nos patientes.

3. Anapathologiques :

A. Moyens :

i. Microbiopsie :

Étant donné les difficultés liées à l'examen cytologique, la micro biopsie surtout celle au trocart, représente la méthode de diagnostic standard de référence pour le CSAG parait l'alternative la plus fiable et facile, surtout que ce dernier apparaît le plus souvent comme une masse palpable, donc facilement accessible (102).

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. (103)

La biopsie se fait en ambulatoire sur une lésion palpable soit sous contrôle mammographique ou échographique (fig 26) , ce qui peut permettre d'en augmenter la sensibilité, devenant l'examen standard dans l'évaluation diagnostique d'une masse mammaire chez une femme enceinte ou allaitante.

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

A cause des changements gravidiques du sein, le risque de complications suite à la micro biopsie est plus élevé. La vascularisation et la cellularité plus riche du sein, exposent à un risque plus important d'infection, hémorragie, hématome ou fistule lactée (104)(105).

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 (75)(106).

Dans notre série la Biopsie échoguidée en trucut a été réalisé chez 44,44% de nos patientes.



Figure 22. Biopsie échoguidée d'un nodule mammaire

ii. Cytoponction :

La cytoponction est un examen intéressant car elle est de réalisation simple pour les équipes entraînées et peut permettre une orientation diagnostique rapide, elle permet de différencier les masses pleines et liquidiennes, d'orienter le diagnostic : c'est certainement le moyen diagnostique le plus fiable pour raccourcir le délai de diagnostic selon Bottler [92]. Sa sensibilité est de 66% pour Barnavon [93] et de 94% pour Gallenberg [94].

Petrek [95] insiste ainsi que d'autres auteurs [92,96] sur la difficulté de lecture et d'interprétation des lames en raison de la fréquence de l'hyperplasie lobulaire avec des aspects possibles d'hypertrophie du nucléole et l'absence d'uniformité dans la taille. La répartition des cellules d'hyperprolifération cellulaire du tissu mammaire pouvant conduire à la possibilité de faux positifs. Le cytologiste doit être informé de la grossesse et entraîné au diagnostic de ces affections.

Actuellement, on aura tendance à préférer d'emblée la micro biopsie échoguidée qui occasionne moins de faux négatifs et apporte un diagnostic lésionnel histologique plus complet [97, 98, 99, 100 ,101].

iii. Biopsie exérèse :

Elle reste la base du diagnostic [107].

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 à proposer 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 micro biopsie du sein et des adénopathies satellites.

Comme la micro biopsie, 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.

B. Type histologique :

Il n'existe aucune spécificité des types histologiques et les caractéristiques immunohistochimiques des CSAG, les types histologiques sont identiques à celles des femmes jeunes non enceintes.

Majoritairement, les différents types histologiques de cancer du sein surviennent à la même fréquence chez la femme enceinte. (108) les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade, plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostic indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale . (109)

Majoritairement, les différents types histologiques de cancer du sein surviennent à la même fréquence chez la femme enceinte. Les lésions sont majoritairement des carcinomes canauxiaux invasifs (70–90 %) suivis par les carcinomes lobulaires invasifs (environ 9%) (72) (89). Les cancers du sein inflammatoires sont rares (1,5–4%) (110).

Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant de type NOS a été précisé chez toutes nos patientes, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

Tableau 18. Répartition selon le type histologique selon les différentes études.

Auteurs	Année	Type histologique
Lakhdar (32)	2012	100% CCI
Barghach (33)	2013	78% CCI
De Garnier(46)	2018	93% CCI
Blundo (111)	2021	83,3% CCI
Ahmed Hajji (36)	2021	94% CCI
Haitham abbou (37)	2022	92,3% CCI
Notre série	2024	100% CCI

C. Le Grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson :

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

Selon la cotation de 1 à 3 des critères spécifiques, le score obtenu permet d'attribuer un grade SBR qui comprend 3 niveaux : grade 1, grade 2, grade 3 (112).

Plus le grade SBR est élevé, plus la tumeur est agressive et de moins bon pronostic.

Dans notre série le grade SBR était assez élevé, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

Tableau 19. Répartition selon le grade SBR selon les différentes études

Auteurs	Années	Grade SBR		
		Grade 1	Grade 2	Grade 3
Lakhdar (32)	2012	0%	20 %	80%
Barghach (33)	2013	14%	86%	0%
De Garnier (46)	2018	10%	28%	62%
Blundo (111)	2021	13,3%	30%	56,7%
Ahmed hajji (36)	2021	13,4%	86,6%	Entre grade 2 et 3
Haitham abbou (37)	2022	0%	58%	42%
Notre série	2024	0%	77%	23%

D. L'immuno histochimie et la classification moléculaire :

i. L'immuno histochimie :

❖ Les récepteurs hormonaux :

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

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

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

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

54 à 80% des CSAG sont récepteurs à œstrogène négatifs (102). Pour certains, cette faible expression des récepteurs serait spécifique des femmes enceintes, pour d'autres, il s'agirait d'une caractéristique des cancers des femmes jeunes. (113)

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

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

La première étude publiée par Knight permettant de le montrer, elle porte sur la valeur pronostique des récepteurs d'œstrogènes . Elle a mis en évidence qu'il y avait une fréquence de récurrences nettement plus importante et plus précoce pour les patientes qui étaient récepteurs oestrogéniques négatifs que pour celles récepteurs positifs. (114)

Cependant, le dosage par immunohistochimie n'utilisant pas de réaction de compétition, est plus fiable que le dosage radio immunologique et confirme la plus grande fréquence des formes tumorales non hormonodépendantes en cours de grossesse (65).

Les récepteurs hormonaux ont été positifs dont 50 % de nos patientes, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

Tableau 20. Répartition selon les récepteurs hormonaux positifs selon les différentes études

Auteurs	Année	RH +
Lakhdar (32)	2012	50%
Kim et al (70)	2017	39,5%
De Garnier et al (46)	2018	60%
Suleman et al (34)	2019	48,3 %
Han et al (47)	2020	57%
Ahmed Hajji (36)	2021	60%
Haitham Abbou (37)	2022	54%
Notre série	2024	50%

❖ **La Surexpression de cerb-B 2 :**

Le gène cerb-b2, également appelé HER2 neu, Le terme HER2/neu signifie : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (récepteur pour les facteurs de croissance épidermaux humains) et il est spécifié neu en raison de la conséquence qu'amène sa mutation, code pour un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase, la p185. Or, d'après certaines observations, la protéine p185 est surexprimée dans les cellules épithéliales fœtales. (75)(106)(115)

Des chercheurs ont pu remarquer dans certains cas de cancer du sein que le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30% des patientes.

Cette amplification de la transcription est due à certaines mutations. La surexpression de HER2 résultant de cette mutation s'accompagne alors d'une prolifération des cellules cancéreuses . On dit qu'une cellule normale produit

environ 20 000 protéines HER2 tandis qu'une cellule cancéreuse pourra en produire jusqu'à 1,5 million. Ces tumeurs sont alors dites « HER2+ ».

La surexpression de Her2/neu est associée à certains paramètres cliniques et histologiques de gravité ; On note une corrélation avec la négativité des récepteurs, un grade histologique élevé, l'aneuploïdie et un index de prolifération élevé, ainsi que le jeune âge . En revanche , elle ne semble liée ni à la taille de la tumeur, ni à l'atteinte ganglionnaire.

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

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

La surexpression de cerb-b2 concerne 10 à 25% de tous les cancers du sein, et 25 à 50% des cancers chez la femme de moins de 35 ans (75).

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

❖ Marqueur de prolifération ki 67 :

Les cancers du sein associés à la grossesse sont des cancers généralement hautement proliférant avec une expression du Ki67 supérieure à 30% (116).

Dans notre série 77,8% des patientes présentaient un marqueur de prolifération ki 67 élevé ce qui rejoint les chiffres observés dans la littérature.

Tableau 21. Répartition selon le marqueur de prolifération ki 67 élevé selon les différentes études

Auteurs	Année	Ki 67 positif
De Garnier et al (46)	2018	86,95%
Bae et al (117)	2018	81,6 %
Wang et al (118)	2019	89,1%
Blundo (111)	2021	66,6%
Haitham Abbou (37)	2022	63,64%
Notre série	2024	77,8%

ii. Classification moléculaire :

Nous avons utilisé dans notre série la 8ème édition de l’American Joint Committee on Cancer, elle divise le cancer du sein en 4 sous types moléculaire (Annexe 2).

Selon l’étude Hongroise de Madras et al (119) repose sur 31 patientes, le groupe Triple négatif (48,4%) était le plus fréquent suivi du groupe luminal B (32,8%) puis Her2+ (18%) et luminal A (0%).

Selon l’étude coréenne de Bae et al (117) repose sur 40 patientes. Le groupe Triple négatif (40,4%) était le plus fréquent suivi du groupe luminal B (21,1%), puis luminal A (21%) et Her2+ (17,3%).

Selon l’étude chinoise de Han et al (47) repose sur 203 patientes. Le groupe luminal B (38,4%) été le plus fréquent. Ce groupe est suivi du Triple négatif (30,1%), Her2+ (15,8%) puis le groupe Luminal A (10,8%) .

Dans notre série l’étude des profils protéiques par IHC a révélé la présence de quatre groupes moléculaires dont le prédominant est Luminal B

(55,5%). Ce groupe est suivi de Her2 + (22,2%) puis triple négatif (11,1%) ,
luminal A (0%) .

**Tableau 22. Répartition selon la classification moléculaire selon les
différentes études**

Auteurs	Année	Luminal A	Luminal B	Her2 +	Triple négatif
Madaras et al (119)	2014	0%	32,8%	18%	48,4%
Bae et al (117)	2018	21%	21,1%	17,3%	40,4%
De Garnier et al (46)	2018	24%	40%	10%	26%
Wang et al (118)	2019	7,1%	47,1%	22,9%	22,9%
Han et al (47)	2020	10,8%	38,4%	15,8%	30,1%
Haitham abbou (37)	2022	23,07%	7,69%	46,15%	23,07
Notre série	2024	0%	55,5%	22,2%	11,1%

IV. Bilan d'extension :

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

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

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

L'indication d'un bilan d'extension exhaustif doit être discuté au staff RCP et être tempérée par le risque de radiations ionisantes sur le produit de conception (121) (122) .

En règle la période de conception au 10ème-14ème jour est la plus sensible aux rayons, une irradiation se traduit alors par une augmentation très importante de la probabilité de fausse-couche (123).

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

1. La radiographie thoracique standard :

La radiographie thoracique standard ne délivre que 22 rads, elle peut être réalisée sans risque, après bien sûr une protection abdominale par un tablier plombé.

La radiographie thoracique a été réalisée chez 2 patientes dans notre série dans le cadre du bilan d'extension.

2. L'échographie abdomino-pelvienne :

L'échographie abdomino – pelvienne est sans risque, elle peut être réalisée par défaut chez toutes les patientes enceintes chez qui le scanner ne peut être réalisé, ainsi que chez les patientes présentant une tumeur du sein non localement avancée et sans atteinte ganglionnaire.

L'échographie abdominale trouve sa place aussi pour une meilleure caractérisation des lésions hépatiques, rénales, spléniques ... quand elles sont difficilement caractérisables sur la TDM, ainsi l'échographie permet de trancher entre le caractère bénin (Lésion kystique, angiomateuse ...) ou tumorale métastatique.

Donc l'échographie reste le moyen le plus utilisé en bilan d'extension chez les femmes atteintes de cancer du sein pendant la grossesse pouvant être utilisé seul ou en association avec une radiographie thoracique.

Dans notre étude, 4 de nos patientes ont bénéficié d'une échographie abdomino-pelvienne dans le cadre de bilan d'extension .

3. TDM TAP :

L'exposition d'un embryon ou d'un fœtus aux rayonnements ionisants n'est pas nécessairement et automatiquement suivie d'effets néfastes, mais ces deux groupes sont particulièrement radiosensibles. En raison du renouvellement rapide des cellules et des mécanismes complexes de développement de l'organisme, une exposition peut engendrer des effets sur la santé comme des fausses-couches, des malformations congénitales, des atteintes aux fonctions cérébrales ou l'induction de cancers. Le risque dépend de plusieurs facteurs : le type d'examen, la dose de rayonnement administrée et le stade de la grossesse.

Dans la mesure du possible, il est préférable d'éviter toute irradiation de l'enfant à naître. Si le recours à une technique d'imagerie médicale impliquant les rayonnements ionisants s'avère absolument indispensable après concertation RCP pour une femme enceinte, des mesures doivent être prises pour réduire le plus possible l'exposition du futur bébé (123).

Protocole « Tenon »

- Posologie 18F-FDG : 1,5 MBq/kg avec un équivalent de temps par pas entre 2.5 et 3 minutes par pas
- TDM réalisée sur caméra TEP/TDM BIOGRAPH mCT Flow; Siemens Medical avec les paramètres suivants:
- Intensité : 35 mA; Voltage: 120 kV; Coupe: 5 mm; Pitch: 0.8
- La dosimétrie fœtale due à l'isotope dépend du terme mais pour l'ensemble des examens reste quasiment toujours inférieure à 2 mSv c'est à dire largement inférieure aux seuils stochastiques c'est à dire qu'il n'y a pas de différence dans l'incidence des malformations

foétales entre les patientes ayant eu un TEP et celle qui n'ont pas eu d'examen ionisant.

- La dosimétrie foétale due au TDM et Rayons X dépend également du terme et varie davantage selon le poids, la taille et l'IMC et reste plus élevées que la dosimétrie isotope, ce qui a motivé notre travail et recherche de l'examen le moins irradiant en TDM . Et en utilisant le protocole sus-décrit, sur la série des dernières patientes faites à Tenon, l'irradiation foétale due au **RX de la TDM reste inférieure à 3.5 mSv** ce qui est assez exceptionnel pour un scanner.
- La somme de **l'irradiation foétale** restant donc **inférieure à 5.5 mSv** restant encore largement en dessous des seuils des effets stochastiques (dus au hasard) .

Dans le cadre du bilan d'extension une TDM TAP a été réalisée chez 6 de nos patientes dont 2 étaient toujours enceintes au moment de la TDM (Une patiente avait réalisé une TDM CTAP sans injection avec cache {observation9}, Une patiente en déni de sa grossesse {observation 3})

4. Le reste du bilan d'extension :

En cas de signe d'appel neurologiques, le système nerveux central peut être exploré par une IRM, à l'exclusion de la TDM beaucoup plus irradiante, et généralement contre indiqué si grossesse.

La scintigraphie osseuse dont l'indication est à discuter lors d'une réunion pluridisciplinaire (RCP) . En général, on ne pratique une scintigraphie chez la femme enceinte que dans des situations d'urgence si suspicion de métastases osseuses modifiant la prise en charge . Tout sera

mis en œuvre pour minimiser la dose radioactive absorbée par l'embryon.

(245)

Pour le bilan d'extension osseux, plusieurs auteurs conseillent de le prescrire qu'en cas de facteur de risque, soit tumeur de plus de 4 cm, ganglions palpables, ou orientation clinique. Il se réalise par des clichés radiologiques centrés.

5. Bilan biologique :

Le bilan biologique doit tenir en compte l'augmentation physiologique durant la gestation des marqueurs tumoraux sériques (ACE et CA 15-3) qui deviennent donc sans intérêt, et aussi celle des phosphatases~ alcalines qui doublent ou même quadruplent.... (124). Ces marqueurs tumoraux n'ont aucun intérêt diagnostique cependant ils servent dans la surveillance biologique des patientes .

V. Classification TNM :

Le stade TNM anatomique reste une base solide, obligatoire, commune et universelle pour la classification clinique des tumeurs du sein.

Nous avons utilisé dans notre série la classification TNM, 8e édition (Annexe1).

1. Taille de la tumeur :

La taille tumorale est en général plus importante pendant la grossesse et est en moyenne de 3,5cm à 4,7 cm ; du fait de la congestion mammaire gravidique une taille clinique moyenne de 47mm correspondrait à une taille histologique de 30,9 mm.(125)(126).

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.(127)

Tableau 23. Relation entre la taille de la tumeur et la survie à 10 ans (d'après Haagensen) (114)

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

Un risque 2,5 fois plus élevé de découvrir un CSAG à un stade plus avancé (40% des CSAG) que chez les femmes non enceintes (53).

Dans notre série les tumeurs sont diagnostiquées à un stade localement avancé, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

Tableau 24. Répartition selon la taille tumorale selon les différentes études

Auteurs	Année	Taille tumorale				
		T0	T1	T2	T3	T4
Lakhdar (32)	2012	0%	0%	50%	0%	50%
Barghach (33)	2013	0%	0%	22%	11%	67%
Kim (70)	2017	3,8%	24,1%	45,1%	19,2%	7,3%
De Garnier et al (46)	2018	0%	24%	50%	12%	14%
Haitham abbou (37)	2022	7,69%	0%	38,46	30,76%	23,07%
Notre série	2024	0%	11,1%	33,3%	22,3%	33,3%

2. Envahissement ganglionnaire :

Pour en juger, il faut prélever des ganglions à analyser. Il existe deux techniques de prélèvement de ganglions :

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

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

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

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

Tableau 25. Répartition selon l'envahissement selon les différentes études

Etudes	Année	Envahissement Ganglionnaire
Lakhdar (32)	2012	50%
Barghach (33)	2013	67 %
Kim (100)	2017	50,3%
Dieng (35)	2018	75%
De Garnier (46)	2018	51,7%
Haitham Abbou (37)	2022	53,84%
Notre série	2024	66,6%

Dans notre série l'envahissement ganglionnaire été marqué dans 66,6 % des cas, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

3. Métastase:

Le risque de métastases au moment du diagnostic est 2,5 fois plus élevé chez la femme enceinte (128).

Dans notre étude une patiente était métastatique au moment du diagnostic soit 11,1%, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

Tableau 26. Répartition selon la métastase au moment du diagnostic selon les différentes études

Auteurs	Année	Métastase au moment du diagnostic
Lakhdar (32)	2012	20%
Barghach (33)	2013	0%
De Garnier et al (46)	2018	6,8%
Suleman et al (34)	2019	13%
Ahmed Hajji (36)	2021	40%
Haitham Abbou (37)	2022	15,38%
Notre série	2024	11,1%

VI. Traitement :

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

- Le traitement du cancer chez une jeune femme, qui est enceinte, sans retard préjudiciable ;
- Le respect de l'embryon et du fœtus à ses divers stades de maturation, autant que cela est compatible avec la nécessité de bien traiter la pathologie maternelle (129).

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

Elle est idéalement la plus proche possible de celle dont bénéficierait la patiente si elle n'était pas enceinte (43) . Néanmoins, la grossesse impose des « aménagements » dans les protocoles thérapeutiques, le but étant de concilier la poursuite de la grossesse et le traitement anti tumoral, en minimisant les risques fœtaux d'une part et en évitant une prise en charge carcinologique retardée ou suboptimale d'autre part (130).

1. Prise En Charge Du Cancer du sein :

A. Chirurgie :

La chirurgie (et l'anesthésie qui lui est associée) est tout à fait possible pendant la grossesse, et ce quel que soit le terme de cette dernière (131).

La chirurgie du cancer du sein est recommandée et considérée comme sûre pendant tous les trimestres de la grossesse (tableau 2), si elle est pratiquée après 12 SA, elle confère le plus faible risque de fausse couche, similaire au risque de fausse couche spontanée au cours du premier trimestre d'une grossesse ordinaire (132)(133)(134) .

