

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE



CANCER DU SEIN ET GROSSESSE A PROPOS DE 7CAS

Présenté par

DR. Meimouna Mohamed Lemine ISSHAGHE

Née le 31/12/1987 a El Mina (Nouakchott, Mauritanie)

Sous la direction du

Professeur Mamouni Nisrine

Professeur agrégée en gynécologie obstétrique

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité

Option :Gynécologie obstétrique

Session juin 2021

Pr. MAMOUNI NISRINE
Professeur Agrégée
Chef de Service
Gynécologie Obstétrique
Hôpital Mohamed VI
N°115

Pr. BANNI ABDELAZIZ
Chef de Service
Gynécologie Obstétrique
Hôpital Mohamed VI
N°115

وقال
زيد بن علي



A mon 2eme pays le royaume du Maroc

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

*A notre Maître le chef de service de gynécologie obstétrique I
Le professeur Abdelaziz BANANI*

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

*A notre professeur et directrice du mémoire
Madame Nisrine MAMOUNI*

Vous êtes pour moi un exemple à suivre mais aussi une chance pour les jeunes médecins. Que le tout puissant vous accorde longévité afin que nous profitons largement de votre immense expérience. Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail

Pour tous nos enseignants, à qui nous devons beaucoup et qui continueront certainement à illuminer notre chemin, nous espérons être à la hauteur de la confiance qu'ils ont bien voulu placer en nous

Table des matières

INTRODUCTION	8
Matériel et méthode.....	11
DISCUSSION	24
I. ÉPIDÉMIOLOGIE	25
A) Incidence globale	25
B) Âge moyen.....	26
C) Âge de la grossesse	26
II. DIAGNOSTIC	26
A) Clinique.....	26
B) Radiologique	28
C) Anatomopathologique	31
IV. Bilan d'extension :	32
V. PARTICULARITÉS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES	33
A) Délai de diagnostic :	33
B) Âge de la patiente :	34
B) Âge de la grossesse au moment du diagnostic	34
D) Taille clinique de la tumeur.....	34
F) Type histologique et le Grade histopronostique de Scarff-Bloom et	34
E) Métastase :	35
VI. TRAITEMENT	35
VII) Prise en charge obstétricale	40
VIII) Pronostic	41
RESULTAT	13
I. ÉPIDÉMIOLOGIE	14
A) Fréquence par rapport au nombre total de cancers de sein	14
B) Fréquence par rapport au nombre total de grossesses.....	14
II. ÉTUDE CLINIQUE	14
A) Âge des patientes.....	14

B) Facteurs de risque	15
III. ÉTUDE PARACLINIQUE	16
A) Radiologiques.....	16
B) Anatomopathologique	17
C) Bilan d'extension.....	19
D) Métastases à distance.....	20
IV. CLASSIFICATION TNM.....	21
V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	21
A) Prise en charge obstétricale	21
B) Prise en charge du cancer du sein	22
VI. ÉVOLUTION	23
Résumé	46
Référence :	49

INTRODUCTION

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

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

Le cancer du sein associé à la grossesse ou PABC des Anglo-saxons pour pregnancy associated breast cancer, se définit par la survenue d'un cancer du sein pendant la grossesse ou durant l'année suivant l'accouchement [1].

À cette définition classique, la plupart des équipes associent également les cancers qui sont diagnostiqués après un avortement ou une grossesse arrêtée [2].

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment associé à la grossesse [3] ; il est estimé à un sur 3000 grossesses [4]. En outre 0,2 à 3,8 % des cancers du sein sont en rapport avec une grossesse ou une période d'allaitement [5]. Cette association représente 10 % des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans [6]

L'incidence des cancers du sein associés à la grossesse augmente du fait de la survenue de grossesses de plus en plus tardives.

Il s'agit de cancers graves pour de multiples raisons : jeune âge des patientes, retard diagnostique fréquent, stade souvent avancé et profil histologique agressif, même si la question de savoir si la PABC est plus grave que les autres cancers à stade et facteurs pronostiques équivalents n'est pas définitivement réglée. [1]

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

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

Quels sont donc les liens qui rejoignent le « cancer du sein » et la « grossesse »

Pour tenter de répondre à ces interrogations, on essaiera dans ce travail et à travers 6 cas enregistrés au service de gynécologie obstétrique I au CHU Hassen II de Fès, d'étudier les interactions qui peuvent exister entre le cancer du sein et la grossesse, d'établir une conduite à tenir vis-à-vis de la grossesse et vis-à-vis du diagnostic et de la thérapeutique de la tumeur cancéreuse ; basée sur les études les plus récentes, et surtout d'apprécier à la fois le pronostic maternel et fœtal.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant du premier janvier 2016 au 31 décembre 2020, réalisée au service de gynécologie obstétrique I du Centre Universitaire Hospitalier (CHU) Hassan II à Fès.

Elle porte sur une série de 6 cas présentant l'association d'un cancer du sein à une grossesse.

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

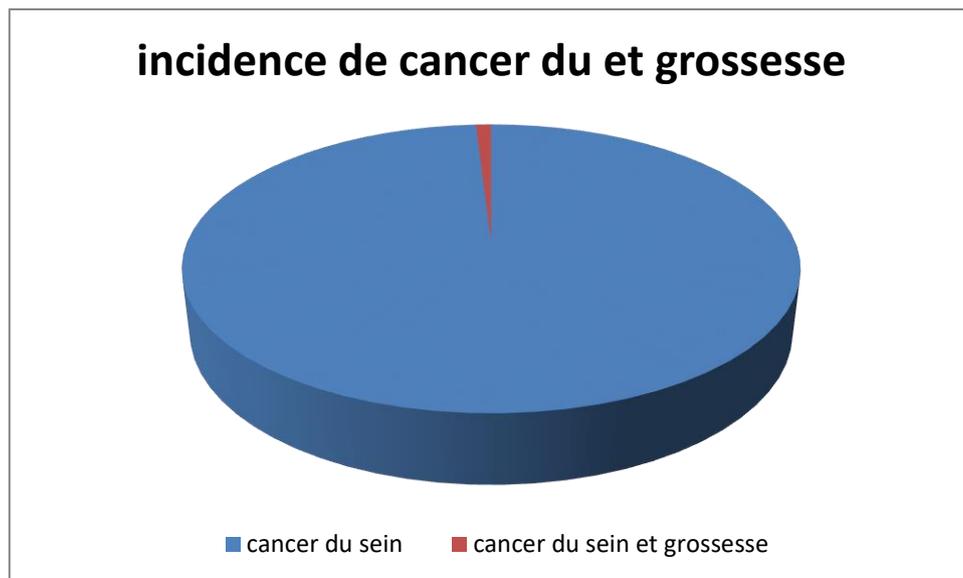
Les critères d'exclusion étaient la découverte du cancer du sein après un avortement ou après une grossesse arrêtée.

