

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE



Année 2018

N° 57

CANCER DU SEIN ET GROSSESSE : **à propos de 19 cas suivis à l'Unité de Sénologie du Centre** **Hospitalier Universitaire Aristide Le Dantec de Dakar**

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme d'études spécialisées

en Gynécologie-Obstétrique

PRESENTE ET SOUTENU

Le 14 avril 2018

Par

Dr Arame GUEYE épouse FALL

Née 14 octobre 1978 à Dakar

MEMBRES DU JURY

Président :	M. Alassane	DIOUF	Professeur
Membres :	M. Ahmadou	DEM	Professeur
	M. Serigne Modou Kane	GUEYE	Maître de Conférences Agrégé
Directeur de Mémoire :	M. Serigne Modou Kane	GUEYE	Maître de Conférences Agrégé
Co-Directeur de Mémoire :	M. Mamour	GUEYE	Maître-Assistant

Je rends grâce à Allah, le Tout Puissant,

le Miséricordieux et à son

Prophète Mohamed (PSL).

DEDICACES

- **A mon Papa Chéri,**

Les mots me semblent insuffisants pour traduire toute mon affection et tout mon attachement. Tu es la meilleure des choses qui me soit arrivée.

Plus qu'un mari tu as su être un ami, un frère, un confident.

C'est l'occasion pour moi de te renouveler mes remerciements pour ton amour, ton soutien et tes conseils. Ce travail est aussi le tien,

- A mes braves parents, toute ma famille et ma belle-famille sans oublier mes amis,

- A mes enfants : Salimata, Elimane et Mouhamed,

- A tout le personnel de la Clinique Gynécologique et Obstétricale du CHU

Le Dantec de Dakar et une mention spéciale à Mr Guissé,

- A mes aînés, promotionnels, cadets et internes du D.E.S de Gynécologie – Obstétrique du CHU Le Dantec.

REMERCIEMENTS

- Au Professeur Jean Charles MOREAU

C'est une grande fierté et un honneur de vous avoir comme Maître et comme chef de service.

Merci d'avoir été ce grand professeur au grand cœur, qui sans cesse veillait à notre enseignement.

Vos qualités professionnelles, votre sagesse et votre rigueur font de vous le maître qui attire la sympathie, la confiance et le respect.

C'est une fierté immense d'être votre élève et d'avoir fait partie de votre service. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect.

- Nous remercions très chaleureusement :

Tous nos Maîtres, professeurs et assistants pour la qualité des enseignements que vous nous avez prodigués lors de notre formation.

Tous nos collègues ; vous avez été beaucoup plus que de simples collègues, mais de véritables amis de parcours.

Mr Guissé, Madame Pouye et toute l'équipe de la Clinique Gynécologique et Obstétricale du CHU de Dakar.

Que Dieu vous accorde longue vie et prospérité.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

LE PROFESSEUR ALASSANE DIOUF

Nous sommes heureux de vous exprimer notre profonde admiration et notre intime gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de mémoire.

Je n'oublierai jamais les moments passés dans votre service et toute l'expérience acquise, ce n'est pas un hasard si j'ai fait mes premiers pas de gynécologie à vos côtés et que j'ai fini ma formation avec vous. Votre disponibilité, votre simplicité ainsi que votre rigueur pour le travail bien fait nous ont toujours impressionnés.

Au-delà de vos qualités scientifiques et humaines, vous êtes pour nous comme un père qui veille à la réussite de ses enfants.

Nous vous prions cher Maître d'accepter nos plus sincères remerciements.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

LE PROFESSEUR AHMADOU DEM

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de participer à notre jury de mémoire, malgré vos multiples sollicitations.

Par vos qualités scientifiques et humaines, vous avez su être un Maître aimé de tous.

Nous vous prions de trouver ici cher Maître l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE MEMOIRE

LE PROFESSEUR SERIGNE MODOU KANE GUEYE

Tout le mérite de ce travail vous revient cher Maître, vous avez accepté avec spontanéité de diriger ce mémoire.