La grossesse ne modifie pas les indications du type de chirurgie , l'acte chirurgical sera fonction de la taille de la lésion, de l'existence ou non de plusieurs foyers.

Il existe deux types de chirurgie :

- La chirurgie conservatrice qui consiste à retirer la tumeur avec une marge de tissus sains, en préservant le plus possible la glande mammaire et l'esthétique du sein. Ce choix de tumorectomie (fig.30) est dépendant de la taille de la tumeur et de celle du sein.
- La chirurgie non conservatrice (mastectomie) (fig 32) consiste à enlever toute la glande mammaire ainsi que le revêtement cutané. Elle est pratiquée dans le cas d'une tumeur volumineuse ou de tumeurs multiples.

Les femmes peuvent avoir l'option d'une chirurgie conservatrice du sein en fonction de la taille, des caractéristiques et du stade de la tumeur au moment de diagnostic après concertation RCP. Les préférences de la femme sont prises en compte dans les choix chirurgicaux lors de la prise de décision

qui doit être partagée. Les complications chirurgicales peuvent inclure un risque accru de faible poids à la naissance en raison d'un travail prématuré ou d'un retard de croissance intra-utérin (133).

Tableau 27. Calendrier du traitement du CSAG (133)

Chirurgie	2eme et 3eme trimestre
Chimiothérapie	2eme et 3eme trimestre
Radiothérapie	Après l'accouchement

La tumorectomie est réalisée dans les mêmes indications que chez une patiente non enceinte (134). Sa réalisation nécessite une hémostase soigneuse en raison de l'hypervascularisation de la glande mammaire durant la grossesse. En cas de mastectomie, la reconstruction mammaire est proposée dans un second temps. La technique du ganglion sentinelle n'est plus contre-indiquée chez la femme enceinte et doit être réalisée uniquement par isotope radioactif fait par injection de 18 à 55 MBq de préparation colloïdale marquée au ^{99m}Tc , car le bleu patenté n'a pas l'AMM chez la femme enceinte, en raison du risque potentiel inconnu de tératogénicité.

Dans certains cas, une anaphylaxie a été signalée ; en outre, des résultats indésirables d'atrésie intestinale et de mort fœtale peuvent survenir (133) (135).

La procédure du ganglion sentinelle peut être effectuée le jour de la chirurgie afin de réduire davantage le risque d'exposition aux irradiations pour le fœtus. En général, un à trois ganglions lymphatiques seront localisés par injection de colloïde et retirés pour évaluation des métastases ganglionnaires (136) .

Une reconstruction mammaire immédiate après une mastectomie peut être proposée dans certains cas de carcinome in situ ou de cancer du sein à un stade précoce, le statut du ganglion sentinelle étant évalué avant l'intervention chirurgicale mammaire définitive (137). Au moment de la mastectomie, un dispositif pour expansion tissulaire peut être placé, ce qui ajoute un temps minimal à l'intervention chirurgicale et au temps sous anesthésie. L'expenseur tissulaire mammaire serait échangé par un implant après l'accouchement.

La reconstruction mammaire immédiate avec des tissus autologues n'est pas envisagée en raison de la durée de l'opération, de la perte sanguine et des complications postopératoires possibles (134).

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

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

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

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

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

Mazonakis et al. ont étudié la dose de rayons reçus par le fœtus pendant l'irradiation mammaire à l'aide de fantômes anthropomorphiques simulant la morphologie d'une femme enceinte au cours des premier, deuxième et troisième trimestres de grossesse [139]. Comme prévu, la dose fœtale augmente avec l'avancement de la grossesse, compte tenu de la diminution de la distance fœtus–champ d'irradiation. Ils concluent que, aux premier et deuxième trimestres de grossesse, la dose d'irradiation reçue par le fœtus est considérablement inférieure à la dose seuil des effets nocifs. Au cours du troisième trimestre, par contre, la dose fœtale semble dépasser ce seuil. Ils ont également remarqué que l'irradiation in utero, à tout âge gestationnel, pourrait augmenter le risque de cancer radio-induit pendant l'enfance. D'après ces résultats, la radiothérapie pourrait être utilisée en toute sécurité aux premier et deuxième trimestres de grossesse, mais doit être évitée au troisième trimestre.

Dans la littérature, plusieurs cas de naissance d'enfants en bonne santé malgré une irradiation mammaire en cours de grossesse ont été rapportés [247,248]. Dans ces cas, les doses reçues par le fœtus allaient de 0,039 Gy à 0,18 Gy grâce à l'utilisation de boucliers de plomb.

Sans l'utilisation de bouclier, la dose reçue aurait été de 0,28 Gy. 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 [249].

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 néo-adjuvants étant de plus en plus longs, l'irradiation mammaire peut le plus souvent être réalisée après l'accouchement.

Aucune patiente n'a bénéficié d'une chirurgie conservatrice du sein dans notre série.

Tableau 28. Répartition selon le type de chirurgie selon les différentes études

Auteurs	Année	Chirurgie conservatrice	Chirurgie radicale
Lakhdar (32)	2012	33%	67%
Barghach (33)	2013	30%	70%
Dieng (35)	2018	8%	92%
De Garnier (46)	2018	73%	27%
Ahmed Hajji (36)	2021	23%	67%
Haitham Abbou (37)	2022	0%	100%
Notre série	2024	0%	88,8%



Figure 23. Chirurgie conservatrice du sein

a. incision en regard de la tumeur. b. Incision axillaire sous-pectorale. c. Incision axillaire verticale. (118)

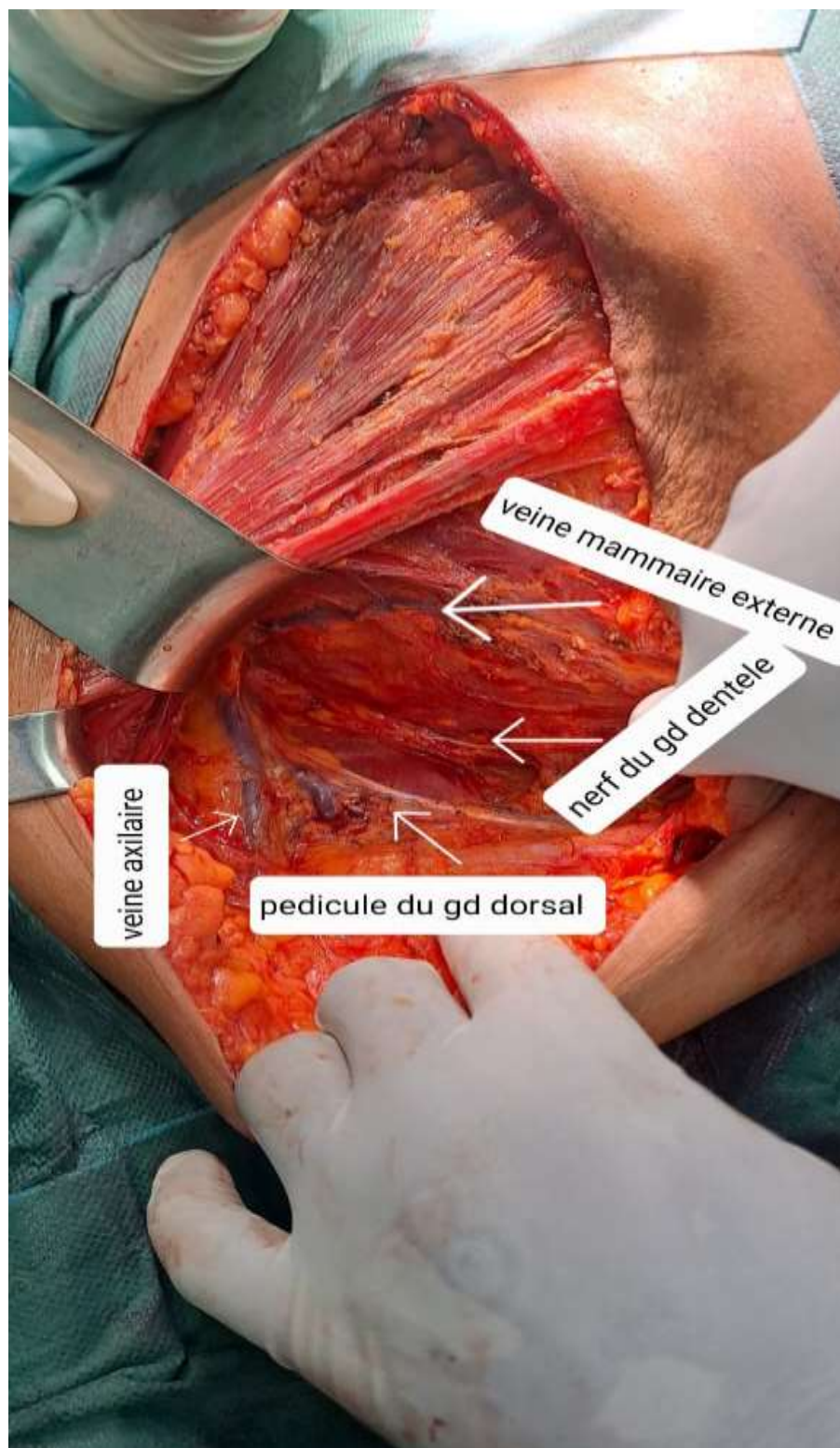


Figure 24. Les limites anatomiques du curage axillaire

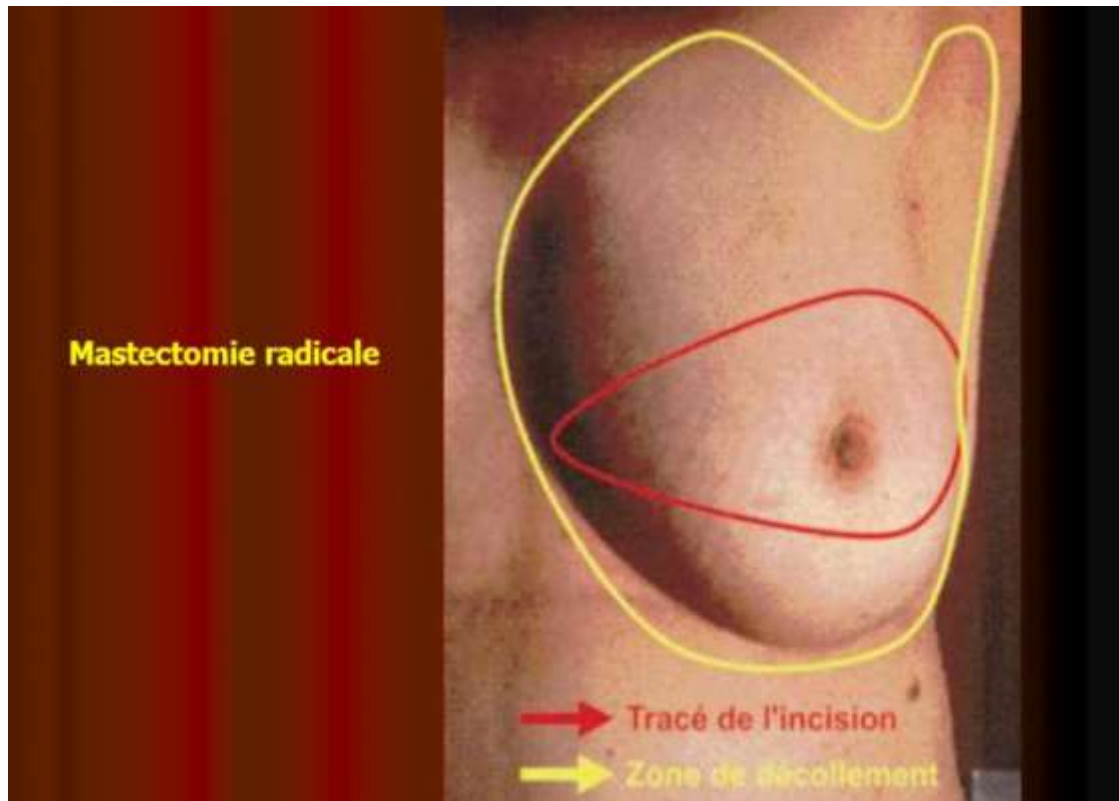


Figure 25. Illustration du tracé de l'incision lors d'une mastectomie selon le procédé de Patey . En rouge Zone de décollement réalisée .

B. Chimiothérapie :

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

Toutefois, L'initiation d'une chimiothérapie doit prendre en compte l'intérêt de la mère et du fœtus. L'utilisation d'un tel traitement en cours de grossesse doit être justifiée par un réel bénéfice attendu pour la mère. Ce bénéfice doit être mis en balance avec le risque fœtal, surtout en début de grossesse. La réalisation de cycles de chimiothérapie en cours de grossesse doit enfin prendre en compte les modifications métaboliques maternelle ainsi que le passage transplacentaire des drogues (65).

i. 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 (140)(141), c'est la phase la plus vulnérable de la gestation .

Elle peut être utilisée au-delà de 14 SA avec peu d'effets secondaires (hypotrophie fœtale, prématurité, mort fœtale in utero et de rares cas de cytopénie néonatale rapportés) (142) .

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 (143). 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 (144). Les enfants ont subi un examen clinique et une échographie cardiaque tous les cinq ans. Après un suivi moyen de 17,1 ans (9,3 à 29,5 ans), aucun enfant ne présentait

d'anomalie échographique, la fraction d'éjection était normale. Dans ces études nord-américaines et anglaises, l'anthracycline administrée : la doxorubicine et les doses étaient de 50mg/m². En France, l'anthracycline utilisée est plus volontiers l'épirubicine et les doses sont de 100mg/m². En l'absence d'effet délétère démontré de l'épirubicine par rapport à la doxorubicine et de toxicité liée à la dose, il pourrait être recommandé de favoriser l'utilisation de l'épirubicine à la dose de 100mg/m² (143).

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 (145)(146). 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 (146). 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 Materno-fœtale n'a été rapportée et les enfants se portent bien avec 23 mois de recul (six à 35 mois) (131) .

Il n'a pas été montré d'excès de cas de cancer chez les enfants de mères traitées par chimiothérapie pendant leur grossesse. La chimiothérapie recommandée pendant la grossesse comporte une anthracycline (protocole type 5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide, ou adriamycine et cyclophosphamide). Compte tenu de l'absence d'effet délétère démontré, les taxanes peuvent être utilisés (préférentiellement par paclitaxel hebdomadaire) (145).

Les recommandations des experts sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes ayant un cancer de sein , en l'absence d'étude pharmacodynamique rapportant leur administration chez la femme enceinte. L'allaitement est contre indiqué car la plupart des molécules utilisées passent dans le lait (148).

L'allaitement au sein peut reprendre 3 à 4 semaines après la dernière dose de chimiothérapie (149).

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.

Tableau 29. Les anticancéreux les plus fréquemment utilisés. Risque cancérigène chez le sujet directement traité et le risque embryonnaire, fœtal et néonatal lors d'expositions aux 1ers, 2èmes et 3èmes trimestres (150)

Classe thérapeutique des médicaments	Risque carcinogène à distance chez le patient directement traité.	Exposition 1er trimestre	Exposition 2ème et 3ème trimestre Points spécifiques*
Alkylants : interaction directe avec l'ADN : liaison covalente avec acides nucléiques Cyclophosphamide (Endoxane®) Holophosphamide ou ifosfamide (IPM) (Holoxan®)	Mutations délétions chromosomiques Cancer de vessie Leucémie aiguë non Lymphoblastique	Chez l'animal effet tératogène ++, malformations diverses, surtout sur le SNC (rat souris lapin) Chez l'être humain, risque malformatif variable suivant les auteurs Fréquence difficile à estimer en monothérapie	Pour tous les alkylants, fonction gonadique fœtale
Mitomycine (Amétycine®) Thiotepa (Thiotepa®)		Animal squelette, être humain ?	Pour tous les médicaments. Numérotation formule sanguine chez le nouveau-né.
Antipyrimidique Cytarabine (Arac) (Aracytine®)		Chez l'animal : Effets tératogènes ++ : malformations diverses dont squelette et SNC. Fréquence difficile à estimer en monothérapie	Pour Cytarabine : toxicité hématologique biphasique et récupération pouvant être prolongée.
Antipyrimidique Fluorouracile (5 FU) (Fluorourace®)		Chez l'animal : Effets tératogènes sur	Pour Cytarabine : toxicité hématologique

		plusieurs espèces : squelette prédominant. Très peu de données.	biphasique et récupération pouvant être prolongée.
Inhibiteurs des topoisomérases		Chez l'animal : Effets tératogènes : coeur, SNC.	
Métal Cisplatine (DDP) Carboplatine		Animal : squelette, être humain : fréquence ? Très peu de données.	
Antimétabolites Antifolates , Méthotrexate® (MTX) Lédertrexate® 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)	
Antipuriques Mercaptopurine (6MP) (Purinethole®)		Fréquence difficile à estimer en monothérapie	Pour tous les médicaments. Numérotation Formule sanguine chez le nouveau-né.
Anthracyclines Daunorubicine Etoposide®		Animal squelette, être humain ?	Pour tous les médicaments du tableau numérotation formule sanguine
Doxorubicine (ADM DXR) (Adriamycine®)		Chez l'être humain, données difficiles à exploiter ; rarement en monothérapie.	Pour toutes les anthracyclines : fonction cardiaque fœtale écho Doppler après cure de chimiothérapie

			et avant accouchement.
(Adriablastine®) Farmorubicine (Epirubicine®) ou épidoxorubicine®	Délétions chromosomiques spécifiques : leucémie aiguë non lymphoblastique		
Autres Amasacrine (amsidme®)		Tératogène chez l'animal. Pas de données chez l'être humain	Fonction cardiaque fœtale ? Écho doppler après cure de chimiothérapie et avant accouchement.
Mitoxantrone (Novantrone®)		Tératogène chez l'animal. Pas de données chez l'être humain	
Epipodophyllotoxines Etoposide (VP 16 : Vepeside®)	Translocations équilibrées leucémie aiguë non lymphoblastique.	Chez l'animal : anomalies SNC et squelette. Pas de données chez l'être humain .	Toxicité ématologique pouvant être prolongée en 2 phases.
Alcaloïdes de la Pervenche Vincristine (Oncovin®) Vinblastine (Velbé®)		Tératogène chez l'animal : squelette et SNC.	Probablement les moins à risque au plan des effets à distance
(Vinblastine®) Vindésine Vinorelbine (Navelbine®)		Probablement les moins à risque chez l'être humain (mais petites séries : données à exploiter)	Numérotation Formule sanguine.
Hydroxycarbainide=hydr oxyurée (Hvdreal®)		Tératogène chez l'animal : squelette et SNC.	

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

ii. 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 (151)(152).

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. (45)(131), démontrent à l'aide d'un nomogramme que les CSAG sont aussi chimiosensibles que les cancers du sein classique.

La chimiothérapie est généralement recommandée aux patientes à haut risque de récurrence. Les caractéristiques clinico-pathologiques suivants peuvent être des indications à la chimiothérapie adjuvante: tumeur triple négative, HER2+, grande taille tumorale et envahissement ganglionnaire. Pour les patientes à RH+ et aux ganglions sains, des tests génomiques basés sur l'ARN (Oncotype Dx) peuvent être réalisés afin d'estimer le risque de récurrence ainsi que le bénéfice d'une chimiothérapie éventuelle (153).

Dans une étude du National Comprehensive Cancer Network, les femmes plus jeunes avaient des stades plus avancés de cancer du sein au diagnostic et un grade plus élevé avec des sous-types moléculaires Luminal B, triple négatif et HER2+ plus importants. Par conséquent, elles étaient plus

susceptibles de recevoir une chimiothérapie par rapport au groupe de femmes plus âgées (154) (155).