RESULTAT

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

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

Durant la période de l'étude du 1er janvier 2016 au 31 juin 2020, 723 nouveaux cas de cancers du sein ont été traités au service de gynécologie obstétrique I au CHU Hassan II de Fès, 7 cas sont survenus pendant l'état gravido-puerpéral, soit un pourcentage de 0,96%.



B) Fréquence par rapport au nombre total de grossesses

Sur grossesses recensées durant la période de cette étude, 7 cas seulement sont associés au cancer du sein, soit un pourcentage de %.

II. ÉTUDE CLINIQUE

A) Âge des patientes

L'âge moyen de nos patientes est de 35,7 ans avec des extrêmes allant de 28 ans à 43 ans.

B) Facteurs de risque

1) Facteurs de risque personnels

a) Âge à la ménarche

L'âge de la ménarche varie de 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 4.

c) Allaitement

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

d) Antécédents personnels de pathologies mammaires

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

2) Facteurs de risque familial de cancer du sein

Une patiente avait une sœur décédée par cancer du sein.

C) Délai de consultation

Le délai de consultation varie de 15 jours à 12 mois, avec un délai moyen de 7 mois.

D) Terme de grossesse au moment du diagnostic

Le cancer du sein a été diagnostiqué au cours de la grossesse dans 6 cas ; soit 85,71% des cas, et dans le post-partum dans un cas ; soit 14,28 % des cas. Le terme moyen au moment du diagnostic est de 19SA, et dont deux patientes ont bénéficié d'une ITG.

E) Caractéristiques cliniques de la tumeur

1) Taille tumorale

La taille de la tumeur était en moyenne de 5 cm avec des extrêmes de deux et 10 cm.

2) Poussée évolutive

L'inflammation du sein était notée chez une patiente, soit un pourcentage de 16,66%.

3) Aires ganglionnaires

Des adénopathies axillaires étaient palpables chez 3 patientes, soit 42,85% des cas.

Le stade N1 a été retrouvé chez 3 patientes.

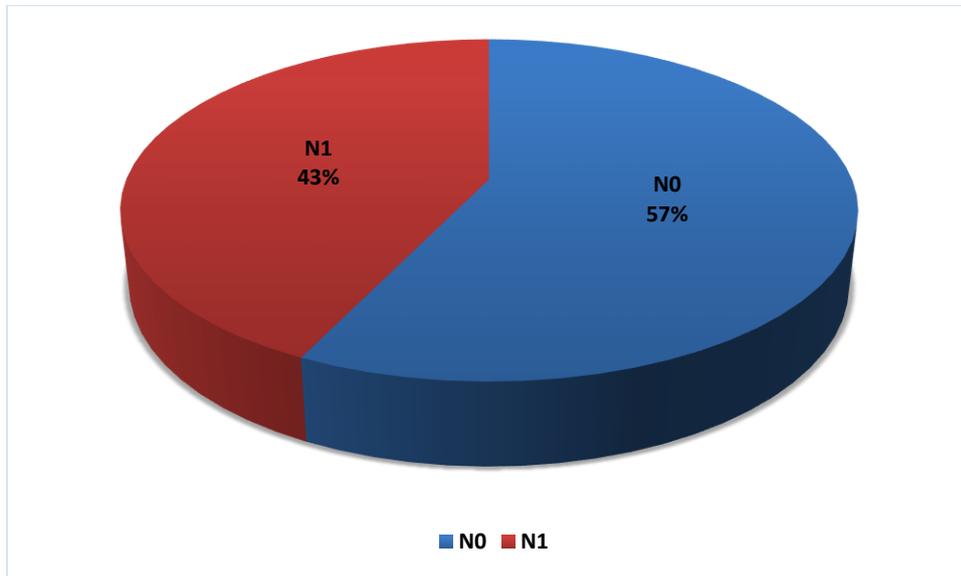


Figure 3 : Répartition des patientes selon le stade d'envahissement ganglionnaire

III. ÉTUDE PARACLINIQUE

Le bilan para clinique était subdivisé en deux :

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

A) Radiologiques

1) Mammographie

La mammographie était réalisée chez 4 patientes. Elle était suspecte de malignité dans ces trois cas, (réalisée en post partum).

2) Échographie mammaire

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

3) Imagerie par résonance magnétique

Une seule patiente avait bénéficié d'IRM mammaire.

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

B) Anatomopathologique

1) Le Prélèvement biopsique et le type histologique

Ils furent réalisés pour toutes les patientes. Le type histologique retrouvé est le carcinome infiltrant type NOS, dans tous les cas.

2) Gradinghistopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

Le Gradinghisto-pronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) est assez élevé, il a été de III dans 42,85%, et de II dans 42,85% des cas et de I dans 14,28%.

Grade Histopronostique	Nombre de cas
Grade I	2
Grade II	3
Grade III	3

Tableau I : Répartition selon le gradinghistopronostique de SBR.

3) Récepteurs hormonaux

Etude a été réalisée pour toutes notre patientes. Ils sont positifs chez quatre patientes, soit 57,14 % des cas, et négatifs chez trois patientes.

4) La surexpression de CERB-b2

La recherche de la surexpression de HER2/neu a été pratiquée dans tous les cas, dans 2 cas le HER2/neu était fortement exprimé, et le test était négatif dans deux cas.

Cas	Classification moléculaire
1	Luminal A
2	Triple négatif
3	Her 2 (score 3)
4	Luminal A (métastatique)
5	Luminal B, Her 2 (score 1)
6	Luminal B, Her 2 (score 3)
7	Her 2 (score 1)

Tableau II : Répartition selon la classification moléculaire.

C) Bilan d'extension

<i>Examens</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage%</i>	<i>Résultat</i>
Échographie abdominal	3	42,28	normal
Scintigraphie osseuse	2	28,57	Qui a confirmé la présence de localisation secondaire sternale multiple (observation 4) ; et aussi des localisations secondaires vertébrales pour une autre patiente (observation 2)
TDM TAP	4	57,14	<ul style="list-style-type: none"> - A montré une lésion ostéolytique sternale (observation 4) ; qui a bénéficié d'une ITG avec - découverte d'une grossesse jeune à la TDM pour un bilan d'extension (observation 6) et qui a aussi bénéficié d'une ITG

				<ul style="list-style-type: none"> - mes métastases hépatiques pour une patiente chez qui le diagnostic a été faite en période d'allaitement (6 mois après l'accouchement) (observation 2) - sans localisation secondaire chez une autre malade faite en post partum (observation 1)
Radiographie du Thorax (avec cache)	3	42,85	normal	

Tableau III : Examens réalisés et leurs résultats.

D) Métastases à distance

5 patientes, soit 71,42 % n'avaient pas présenté de métastases, alors que deux patientes présentait d'emblée des métastases dont une a présenté des métastase osseuses au moment du diagnostic, et l'autre avait des métastases hépatiques au moment de diagnostic aussi.