Tableau 30. Répartition selon la chimiothérapie selon les différentes études

Auteurs	Année	Chimiothérapie	Chimiothérapie néoadjuvante	Chimiothérapie Adjuvante	Chimiothérapie palliative
Lakhdar(32)	2012	90%	20%	70%	0%
Barghach (33)	2013	89%	33%	56%	0%
Kim (70)	2017	84%	40%	44%	–
De Garnier (46)	2018	63,6%	39,6%	24%	0%
Han et al (47)	2020	96,6%	42,85%	53,75%	–
Ahmed Hajji (36)	2021	100%	40%	46,66%	13,33%
Haitham Abbou (37)	2022	92,30%	76,92%	7,69%	7,69%
Notre série	2024	88,88	44,44%	44,44%	–

C. Radiothérapie :

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

Le plus souvent, elle est réalisée après une chirurgie pour détruire des cellules tumorales résiduelles et réduire le risque de récurrence locale. Plusieurs lieux d'irradiations sont possibles : le sein, la paroi thoracique, la chaîne mammaire interne, la région sus-claviculaire et la région axillaire.

Il existe 2 types de radiothérapie :

- La radiothérapie externe (fig. 29) qui détruit les cellules à travers la peau.

- La curiethérapie qui peut être utilisée pour des tumeurs accessibles et de petit volume. Cette radiothérapie utilise une source radioactive placée dans la tumeur et dans son voisinage.

La radiothérapie est à éviter pendant la grossesse et doit être différée après l'accouchement, sauf pour sauver la vie de la mère ou pour préserver la fonction d'un organe (par exemple, la compression de la moelle épinière chez la mère).

L'exposition aux irradiations in utero peut entraîner des malformations fœtale au cours de période de l'organogénèse, provoquer un retard mental et peut augmenter le risque de cancers chez l'enfant (133)(156).

Les risques de la radiothérapie peuvent entraîner une fausse couche et un retard de croissance fœtale (157). Si la radiothérapie est indiquée pendant la grossesse, un blindage fœtal du bassin doit être envisagé et dans certains cas, l'accouchement précoce électif peut être une option. Le blindage fœtal peut diminuer la dose de rayonnement de 50 % à 75 % (133) .

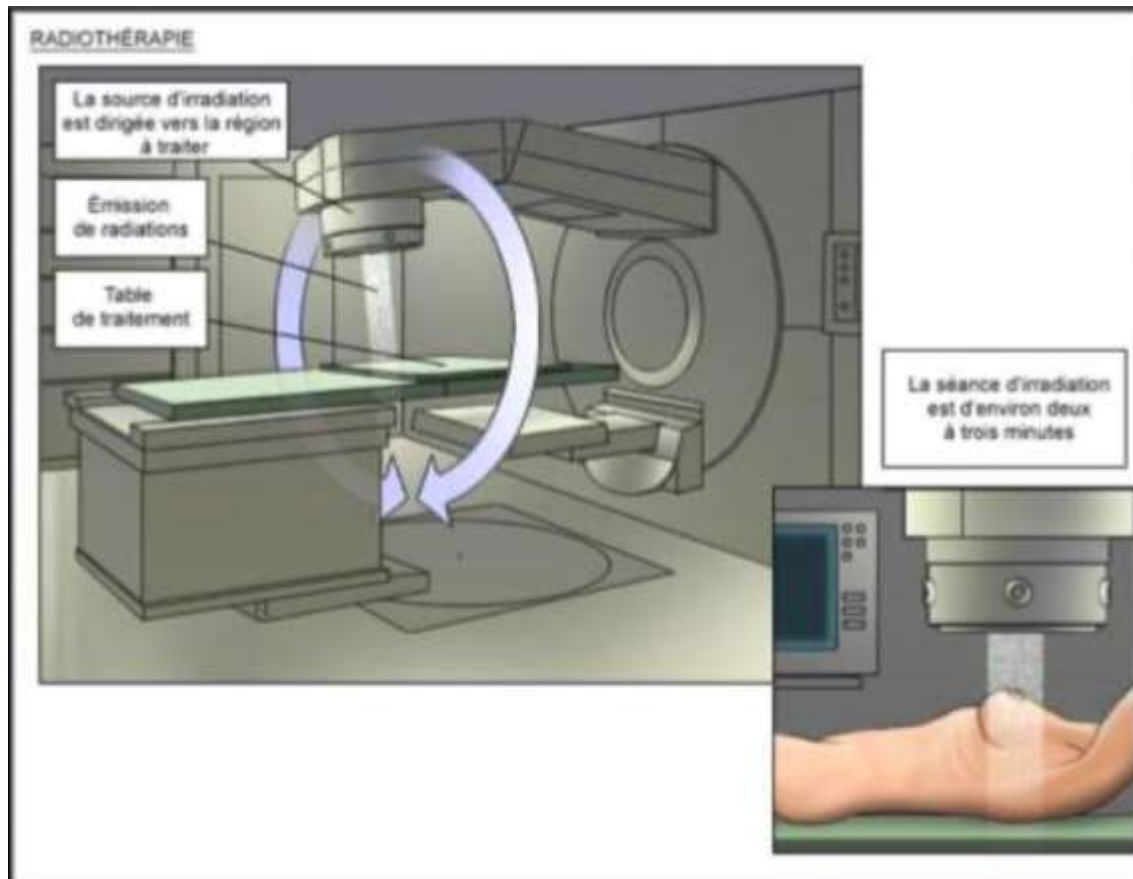


Figure 26. La Radiothérapie externe

iii. Risques fœtaux de l'irradiation :

Les données les plus anciennes pour connaître le risque malformatif après irradiation viennent des observations ayant suivi Hiroshima et Nagasaki : augmentation de prévalence des microcéphalies et des retards mentaux.

Les principaux effets de l'irradiation incluent :

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

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

Aucune anomalie n'est rapportée pour des doses reçues par l'embryon inférieures à 300 mGy (0,3 Gy). L'Académie américaine de pédiatrie et le Collège américain de radiologie ne recommandent pas l'interruption de grossesse si le fœtus a été exposé à moins de 50 mGy (154)(155) et la plupart des auteurs ne la proposent pas pour une irradiation inférieure à 100 mGy.

iv. Doses d'irradiation reçues par le fœtus :

La toxicité de la radiothérapie dépend de la dose, de l'énergie d'irradiation, de la taille des champs et de la distance entre le fœtus et le volume irradié, l'âge gestationnel étant alors fondamental pour évaluer la vulnérabilité fœtale (65).

La dose d'irradiation reçue par le fœtus est évaluée de 0,2% à 2% de la dose maternelle, malgré les mesures de protection. En fait, avec la dose habituelle de 50 Gy sur le sein, le fœtus recevra au minimum 0,15 Gy au premier trimestre, et 2 Gy au dernier trimestre (45) alors que la dose supportable est fixée à 0,05 Gy (160)(161).

Une irradiation au-dessus des seuils de sécurité dans les dix premiers jours de gestation est létale ; pendant l'organogenèse (10-14 jours jusqu'à huit semaines) et le début de la période fœtale on observe une microcéphalie, une arriération mentale, un retard de croissance et des malformations au niveau du squelette. En cas d'irradiation plus tardive il a été décrit la possibilité de stérilité et de cancers ultérieurs (65).

Tableau 31. Effets de la radiothérapie sur le produit de conception

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

Selon l'étude de Lakhdar (32), 100% des patientes avaient réalisé la Radiothérapie en post-partum dont 90% une radiothérapie adjuvante et 10 % une radiothérapie palliative.

Selon l'étude de Barghach (33), 55% des patientes avaient réalisé la radiothérapie adjuvante en post-partum et aucune patiente n'avait réalisé une radiothérapie palliative.

Selon l'étude de Kim (70), 51,7% des patientes avaient réalisé la radiothérapie en post-partum dont 51,1% une radiothérapie adjuvante et 0,6% une radiothérapie palliative.

Selon l'étude de Ahmed Hajji (36), 80% des patientes avaient réalisé la Radiothérapie en post -partum dont 73% une radiothérapie adjuvante et 7% une radiothérapie palliative.

Selon l'étude de Haitham Abbou (37), 61,53% des patientes avaient réalisé la radiothérapie adjuvante en post-partum et aucune patiente n'avait réalisé la radiothérapie palliative.

Dans notre étude, 55,55% des patientes avaient réalisé la radiothérapie en post-partum dont 44,44% en adjuvant et 11,11% palliative, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

Tableau 32. Répartition selon la radiothérapie selon les différentes études

Auteurs	Année	RTH	RTH adjuvante	RTH palliative
Lakhdar (32)	2012	100%	90%	10%
Barghach (33)	2013	55%	55%	0%
Kim (70)	2017	51,7%	51,1%	0,6%
Ahmed Hajji (36)	2021	80%	73%	7%
Haitham Abbou (37)	2022	61,53%	61,53%	0%
Notre série	2024	55,55%	44,44%	11,11%

D. Hormonothérapie :**i. Tamoxifène :**

Le tamoxifène est un inhibiteur sélectif du récepteur aux oestrogènes. 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 (162) (163) .

Le tamoxifène est tératogène chez l'animal, il serait responsable de malformations similaires à celles induites par le diéthylstilbestrol (Distilbène®). Le tamoxifène présente une structure chimique proche de celle du Distilbène®. (164)

Une revue de la littérature (165) rapportant les grossesses menées sous tamoxifène pendant le premier trimestre ou plus a été réalisée en 2004. Celle-ci collige six case reports et un communiqué de presse. Parmi cinq case reports, portant sur six patientes, il est décrit un cas d'ambiguïté sexuelle et

un cas de malformations craniofaciales (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.

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 diéthylstilbestrol.

L'hormonothérapie et les antioestrogènes (tamoxifène) sont contre-indiqués pendant la grossesse car tératogènes, il est aussi contre-indiqué en cas d'allaitement maternel en raison du transfert dans le lait maternel (166).

Cependant, la découverte inattendue d'une grossesse sous tamoxifène ne pose pas d'indication absolue à une interruption médicale de grossesse.

ii. Anti-aromatase :

Les inhibiteurs de l'aromatase agissent par inactivation de l'aromatase . Cette dernière est une enzyme qui transforme les androgènes produits par la glande surrénale en œstrogènes chez la femme ménopausée. Ainsi, elle agit en limitant au maximum la production d'œstrogènes périphériques (167).

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) (131). L'anastrozole, anti- aromatase de troisième génération ayant des propriétés pharmacocinétiques similaires au létrozole, mais une structure chimique légèrement différente, a également été étudié (168). Il entraînerait chez le rat une augmentation dose- dépendante de la mortalité intra-utérine et un retard de croissance foetale sévère avec une 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 (131).

Selon l'étude de Kim et al (70) 35,8% des patientes avaient reçu l'hormonothérapie, selon l'étude De Garnier et al (46) 60 % des patientes avaient reçu l'hormonothérapie et selon Han et al (47) 51,23% des patientes avaient reçu l'hormonothérapie.

Dans notre étude 44,44% des patientes avaient reçu l'hormonothérapie.

E. Thérapie ciblée (AntiHER2):

i. Le trastuzumab :

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

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

Cette liaison anticorps récepteurs :

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

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

Le taux de réponse chez les malades surexprimant l'Her-2 est important de l'ordre de 50%. Ces réponses sont souvent de longue durée (plusieurs mois voire 3 ans) chez les malades qui ne répondaient plus aux chimiothérapies habituelles.

D'après les données de l'ASCO (Société américaine d'oncologie clinique) en 2005, l'association du Trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante permet une réduction du risque de rechute de l'ordre de 50% à quatre ans chez les patientes surexprimant Her2.

Les CSAG qui présentent une amplification HER-2 et sont donc susceptibles d'être traités par trastuzumab (166).

Shlensky et al. (142). Rapportent dans une méta-analyse l'apparition d'un oligoamnios voire d'un anamnios lors de l'exposition au trastuzumab dans 61,1%.

Cette altération pourrait s'expliquer par une expression d'HER-2 importante dans les tissus embryonnaires (notamment au niveau des reins du fœtus) et le passage transplacentaire de cet anticorps. Il existe un risque

d'insuffisance rénale fœtale avec le trastuzumab. L'allaitement maternel est contre-indiqué en raison de la transmission du médicament dans le lait maternel.

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.

ii. Pertuzumab(Perjeta) :

Le pertuzumab, nouvel anticorps monoclonal humanisé anti HER2 (169). Comme le trastuzumab, il cible le domaine extracellulaire des récepteurs HER2 avec un site de fixation différent (170).

Le pertuzumab agit spécifiquement sur le domaine de dimérisation extracellulaire de la protéine HER2 et bloque l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille HER, dont EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), HER3, et HER4, inhibant ainsi les voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes ce qui conduit à un arrêt de la prolifération cellulaire et à une apoptose (170). L'action conjointe des deux anticorps renforce donc le blocage de la transmission des signaux de prolifération et de la survie de la cellule cancéreuse (170,171).

Cependant, il n'y a toujours pas de données disponibles sur l'utilisation du pertuzumab pendant la grossesse.

Selon l'étude De Garnier et al (46) 37% des patientes avaient reçu le trastuzumab, selon Han et al (47) 22,66 % des patientes avaient reçu le trastuzumab.

Dans notre étude 33,33% des patientes avaient reçu le trastuzumab ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

Tableau 33. Répartition selon la thérapie ciblée selon les différentes études

Auteurs	Année	Thérapie ciblée	Trastuzumab	Pertuzumab
De Garnier et AL (46)	2018	37%	37%	0%
Han et Al(47)	2020	22,66%	22,66%	0%
Ahmed Hajji(36)	2021	17%	14%	3%
Haitham Abbou(37)	2022	38,46%	38,46%	0%
Notre série	2024	33,33%	33,33%	0%

iii. Double blocage de la voie HER2

Dix à 20 % des cancers du sein surexpriment HER2. Cette surexpression est associée à un plus mauvais pronostic, avec des tumeurs plus rapidement évolutives et donnant plus fréquemment des métastases.

La découverte du trastuzumab (Herceptin®) a complètement changé le pronostic de ces patientes en augmentant significativement les chances de guérison.

Cependant, en situation métastatique, on va observer 40 % de résistance primaire ou acquise dans la première année de traitement. Il est donc nécessaire d'améliorer l'efficacité thérapeutique en raison des résistances spontanées ou secondaires aux agents anti-HER2.

Le trastuzumab va bloquer le récepteur HER2 au niveau de son domaine IV et ainsi limiter la dimérisation de HER2. Le pertuzumab est un autre

anticorps qui va, quant à lui, cibler le domaine II , et ainsi inhiber l'hétéromérisation avec HER3.

Le lapatinib va agir au niveau du domaine tyrosine kinase et également bloquer en partie les voies de prolifération intracellulaires. Il était donc logique d'associer ces différentes molécules pour bloquer de manière plus efficace la voie HER2. Le T-DM1 (trastuzumab–emtansine) est une molécule originale qui couple le trastuzumab à une chimiothérapie, l'emtansine, qui est un inhibiteur des microtubules du fuseau mitotique.

Un double blocage va donc être possible en associant trastuzumab et lapatinib, trastuzumab et pertuzumab ou en utilisant le TDM1.

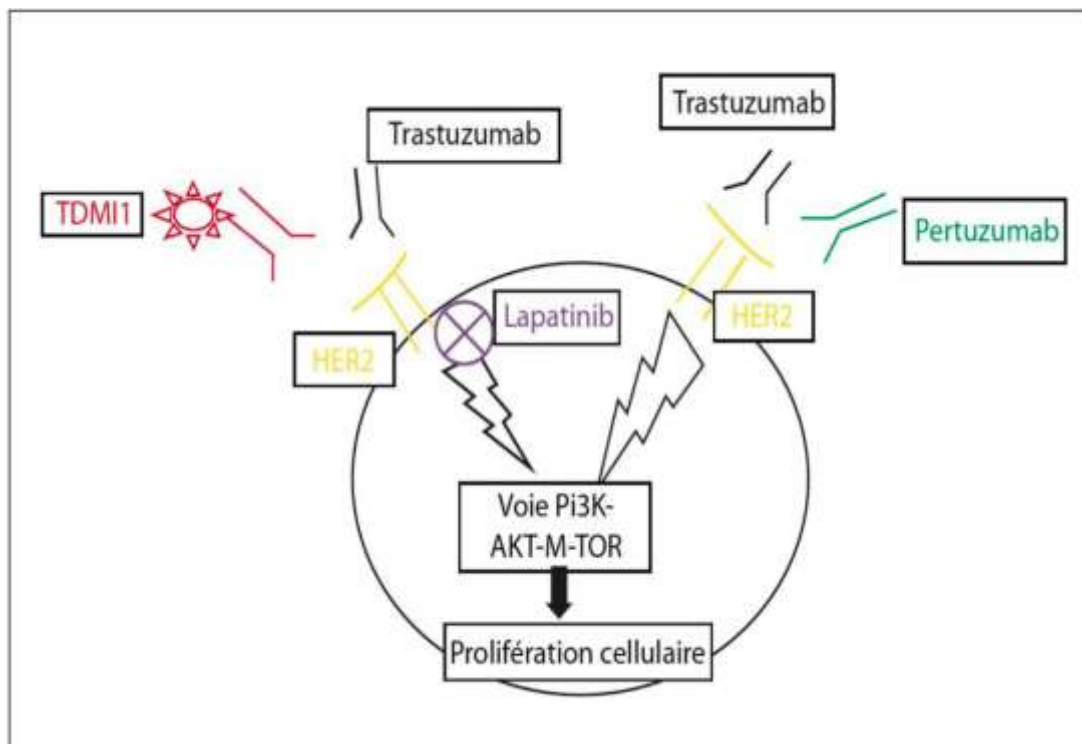


Figure 27. Les agents anti-HER2 ayant l'autorisation de mise sur le marché

Les études publiées ont mis en évidence un gain en faveur du double blocage, tant en situation néoadjuvante qu'en situation métastatique, sans effet délétère majeur en termes de cardiotoxicité. Nous ne savons cependant

pas quelles sont les patientes qui nécessitent ce double blocage et c'est certainement un axe de recherche majeur. Nous attendons les résultats des études adjuvantes, les résultats de l'essai ALTTO étant cependant décevants.(172)

iv. Traitement systémique néoadjuvant.

Dans les cancers localement avancés et les cancers de grande taille "opérables", en particulier lorsque la mastectomie est nécessaire en raison de la taille de la tumeur, le Traitement systémique néoadjuvant est recommandé pour réduire l'étendue de la chirurgie nécessaire.

Dans les cas opérables, le moment du traitement (pré ou postopératoire) n'a pas d'effet sur les résultats à long terme, à l'exception d'une petite augmentation possible des récurrences locorégionales, mais sans impact sur la survie.

De plus, le Traitement systémique néoadjuvant permet d'évaluer la réponse au traitement, ce qui a une valeur pronostique bien établie et peut guider le choix du traitement postopératoire.

Ainsi, dans les sous-types très sensibles au Traitement systémique néoadjuvant, comme les triples négatifs et les HER2-positifs, une approche néoadjuvante doit être privilégiée, dans les tumeurs >2 cm. (173)

Cependant cette thérapie ne peut être utilisée chez la femme enceinte vu la toxicité des molécules utilisées en association, aucune de nos patiente n'a bénéficiée du traitement systémique néoadjuvant pendant la grossesse.