IV. CLASSIFICATION TNM

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

Stade tumoral	Nombre de cas
T2N0M0	2
T4N1M0	2
T3N1M0	1
T2N0M1	1
T3N1M1	1

Tableau IV : Classification TNM.

V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

A) Prise en charge obstétricale

Dans deux cas, le cancer a été découvert au troisième trimestre et les grossesses sont arrivées à terme. L'accouchement par césarienne a été réalisé chez 2 patientes, avant l'entrée spontanée en travail, une patiente a accouché par voie basse un MFIU de 24SA, et deux patientes ayant bénéficié par une ITG (pour un cancer d'emblée métastatique, et un cas de cancer localement avancé et la quelle la grossesse est découverte à la TDM TAP) ; la 7eme patiente le diagnostic a été fait lors de l'allaitement (6mois après l'accouchement).

Cas	AG découverte	Prise en charge obstétricale
Observation 1	20SA	Césarienne post chimiothérapie
Observation 2	24SA lors d'une récurrence métastatique au niveau cérébral	Accouchement par voie basse d'un mort-né
Observation 3	—	Diagnostic fait 6 mois après accouchement par voie basse

Observation 4	12SA	Césarienne pour UC avec tumeur du sein
Observation 5	6SA	ITG (tumeur d'emblée métastatique)
Observation 6	39SA	Césarienne pour UC et tumeur du sein
Observation 7	11SA	ITG

B) Prise en charge du cancer du sein

1) Chirurgie

Cas	Stade TNM	Indication
1	T4N1M0	Chimiothérapie néoadjuvante suivi d'un Patey
2	T2N0M0	Patey (chirurgie première)
3	T3N0M1	Chimiothérapie palliative
4	T2N0M1	Chimiothérapie palliative
5	T2N1M0	Patey (chirurgie première)
6	T4N1M0	Chimiothérapie néoadjuvante suivi d'un Patey
7	T3N1M0	Chimiothérapie première suivi d'un Patey

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

2) Chimiothérapie

La chimiothérapie était administrée chez la totalité de patientes de notre série, deux patientes l'ont reçue en néoadjuvante et deux autres patientes l'ont reçue en adjuvante, et une elle a reçue en première (pour une tumeur localement avancée). Il s'agissait dans tous les cas d'une polychimiothérapie.

3) Radiothérapie

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

5) Hormonothérapie

Elle a été prescrite chez quatre patientes qui avaient des récepteurs hormonaux positifs dans le post partum.

6) Le trastuzumab (Herceptin®)

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

VI. ÉVOLUTION

L'évolution a été marquée par l'apparition d'emblée d'une métastase osseuse pour une patiente ; elle a débuté son traitement adjuvant ; une autre patiente a présenté une rechute métastatique cérébrale et décède par la suite (observation 3) ; Il y a eu une bonne réponse initiale au traitement dans deux cas avec un recul moyen de 12 mois.

DISCUSSION

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

A) Incidence globale

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

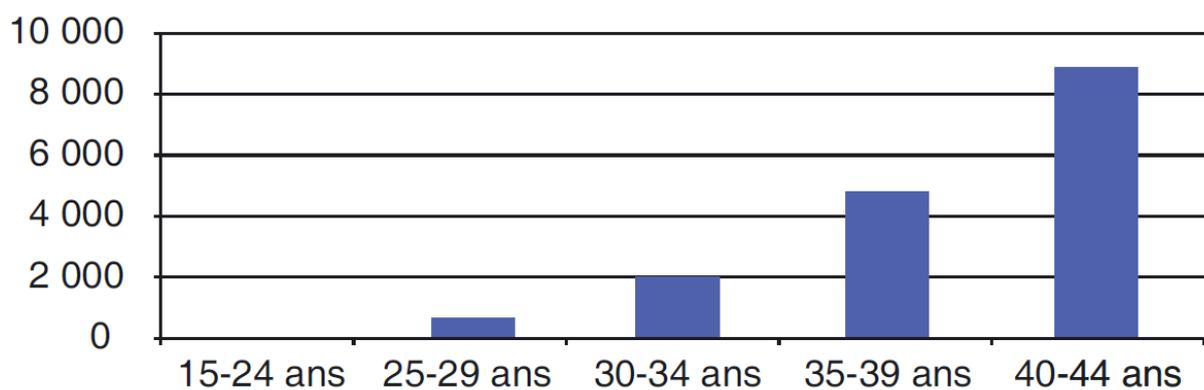


Figure 10 : Incidence des cancers du sein en fonction de l'âge (d'après Andersson et al [1]).

Dans cette même population, la part de CSAG est faible : de 0,2 % à 3,8 % [5]. Dans la cohorte suédoise d'Andersson et al. [5] 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. [6] 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 [8, 9, 10] et son incidence n'est pas du tout superposable à celle des cancers du sein en population générale.

[5] : augmentation initiale avec l'âge pour atteindre un pic entre 30 et 39 ans puis diminution, les CSAG étant rares chez les patientes de plus de 40 ans (**Fig. 11**).

Dans notre série, la fréquence est de 0,96 % des cancers de sein, ce qui rejoint les chiffres de la littérature.

B) Âge moyen

L'association cancer de sein et grossesse concerne 5 % des cancers de sein des femmes de moins de 40 ans, et 1,8 % chez les femmes de moins de 35 ans [11]. Plusieurs études estiment l'âge moyen des femmes atteintes entre 31 et 36 ans [12, 13].

Dans notre série, l'âge moyen estimé est de 36,5 ans. Ce qui est en peu plus élevé dans la littérature.

C) Âge de la grossesse

Plusieurs études fixent l'âge gestationnel moyen au diagnostic entre 17 à 28 semaines [10, 55]. Il est en moyenne de 21SA [14], Dans notre série, l'âge gestationnel moyen est de 19 semaines.

II. DIAGNOSTIC

A) Clinique

Le diagnostic clinique de cancer du sein est difficile lors de la grossesse ou lors de

L'allaitement :

- d'une part, les modifications anatomiques du sein, telles que l'augmentation de taille, l'hypervascularisation et l'engorgement, gênent l'exploration du sein ;
- D'autre part, le diagnostic de cancer est rarement envisagé tant par le praticien que par la patiente et remettent à plus tard les explorations (on verra ça après l'accouchement), Les difficultés du diagnostic sont également en partie responsables de ces délais, avec une clinique ou une imagerie parfois considérées bénignes, une cytoponction moins fiable que dans la population générale (faux négatifs mais aussi faux positifs). Ainsi, la palpation des seins est difficile, car ceux-ci sont fermes, nodulaires et hypertrophiés, en particulier pendant la grossesse et la lactation, et il n'est pas toujours aisé de pouvoir affirmer la palpation d'une masse ; par ailleurs une inflammation peut être prise pour une simple mastite puerpérale [1].