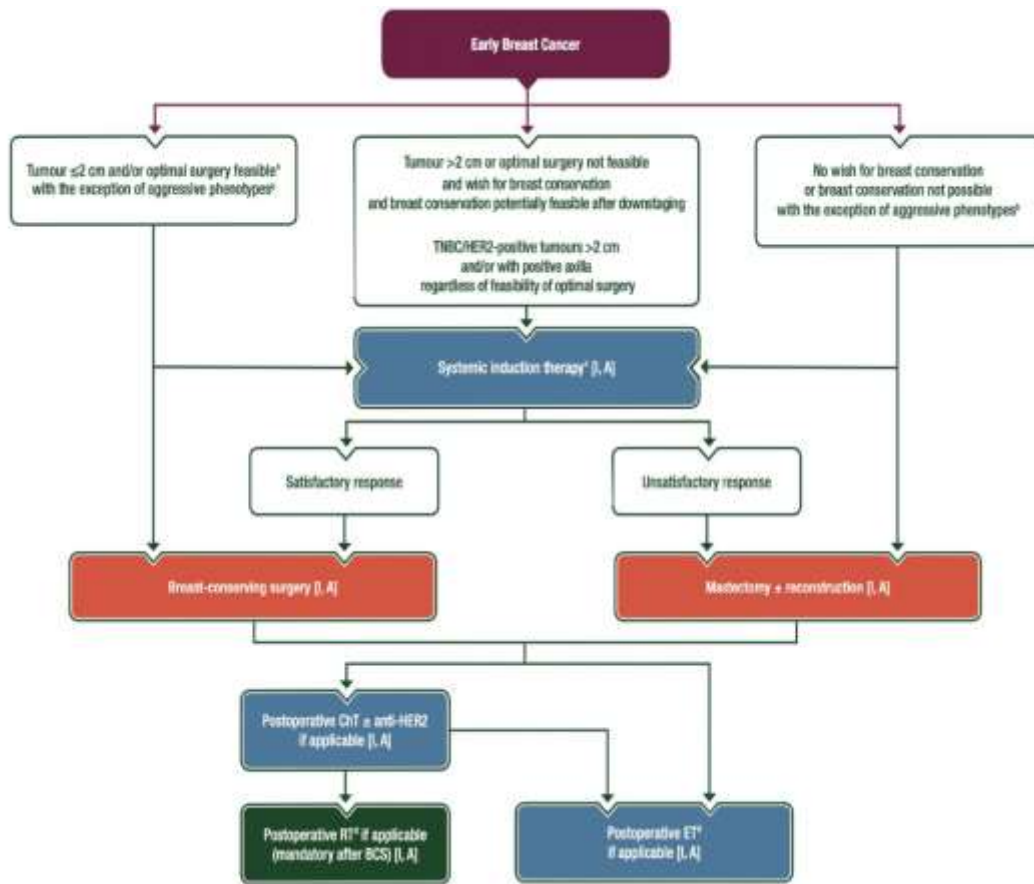


Figure 28. Algorithme de traitement du cancer du sein précoce

v. Un nouveau standard de traitement : trastuzumab déruxtécane dans les HER2 “low” ou faibles

Présentée en session plénière de l'ASCO® cette année, avec une publication simultanée dans le NJEM, l'étude DESTINY-04 modifie radicalement l'approche thérapeutique des cancers du sein basé sur des classifications histologiques classiques.

En effet, cette étude montre un gain en survie globale de l'utilisation, après plusieurs lignes à la phase métastatique, du trastuzumab déruxtécane (T-DXd), anticorps conjugué ciblant HER2, comparé à la chimiothérapie standard chez des patientes ayant un cancer du sein défini comme HER2-low ou HER2 faible.

Parmi les tumeurs qui étaient considérées comme HER2- et qui ne relevaient pas jusqu'à présent d'un traitement ciblant HER2, une nouvelle entité histologique a été définie comme exprimant faiblement HER2, dite HER faible donc (c'est-à-dire 1+ en immunohistochimie ou 2+ mais FISH-). Cette nouvelle étude de phase III avec une randomisation 2/1 a comparé chez 557 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 faible, le trastuzumab déruxtécan à une chimiothérapie standard au choix du praticien.

La survie sans progression passe de 5,1 à 9,9 mois, pour l'ensemble de la population et la survie globale de 16,6 à 23,4 mois .

Cet ASCO® nous montre l'intérêt d'explorer de nouvelles cibles pour les anticorps conjugués associés à de nouvelles molécules de chimiothérapie mais également de revoir nos standards de traitement à court terme, au moins dans les cancers du sein RH+ HER2- (174).

Chez les femmes en âge de procréer, la présence éventuelle d'une grossesse doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par Enhertu® (Trastuzumab déruxtécan).

Sur la base des observations chez l'animal et du mécanisme d'action du DXd, le composant d'Enhertu® inhibiteur de la topoisomérase I, celui-ci peut provoquer une toxicité embryonnaire et fœtale en cas d'administration à une femme enceinte.

A la revue de ces données malgré les avancées thérapeutiques l'utilisation de cette molécule chez les femmes enceintes va être limitée par les effets tératogènes sur le fœtus.

2. Prise en charge obstétricale :

Pendant longtemps, l'interruption de la grossesse a été considérée comme améliorant le pronostic des cancers du sein, et a été proposée systématiquement (113).

La prise en charge obstétricale est multidisciplinaire, n'a fait l'objet d'aucune recommandation spécifique. Au moment du diagnostic, il convient de s'assurer de l'absence d'anomalies fœtales préexistantes aux traitements par une échographie obstétricale.

En post-partum, les traitements oncologiques peuvent être repris immédiatement après un accouchement par voie vaginale non compliqué et après un délai d'une semaine en cas de césarienne non compliquée. Après chimiothérapie, l'allaitement n'est pas recommandé en raison de l'accumulation dans le lait des chimiothérapies liposolubles telles que les taxanes. Lorsqu'un cancer du sein est découvert durant la période d'allaitement, l'arrêt de l'allaitement est obligatoire.

L'interruption de grossesse n'est pas justifiée par le cancer lui-même, car elle n'améliore pas le pronostic. Cependant, lorsque le diagnostic est posé avant 12 SA et que le traitement chirurgical n'est pas possible, la préservation de la grossesse entraîne un retard thérapeutique. Ce retard thérapeutique et ses conséquences doivent être clairement expliqués à la patiente (165).

Si la prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse s'efforce d'être au plus près de celle en dehors de la grossesse, la prise en charge de la grossesse nécessite une surveillance rapprochée. Il ne s'agit pas de modifier les décisions thérapeutiques mais d'accentuer la surveillance maternelle, fœtale et néonatale afin de détecter précocement toute anomalie.

❖ **Un suivi échographique plus rapproché :**

Les RCP publiées par la Société Européenne des cancers gynécologiques (175) recommandent une surveillance échographique avant chaque cure de chimiothérapie afin d'apprécier la morphologie, la croissance, le bien-être fœtal ainsi que les dopplers fœtaux si nécessaire (dopplers ombilical et cérébral) et ainsi d'instaurer un dépistage et une prise en charge précoce de toute anomalie. Loibl et al (176) ont retrouvé plus d'effets secondaires, de malformations et de complications néonatales chez les nouveau-nés prématurés exposés in utero à la chimiothérapie (15% versus 4%; $p=0,00045$). Un suivi échographique rapproché des patientes est donc nécessaire, en dehors des échographies normales de la grossesse, avant chaque cycle de chimiothérapie (121).

Dans notre étude, une échographie obstétricale a été pratiquée chaque 3 semaines.

❖ **Un délai de prudence est nécessaire entre la chimiothérapie et l'accouchement :**

Dans notre étude, l'âge gestationnel moyen au diagnostic était de 16,33 SA. 7 patientes ont débuté une chimiothérapie pendant la grossesse dont 5 au 2eme trimestre et les 2 autres au 3eme trimestre.

Dans l'étude d'Alistair et al (177), l'âge gestationnel moyen au diagnostic était de 17 SA, l'âge gestationnel moyen au premier cycle était de 20 SA et l'intervalle entre le dernier cycle et l'accouchement de 4 semaines.

Or, il est recommandé de ne pas faire de cycle de chimiothérapie après 34-35 SA afin d'éviter que l'accouchement ait lieu dans les trois semaines

suivantes pour minimiser le risque de neutropénie foetale au moment de l'accouchement (178).

Si nécessaire, l'accouchement sera déclenché en dehors de la « fenêtre de prudence » (les trois semaines suivant le dernier cycle) pour ne pas retarder la prise en charge carcinologique.

❖ **Voie d'accouchement :**

Il n'existe aucune recommandation sur la voie d'accouchement pour les femmes enceintes traitées pour un cancer du sein pendant la grossesse, la décision de la voie d'accouchement se fait sur les mêmes indications obstétricales que pour les femmes enceintes non atteintes de cancer du sein (en dehors d'une dégradation de l'état général maternel). De plus, la voie basse permet un rétablissement maternel plus rapide et ainsi, la poursuite des traitements dès que possible .

Selon Loibl et al (179), le nombre de césariennes serait expliqué en partie par le déclenchement de l'accouchement de manière prématurée selon les 58 recommandations de certains pays (l'Allemagne recommande un accouchement avant 35 SA dans cette étude).

Dans notre étude , 75 % de nos patientes ont accouché par voie basse .

❖ **Des complications obstétricales**

Dans notre étude, aucune patiente n'a présentée une complication obstétricale nécessitant un traitement de deuxième ligne ou une hospitalisation supplémentaire.

Selon Loibl et al (180), l'administration d'une chimiothérapie pendant la grossesse augmente de manière significative ($p=0,027$) la fréquence des complications obstétricales (17% versus 9%). Néanmoins, cette étude ne

précise pas la nature des complications obstétricales et la littérature est pauvre sur ce sujet : il n'y a pas de relation établie entre la prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse et les complications obstétricales lors de l'accouchement.

La nécessité de pratiquer une numération formule sanguine au nouveau-né, la dernière cure de chimiothérapie ne doit pas être administrée après 34-35 SA et l'accouchement doit être évité entre le 1^{er} et le 14^{ème} jour du dernier cycle, afin d'éviter la naissance d'un enfant neutropénique. De plus, le métabolisme des médicaments passe d'un métabolisme placentaire à celui des reins et du foie du nouveau-né alors immatures.

Il n'existe pas d'étude portant sur l'organisation de l'accouchement des femmes traitées par chimiothérapie en cours de grossesse, Il est donc nécessaire de surveiller l'hémogramme du nouveau-né de mère traitée par chimiothérapie, par un bilan durant l'hospitalisation, afin de ne pas retarder la prise en charge.

❖ **La nécessité de réaliser un examen anatomopathologie du placenta**

Dans la littérature, aucun cas de transmission de la maladie au fœtus n'est rapporté malgré la présence de métastases placentaires (177). Cependant, il est recommandé de pratiquer un examen anatomopathologique du placenta afin de dépister la présence de métastases placentaires, signe d'un stade avancé de la maladie maternelle .

❖ **Médicaments autorisés à la femme enceinte pour le traitement symptomatique des effets indésirables de la chimiothérapie :**

Les antalgiques peuvent être utilisés. Les biphosphonates traversent la barrière placentaire et ont été incriminés dans la genèse d'anomalies du

développement osseux chez l'animal ainsi que dans des troubles du métabolisme calcique chez l'animal et chez l'homme , leur utilisation doit donc être évitée durant la grossesse. L'utilisation d'anti-émétiques (ondansetron et métoclopramide) durant la grossesse a été validée par deux essais prospectifs internationaux qui n'ont rapporté aucun effet sur le fœtus.

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 fœtaux . L'utilisation de facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF) semble être sans danger selon les quelques cas rapportés : leur utilisation est possible si nécessaire en cas de neutropénie fébrile.

Il n'existe pas de contre-indications aux antalgiques ou aux corticoïdes. Par contre, l'emploi des AINS est limité par les risques fœtaux.

VII. Prise en charge psychologique :

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

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

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

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

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

VIII. Stratégie thérapeutique :

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

On doit s'attacher à proposer une attitude curative comme en-dehors de la grossesse tout en préservant l'avenir de cette dernière.

Le traitement chirurgical locorégional doit répondre aux mêmes principes oncologiques et cosmétiques qu'en dehors de la grossesse.

La radiothérapie doit être évitée impérativement au cours de la période d'organogenèse à cause du risque de malformations induites, et doit être idéalement reportée après la naissance de l'enfant.

La chimiothérapie doit être proscrite absolument au premier trimestre de la grossesse du fait des risques tératogènes.

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

- ❖ Au premier trimestre: l'ITG est proposée, la décision finale revenant toujours à la mère , dans notre contexte au comité d'éthique et la RCP.

En cas de cancer en poussée évolutive ou d'emblée métastatique, l'ITG reste conseillée par la plupart des auteurs, et le traitement du cancer immédiatement débuté.

En cas de décision de poursuite de la grossesse, la chirurgie est réalisée au premier trimestre incluant en général une mastectomie, et le traitement complémentaire est si possible reporté au 2^{ème} trimestre.

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

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

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

Tableau 34. Traitement du cancer du sein autorisé selon le terme de grossesse .

		1 ^{ER} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Chirurgie	Mastectomie+curage axillaire .	Oui	Oui	Oui
	Tumorectomie	Oui	Oui	Oui
	Ganglion sentinelle Sans injection du bleu de méthylène.	Oui	Oui	Oui
Chimiothérapie		Non	Oui	Oui jusqu'à 34 SA .
Radiothérapie		Possible	Possible	Non
Hormonothérapie		Non	Non	Non
Thérapie ciblée		Non	Non	Non

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

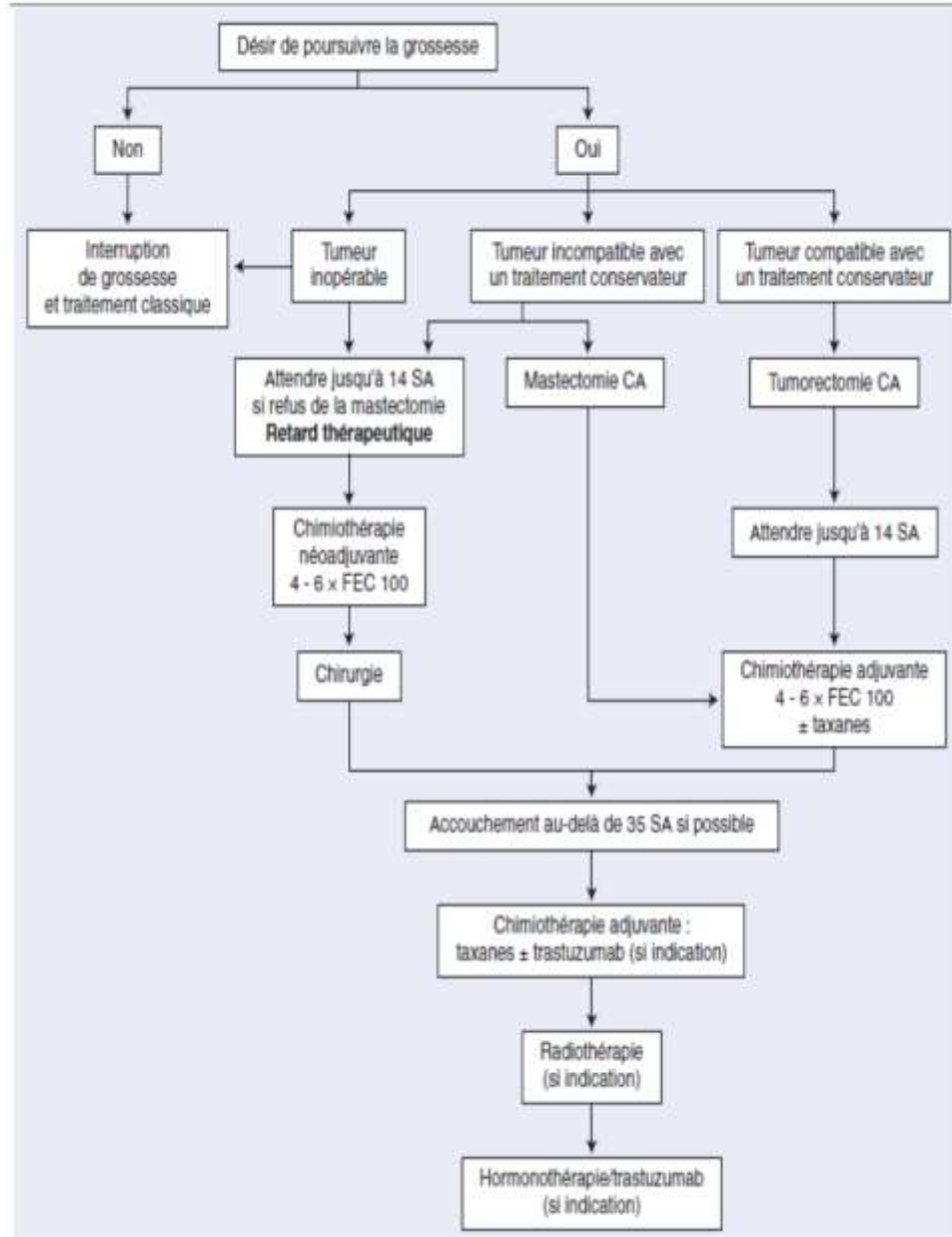


Figure 29. Arbre décisionnel de la prise en charge en cas de cancer du sein découvert avant 14 semaines d'aménorrhée (SA) (127). FEC 100 : 5-Fuorouracile, épirubicine, cyclophosphamide ; CA : curage axillaire.

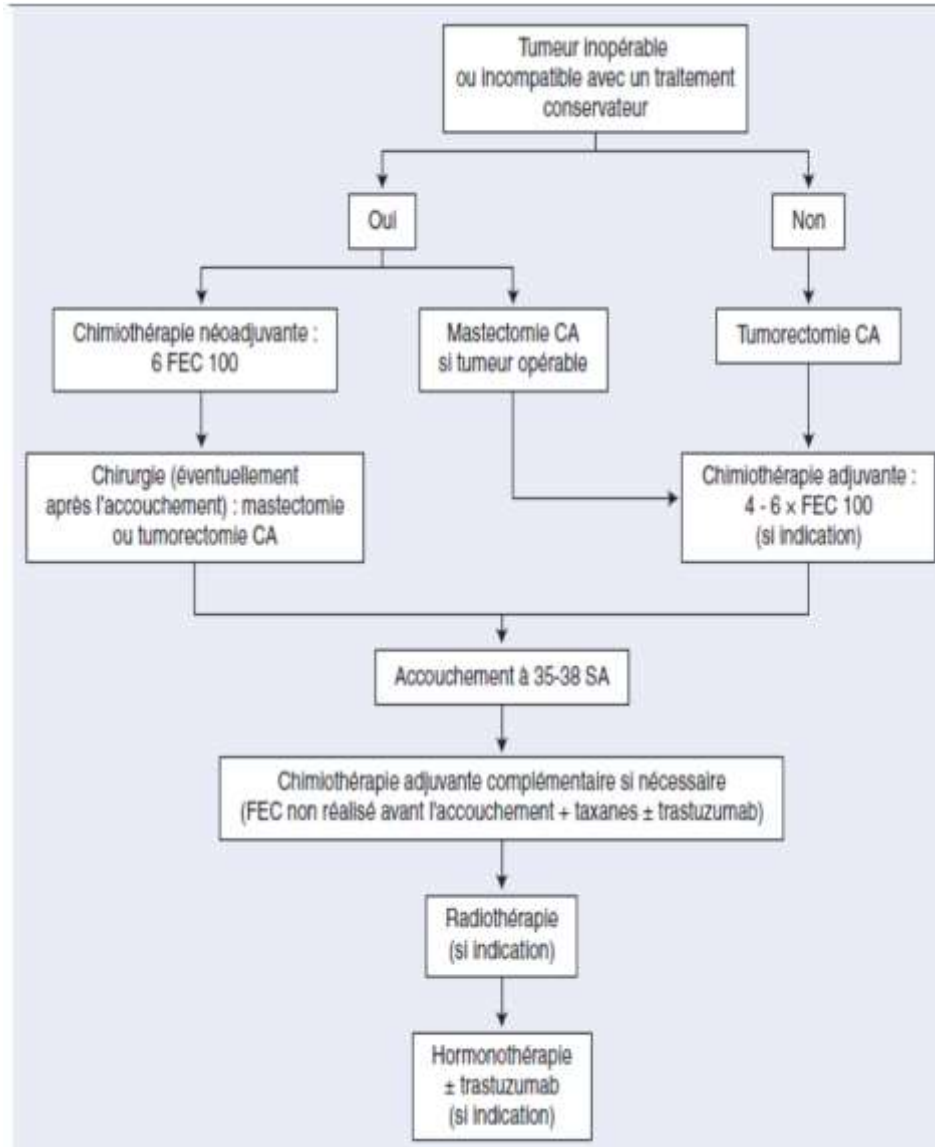


Figure 30. Arbre décisionnel de la prise en charge en cas de cancer du sein découvert après 14 semaines d'aménorrhée (SA) (127). FEC 100 : 5-Fuorouracile, épirubicine, cyclophosphamide ; CA : curage axillaire.

IX. Pronostic et morbidité :

1. Obstétrical et fœtal :

Les séries de la littérature montrent que dans 2/3 des cas les grossesses vont jusqu'à leur terme.

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

Il est dominé par deux risques principaux : la prématurité, le plus souvent iatrogène (182) et l'hypotrophie fœtale expliquée non seulement par la prématurité mais éventuellement aussi par l'altération de l'état général maternel et/ou de possibles effets secondaires de la thérapeutique anticancéreuse (72) .

Accessoirement, à ces deux risques peut se rajouter le risque malformatif d'une chimiothérapie précoce.

Une étude suédoise (183) réalisée en 2006 décrit le devenir des enfants de 414 patientes enceintes ayant été antérieurement traitées pour un cancer du sein sur la période 1973–2002. On observe un taux accru d'accouchement instrumental ou par césarienne. Aucune augmentation de la mortalité néonatale n'a été observée.

La morbidité néonatale est cependant marquée par une augmentation significative de la prématurité et par une tendance (non significative) à un faible poids de naissance. Un taux de malformations congénitales non significatif a été décrit ; 24 enfants sur 414 ont été atteints de malformation unique (aucun syndrome polymalformatif n'a été décrit) : quatre persistances du canal artériel, quatre défauts du septum cardiaque, trois malformations de l'appareil urinaire, deux cryptorchidies, deux malformations de l'oreille

interne, une fente labio-palatine, une hydrocéphalie congénitale et une anomalie chromosomique (trisomie 21).

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.

2. Maternel :

Le pronostic des cancers du sein découvert lors de la grossesse est globalement moins bon (184).

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

Par exemple, l'étude de Bonnier et al. (54) 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. (166), 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 %.

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

Pour Gemignani (185) et Moore (53), 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 Ribeiro et al. (186) 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. (27) 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 (187) (188):

- 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.

Dans notre étude Le recul moyen est de 32 mois avec comme extrême 05 et 66 mois chez 9 patientes dont une est décédée et les 8 autres sont toujours vivantes incluant 3 patientes métastatiques, les 2 autres ont été perdues de vue.

Tableau 35. Répartition selon le recul moyen, taux de survie et la métastase à distance selon les différentes études

Auteurs	Nombre de cas	Recul moyen (mois)	Taux de survie	Métastase à distance
Beadle et al (27)	51	114	62,6%	43%
Kim et al (70)	344	84,9	76,4%	–
Suleman et al (34)	110	34	65%	–
Blundo et al (111)	30	78	97%	12,3%
Haitham et al (37)	13	43,81	100%	7,69%
Notre série	09	32	88,88%	33,3%

En général, le devenir des enfants issus de mère porteuse de cancer du sein dans notre série et celui des autres études est bon .

X. Grossesse après un cancer du sein :

1. Fertilité après traitement du cancer du sein :

La castration chirurgicale entraîne une infertilité définitive immédiate. Après une castration par radiothérapie, l'infertilité est également définitive, sauf dans quelques rares cas publiés. La castration hormonale utilise les analogues de la GnRH (α -GnRH) qui ont l'avantage « théorique » d'être réversibles et de permettre une fertilité ultérieure. La reprise des cycles ovariens est toutefois variable, allant de 60 % à 90 % selon les séries publiées (189) (170), les taux de réversibilité de l'aménorrhée variant en fonction de la durée du traitement et de l'âge des patientes.

En l'absence de contre-indications, le tamoxifène est l'hormonothérapie de référence pour les femmes non ménopausées présentant une tumeur hormonosensible. Chez les femmes jeunes, il se comporte comme un inducteur de l'ovulation pouvant faciliter les grossesses. Celles-ci sont cependant contre-indiquées du fait des effets tératogènes de cette molécule. L'administration prolongée du tamoxifène provoque une aménorrhée dans 25 à 30 % des cas, en raison d'un effet anti-oestrogénique central (187). Cette aménorrhée est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.

2. Impact de la chimiothérapie sur la fertilité :

L'âge constitue le facteur de risque le plus important d'infertilité. La défaillance ovarienne chimio-induite est presque systématique après 40 ans. Le vieillissement s'accompagne en effet d'une altération du capital folliculaire avec accroissement de la dégénérescence des follicules. Ce sont les agents alkylants qui sont les plus incriminés dans les phénomènes de toxicité

gonadique, entraînant quatre fois plus d'infertilité que les autres cytotoxiques. Les sels de platine ont une toxicité ovarienne modérée (192), mais supérieure à celles des anti- métabolites, de la vincristine et des anthracyclines dont la toxicité ovarienne est très faible en monothérapie (193) (194).

En revanche, on observe une potentialisation des effets ovariotoxiques lorsque ces différentes molécules sont associées, en particulier aux agents alkylants.

Les données concernant les taxanes sont contradictoires (191). Alors que certaines études n'ont pas retrouvé de toxicité ovarienne des taxanes, d'autres travaux récents ont été plus alarmistes. Ainsi en 2009, Han et al. (196) ont publié les résultats d'une série prospective comparant différents protocoles de chimiothérapie.

Dans cette étude, l'utilisation de taxanes était corrélée à un risque d'aménorrhée la première année suivant la chimiothérapie, les femmes âgées et les utilisatrices de tamoxifène étant par ailleurs à risque d'aménorrhée définitive. Tham et al. (194) ont également montré dans une étude rétrospective portant sur 191 patientes que l'association de taxanes à une chimiothérapie augmentait le risque d'aménorrhée chimio-induite, souvent irréversible chez les femmes de plus de 40 ans. Ainsi, si les taxanes présentent des avantages en termes de survie, les études ultérieures devront préciser si c'est au prix d'une toxicité ovarienne accrue.

La dose totale des cytotoxiques utilisés au cours de la chimiothérapie est un facteur déterminant de la réversibilité de l'insuffisance ovarienne. Plus les doses sont élevées, plus le risque de toxicité ovarienne est élevé. Il a aussi été démontré que les taux d'insuffisance ovarienne varient dans le temps selon

le protocole de chimiothérapie, l'évolution de l'insuffisance ovarienne étant généralement défavorable après traitement par CMF et favorable dans la moitié des cas pour les protocoles contenant une anthracycline. Ainsi, on peut observer à distance de la chimiothérapie une ménopause définitive par atteinte du capital folliculaire.

Ces observations interdisent tout pronostic quant à l'intégrité de la fonction ovarienne, même en l'absence d'aménorrhée. En pratique, si une patiente a un désir de grossesse après un traitement par chimiothérapie, il faut idéalement que cette grossesse ait lieu le plus rapidement possible après la fin des traitements et le respect du délai de prudence.

L'ovariotoxicité du trastuzumab est mal connue, notamment du fait qu'il est fréquemment associé à des thérapeutiques adjuvantes telles que des polychimiothérapies et du tamoxifène. De même, les toxicités ovariennes des thérapeutiques anti-angiogéniques et des inhibiteurs de la tyrosine kinase restent à évaluer.

3. Moyens de conservation et de protection des réserves ovariennes

a. Administration des agonistes de GnRH :

L'administration d'a-GnRH mettant l'ovaire au repos, celui-ci devient en théorie moins vulnérable à l'action des cytotoxiques. Des études sur différents modèles animaux (murins, porcins et primates) ont permis de confirmer l'effet protecteur des a-GnRH sur le capital folliculaire pendant une chimiothérapie (196)(197).

En clinique humaine, les a-GnRH ont été largement étudiés pour la prévention de la toxicité ovarienne chimio-induite chez des patientes atteintes d'hémopathies malignes (194). L'innocuité carcinologique des a-GnRH,

utilisés lors d'une chimiothérapie afin d'en diminuer la toxicité ovarienne, est controversée dans le cas de cancers du sein hormonosensibles. Il y a donc assez peu de travaux concernant cette question publiés en cancérologie mammaire (199) (200), mais la plupart ont confirmé l'effet protecteur ovarien des a-GnRH, ceci ayant également été constaté dans une méta-analyse récente (197).

Ces travaux ont toutefois été critiqués en raison de plusieurs biais méthodologiques, notamment l'absence de groupe contrôle pour certaines études, leur caractère parfois rétrospectif, l'absence de randomisation pour d'autres études, ou encore l'utilisation de doses supérieures d'agents alkylants dans certains groupes contrôles. De ce fait, les essais cliniques prospectifs randomisés ont été encouragés.

L'étude d'Ismail-Khan (202) ne semble pas montrer d'efficacité des a-GnRH dans cette indication alors que l'essai ZIPP (Zoladex in premenopausal patients) retrouve, lui, un effet protecteur ovarien des a-GnRH (203). Quatre essais cliniques randomisés sont actuellement en cours (204). Dans l'attente de ces résultats, le groupe d'experts de l'American society of clinical oncology qui a établi les recommandations concernant la préservation de la fertilité chez les patients atteints de cancer (205) déplore l'utilisation « non contrôlée » des a-GnRH pour la préservation de la fertilité chimio-induite, notamment chez les patientes ayant une tumeur hormonodépendante, et encouragent les inclusions dans les essais cliniques contrôlés.

b. Cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire après stimulation ovarienne :

Pendant longtemps, la seule stratégie de préservation de la fertilité considérée comme non expérimentale d'un point de vue scientifique était la cryopréservation embryonnaire après stimulation ovarienne [250–251]. En effet, la congélation embryonnaire est utilisée depuis plus de 30 ans en assistance médicale à la procréation, avec des protocoles en constante modification dans le but d'améliorer leur efficacité [252]. Il existe 2 méthodes de cryopréservation : la congélation lente et la vitrification. La congélation lente combine des descentes lentes et contrôlées en température avec de faibles concentrations en cryoprotectants. Au cours des dernières années, elle a été suppléantée par la vitrification, qui fait appel à de fortes concentrations d'agents cryoprotectants et un refroidissement ultra-rapide sans formation de cristaux de glace [253, 254].

La fécondation des ovocytes matures recueillis à l'issue de la stimulation ovarienne peut se faire par fécondation in vitro conventionnelle (FIV) ou intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Les embryons obtenus sont congelés au stade zygote, ou après 2–3 jours de culture en fonction de la politique de centre.

L'utilisation des embryons congelés fera l'objet d'une discussion multidisciplinaire, nécessitant notamment l'accord de l'oncologue. Elle nécessitera une préparation endométriale basée sur l'administration d'oestrogènes et de progestérone. Un ou 2 embryons ayant résisté à la congélation pourront ensuite être transférés dans l'utérus. Les données les plus récentes montrent des résultats similaires que la méthode de congélation

ait été lente ou en vitrification. Cependant, cette dernière tend à se généraliser [42, 43]. Les taux de grossesse après transferts d'embryons congelés peuvent atteindre 40–50 %, soit des résultats identiques à ceux obtenus avec des embryons frais [253–254].

La principale limite des protocoles de stimulation ovarienne réside dans le fait de se trouver, en cas de cancer du sein, dans une pathologie hormono-dépendante. En effet, l'administration de gonadotrophines exogènes conduit à des concentrations sériques d'oestradiol supra-physiologiques qui atteignent 10 à 20 fois les taux obtenus au cours d'un cycle naturel [255]. Les patientes sont, par conséquent, exposées au risque théorique de stimuler des cellules malignes porteuses de récepteurs aux oestrogènes.

c. Congélation du cortex ovarien :

Cette technique de congélation du cortex ovarien présente les avantages et inconvénients suivants :

▪ Avantages :

- Enfant et femme pubère
- Nombreux ovocytes immatures
- Rapidité de prise en charge
- Absence de stimulation ovarienne
- Restauration fonction endocrine

▪ Inconvénients :

- Prélèvements lors d'une intervention chirurgicale
- Peu de résultats en terme de grossesse
- Greffe ovarienne: technique de recherche
- Risque de réintroduction de cellules cancéreuses

- Greffe fragment ovarien:
- Survie du greffon 2–5 ans –
- Orthotopique: Taux de naissance après greffe 30%

4. Programmation de grossesse :

En dehors de la grossesse, le suivi recommandé des patientes après cancer du sein comporte uniquement un examen clinique et une mammographie–échographie (avec IRM mammaire selon le contexte), tous les 6 à 12 mois pendant 3 ans, puis tous les ans.

Avant de débiter une grossesse, il est prudent de compléter ce suivi par un bilan d'extension complet comprenant une échographie hépatique et une radiographie de thorax ou un scanner thoraco–abdomino–pelvien voire un TEP (210). Ce bilan peut également être accompagné d'une échographie cardiaque, notamment chez les patientes ayant reçu de fortes doses d'anthracyclines ou de trastuzumab, en raison d'une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque liée à la grossesse (215).

Pendant la grossesse, un examen clinique régulier des seins et/ ou de la paroi thoracique est indispensable. Aucun examen paraclinique n'est recommandé sauf si l'examen clinique est pathologique. Si un examen d'imagerie est nécessaire, une échographie mammaire paraît préférable, non compte tenu du risque d'irradiation fœtale (qui est très faible lors d'une mammographie), mais parce que sa sensibilité est meilleure que celle de la mammographie pendant la grossesse du fait des modifications glandulaires et hormonales (212).

Les recommandations actuelles ne contre-indiquent pas la grossesse après cancer du sein, mais préconisent le respect d'un délai de prudence pouvant aller jusqu'à cinq ans en cas de cancer de mauvais pronostic (239).

5. Risque sur la grossesse survenant après le traitement du cancer du sein :

Les études relatant les issues des grossesses survenant chez des femmes déjà traitées pour un cancer du sein sont rares. Le risque de fausse couche spontanée en cas de grossesse après un cancer du sein semble augmenter.

En ce qui concerne le devenir obstétrical de ces patientes, les études sont encore plus rares. En 2005, Langagergaard et al. ont étudié une cohorte de 216 nouveau-nés de mères avec antécédent de cancer du sein traité entre 1973 et 2002, appariés à un groupe témoin de 33 443 nouveau-nés de mères indemnes de pathologie mammaire. Les femmes aux antécédents de cancer du sein étaient en moyenne plus âgées (34,4 ans vs 28,2 ans) ; il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de risque d'accouchement prématuré, de retard de croissance, de mort in utero ou d'anomalies congénitales (206). En 2006, une équipe suédoise a suivi le devenir de 414 nouveau-nés, entre 1973 et 2002, issus de mères aux antécédents de cancer du sein. Ces naissances ont été comparées à l'ensemble des 2 870 932 naissances de singletons enregistrées dans le Swedish Birth Medical Registry entre 1973 et 2002 (183).

Les femmes aux antécédents de cancer du sein étaient en moyenne plus âgées (34 ans vs 27 ans). Le taux d'accouchement prématuré était significativement plus élevé chez les patientes aux antécédents de cancer du

sein (OR= 3,2 [1,7-6,03]). Les taux de césarienne et d'extraction instrumentale tendaient à être plus élevés (1,26 [1-1,66] ; 1,43 [0,99-2,06]).

Il n'existait pas de différence significative pour le poids de naissance et l'état de santé néonatal. Les auteurs sont donc rassurants quant à l'état de santé des enfants nés après cancer du sein de la mère ; leurs résultats confortent un suivi échographique habituel.

XI. Allaitement :

L'allaitement est interdit pendant la chimiothérapie (207). Il n'est pas recommandé chez les femmes ayant reçu un traitement de chimiothérapie ou de la radiothérapie (208). Il a été montré que la production de lait diminuait lorsque la chimiothérapie était terminée avant l'accouchement (207). Les concentrations dans le lait sont dépendantes des doses reçues et du délai entre l'arrêt du traitement et l'accouchement (127). Si la patiente le souhaite et si la lactogenèse est maintenue, un délai d'au moins 4 semaines après la dernière cure est conseillé avant le retour à l'allaitement (208).

Aucune donnée dans la littérature n'a montré que l'allaitement maternel modifiait le risque de récurrence de cancer du sein. À l'inverse, les différents traitements du cancer du sein peuvent altérer le potentiel fonctionnel du sein. En effet, la problématique est de savoir comment aider ces patientes à allaiter avec une production de lait diminuée ou inexistante par le sein traité. La chirurgie conservatrice peut entraîner une diminution de la lactation par ligature partielle des canaux galactophores. Une chirurgie centro-mammaire, par ligature complète des canaux, empêche tout allaitement sur le sein opéré. L'irradiation adjuvante du sein peut aussi diminuer la lactation par fibrose et sténose des canaux galactophores ; elle peut également modifier l'élasticité du mamelon, limitant les possibilités de tétées (209).

Dans son étude, Tralins a montré que sur 53 femmes : 34 % présentaient une lactation par le sein irradié, mais que seules 24,5 % étaient capables d'allaiter avec succès par ce même sein (210). L'allaitement maternel bilatéral était donc possible avec succès pour environ une femme sur quatre après traitement conservateur et radiothérapie.

Cependant en cas de mastectomie ou d'allaitement impossible sur le sein traité, l'allaitement sur le sein controlatéral est toujours possible si la production de lait est suffisante. Varsos et Yahalom estimaient quant à eux que devant l'absence de données concernant la sécurité du nouveau-né, l'allaitement par le sein irradié n'est pas recommandé . Guix et al. ont rapporté le cas d'une patiente ayant eu un enfant à terme deux ans après la fin du traitement d'un cancer du sein, et désireuse d'allaiter son enfant (211). Malgré une asymétrie mammaire importante, l'allaitement avait été possible de manière bilatérale. La composition du lait des deux seins avait été comparée retrouvant comme différence, dans le sein traité, une concentration de triglycérides deux fois moins importante.

Oran et al. ont étudié la lactation chez 18 patientes préalablement traitées pour cancer du sein, la lactation n'a pas eu lieu pour le sein traité chez 38,9 % des patientes, et le volume de lait était cependant significativement diminué dans 80 % des cas. Ils concluaient donc, que la lactation fonctionnelle était possible par le sein irradié mais qu'elle était moins importante en quantité dans la plupart des cas (212).