Il existe très fréquemment un retard diagnostique, celui-ci a été évalué entre 2 et 15 mois [15].

Le mode de révélation le plus courant est une masse palpable (86-90 %) [16,17]. Les PABC sont souvent avancés au moment du diagnostic. Il a été noté une fréquence élevée de grosses tumeurs, une atteinte ganglionnaire clinique et une atteinte inflammatoire[1].

Un cas clinique de rejet par dégoût du sein porteur du cancer par le nouveau-né a été rapporté [18].

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 [19].

L'examen clinique des seins, en préconceptionnel et répété au cours de la grossesse, est fortement recommandé. Du fait de l'augmentation de l'âge maternel lors des grossesses, la survenue de CSAG n'est pas un évènement exceptionnel et représente environ 20 % des masses mammaires découvertes pendant la grossesse. Il est par ailleurs recommandé de réaliser un bilan de dépistage annuel par mammographie et échographie mammaire systématiquement chez les femmes suivant un traitement de fécondation in vitro, à partir de 35 ans [20].

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

B) Radiologique

1) Mammographie

La mammographie est acceptable pour le fœtus sur le plan des doses de radiation la dose étant négligeable (un examen mammographie irradie le fœtus de 0,004 Gy [21, 22]. Cela représente une exposition inférieure à 50 mrad [0,5 Gy] pour l'embryon/fœtus. Certains médecins hésitent à prescrire une mammographie, par crainte des rayons X. Or il a été prouvé qu'il n'y a pas de risque à la faire, même en cours de grossesse, l'irradiation au fœtus étant négligeable [23]. En plus, de nombreux médecins pensent, à tort, que la mammographie ne sera pas contributive, compte tenu d'une densité mammaire souvent élevée, en rapport avec l'âge des patientes et majorée par la grossesse mais aussi le post-partum. Or sa sensibilité est bonne (75—90 %)

[17,24]. Néanmoins une mammographie bilatérale (avec une protection abdominale) est réalisée si une lésion maligne est suspectée.

Si la femme allaite, il est recommandé de réaliser la mammographie juste après un allaitement [21].

Dans notre série, la mammographie est réalisée chez 2 patientes, elle est évocatrice d'un processus malin dans tous les cas.

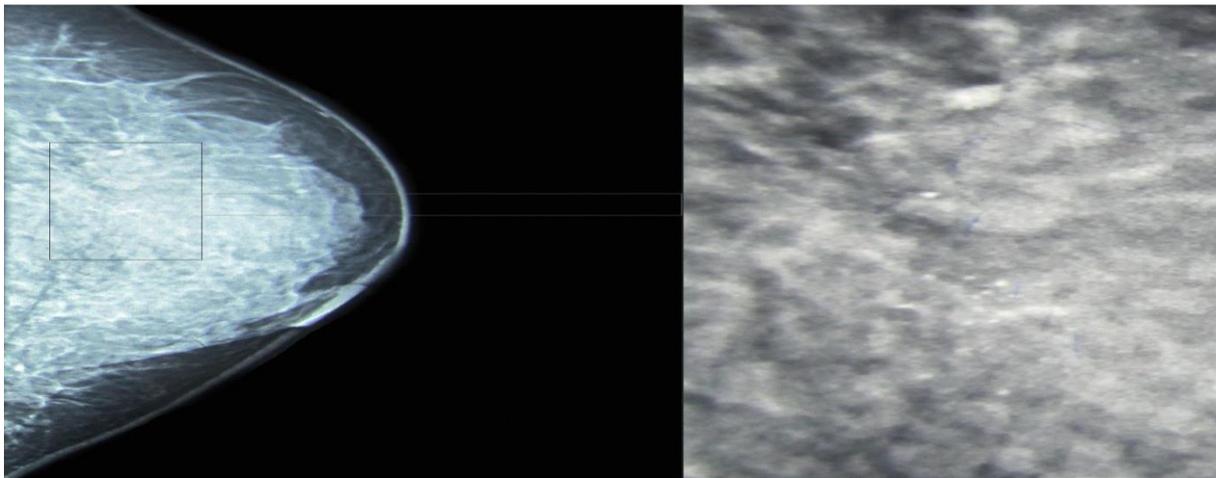


Image mammographique du sein gauche, vue de profil. Présence d'un surcroît d'opacité de tonalité hydrique du QSI, à limite floue, renfermant un foyer de microcalcifications fines poudreuses fortement suspectes, avec une désorganisation architecturale en regard [21].

2) Échographie mammaire

L'échographie mammaire est l'examen complémentaire de choix, en première intention, pour explorer une anomalie clinique pendant la grossesse ou lors de la lactation. Il s'agit d'un examen très sensible, avec près de 100 % de détection des CSAG, et qui a l'avantage d'avoir une innocuité totale sur le fœtus. L'échographe doit bien connaître les modifications physiologiques radiologiques du sein. Il existe une alternance de zones diffuses, hypoéchogènes et inhomogènes (tissu lobulaire), et de structures liquidiennes serpentineuses (canaux dilatés). L'exploration du creux axillaire doit être systématique [25]

Un autre intérêt de l'examen réside dans l'aide au repérage pour une cytoponction et/ou des microbiopsies [26].

Ces examens suffisent le plus souvent au diagnostic ainsi qu'au bilan d'extension locorégional. Néanmoins dans certaines situations cliniques plus difficiles, comme lors de suspicion de multifocalité, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire peut être nécessaire[27]

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

3) IRM ([28],[29])

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire peut être réalisée, sans injection de produit de contraste, durant la grossesse même si des contraintes techniques rendent sa réalisation complexe en fin de grossesse (procubitus ventral). La complexité de son interprétation limite également son intérêt diagnostique. Pendant l'allaitement, il existe une augmentation du signal en T2 liée à l'augmentation de la teneur en eau du sein (lait) et l'augmentation de la vascularisation mammaire provoque une prise de contraste rapide avec un plateau de rehaussement court

Néanmoins dans certaines situations cliniques plus difficiles, comme lors de suspicion de multifocalité, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire peut être nécessaire Elle ne sera pas demandée de façon systématique.

C) Anatomopathologique

1) *Microbiopsie* : ([23],[25])

Des microbiopsies échoguidées peuvent être pratiquées pendant la grossesse avec un risque majoré d'hématome.

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

Le risque de fistule laiteuse est augmenté par la taille de la biopsie (macrobiopsie) et la profondeur de la lésion. En cas de survenue, le traitement repose sur l'arrêt de l'allaitement.