Enfin, il est souhaitable de raccourcir la durée de l'allaitement pour permettre la reprise s'il y'a lieu d'un traitement hormonal arrêté en vue de la grossesse (209).

XII. La contraception chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein :

1. Les contraceptions non hormonales :

Les méthodes locales offrent des crèmes et des ovules spermicides, associés ou non à un diaphragme ou à une éponge imprégnée de crème. S'y ajoutent les préservatifs masculins et même féminins. Toutes ces méthodes sont astreignantes et souvent mal acceptées par le couple et leur efficacité n'est pas absolue.

Les stérilets au cuivre semblent ici bien adaptés sous réserve qu'ils soient supportés (métrorragies ou douleurs). (218)

2. Les contraceptions hormonales :

A. La pilule oestroprogestative (OP) :

La pilule oestroprogestative est, a priori, contre-indiquée. Cependant nous ne disposons d'aucune étude montrant que l'éthinyl-estradiol (EE) associé à un progestatif soit délétère. Les arguments sont indirects : augmentation dans certains sous-groupes du risque de cancer du sein en cas de pilule oestroprogestative.

L'étude norvégienne de Dumeaux (219) étudie plus de 100 000 femmes âgées de 30 à 70 ans entre 1991 et 1997. Le risque est augmenté de 25 % pour les utilisatrices habituelles de contraception orale et le risque augmente avec la durée. Le point le plus important de cette étude est la relation étroite entre la dose cumulée d'EE de la pilule et le risque de cancer du sein ($p = 0,002$). Pour les progestatifs, seul le lévonorgestrel entraînait un risque majoré avec une augmentation de la dose cumulée (220).

B. La contraception progestative :

i. Les progestatifs macrodosés :

Un progestatif anti-gonadotrope peut être administré 3 semaines sur 4 ou même en continu. La freination ovarienne ainsi obtenue (221) a pour conséquence un taux d'oestradiol résiduel bas (entre 30 et 60 pg/ml), ce qui constitue sûrement un avantage dans la situation qui nous préoccupe.

ii. Les progestatifs microdosés :

Deux options plus récentes avec le désogestrel ou son métabolite l'étonogestrel peuvent être proposées : la micro-pilule Cerazette® ou l'Implanon®.

La micropilule Cerazette® (0,075 mg de désogestrel) permet un meilleur blocage relatif de l'axe gonadotrope que son équivalent au lévonorgestrel. Les dystrophies ovariennes sont moins fréquentes mais atteignent quand même 30 à 40 % et les taux moyens d'oestradiol à 6 et à 12 mois sont respectivement de 90 et 74 pg/ml pour Cerazette® et 168 et 133 pg/ml pour la micro-pilule au norgestrel (222).

L' Implanon® est un implant dermique d'étonogestrel d'une durée de vie de 3 ans. Il entraîne le plus souvent une aménorrhée avec anovulation (223). Les taux d'oestradiol observés sont en moyenne compris entre 50 et 150 pg/ml. La conséquence de cette anovulation, accompagnée d'un blocage anti-gonadotrope incomplet, est la persistance d'une activité folliculaire résiduelle avec parfois une hyperoestrogénie importante. En l'état actuel de nos connaissances, il n'existe aucune donnée permettant de les conseiller chez une femme antérieurement traitée pour cancer du sein.

XIII. Influence de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein :

Depuis des années, les cancers du sein associés à une grossesse étaient considérés comme d'évolution rapide et incurable (125). En effet, des revues anciennes décrivaient un taux de survie à 5 ans inférieur à 20% (106). A présent, plusieurs études ne montrent pas de différence significative dans la survie entre une femme enceinte et une femme non enceinte selon l'état gravidique lorsqu'elles sont stratifiées sur l'âge, le stade et l'année du diagnostic (125) (224). Le taux de survie global chez les femmes ayant un cancer du sein pendant leur grossesse est de 40-73% contre 48 - 97% chez les autres. Le pronostic, plus réservé chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte de même âge, est probablement dû au stade avancé au moment du diagnostic où la prise en charge est moins standardisée (225) (226).

En effet, le risque d'avoir un stade avancé au moment du diagnostic est 2,5 fois plus grand chez les femmes enceintes que les autres (208). Ce retard du diagnostic, estimé à 6 mois, expliquerait pourquoi la survie sans métastase et la survie globale à 5 ans seraient moins bonnes lorsque le cancer est diagnostiqué pendant la grossesse. Le risque d'invasion ganglionnaire augmente de 0,028% par jour (227) lors d'un retard de diagnostic. Cependant, le retard du diagnostic ne serait pas le seul facteur impliqué dans ce mauvais pronostic et les raisons sont encore en débat.

Les taux de survie de 5 et 10 ans des femmes ayant un cancer du sein pendant leur grossesse et les femmes non enceintes, tirés d'études rétrospectives et prospectives (204), (224) (225) (226) (227).

XIV. Effets de la grossesse sur le pronostic des cancers du sein :

1. 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 (19). De manière surprenante, il semble que les patientes atteintes d'un cancer mammaire et ayant donné naissance à un âge jeune, ont un pronostic plus défavorable comparé à celles qui ont eu une grossesse plus tardive (232). De même, Schouten et al. Ont montré sur une série de 866 patientes que le jeune âge au moment de la première grossesse à terme est associé à une altération de la survie lors de la survenue d'un cancer mammaire (RR de 1,69, IC de 95 % 1,04–2,68) (233). 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 (234).

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

2. Pronostic des cancers mammaires survenant au cours de la grossesse ou du post-partum :

Environ 0,2 à 4 % des cancers du sein évoluent lors d'une grossesse ou dans l'année qui suit cette grossesse. La probabilité d'un cancer du sein est estimée d'un à trois pour 10 000 grossesses (235). 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 [46-47]. Autrefois, l'interruption de la grossesse faisait partie intégrante du traitement de ces cancers gestationnels (236). 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 (237) .

3. Impact pronostique des grossesses survenant après le cancer mammaire :

Les études portant sur les grossesses survenant 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 est la même en comparaison à la survie des femmes sans gestation (238).

Les recommandations actuelles ne contre-indiquent pas la grossesse après cancer du sein, mais préconisent le respect d'un délai de prudence pouvant aller jusqu'à cinq ans en cas de cancer de mauvais pronostic (239).

XV. Prévention :

Tout d'abord, il ne faut pas confondre entre 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 car plusieurs facteurs en cause ne sont pas modifiables ; par contre, il est possible grâce surtout à la mammographie, 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 ou de mutation de BRCA1 , BRCA 2.

On distingue 3 types :

1. Dépistage en masse :

L'objectif du dépistage d'un cancer est de permettre le diagnostic de la maladie à un stade précoce et curable. Pour certaines pathologies, il permet le diagnostic et le traitement de lésions précancéreuses et donc empêche l'apparition de la maladie. Il existe deux grands types de dépistage, le dépistage individuel dans le cadre d'une consultation médicale et le dépistage organisé dit « de masse » qui cible l'ensemble de la population à risque. Pour le cancer du sein, la méthode de dépistage de référence est la mammographie bilatérale selon deux incidences. Elle constitue un examen assez sensible (de 60 à 90% selon les études (240)) et assez spécifique (95% chez les plus de 50 ans (236)).

Depuis 2003, l'American Cancer Society (ACS) prône l'intérêt d'un dépistage organisé annuel à partir de 40 ans jusqu'à 55 ans (241). En association avec l'examen clinique et l'échographie mammaire, la mammographie de dépistage est le moyen actuel le plus efficace pour dépister les tumeurs chez les femmes de moins de 50 ans.

Ce dépistage organisé n'est pas proposé en France ou en Europe avant l'âge de 50 ans parce qu'il est considéré que le gain sur la mortalité liée au cancer du sein obtenu n'est pas suffisant (30% pour les femmes de 50 à 74 ans contre 13 % pour les femmes de 40 à 49 ans en cas de dépistage tous les deux ans et 19 % en cas de dépistage annuel (242)).

En France, le dépistage organisé par mammographie consiste à pratiquer tous les deux ans et chez toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans une mammographie bilatérale selon deux incidences accompagnée d'un examen clinique.

En France, le critère densité mammaire a également été pris en considération pour décider d'ajouter une échographie mammaire en cas de seins de type denses ou très denses. L'émergence de la tomosynthèse mammaire associée à la mammographie reconstruite devrait permettre d'optimiser le nombre de cancers du sein détectés tout en réduisant un grand nombre de faux positifs et en limitant la dose d'irradiation, facteurs à l'origine d'une importante controverse actuelle sur la valeur du dépistage mammographique partomosynthèse. Hormis, la catégorie des patientes à très haut risque (risque génétique identifié) où une stratégie spécifique par IRM mammaire est validée, il est actuellement difficile d'affiner de façon objective la stratégie d'exploration en se basant sur la combinaison de facteurs de risque de plus faible impact (antécédents familiaux, nulliparité, imprégnation alcoolique, etc.).

Aussi, de nouvelles stratégies basées sur une évaluation du risque plus personnalisé (s'intégrant dans une médecine dite de précision) sont à l'étude en Europe (étude « My PEBS ») et aux États-Unis (étude « WISDOM ») afin de mieux adapter les examens de dépistages à chaque patiente pour maximiser le nombre de Cancers détectés en diminuant le nombre de faux positifs (244).

Au Maroc, un programme national de prévention et de contrôle du cancer (PNPCC) a été implanté en mars 2010. Ce programme a retenu parmi ses priorités la détection précoce du cancer du sein. Ses buts sont de promouvoir ,organiser, gérer et mener à bien une action de dépistage auprès de la population féminine dans la tranche d'âge de 45 à 69 ans révolus.

Ainsi, nous constatons que les femmes jeunes et notamment les moins de 40 ans ne bénéficient pas des programmes de dépistage. Pour cette tranche d'âge, l'autopalpation des seins après apprentissage guidé, reste également un moyen de dépistage.

2. Dépistage orienté :

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

3. Dépistage par prescription individuelle :

Il reste le meilleur moyen de dépistage, il faut que le médecin pense à demander sur les antécédents personnels ou familiaux du cancer du sein , la mutation de BRCA1 ou BRCA2 chez la famille , 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 d'autres investigations, pour infirmer ou confirmer le diagnostic de cancer.

A noter que toute masse suspecte ou persistante chez une femme enceinte doit bénéficier d'investigations pouvant conduire à une histologie. Dans la classification ACR, il n'y a pas lieu d'ACR3 pendant la grossesse, ceci dit la lésion ACR 3 chez une femme enceinte doit être biopsié . Chez la femme allaitante, un cancer du sein doit être évoqué devant une inflammation récurrente sur le même sein, ou devant une mastite sans fièvre et ne cédant pas à une antibiothérapie.

Les patientes dont les apparentés présentent des mutations génétiques, une consultation d'oncogénétique serait bénéfique .

Certains tests ou logiciels peuvent aider à quantifier ou à catégoriser le risque des patientes. Tous les avantages, les inconvénients ainsi que les conséquences liés aux tests génétiques sont expliqués à la patiente avant recueil de son consentement. Les tests génétiques ciblent la recherche de mutations du BRCA1 ou BRCA2, du p53 ou du PTEN (243).

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 .

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 dépend de la décision pondérée du comité d'Éthique et du RCP . Elle prend en compte aussi 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.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Neuf cas d'association de cancer du sein et grossesse ont été colligés au service de Gynécologie–Obstétrique 2 de Maternité du centre hospitalier Hassan II de Fés, durant la période allant du 01 janvier 2018 au 30 Avril 2024, soit une fréquence de 0,65% des cancers mammaires.

L'âge moyen de nos patientes était de 34,7 ans ; une patiente nullipare soit 11,11% 2 patientes primipares soit 22,22% ,2 patientes paucipares soit 22,22 % et 4 patientes multipares soit 44,44 %.

Le diagnostic est souvent porté avec un retard moyen de 3,1 mois.

La palpation d'un nodule du sein isolé était le 1^{er} motif induisant une consultation chez 7 de nos patientes soit cas 77,77%. Le stade T0 n'a concerné aucune de nos patientes, T1 concernera une patiente soit 11,11%. ,T2 concerna trois patientes 33,33% ,et T3 deux patientes 22,22% et T4 chez 3 patientes soit 33,33% .

Un bilan d'orientation comportant mammographie, échographie, IRM : La mammographie a été réalisée chez toutes nos patientes (avec cache). Elle était suspecte de malignité chez toutes nos patientes, l'échographie a été faite chez toutes nos patientes, elle était suspecte chez nos neufs patientes, aucune patiente n'a bénéficié d'IRM mammaire .

La classification ACR été réalisé chez 09 patientes : ACR 4 chez 3 patientes soit 33,33% , ACR 5 chez 5 patientes soit 55,55 % et ACR 6 chez une patiente soit 11,11% %.

Le diagnostic de malignité a été établi par biopsie échoguidée en trucut dans 44,44% des cas, et biopsie non échoguidée en trucut dans 55,66% .

Le type histologique retrouvé est le carcinome mammaire infiltrant type NOS chez toutes nos patientes .

La classification moléculaire a été réalisé chez 8 patientes :Luminal A chez aucune patiente soit 0% ,Luminal B chez 5 patientes soit 55,5 %,Her 2 positif chez 2 patientes soit 22,2 % et Triple negatif chez une patiente soit 11,1%.

Le bilan d'extension a été fait par échographie abdominale chez 4 patientes soit 44,44% , radiographie thoracique chez 2 patientes soit 22,2% , scintigraphie après accouchement chez 55,55 % et TDM TAP chez 6 patientes.

Sur le plan thérapeutique, 88,88% des patientes ont bénéficié d'un traitement de l'intervention de Patey. La chimiothérapie était administrée chez 8 patientes : 4 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante soit 44,44%, 4 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante soit 44,44% et une seule patiente chez qui on a prescrit une chimiothérapie palliative mais elle est décédée avant de pouvoir commencer la chimiothérapie .

La radiothérapie en post partum a été réalisée chez 5 de nos patientes soit 55,55% des cas. 4 de nos patientes ont reçue une hormonothérapie adjuvante soit 44,44% des cas.

L'évolution tardive a été marquée par l'apparition de métastases chez 3 patientes , Le recul moyen de notre étude été de 32 mois avec comme extrême 05 et 66 mois , 2 Patientes ont été perdues de vue et 1 décès parmi les 09 patientes surveillées.

C'est tout l'intérêt du dépistage par la pratique de l'autopalpation et des examens systématiques des seins chez toute femme enceinte au cours des consultations prénatales, et l'exploration par échographie mammaire et éventuellement un prélèvement histologique au moindre doute.

ABSTRACT:

Nine cases of association of breast cancer and pregnancy were collected at the Gynaecology–Obstetrics 2 Maternity Department of the Hassan II Hospital in Fés, during the period from 01 January 2018 to 30 april 2024, representing a frequency of 0.65% of breast cancers.

The average age of our patients was 34.7 years; one nulliparous patient (11.11%), 2 primiparous patients (22.22%), 2 pauparous patients (22.22%) and 4 multiparous patients (44.44%).

Diagnosis was often made with an average delay of 3.1 months.

Palpation of an isolated breast nodule was the 1st reason for consultation in 7 of our patients (77.77%). Stage T0 did not concern any of our patients, T1 concerned one patient (11.11%). T2 involved three patients (33.33%), T3 two patients (22.22%) and T4 three patients (33.33%).

A diagnostic work–up including mammography, ultrasound and MRI: mammography was performed in all our patients (with cache). It was suspicious of malignancy in all our patients, ultrasound was performed in all our patients, it was suspicious in our nine patients, none of our patients underwent breast MRI.

ACR classification was performed in 09 patients: ACR 4 in 3 patients (33.33%), ACR 5 in 5 patients (55.55%) and ACR 6 in one patient (11.11%).

The diagnosis of malignancy was established by ultrasound–guided biopsy in trucut in 44.44% of cases, and non–ultrasound–guided biopsy in 55.66%.

The histological type found was infiltrating breast carcinoma type NOS in all our patients.

Molecular classification was performed on 8 patients: Luminal A in none (0%), Luminal B in 5 (55.5%), Her 2 positive in 2 patients (22,2%) and triple negative in one patient (11.1%).

Extension was assessed by abdominal ultrasound in 4 patients (44.44%), thoracic radiography in 2 patients (22.2%), scintigraphy in 55.55% and CAT scan in 6 patients.

In terms of treatment, 88.88% of patients benefited from Patey's treatment. of the Patey procedure. Chemotherapy was administered in 8 patients. 4 patients received neoadjuvant chemotherapy (44.44%) : 4 patients received adjuvant chemotherapy (44.44%) and only 1 patient received palliative chemotherapy, but died before chemotherapy could be started.

Radiotherapy Carried out in 5 of our patients 55.55% of cases. 4 of our patients received adjuvant hormone therapy, 44.44% of cases.

The evolution was marked by the appearance of metastases in 3 patients. The mean follow-up of our study was 32 months, with extremes of 05 and 66 months. 2 patients were lost to follow-up and 1 died among the 09 patients monitored.

This is why it is so important to screen all women for breast cancer by means of and systematic breast examinations for all pregnant women during antenatal prenatal consultations, and exploration by breast ultrasound and possibly histological sampling if there is the slightest doubt.

الملخص

تم جمع تسع حالات مرتبطة بسرطان الثدي والحمل في. قسم أمراض النساء والتوليد
2 قسم الولادة بالمركز الاستشفائي الحسن الثاني فاس، خلال الفترة من يناير 2018 إلى مارس
2024، أي بنسبة 0.65% من حالات سرطان الثدي.

متوسط عمر مرضانا هو 34.7 سنة؛ مريض عديم الولادة أي 11.11%، ومريضين
أوليين أي 22.22%، ومريضين عديمي الولادة أي 22.22%، و4 مريض متعدي الولادة أي
44.44%. غالبًا ما يتم التشخيص بمعدل تأخير يبلغ 3.1 شهرًا.

كان جس عقيدة الثدي المعزولة هو السبب الأول الذي أدى إلى ذلك
الاستشارة في 7 من مرضانا، أي 7.77% من الحالات. المرحلة 0T لم تخص أيًا من
مرضانا، أما المرحلة 1T فسوف تخص مريضًا واحدًا أو 11.11%. تتعلق 2T بثلاثة مريض بنسبة
33.33%، و3T مريضين بنسبة 22.22%، و4T 3 مريض بنسبة 33.33%.
تقييم التوجه بما في ذلك التصوير الشعاعي للثدي، والموجات فوق الصوتية،
والتصوير بالرنين المغناطيسي:

تم إجراء التصوير الشعاعي للثدي لجميع مرضانا (مع غطاء). تم الاشتباه في وجود ورم
خبيث في جميع مرضانا، وتم إجراء الموجات فوق الصوتية في جميع مرضانا، وكان الأمر مشكوكًا
فيه في مرضانا التسعة، ولم يتم تصوير الثدي بالرنين المغناطيسي للثدي.
تم إجراء تصنيف ACR في 09 مريض: ACR 4 في 3 مريض، أي 33.33%، ACR 5 في 5
مريض أو 55.55% و ACR 6 في مريض واحد أو 11.11%.

تم تشخيص الورم الخبيث عن طريق الخزعة الموجهة بالموجات فوق الصوتية في
تروكوت 44.44% من الحالات، والخزعة غير الموجهة بالموجات فوق الصوتية في 55.66%.
النوع النسيجي الموجود هو سرطان الثدي المتسلل من النوع NOS في جميع مرضانا.
تم إجراء التصنيف الجزيئي في 8 مريض: Luminal A في أي مريض أي 0%، Luminal B
في 5 مريض أي 55.55%، لها 2 إيجابية في مريضين أو 22% وثلاثي سلب في مريض واحد أو
11.11%.