Les macrobiopsies sous stéréotaxie sont possibles sur les microcalcifications avec une protection abdominale plombée et si la grossesse n'est pas trop avancée (problématique du positionnement en procubitus). Le contexte de grossesse doit être clairement mentionné au pathologiste qui examine le prélèvement pour diminuer le risque de faux-positif (en particulier pour la cytologie). Après l'accouchement, l'arrêt de l'allaitement est recommandé avant une microbiopsie pour diminuer le risque d'hématome ou de fistule laiteuse. Le risque de fistule laiteuse est augmenté par la taille de la biopsie (macrobiopsie) et la profondeur de la lésion.



Au niveau sein gauche : Présence de multiples lésions nodulaires au niveau du QSE de forme arrondie, de taille variable de contours lobulés hétérogènes en hyposignal T1, hypersignal T2 ; ces nodules prennent le contraste en couronne épaisse avec remplissage progressif et délavage rapide et washout sur la courbe de prise de contraste en fonction de temps. Présence d'adénopathies axillaires gauches suspectes. **Au niveau sein droit** : Présence d'une dilatation galactophorique à contenu homogène [56].

IV. Bilan d'extension :

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

La radiographie thoracique standard peut être réalisée sans risque. Le cliché de thorax de face et de profil expose le fœtus à 0-0,0001 Gy après bien sûr une protection abdominale par un tablier plombé [13].

Lorsque le risque de métastase est faible, le bilan d'extension est limité (radiographie thoracique et échographie abdominale). La présence de signes cliniques faisant suspecter une métastase ou une tumeur localement avancée à haut risque de métastase font discuter un bilan d'extension si cela peut entraîner un changement thérapeutique. Une IRM et une tomographie par émission de positons (PET-scan) pourraient être réalisées. La scintigraphie osseuse n'est pas recommandée. Ces examens plus invasifs n'ont d'intérêt que si leurs résultats modifient la prise en charge[29].

V. PARTICULARITÉS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES

DES CANCERS DE SEIN EN COURS DE GROSSESSE

A) Délai de diagnostic :

Le délai moyen au diagnostic est de quatre à sept mois [1]. Les causes du retard au diagnostic sont multiples. Souvent, ni le médecin ni la patiente n'envisagent un diagnostic de cancer, en particulier en cours de grossesse, et remettent à plus tard les explorations « on verra ça après l'accouchement ». Les difficultés du diagnostic sont également en partie responsables de ces délais, avec une clinique ou une imagerie parfois considérées bénignes, une cytoponction moins fiable que dans la population générale (faux négatifs mais aussi faux positifs). Ainsi, la palpation des seins est difficile, car ceux-ci sont fermes, nodulaires et hypertrophiés, en particulier pendant la grossesse et la lactation, et il n'est pas toujours aisé de pouvoir affirmer la palpation d'une masse ; par ailleurs une inflammation peut être prise pour une simple mastite puerpérale.

Dans notre série le délai moyen de consultation est de 7 mois.

B) Âge de la patiente :

Il s'agit de cancers graves pour de multiples raisons dont le jeune âge des patientes lors de diagnostic.

L'âge de la patiente semble être un élément plus déterminant dans la survie que l'association à une grossesse ou au post-partum, ces cancers du sein survenant chez des femmes jeunes ou très jeunes sont caractérisés par la plus grande fréquence de lésions de facteurs pronostiques défavorables [30].

B) Âge de la grossesse au moment du diagnostic

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

Le diagnostic est posé dans 21,6 % des cas au 1er trimestre, dans 43,4 % des cas au cours du 2e trimestre et dans 35,1 % des cas au 3e trimestre [14].

D) Taille clinique de la tumeur

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 [19].

Dans notre série, la taille tumorale moyenne est de 5 cm, et on a relevé 50 % de tumeurs classées T2 et 33,33 % de tumeurs classées T4.

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

Richardson, récepteurs hormonaux, Her-2

Il n'existe aucune spécificité des types histologiques et les caractéristiques immunohistochimiques des CSAG sont identiques à celles des femmes jeunes non enceintes. Majoritairement, les différents types histologiques de CS surviennent à la même fréquence chez la femme enceinte. Les lésions sont majoritairement des carcinomes canaux invasifs (70–90 %) suivis par les carcinomes lobulaires invasifs (environ 9 %) ([31], [32]). Les CS inflammatoires sont rares (1,5–4 %) [15]. Un envahissement ganglionnaire est détecté dans 60 à 90 % des cas, de façon similaire au taux rencontré dans la population générale. La majorité des CSAG sont de grade élevé et n'expriment pas les récepteurs hormonaux (récepteurs hormonaux positifs dans moins de 30 % des cas) [33], mais il pourrait aussi s'agir d'une sous-estimation par les techniques de dosage habituelles utilisées pendant la grossesse [15]. Concernant la surexpression HER-2, ce taux semble également plus déterminé par l'âge de la patiente que par la grossesse. Et peut atteindre 18,8 % des cas dans le groupe des femmes atteintes d'un cancer âgées de moins de 40 ans [35].

Une histoire familiale de CS est retrouvée trois fois plus fréquemment chez ces femmes présentant un CSAG. Il est recommandé de leur proposer un conseil génétique [36]. Les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ont un risque significativement plus grand de CSAG (OR : 3,9 ; IC 95 % [1,4–10,8]) que les patientes porteuses d'une mutation BRCA2 (OR : 1,9 ; IC 95 % [0,5–7,0]) [37].

E) Métastase :

Le risque de métastases au moment du diagnostic est 2,5 fois plus élevé chez la femme enceinte [38].

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 du bon développement de la grossesse et du fœtus.

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

Elle est idéalement la plus proche possible de celle dont bénéficierait la patiente si elle n'était pas enceinte [15]. Néanmoins, la grossesse impose des « aménagements » dans les protocoles thérapeutiques, le but étant de concilier poursuite de la grossesse et traitement anti tumoral, en minimisant les risques fœtaux d'une part et en évitant une prise en charge carcinologique retardée ou suboptimale d'autre part [35].Ceux-ci sont récapitulés dans le **Tableau 1** et la **Figure 5**.

La chirurgie du cancer du sein est recommandée et considérée comme sûre pendant tous les trimestres de la grossesse (tableau 2), si elle est pratiquée après 12 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 ([42],[43],[44]). Les femmes peuvent avoir l'option d'une chirurgie conservatrice du sein en fonction de la taille, des caractéristiques et du stade de la tumeur au moment de diagnostic. Les préférences de la femme sont prises en compte dans les choix chirurgicaux lors de la prise de décision qui doit être partagée. Les complications chirurgicales peuvent inclure un risque accru de faible poids à la

naissance en raison d'un travail prématuré ou d'un retard de croissance intra-utérin [43].

Tableau 2[42]

Calendrier du traitement du CSAG

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 [40]. 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 ([45] ; [44]).

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 [46].

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 [45]. 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'expandeur tissulaire mammaire serait échangé par un implant après l'accouchement. La reconstruction mammaire immédiate avec des tissus autologues n'est pas envisagée en raison de la durée de l'opération, de la perte de sang et des complications postopératoires possibles [47].

Aux premier et deuxième trimestres, le traitement complémentaire par radiothérapie externe pourrait être effectué, bien qu'il n'existe pas de consensus sur ce point [15, 48].

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

Du fait des caractéristiques histologiques, la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante est fréquemment indiquée. L'effet de la chimiothérapie sur le fœtus semble dépendre du type, de la durée et des doses de substances cytotoxiques utilisées, ainsi que de l'âge gestationnel. La chimiothérapie est contre-indiquée avant 10 SA, la plupart des chimiothérapies utilisées étant potentiellement tératogènes durant l'organogenèse (Fig. 5).

Elle peut être utilisée au-delà de 14 SA avec peu d'effets secondaires (hypotrophie fœtale, prématurité, mort fœtale in utero et de rares cas de cytopénie néonatale rapportés) [52].

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, épiburicine et cyclophosphamide, ou adriamycine et cyclophosphamide). Compte tenu de l'absence d'effet délétère démontré, les taxanes peuvent être utilisés (préférentiellement par paclitaxel hebdomadaire) [49]. Les recommandations des experts sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes ayant un CS, en l'absence d'étude pharmacodynamique rapportant leur administration chez la femme enceinte. L'allaitement est contre-indiqué car la plupart des molécules utilisées passent dans le lait [25]. L'allaitement au sein peut reprendre 3 à 4 semaines après la dernière dose de chimiothérapie [50].

En ce qui concerne l'hormonothérapie, les antiestrogènes (tamoxifène) sont contre-indiqués pendant la grossesse car tératogènes, il est aussi contre-indiqué en cas d'allaitement maternel en raison du transfert dans le lait maternel [51].

Les inhibiteurs de l'aromatase n'ont pas d'indication chez des patientes non ménopausées[25].

Les CSAG qui présentent une amplification HER-2 et sont donc susceptibles d'être traités par trastuzumab [51].

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

La radiothérapie est contre-indiquée pendant la grossesse et à différer après l'accouchement, sauf pour sauver la vie de la mère ou pour préserver la fonction d'un organe (par exemple, la compression de la moelle épinière chez la mère). L'exposition aux irradiations in utero peut entraîner des malformations fœtale au cours de période de l'organogénèse, provoquer un retard mental et peut augmenter le risque de cancers chez l'enfant [43, 47].

Les risques de la radiothérapie peuvent entraîner une fausse couche et un retard de croissance fœtale [53]. 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 % [42, 47]

VII) Prise en charge obstétricale

La prise en charge obstétricale n'a fait l'objet d'aucune recommandation spécifique. Au moment du diagnostic, il convient de s'assurer de l'absence d'anomalies fœtales préexistantes aux traitements par une échographie obstétricale. Le suivi obstétrical doit prendre en compte l'existence d'un surrisque de menace d'accouchement prématuré et de retard de croissance intra-utérin dans ce contexte [25]. Il faut essayer autant que possible de différer l'accouchement au-delà de la 35e SA et après un intervalle libre de chimiothérapie de trois semaines pour éviter la période de neutropénie induite par la chimiothérapie (avec un retentissement hématologique possible chez l'enfant). À la naissance, l'examen anatomopathologique du placenta à la recherche de métastases est recommandé. En post-partum, les traitements oncologiques peuvent être repris immédiatement après un accouchement par voie vaginale non compliqué et après un délai d'une semaine en cas de césarienne non compliquée. Après chimiothérapie, l'allaitement n'est pas recommandé en raison de l'accumulation dans le lait des chimiothérapies

liposolubles telles que les taxanes. Lorsqu'un CS est découvert durant la période d'allaitement, l'arrêt de l'allaitement est recommandé.

L'interruption de grossesse n'est pas justifiée par le cancer lui-même, car elle n'améliore pas le pronostic. Cependant, lorsque le diagnostic est posé avant 12 SA et que le traitement chirurgical n'est pas possible, la préservation de la grossesse entraîne un retard thérapeutique. Ce retard thérapeutique et les conséquences doivent être clairement expliqués à la patiente [25].

VIII) Pronostic

Après l'âge, le type et le stade du cancer, la grossesse ne semble pas être un facteur indépendant de mauvais pronostic maternel [41]. En revanche, le pronostic maternel peut être aggravé par le retard de diagnostic et de prise en charge thérapeutique [54]. Le pronostic maternel n'est pas amélioré par l'interruption de la grossesse et la morbidité fœtale induite par une naissance prématurée doit être évitée en débutant le traitement durant la grossesse. Les effets secondaires inhérents aux procédures diagnostiques et à la chirurgie, lorsqu'elles sont bien conduites, sont rares sur le fœtus. De rares cas de métastases placentaires du CS ont été décrits, sans retentissement sur le nouveau-né après la naissance [25].

Tableau 1.

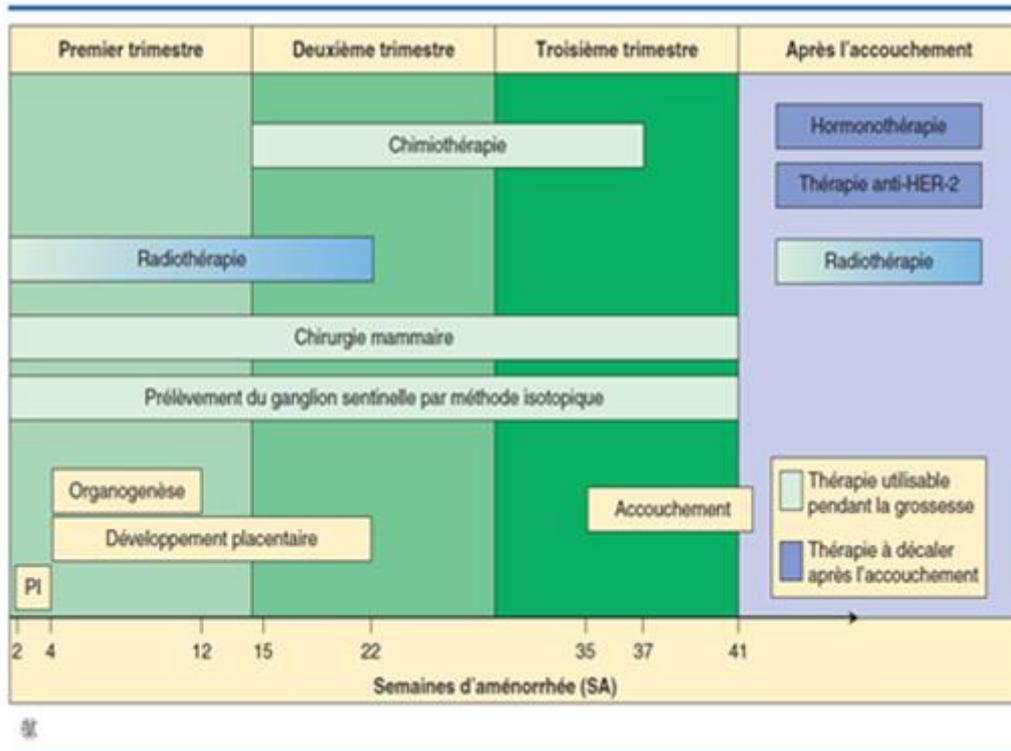
Comparaison des recommandations pour le diagnostic et le traitement des cancers du sein pendant et en dehors de la grossesse [39].