تم إجراء تقييم التمدد عن طريق الموجات فوق الصوتية في البطن في 4 مريض، أي.
44.44%، تصوير الصدر بالأشعة السينية في مريضين أو 22.22%، تصوير ومضاني في 55.55%
و TAP TDM في 6 مريض.

ومن الناحية العلاجية فقد استفاد من العلاج 88.88% من المرضى من تدخل باثي. تم إعطاء العلاج الكيميائي إلى 8 مرضى. 4 استفاد المرضى من العلاج الكيميائي المساعد الجديد، أي 44.44%، واستفاد 4 مرضى من العلاج الكيميائي المساعد، أي 44.44%، ومريض واحد فقط تم وصفه للعلاج الكيميائي الملطف ولكنه توفي قبل أن يتمكن من بدء العلاج الكيميائي. تم إجراء العلاج الإشعاعي لخمسة من مرضانا أو 55.55% من الحالات. 4 من لدينا تلقى المرضى العلاج الهرموني المساعد، أي 44.44% من الحالات. تميز التطور بظهور النقائل لدى 3 مريض. وكان متوسط متابعة دراستنا 32 شهراً مع الحد الأقصى 05 و 66 شهراً، وفقد مريضان للمتابعة ووفاة واحدة من بين 09 مرضى تمت مراقبتهم. هذا هو بيت القصيد من الفحص من خلال ممارسة الجنس الذاتي و إجراء فحوصات منتظمة للثدي لجميع النساء الحوامل خلال فترة الحمل استشارات ما قبل الولادة، والاستكشاف بالموجات فوق الصوتية للثدي وربما عينة نسيجية إذا كان هناك أدنى شك.

ANNEXES

Annexe1 :Classification TNM 8ème édition (226)

Tableau 40. Classification T (clinique [cT] et pathologique [pT])

Catégorie	Critères
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS)I	Carcinome canalaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
T1	Tumeur ≤ 20 mm
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)
T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)
T4b	Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)

Carcinome lobulaire in situ exclusif n'apparaît plus dans la classification TNM.

Le préfixe (c) correspond au stade clinique et le préfixe (p) au stade pathologique. En cas de traitement néo-adjuvant, utiliser le préfixe (y) avant le pT. Le suffixe (m) est à utiliser en cas de multifocalité.

Tableau 41 Classification N clinique (cN), telle qu'évaluée par l'examen clinique et/ou l'imagerie (attention, celle-ci est différente du pN).

Catégorie	Critères
cNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure)
cN0	Absence de métastase ganglionnaire
cN1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN1 mi	Micrométastase ($< 0,2$ mm et ≤ 2 mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein]
cN2a	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN2b	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN3a	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux
cN3b	Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire
cN3c	Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- Utiliser le suffixe (sn) en cas de confirmation de la métastase par technique du ganglion sentinelle, et le suffixe (f) en cas de confirmation par cytoponction ou biopsie ganglionnaire.

Tableau 42 Classification N pathologique (pN) .

Catégorie	Critères
pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
pN0(i+)	Cellules tumorales isolées ($\leq 0,2$ mm)
pN0(mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
pN1mi	Micrométastase (≈ 200 cellules soit $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN1b	Métastase $> 0,2$ mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes
pN1c	Association de pN1a et pN1b
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique
pN3a	Métastases dans ≥ 10 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III)
pN3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

– Utiliser le suffixe (sn) en cas de technique du ganglion sentinelle, et le suffixe (f) en cas de confirmation par cytoponction ou biopsie ganglionnaire sans résection ganglionnaire complémentaire. En cas de traitement néo-adjuvant, utiliser le préfixe (y) avant le pN.

Tableau 43 . Stade pronostique dit “anatomique”.

T	N	M	Stade pronostique “anatomique”
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0-1	N1mi	M0	IB
T0-1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0-3	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T4	N0-2	M0	IIIB
Tout T	N3	M0	IIIC
Tout T	Tout N	M1	IV

Annexe 2 : la classification moléculaire 8eme édition .

Tableau 44 . Classification moleculaire des cancer du sein (227)

Intrinsic subtype	définition
Luminal A	• Luminal A-like ER-positive HER2-negative Ki67 lowa PgR highb Low-risk molecular signature (if available)
Luminal B	• Luminal B-like (HER2-negative) ER-positive HER2-negative and either Ki67 high or PgR low High-risk molecular signature (if available) • Luminal B-like (HER2-positive) ER-positive HER2-positive Any Ki67 Any PgR
HER2	• HER2-positive (non-luminal) HER2-positive ER and PgR absent
'Basal-like'	• Triple-negative'c ER and PgR absentc HER2-negativec

Tableau 45 . Classification ACR mammographie

CLASSIFICATION - MAMMOGRAPHIE	Interprétation & conduite à tenir	Anomalie
ACR 0	Classification « d'attente » qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété qui permettront une classification définitive	
ACR 1	Mammographie normale	Aucune anomalie
ACR 2	Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire	Opacités rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) Opacités ovales à centre clair (ganglion intramammaire) Opacités rondes correspondant à un kyste typique en échographie Image de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome)
ACR 3	Anomalies probablement bénigne pour lesquelles une surveillance à court terme est conseillée	Microcalcifications de type 2 après Le Gal en foyer unique ou multiple ou nombreuses calcifications dispersées groupées au hasard Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites, non typiquement liquidiennes en échographie
ACR 4	Anomalies indéterminées ou suspectes qui indiquent une vérification histologique, c'est-à-dire une biopsie	Microcalcifications de type 3 (classification Le Gal) groupée en amas, ou de type 4 peu nombreuses Images spiculées sans centre dense Opacités non liquidiennes rondes ou ovales, à contour microlobulé ou masqué Distorsion architecturale
ACR 5	Anomalies évocatrices d'un cancer	Microcalcifications de type 5 d'après Le Gal nombreuses et groupées Amas de microcalcifications de topographie galactophorique
ACR 6	Cancer prouvé par l'examen histologique	

REFERENCES

- 1–C. Freud, L. Mirabel; K. Annane , C. Mathelin. Allaitement maternel et cancer du sein. *Gynécologie obstétrique et fertilité* 33 (2005) : 739–744.
- 2_ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0344033823001139>.
- 3– 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
- 4–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
- 5–Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for nodepositive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2302–13.
- 6– Mathelin C, Youssef C, Brettes JP, Rio MC. Paradoxical interactions between pregnancy and breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007 May; 35(5):449–56.
- 7–Albrechtsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvale G. Family history of breast cancer and short-term effects of childbirths on breast cancer risk.
- 8– 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.
- 9– Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler– Gebhard B. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(1):65–72.
- 10– Larsen. : *Embryologie humaine*. Edition de Boeck université de Larcien Sarueminime : 100 Bruxelles. P 428–429.

- 11–Kamina P. : Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris ; Maloine ; 1984 ; P459 ; 469 ; 471–476 ; 513.
- 12 – Topper yj, Sankaran L:Three stages of responsiveness to hormones in the mammary cell. Annals New York Academy of sciences. (1986); 464: 1–10.
- 13– Retour au cours Tournaire M. : Physiologie de la grossesse. Paris : Masson ; 1991. 290 p.
- 14– Houdebine LM. : Biologie de la lactation. Encyclopédie Médico–Chirurgicale – Gynécologie–Obstétrique. 1997 ; 5–008–A–30.
- 15– « Koren G et coll. Drugs in pregnancy : N Engl J Med 1998 ; 338(16) 1128–1137 ».
- 16– <https://afcn.fgov.be/fr/dossiers/applications-medicales/grossesse/exposition-aux-rayonnements-ionisants-pendant-la-grossesse>
17. W. H. O. (WHO). Breast Cancer. Geneva, Switzerland: WHO (2020).
18. World Health Organization. Morocco: Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site. Globocan 2018. Accessed 23 November 2019.
19. Benider A, Harif M, Karkouri M, Quessar A, Sahraoui S, Sqalli S. Registre des cancers de la région de Casablanca. Casablanca–Maroc. Fondation Lalla Salma prévention et traitement des cancers. 2016.
20. Marc Espié Centre des maladies du sein Hôpital St Louis Épidémiologie et cancer du sein .Anne Cowppli–Bony Bull Cancer 2019; 106: 617–634.
21. ScienceLib Editions Mersenne : Volume 5 , N ° 131124 ISSN 2111–4706 (2013).

22. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes J Clin Oncol 2010(20);28(18):e302–3;author reply e304.
23. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study J Clin Oncol 2009;27:45–5.
24. 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.
25. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume MN et al. Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years: a GET (N) A Working Group analysis. Cancer 2009; 115:5155–65.
26. Emmanuel Barranger, Emmanuelle Mathieu, Serge Uzan, Emile Daraï. Cancer du sein et grossesse. Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction, V 6, N 3, 160–4, 2004.
27. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <or=35 years. Cancer 2009, 15; 115(6):1174–84.
28. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD ♦ Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study ♦ J Clin Oncol 2009;27:45–51 ♦
29. Bazouk S. Cancer du sein et grossesse. Thèse Méd Rabat 2005; N°401.

30. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192–7.
31. 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 461^67.
32. UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT– Cancer du sein et grossesse .(2012) THESE N°:06 .
33. université Mohammed 5_souissi_ Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat . Cancer du sein et grossesse (a propos de 09 cas) Année :2013 These n:184.
34. Suleman K, Osmani AH, Al Hashem H, Al Twegieri T, Ajarim D, Jastaniyah N, Al Khayal W Behavior and outcomes of pregnancy associated Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(1):135–8. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.1.135>.
35. DIENG M.M. et al./*Journal Africain de Chirurgie* Juin 2018; 5(1): 44 – 51
SSOCIATION BETWEEN BREAST CANCER AND PREGNANCY : ABOUT 28 CASES.
36. Ahmed Hajji et al. Cancer du sein et grossesse: à propos de 15 cas colligés au centre de maternité de Monastir, Tunisie. *Pan African Medical Journal.* 2021;38(180).10.11604/pamj.2021.38.180.23108.
37. Haitham Abbou cancer du sein et grossesse a propos de 13 cas , Année :2022 These n:287.

38. Belot A, Grosclaude P, Bossart N, et al. Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980–2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56:159–75.
39. Lesieur B, Vercambre M, Dubernard G, Khosrotehrani K, Uzan S, Rouzier R. Risk of breast cancer related to pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008; 37(1):77–81.
40. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 147(1):9–14.
41. 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.
42. Dei Malatesta M, 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.
43. 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.
44. Dabrowiecki V, Vanlemmens L. Breast cancer and pregnancy: Treatment and rôle of the midwife in diagnosis *The Journal of Midwife* (2010) 9, 264—278.
45. Rouzier M, Werkoff G, Uzan C, Mir O, Gligorov J, Salleret L, et al. Pregnancy-associated breast cancer is as chemosensitive as classic breast cancer in the neoadjuvant setting. *Eur J Cancer Supp* 2010; 8:23.
46. J. De Garnier et al. Centre expert Cancer du sein et Grossesse (CALG) : concordance entre la proposition du CALG et la prise en charge effective (2018) <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.001>.

47. Han et al. BMC Cancer. Clinical features and survival of pregnancy-associated breast cancer: a retrospective study of 203 cases in China (2020) 20:244 <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06724-5>.
48. 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.
49. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012;379:570–9.
50. Petrek JA, Dukoff R and Rogatko A. Prognosis of pregnancy – Associated breast cancer. Cancer 67 (1991), pp. 869–872.
51. USING. Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. Breast cancer research and treatment 1998; 50, 2:175–184.
52. Pautier P., Lhomme C., Morice P. Cancer et grossesse: le point de vue du chiriothérapeute. Dossier Thématique: Cytogénique Oncologique. Bulletin du Cancer. Septembre 2002 ; 89 : 779–85.
53. Moore HC, Foster RS. Breast cancer and pregnancy. Semin Oncol 2000; 27:646 53.
54. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: A case-control study. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int. J. Cancer 1997; 72: 720–7.
55. Mounzil C, Nejjar H, Guelzim K, Chraïbi 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.

56. Mathieu E., Merviel P., Barranger E., Antoine J-M., Uzans. Cancer du sein et grossesse : Revue de littérature. J Gynécol. Obstet Biol. Reprod 2002; 31 : 233-42.
57. Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer diagnosis during pregnancy. Womens Health 2009; 5:243—9.
58. Aebi S, Loibl S. Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis. Recent Results Cancer Res 2008;178:45-55.
59. Escout M, Aimard L, Felix- Faure C, Fisinger F, Serin D. Cancer du sein chez la femme de moins de 36 ans.In: cuisenier J, haplain G, editors. Pathologie du sein chez la femme jeune, XVI journées nationales de la société française de sénologie et de pathologie mammaire. Dijon - 1994. P 91 - 113.
- 60- Kothari AS, Beechey - Newman N, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K, Hamed H, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. Cancer 2002; 94: 606-14.
61. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (35 years and younger). Br J Cancer 1996; 74: 1796- 800.
62. Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P: Breast cancer in women $\leq$ 35 years: review of 1002 cases from a single institution. ANN. Oncol 2000; 11: 1255-62.
63. Brinton LA, Daling JR, Liff JM, Schoenberg JB, Malone KE, Stanford JL, et al. Oral contraceptives and Breast cancer risk among younger women. J Natl cancer inst 1995; 87: 827-35.
64. Nettelton J. Breast Cancer during Pregnancy. Obstet. Gynecol., 1996, 87 (3).

65. P.L. Giacalone, G-laffargue Caner du sein en cours de grossesse. Les difficultés de la prise en charge. J . le sein, 2004, t .14, n°2, pp. 153–157.
66. Mignot L. Grossesse et cancer du sein. Espié M et Gorins A. Le sein. Eska Ed, Paris, 1995: 528– 33.
67. Tryggradottir L, Tulinus H, Eytjord JE, Sigurvinsson. Breast cancer risk factors and âge at diagnosis: An Icelandic cohort study. Int J cancer 2002; 98: 604–8.
68. Tyggrradottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson. Breast feeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. Am J épidemiol. 2001; 154; (37–42).
69. Tyggrradottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson. Breast feeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. Am J épidemiol. 2001; 154; (37–42).
70. Yun Gyoung Kim, Ye Won Jeon,Byung Kyun Ko .J Breast Cancer 2017 September; 20(3): 264–269 .<https://doi.org/10.4048/jbc.2017.20.3.264>.
71. Saber A, Dardik H, Ibrahim IM, Wolodiger F. The milk rejection sign: a natural tumor marker. Am Surg 1996; 62:998–9.
72. Middleton L, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women. Cancer 2003; 98: 1055–60.
73. Antonelli NM, Dotters DJD, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: A review of the literature. Obstet Gynecol Surg 1996 ; 51 : 125–8.
74. Barrat J., Marteau L., Demuynck B.Cancer du sein et grossesse. Revue Française de Gynécologie Obstétrique 1993 ; 88 : 544–549.

75. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005 ; 31: 439–47. 13. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deuch BM, Petreck JA . Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Rad*.
76. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, Akin EA, Zeman RK. Imaging Pregnant and Lactating Patients. *Radiographics* 2015;35(6):1751—65.
77. Langer A, Mohallem M, Stevens D, Rouzier R, Lerebours F, Chérel P. Étude mono-institutionnelle de 117 cas de cancers du sein associés à la grossesse (CSAG): données cliniques, radiologiques, histopathologiques et évolutives. *J Radio*. 2014;95(4):439–4.
78. Ciet P, Litmanovich DE. MR safety issues particular to women. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015;23(1):59—67.
79. Souadka A, Zouhal A, Souadka F, Jalil N, Benjelloun S, et al. Cancer du sein et grossesse. *Revue française de gynécologie obstétrique* 1994 ; 89 Suppl 2 : 67–72.
80. Bourgeot P., Robert Y. First trimester ultrasonography *Radiologie* 1 (2004) 68–97.
81. Musielak-Zanetti C, Flipo R-M, Cotton A. Quelle imagerie au cours de la grossesse? *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 750–754
82. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010; 15(12): 1238–47. 120–Musielak-Zanetti C, Flipo R-M, Cotton A. Quelle imagerie au cours de la grossesse? *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 750–754

83. Ahn BY, Kirn HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: Mammographie and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003; 22:491–7.
84. 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(l):33–42.
85. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191:245—8.
86. 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
87. Musielak-Zanetti C, Flipo R-M, Cotton A. Quelle imagerie au cours de la grossesse? *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 750–754.
88. Strizek B, Jani JC, Mucyo E, De Keyzer F, Pauwels I, Ziane S, et al. Safety of MR imaging at 1.5 T in fetuses: a retrospective case-control study of birth weights and the effects of acoustic noise. *Radiology* 2015;275(2):530—7.
89. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016;316(9):952—61.
90. Chartier AL, Bouvier MJ, McPherson DR, Stepenosky JE, Taysom DA, Marks RM. The safety of maternal and fetal MRI at 3 T. *AJR Am J Roentgenol* 2019:1—4.

91. Puac P, Rodríguez A, Vallejo C, Zamora CA, Castillo M. Safety of contrast material use during pregnancy and lactation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017;25(4):787—97.
92. Bottler K, Taylor R. Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration cytology. *Obstet Gynecol* 66 (1985), pp. 77–78.
93. Barnavon Y, wallack M. Management of the pregnant patient with carcinoma of the Breast. *Surg Gynécologie obstet* 1990; 171: 347–52.
94. Gallenberg M, Ioprinzi C. Breast and pregnancy. *Semin oncol* 1989; 16: 369–76.
95. Petreck JA. Breast Cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74 Suppl 1 : 518–27
96. Dargent D. Cancer du sein et grossesse. *Traité d'obstétrique: pathologie médicochirurgicale de la grossesse*. Masson, Paris (1999), pp. 210–220.
97. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010; 15(12): 1238–47.
98. Genin AS, Bourdet-Tréfoux A, Mir O, Salleret L, Uzan S, Rouzier R. Cancer du sein associé à la grossesse. *Gynécologie* (2010), 872–A–10.
99. Eedarapall P., Jain S. Breast cancer in pregnancy *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2006; 26(1): 1–4.
100. Junda C. Woo, Taechin Yu, Thelma C. Hurd. Breast Cancer in Pregnancy: a Literature Review. *Arch Surg*. 2003; 138:91–98.
101. 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):237–16.

102. Padmagirison R, Gajjar K, Spencer C. Management of breast cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 12:186–92.
103. Oto A, Ernst R, Jesse MK, Chaljub G, Saade G. Magnetic Resonance Imaging of the Chest, Abdomen, and Pelvis in the Evaluation of Pregnant Patients with Neoplasms. *Américan journal of perinatology* /vol24, number 4–2007.
104. Peng KW, Lei Z, Xiao TH, et al.: First trimester caesarean scar ectopic pregnancy evaluation using MRI. *Clin Radiol.* 2014, 69:123–29. 10.1016/j.crad.2013.07.021.
105. Weisz B, Schiff E, Lishner M: Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update.* 2001, 7:384–93. 10.1093/humupd/7.4.384.
106. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *An Oncol* 2005; 16 :1855–60.
107. Souadka A, Zouhal A, Souadka F, Jalil N , Benjelloun S, et al. Cancer du sein et grossesse. *Revue française de gynéologie obstétrique* 1994; 89 supp: 67– 72.
108. Buré LA, Azoulay L, Benjamin A, Abenhaim HA. Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstetrical care provider. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33(4):330–7.
109. Porter, G., et al., Patterns of metastatic breast carcinoma: influence oftumour histological grade. *Clinical radiology*, 2004. 59(12): p. 1094–1098.
110. Jocelyne Chopier A, Roman Rouzier B. Breast cancer diagnosed during pregnancy: Particularities Imagerie de la Femme (2009) 19, 240—246.