	En dehors de la grossesse	Pendant la grossesse
Diagnostic		
Échographie	Complémentaire de la mammographie	Examen de choix en première intention
Mammographie	Recommandée en première intention	
IRM et PET-scanner	Généralement pas nécessaire	Non recommandé pendant la grossesse
Chirurgie Mammaire	Tumorectomie, mastectomie avec reconstruction immédiate ou secondaire selon l'étendue du cancer et les désirs de la patiente	Tumorectomie ou mastectomie selon l'étendue du cancer et les désirs de la patiente. Possibilité de CNA si désir de traitement conservateur à discuter selon le terme Reconstruction mammaire à différer après l'accouchement
Axillaire	Privilégier le GS par méthode isotopique et/ou colorimétrique pour les tumeurs de moins de 5 cm sans envahissement ganglionnaire. Curage axillaire sinon	Indications de GS ou de curage axillaire identique à celles en dehors de la grossesse Méthode isotopique uniquement pour les GS
Chimiothérapie		
Anthracyclines	-	Passage transplacentaire faible mais supérieur à celui des taxanes PK inchangée pendant la grossesse
Taxanes	Paclitaxel et docetaxel utilisés dans des régimes séquentiels Préférence pour le paclitaxel hebdomadaire	Très faible passage transplacentaire PK plus faible pendant la grossesse mais utiliser des doses similaires à celles prescrites en dehors de la grossesse Préférer le paclitaxel au docetaxel
Carboplatine	Peut être utilisé en CNA des CS triples négatifs	Peut être utilisé en CNA des CS triples négatifs
Fluoruracile	Faible niveau de preuve sur un bénéfice en	À éviter compte tenu du faible

	dehors de la grossesse	bénéfice apporté
Régime standard de chimiothérapie		
Épirubicine ou doxorubicine avec cyclophosphamide q3w suivi de paclitaxel hebdomadaire	Régime le plus fréquemment prescrit en dehors de la grossesse, en Europe (en France, on y ajoute du 5-fluorouracile), avec un bénéfice en survie à long terme prouvé	Régime à privilégier Possibilité d'inverser la séquence thérapeutique selon l'âge gestationnel
Épirubicine ou doxorubicine avec cyclophosphamide q3w suivi de docetaxel q3w	Régime d'efficacité similaire avec davantage de myélotoxicité mais moins de neuropathies sensitives	Option possible selon la survenue ou l'anticipation des effets indésirables
Docetaxel – doxorubicine – cyclophosphamide	Régime aussi efficace que les précédents mais moins utilisé car toxicité accrue	Non recommandé pendant la grossesse car moins bien évalué et il existe d'autres régimes moins toxiques disponibles
Régime de chimiothérapie dose-dense		
Épirubicine ou doxorubicine avec cyclophosphamide q2w suivi de paclitaxel hebdomadaire	Alternative possible aux régimes sus-cités (épirubicine ou doxorubicine avec cyclophosphamide q3w suivi de paclitaxel hebdomadaire)	Peut être considéré comme une option pour les CSAG les plus à risque ; G-CSF obligatoire
Épirubicine ou doxorubicine avec cyclophosphamide q3w suivi de paclitaxel q2w		
Thérapies ciblées		
Hormonothérapie	Tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase ou analogues de la GnRH Contre-indiquée Trastuzumab et pertuzumab Trastuzumab • } pertuzumab pour les cancers HER-2+	Contre-indiquée
Trastuzumab et pertuzumab	Trastuzumab • } pertuzumab pour les cancers HER-2+	Risque d'oligo-anamnios et de toxicité foetale pour le trastuzumab Pas de données pour le pertuzumab

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

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



Résumé

Introduction :

La découverte d'un cancer du sein associé à la grossesse reste un événement rare, bien que ce cancer soit le cancer le plus fréquemment retrouvés au cours de la grossesse avec environ un cas sur 3000 grossesses. Sa prise en charge doit être spécifique mais proche de celui d'une femme non enceinte, afin de traiter au mieux la patiente et sans détérioré le pronostic foetal, cette prise en charge doit être multidisciplinaire (sénologue, radiologue obstétricien, oncologue, radiothérapeute, pédiatre), habituellement au plus proche des recommandations usuelle.

METHODE :

Dans notre étude, Nous avons mené une étude rétrospective auprès de de 6 cas de cancer du sein diagnostiqués pendant la grossesse colligés au sein du service de gynécologie-obstétrique I du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2016 et décembre 2020.

RESULTATS :

La fréquence enregistrée durant cette période est de 0,96 % de l'ensemble des cancers du sein, l'âge moyen des patientes est de 36,5 ans, 83,3 % sont des pauci pare. Dans tous les cas, le diagnostic a été fait pendant la grossesse avec un retard de 19SA en moyenne. Les formes localement avancés représentent 66,66 % des cas, 2 patientes présentaient des métastases initiales. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant. Sur le plan thérapeutique, 3 patientes ont bénéficié d'un traitement basé sur chimiothérapie néoadjuvante + Patey+ radiothérapie et deux patientesavaient bénéficiées d'une chimiothérapie adjuvant.

CONCLUSION :

Le traitement du cancer du sein chez les femmes enceintes devrait se rapprocher tant que possible des nouveaux traitements proposés aux femmes non enceintes et les décisions devraient être prises suite à une réunion pluridisciplinaire. Le pronostic est souvent mauvais seront du à la fréquence des formes agressives, au retard

diagnostique, à l'extension métastatique, ainsi que au jeune âge, plutôt qu'à la grossesse elle-même.

Abstract

Introduction:

The discovery of a breast cancer associated with pregnancy remains a rare event, although this cancer is the most common cancer found during pregnancy with about one case in 3000 pregnancies. Its management must be specific in order to best treat the patient and without deteriorating the fetal prognosis, this management must be multidisciplinary (senologist, obstetric radiologist, oncologist, radiotherapist, pediatrician), usually as close as possible to the usual recommendations.

METHODS:

In our study, We conducted a retrospective study among 6 cases of breast cancer diagnosed during pregnancy collated in the department of gynecology-obstetrics I of the Hassan II University Hospital of Fez between January 2016 and December 2020.

RESULTS:

The frequency recorded during this period is 0.82% of all breast cancers, the average age of patients is 36.5 years, 83.3% are pauci pare. In all cases, the diagnosis was made during pregnancy, with an average delay of 19 days after birth. Locally advanced forms represent 66.66% of cases, 1 patient had initial metastases. The most frequent histological type was infiltrating ductal carcinoma. Therapeutically, 3 patients benefited from a treatment based on neoadjuvant chemotherapy + Patey+ radiotherapy and 1 patient had benefited from adjuvant chemotherapy.

CONCLUSIONS:

The treatment of breast cancer in pregnant women should be as close as possible to the new treatments offered to non-pregnant women and decisions should be made following a multidisciplinary meeting. The prognosis is often poor due to the frequency of aggressive

forms, delayed diagnosis, metastatic extension, and young age, rather than to the pregnancy itself.

Référence :

Référence :

1. **Adriana Langer***, Marina Mohallem, Pascal Chérel. Cancer du sein et grossesse : revue de la littérature ; Imagerie de la Femme (2013) 23, 116—118.
2. **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.
3. **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.
4. **Parente JT, Amsel M, Lerner R, China F.** Breast cancer associated with pregnancy. *ObstetGynecol* 1988;71(6Pt1):861–4.
5. **Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M.** Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *ObstetGynecol* 2009; 114:568-72.
6. **Ozer H, Armitage Jo, Bennett Cl, et al.** American Society of Clinical Oncology, 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558–85.
7. **Azim HA Jr, DelMastro L, Scarfone G, Peccatori FA.** Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more... *Breast*. 2011 Feb;20(1):1-6. Epub 2010 Dec 15.
8. **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.
9. **Emmanuel Barranger, Emmanuelle Mathieu, Serge Uzan, Emile Daraï.** Cancer du sein et grossesse. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*, V 6, N 3, 160-4, 2004.
 10. **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.
 11. **Belot A, Grosclaude P, Bossart N, et al.** Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980–2005. *RevEpidemiol Sante Publique* 2008; 56:159–75.
 12. **Lesieur B, Vercambre M, Dubernard G, Khosrotehrani K, Uzan S, Rouzier R.** Risk of breast cancer related to pregnancy. *J GynecolObstetBiolReprod.* 2008; 37(1):77-81.
 13. **Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D.** Breast cancer during pregnancy. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol.* 2009; 147(1):9-14.
 14. **Aebi S, Loibl S.** Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis. *RecentResults Cancer Res*2008;178:45–55.
 15. **Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K.** Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379:570–9.
 16. **Chopier J, Rouzier R.** Cancer du sein découvert pendant la grossesse : particularités cliniques et diagnostiques. *Imagerie Femme* 2009;19(4):240—6.

17. **Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R.** Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006;239:52—60.
18. **Saber A, Dardik H, Ibrahim IM, Wolodiger F.** The milk rejection sign: a natural tumor marker. *Am Surg* 1996; 62:998–9.
19. **Moore HC, Foster RS.** Breast cancer and pregnancy. *Semin Onco* 2000;27:646–53.
20. **Seror J-Y, Scetbon F, Scheur-Niro B, Ghenassia-Vidal C, Rousseau L.** Stratégie diagnostique des pathologies mammaires associées à la grossesse. In: Extrait des mises à jour en gynécologie médicale [Internet] 2006 . Disponible sur : <http://www.cngof.asso.fr/dlivres/2006GM291seror.pdf>
21. **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.
22. **Jennifer K Litton, Richard L Theriault, Ana M Gonzalez-Angulo.** Breast cancer diagnosis during pregnancy. *WomensHealth (LondEngl).* 2009 May; 5(3): 243–249.
23. **Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, et al.** Radiological evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics* 2007;27:S101—24.
24. **Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA.** Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994;191:245—8.

25. **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)
26. **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
27. **Oto A, Ernst R, Jesse MK, Chaljub G, Saade G.** Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms. *Am J Perinatol* 2007;24:243–50.
28. **Canoy JM, Mitchell GS, Unold D, Miller V.** A radiologic review of common breast disorders in pregnancy and the perinatal period. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33:78–85.
29. **L. Selleret, O. Mir, E. Lass, E. Darai** Cancer du sein associé à la grossesse EMC – Gynécologie. Volume 12 > n°1 > janvier 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(16\)72642-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(16)72642-9)
30. **Mathieu E et Coll.** Cancer du sein et grossesse : revue de la littérature. *J Gynecol Obstét Biol Reprod* 2002; 31, 3: 233-242.
31. **Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A.** Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055–60.
32. **Ring AE, Smith IE, Ellis PA.** Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005;16:1855–60.

33. **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**:237–46.
34. **Mathelin C, Annane K, Treisser A, Chenard MP, Tomasetto C, Bellocq JP, et al.** Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res* 2008;**28**(4C):2447–52.
35. **Penault-Llorca F, Arnould L.** Adjuvant breast cancer: which clinical and pathological characteristics in 2007? *Bull Cancer* 2010;**97**:1421–6.
36. **Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga T, et al.** Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992;**83**:1143–9.
37. **Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H.** Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998;**352**:1359–60.
38. **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.
39. **Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, et al.** Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol* 2015;**1**:1145–53.

40. 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.
41. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women < or = 35 years. *Cancer* 2009;115:1174–84.
42. 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>
43. Rovera, F., Chiappa, C., Coglitore, A., Baratelli, G. M., Fachinetti, A., Marelli, M.,...Dionigi, R. (2013). Management of breast cancer during pregnancy. *International Journal of Surgery (London, England)*, 11(suppl 1), S64–S68. [https://doi.org/10.1016/s1743-9191\(13\)60020-5](https://doi.org/10.1016/s1743-9191(13)60020-5)
44. 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>
45. 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>
46. 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>

47. 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>
48. Selleret L, Genin A-S, Uzan C, Mir O, Delalogue S, Barranger E, et al. Cancer du sein associé à la grossesse. *Oncologie* 2011;13:645–53.
49. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer J-M, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:425–6.
50. [Pistilli, B., Bellettini, G., Giovannetti, E., Codacci-Pisanelli, G., Azim, H. A., Jr., Benedetti, G.,...Peccatori, F. A. (2013). Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth factors in human milk: How should we counsel cancer patients about breastfeeding? *Cancer Treatment Reviews*, 39(3), 207–211. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.10.002>
51. 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.
52. 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>
53. 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>

54. Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J Midwifery Womens Health* 2009;54:357–63.
55. Dabrowiecki V, Vanlemmens L. Breast cancer and pregnancy: Treatment and role of the midwife in diagnosis *The Journal of Midwife* (2010) 9, 264—278.
56. CANCER DU SEIN ET GROSSESSE (A propos de 10 cas) THESE Présentée et soutenue publiquement le : 27-01-2012 PAR Mr. BOUZAKRAOUI HICHAM, faculté de médecine de RABAT