111. Blundo C, Giroda M, Fusco N, Sajjadi E, Venetis K, Leonardi MC, Peccatori FA and Galimberti VE (2021) Early Breast Cancers During Pregnancy Treated With Breast-Conserving Surgery in the First Trimester of Gestation: A Feasibility Study. *Front.* 11:723693.
112. AUCLERC G. / BAILLET F. / BLONDON J. et al. Partie 2 : Localisations, Chapitre 11 : Cancer du sein. [en ligne]. In : Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. [chups.jussieu](http://chups.jussieu.fr)(2010). .
113. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncol* 2002; 7 : 279–87.
114. FERRERO J.M. / NAMER M. Cancer du sein, 1999. [en ligne]. In : Medespace. Disponible sur : <http://www.medespace.com/cancero/doc/sein.html> (page consulté en novembre 2010).
115. Thèse : Cancer du sein et grossesse : Revue de littérature et étude pratique à propos de 17 cas. Clermont Ferrand. France.
116. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Barlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 16;103(22):1656–64.
117. Bae SY, Jung SP, Jung ES, Park SM, Lee SK, Yu JH, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Poor Survival of Luminal B Subtype. *Oncology* (2018) 95(3):163–9. doi: 10.1159/000488944.

118. Wang B, Yang Y, Jiang Z, Zhao J, Mao Y, Liu J, et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thoracic Cancer* (2019) 10(5):1060–8. doi: 10.1111/1759-7714.13045.
119. Madaras L, Kovacs KA, Szasz AM, Kenessey I, Tokes AM, Szekely B, et al. Clinicopathological features and prognosis of pregnancy associated breast cancer – a matched case control study. *Pathol Oncol Res* (2014) 20(3):581–90. doi: 10.1007/s12253-013-9735-9.
120. Antoine J.M, Uzan S, Merviel P, Berkane N. [150] *Cancers et grossesse. Cancer du sein au cours ou à proximité d'une grossesse.* John Libbey, Paris 2002: 22–23.
121. Ayoubi J.M, Charazon T, Parent O, EL Ghaocin A, Monroczies X. Problèmes posés par l'association cancer du sein et grossesse. *Rev Fr Gynécol Obstét* 2000; 93, 5: 393–401.
122. Espie M, Cuvier C. Traitement du cancer du sein pendant la grossesse. *Contracept Fertil Sex* 1996; 24, 11: 805–810.
123. Exposition aux rayonnements ionisants pendant la grossesse, Agence federale de controle nucleaire 2019.
124. Gorins A. Les concentrations préopératoires de CA 15–3 président le devenir des patientes atteintes du cancer du sein. *Act. Reprod. Hum.* 1999 ; VII, 2 : 25–27.
125. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, et al. Cancer du sein et grossesse. *Gynecol Obstet Fertil* 2009 ; 37 : 495–503.

126. 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.
127. 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.
128. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Burke B, Sutcliffe SB, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:781-7.
129. Dequanter D., Hertens D., Veys I and Nogaret J.M. Cancer du sein et grossesse. *Revue de la littérature. Gynécol Obstét Fertil* 2001 ; 29 : 9-14.
130. Penault-Llorca F, Arnould L. Adjuvant breast cancer: which clinical and pathological characteristics in 2007? *Bull Cancer* 2010;97:1421-6.
131. 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. .
132. Basta, P., Bak, A., & Roszkowski, K. (2015). Cancer treatment in pregnant women. *Contemporary Oncology*, 19(5), 354- 360. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.46236>.
133. Rovera, F., Chiappa, C., Coglitore, A., Baratelli, G. M., Fachinetti, A., Marelli, M.,...Dionigi, R. (2013). Management of breast cancer during pregnancy. *International Journal of Surgery (London, England)*, 11(suppl 1), S64-S68. <https://doi.org/10.1016/s1>.
134. Yu, H. H., Cheung, P. S., Leung, R. C., Leung, T. N., & Kwan, W. H. (2017). Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong*

- Kong Medical Journal, 23(4), 387–394.
<https://doi.org/10.12809/hkmj166049>.
135. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, Dousias V, Zervoudis S, Stathopoulos EN, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. Eur J Surg Oncol 2008;34:837–43.
136. Cordeiro, C. N., & Gemignani, M. L. (2017). Breast cancer in pregnancy: Avoiding fetal harm when maternal treatment is necessary. Breast Journal, 23(2), 200– 205. <https://doi.org/10.1111/tbj.12780>.
137. Shachar, S. S., Gallagher, K., McGuire, K., Zagar, T. M., Faso, A., Muss, H. B.,...Anders, C. K. (2017). Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. Oncologist, 22(3), 324–334. <https://doi.org/10.1634/theoncologist>. 2016–0208.
138. Toesca, A., Gentilini, O., Peccatori, F., Azim, H. A., Jr., & Amant, F. (2014). Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. Gynecological Surgery, 11(4), 279– 284. <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0860-6> .
139. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H et al. A method of estimating fetal dose during brain radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:455–9.
140. Barnes DM, Newman LA. Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. Surg Clin North Am 2007; 87:417–30.
141. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5:283–91. .
142. Shlensky, V., Hallmeyer, S., Juarez, L., & Parilla, B. V. (2017). Management of breast cancer during pregnancy: Are we compliant with current

- guidelines? AJP Reports, 7(1), e39–e43. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599133>.
143. 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.
144. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. Ann Oncol 2006;17:286—8.
145. 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.
146. Shieh MP, Mehta RS. Oligohydramnios associated with administration of weekly paclitaxel for triple- negative breast cancer during pregnancy. Ann Oncol. 2011 Sep; 22(9):2151–2.
147. C. Bonneau, J. Boujenah, R. Rouzier États pathologiques du sein pendant la grossesse. EMC – Obstétrique/Gynécologie .Volume 12 > n°4 > octobre 2017[http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0335\(17\)73382-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0335(17)73382-0).
148. C. Bonneau, J. Boujenah, R. Rouzier États pathologiques du sein pendant la grossesse. EMC – Obstétrique/Gynécologie .Volume 12 > n°4 > octobre 2017[http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0335\(17\)73382-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0335(17)73382-0).
149. Pistilli, B., Bellettini, G., Giovannetti, E., Codacci-Pisanelli, G., Azim, H. A., Jr., Benedetti, G.,...Peccatori, F. A. (2013).Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growthfactors in human milk: How should we counsel cancer patients about breast.

150. Elefant E, Bavoux F. Risque embryonnaire, foetal et néonatal des anti-cancéreux pendant la grossesse. *Cancer et grossesse* 2002. Ed John Libbey: 1–19.
151. 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.
152. Guidroz JA, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol.* 2011; 103(4):337–40.
153. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med.* févr 2016;57 Suppl 1:9S–16S.
154. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong Y–N, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol.* 20 sept 2016;34(27):3308-14.
155. Trapani D, Curigliano G. Tailoring Chemotherapy and Biological Treatment in Young Patients with EBC. *Breast Cancer in Young Women.* Cham: Springer International [2 juill 2021]p: 99-111. https://doi.org/10.1007/978-3-030-24762-1_10.
156. Mazon R, et al. Radiothérapie et grossesse. *Cancer Radiother* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.024>.
157. Botha, M. H., Rajaram, S., & Karunaratne, K. (2018). Cancer in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 143(suppl 2), 137–142. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12621>.

158. Brent RL. The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and Ultrasound. Clin Obstet Gynecol 1983; 26:484–510.
159. 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. .
160. Antypas, P. Sandilos and J. Kouvaris et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 (1998), pp. 995–999.
161. Mazonakis, H. Varveris, J. Damilakis, N. Theoharopoulos and N. Courtsoyiannis. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation.
162. Amant Frederic, Deckers Sarah, Van Calsteren Kristel. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. Breast Cancer Res (2010) 12(1):R10.
163. 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.
164. A.-S. Genin, A. Bourdet-Tréfoux, O. Mir, L. Selleret, S. Uzan, R. Rouzier. Cancer du sein associé à la grossesse 2010 .872–A–10 . doi:10.1016/S0246- 1064(10)55481-1 .
165. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. Breast 2004;13: 446–51.

166. Labriola B. Treatment of Pregnancy–Associated Breast Cancer. *J Adv Pract Oncol.* 2019 Sep–Oct;10(7):692–700. doi: 10.6004/jadpro.2019.10.7.5. Epub 2019 Sep 1. PMID: 33391853; PMCID: PMC7517775.
167. Iphigénie Cavadias , Roman Rouzier , Florence Lerebours , Delphine Héquet Bouffées de chaleur et cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs : mécanismes et prise en charge 2020; 107: 1171–1185.
168. Tiboni Gm, Marotta F, Rossi C, Giampietro F. Effects of the aromatase inhibitor letrozole on in utero development in rats. *Hum Reprod* 2008; 23(8):1719—23.
169. Amiri–Kordestani L, Wedam S, Zhang L, Tang S, Tilley A, Ibrahim A, et al. First FDA Approval of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: Pertuzumab for the Treatment of Patients with HER2–Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 nov 2014;20(21):5359-64.
170. Kümler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2–positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* mars 2014;40(2):259-70.
171. Swain SM, Kim S–B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2–positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* mai 2013;14(6):461-71.

172. ESPIÉ, Marc. Cancer du sein : double blocage de la voie HER2 2017.
173. Annals of Oncology 30: 1194–1220, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz173
Published online 4 June 2019.
174. ortés J et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. N Engl J Med 2022;386(12):1143–54.
175. AMANT Frédéric et al. Breast cancer in pregnancy : recommendations of an international consensus meeting. European journal of cancer, 2010, n°46, p 3158– 3168.
176. FREDHOLM H, EAKER S, FRISSELL J, HOLMBERG L, FREDRIKSSON I, LINDMAN H. Breast cancer in young women : poor survival despite intensive treatment, PloS ONE,2009, vol 4, n°11.
177. CORDOBA Octavi, LLURBA Elisa, SAURA Cristina, RUBIO Isabel, FERRER Queralt, CORTES Javier, XERCAVINS Jordi. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. The breast, 2012.
178. FOURCHOTTE V, RACCAH-TEBEKA B. Dossier : Grossesse et cancer du sein. La lettre du sénologue. 2012, n°55, p 6–38.
179. LOIBL et al, Treatment of breast cancer during pregnancy : an observational study, Lancet Oncol, 2012, n°13, p887–896 .
180. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. Cancer 2006;106(2):237–46.
181. DESSOLLE L, DALMON C, ROCHE B, DARAÏ E. Métastases placentaires de cancers maternels : revue de la littérature. Journal de gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2007, n° 36, p 344–353 .

182. Mignot L. Grossesse et cancer du sein. Espié Met Gorins A. Le sein. Eska Ed, Paris, 1995 : 528–33.
183. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer—a population-based cohort study from Sweden. PLoS Med 2006;3:e336.
184. Leveque J., Giono A., Poulain P., Broux P.L., Loget P et al. Cancer du sein associé à la grossesse. J. Gynécol. Obstet. Reprod. 1992 ; 21 : 616–624.
185. Giacalone PL, Bonnier P, Lafargue F, Dilhuydy MH, Piana L. Cancer du sein pendant la grossesse. Etude multicentrique à propos de 178 cas. In: XVIIème Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Dijon 1994. .
186. Gemignani ML, Petreck JA. Breast cancer during pregnancy. Diagnostic and therapeutic dilemmas. Adv Surg 2000; 34: 273–86.
187. Asgeirsson KS. Pregnancy-associated breast cancer. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011; 90(2): 158–66.
188. Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. J Midwifery Womens Health 2009;54:357–63.
189. Jonat W. Overview of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in early breast cancer—benefits of reversible ovarian ablation. Breast Cancer Res Treat 2002 Oct; 75(1):S23–6; discussion S33–5.

190. Castiglione–Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node–negative breast cancer: a randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(12):1091–100.
191. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006 Mar 1;24(7):1045–51.
192. Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000 Nov 27;169(1–2):123–31.
193. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990 Feb 15;65(4):847–50.
194. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol* 2007 Apr;30(2):126–32.
195. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005 Oct 15;104(8):1575–9.
196. Han HS, Ro J, Lee KS, Nam BH, Seo JA, Lee DH et al. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009 May;115(2):335–42.

197. Takada K, Arefayene M, Desta Z, Yarboro CH, Boumpas DT, Balow JE et al. Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004 Jul;50(7):2202–10.
198. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(12):913–58.
199. Tan SJ, Yeh YC, Shang WJ, Wu GJ, Liu JY, Chen CH. Protective effect of a gonadotropin-releasing hormone analogue on chemotherapeutic agent-induced ovarian gonadotoxicity: a mouse model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Apr;149(2):182–5.
200. Lemos CN, Reis FM, Pena GN, Silveira LC, Camargos AF. Assessment of fertility protection and ovarian reserve with GnRH antagonist in rats undergoing chemotherapy with cyclophosphamide. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8:51.
201. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2007 Jun 27.
202. Recchia F, Sica G, De Filippis S, Saggio G, Rosselli M, Rea S. Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: a phase II pilot study. *Anticancer Drugs* 2002 Apr;13(4):417–24.

203. Fox K, Scialla J, Moore H. Preventing chemotherapy-related amenorrhea using leupro- lide during adjuvant chemotherapy for early- stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:13 (Abstr 50).
204. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009 Mar;18(3):311-9.
205. Ismail-Khan R, Minton S, Cox C, Sims I, Lacevic M, Gross-King M et al. Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a randomized trial using the GnRH agonist (triptorelin) during chemotherapy. *J.*
206. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K et al. American Society of Clinical Oncology recom- mendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006 Jun 20;24(18): 2917-31.
207. Jennfier K.Litton, Richard L. Theriault. Breast cancer and Pregnancy : current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist*. 2010, Vol. 15, 1238-1247.
208. E. Doger, E. Caliskan, P. Mallmann. Pregnancy associated breast cancer and pregnancy after breast cancer treatment. *German Gynecol Asso*. 2011, Vol. 12, pp. 247-255.
209. Schnitt SJ, Goldwyn RM, Slavin SA. Mam- mary ducts in the areola: implications for patients undergoing reconstructive surgery of the breast. *Plast Reconstr Surg* 1993;92 (7):1290-3.

210. Tralins AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 1995;18:40-3.
211. Guix B, Tello JI, Finestres F, et al. Lactation after conservative treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:515- 6. .
212. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, et al. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J Sudbury Mass* 2005;11:399-403.
213. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, et al. Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol* 2010;19:e47-55.
214. INCa. Cancer du sein infiltrant non métastatique – Question d'actualité; 2012.
215. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, et al. Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol* 2010;19:e47-55.
216. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2007;27(Suppl. 1):S101-24.
217. Lawrenz B, Banys M, Henes M, et al. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:837-43.
218. Gabriel André. La contraception chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein. 26° Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Nancy, 2004. Seins, hormones et antihormones, Nov 2004, Nancy, France. pp.396-402.

219. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003;105:844–50.
220. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003;88:50–7.
221. Couzinet B, Young J, Kujas M, Meduri G, Brailly S, Thomas JL, Chanson P, Schaison G. The antigonadotropic activity of a 19-nor-progesterone derivative is exerted both at the hypothalamic and pituitary levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4191.
222. Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by deso – gestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod* 1999;14:982–5.
223. Croxatto HB, Makarainen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 1998;58:91S–7S.
224. M. Helewa, P. Lévesque, D.Provencher. Breast cancer, pregnancy and breastfeeding. *Clinical Practice Guideline*. 202, No 111.
225. S. Loibl, G. von Minckwitz, K. Gwyn, P. Ellis et al. Breast carcinoma during pregnancy, international recommendations from an expert meeting. *American Cancer Society*. 2006, Vol. 106, 2, pp. 237–246.
226. M. Meyer-Wittkopf, H. Barth, G. Emons, S. Schmidt. Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001, Vol. 18, pp. 62–66.

227. M. Lenhard, I. Bauerfeind, M. Untch. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy. *Critical reviews in Oncology Hematology*. 2008, Vol. 67, pp. 196–203.
228. E. Cardonick, R. Dougherty, G. Grana. Breast cancer during pregnancy : maternal and fetal outcomes. *The Cancer Journal*. January/February 2010, Vol. 16, Number 1.
229. T. Ishida, T. Yokoe, F. Kasumi 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, Vol. 83, pp. 1143–1149.
230. P. Bonnier, S. Romain, JM Dilluydy, F. Bonichon, JP Julien, C. Charpin et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case–control study. *Int J Cancer*. 1997, Vol. 72, pp. 720– 727.
231. VF Guinee, H Olsson, T Moller, KR Hess, SH Taylor, T Fahey et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet*. 1994, Vol. 343, pp. 1587–1589.
232. Kroman N, Mouridsen HT. Prognostic influence of pregnancy before, around, and after diagnosis of breast cancer. *Breast* 2003;12(6):516–21.
233. Schouten LJ, Hopperets PS, Jager JJ, Volovics L, Wils JA, Verbeek AL, et al. Prognostic significance of etiological risk factors in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43(3):217–23.

234. 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.
235. 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.
236. Vinatier D, Collinet P. Cancer du sein découvert pendant la grossesse. In: DaTeBe, editor. 28es Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM).Cancers du sein localisés, les nouvelles pratiques. Lille, 8–10 nov;2006 p26– 7.
237. Theriault R, Hahn K. Management of breast cancer in pregnancy. *Curr Oncol Rep* 2007;9(1):17–21.
238. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;100(3):465–9.
239. Helewa M, Levesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(2):164–80 (quiz 181–4).
240. Cancer, I.A.f.R.o. and W.H. Organization, Breast Cancer Screening.IARC Handbook of Cancer Prevention. 2002, IARC Press.
241. Eilstein, D., et al., Estimation de l'impact du dépistage organisé sur lamortalité par cancer du sein. Institut de veille sanitaire, 2007: p. 5.

242. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, 2002. 225(1): p. 165–175.
243. Juge, M.I.P.H.B., Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010.
244. Thomassin–Naggara, I., N. Chabbert–Buffet, and I. Trop, Du dépistage de masse au dépistage stratifié selon le risque. *Imagerie de la Femme*, 2018.
245. https://www.hopitauxschuman.lu/wp-content/uploads/2020/04/Scintigraphie-osseuse_V14.04.2020.pdf
246. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2543343124001210>
247. Ngu SL, Duval P, Collins C. Fetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Australas Radiol* 1992;36:321–2.
248. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:995–9.
249. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328–33.
250. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2917–31.

251. ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, Nagy P, Falcone T, Andersen C, Hovatta O, Wallace H, Meirow D, Gook D, Kim SH, Tzeng CR, Suzuki S, Ishizuka B, Dolmans MM. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(6):465–8.
252. Lee MC, Gray J, Han HS, Plosker S. Fertility and reproductive considerations in premenopausal patients with breast cancer. *Cancer Control* 2010;17(3):162–72.
253. Herrero L, Martínez M, Garcia–Velasco JA. Current status of human oocyte and embryo cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23(4):245–50.
254. Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012;18(5):536–54.
255. Cahill DJ, Wardle PG, Harlow CR, Hunt LP, Hull MG. Expected contribution to serum oestradiol from individual ovarian follicles in unstimulated cycles. *Hum Reprod* 2000;15(9): 1909–12.