Homme de principe et de courage, votre sens du travail et votre rigueur dans toute entreprise font de vous un homme exceptionnel.

Nous avons eu l'honneur de bénéficier de la qualité de vos enseignements et de votre expérience en matière de sénologie.

Je ne trouve certainement pas la formule pour vous exprimer ma reconnaissance et mon entière gratitude pour votre soutien total tout au long de ce travail.

A NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTEUR DE MEMOIRE

LE DOCTEUR MAMOUR GUEYE

Vous nous avez inspiré ce travail et en avez grandement facilité la réalisation grâce à votre simplicité, votre disponibilité permanente et votre qualité humaine. Votre soutien, vos conseils et votre compréhension, nous ont permis d'arriver à bon port.

Soyez assuré cher Maître de notre profonde et vive reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

5 FU	: 5-Fluorouracile
AC	: Adriamycine – cyclophosphamide
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ACR	: American College of Radiology
ADN	: Acide désoxyribonucléique
BRCA 1	: Breast cancer 1
BRCA 2	: Breast cancer 2
CA15-3	: Cancer Antigen 15-3
CCI	: Carcinome canalaire infiltrant
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
CMF	: Cyclophosphamide – méthotrexate – 5 FU
CSAG	: Cancer du sein associé à la grossesse
FAC	: 5 FU – adriamycine – cyclophosphamide
FEC	: 5 FU – epirubicine – cyclophosphamide
HER2	: Human epidermal growth factor receptor 2
ITG	: Interruption thérapeutique de la grossesse
LH-RH	: Luteinizing Hormone – Releasing Hormone
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
Pev	: Poussée évolutive
RE	: Récepteurs aux oestrogènes
RH	: Récepteurs hormonaux
RP	: Récepteurs à la progestérone
SA	: Semaine d'aménorrhée
SBR	: Scarff Bloom Richardson
TNM	: tumor – nodes – metastases
UTDL	: Unités terminales ductulo-lobulaires

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Sein féminin droit (vue latérale).....	6
Figure 2	: Coupe sagittale du sein passant par le mamelon.....	7
Figure 3	: Vascularisation de la glande mammaire (vue antérieure)	10
Figure 4	: Trois étages ganglionnaires de Berg et les ganglions mammaires internes (chaîne parasternale)	12
Figure 5	: Innervation de la glande mammaire.....	13
Figure 6	: Evolution normale des Crêtes mammaires.....	15
Figure 7	: Schéma de l'action hormonale sur la glande mammaire	17
Figure 8	: Opacité spiculée associée à des microcalcifications (ACR 5)	28
Figure 9	: Opacité ronde ou ovale aux contours lobulés (ACR 4)	29
Figure 10	: Aspect échographique d'un nodule malin.....	31
Figure 11	: IRM axiale T1 qui montre une masse large kystique et un adénopathie axillaire	32
Figure 12	: Carcinome canalaire infiltrant.....	34
Figure 13	: Carcinome lobulaire infiltrant, les cellules tumorales disposées en file indienne	34
Figure 14	: Unité terminale ducto-lobulaire.....	40
Figure 15	: Répartition des patientes par tranches d'âge.....	68
Figure 16	: Répartition des patientes selon la gestité.....	69
Figure 17	: Répartition des patientes selon la parité.....	70
Figure 18	: Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse.....	70
Figure 19	: Répartition des patientes selon le terme de la grossesse.....	72
Figure 20	: Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur.....	73
Figure 21	: Répartition des patientes selon le devenir de la grossesse.....	79
Figure 22	: Survie globale.....	81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Classification du Collège Américain de Radiologie.....	30
Tableau II	: Classification des microcalcifications de Le Gal.....	30
Tableau III	: Classification TNM de l’UICC – 2003.....	37
Tableau IV	: Diagnostics différentiels des cancers du sein.....	38
Tableau V	: Classification histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson...	48
Tableau VI	: Répartition des patientes selon le lieu de résidence.....	69
Tableau VII	: Répartition des patientes selon les circonstances de découverte.....	71
Tableau VIII	: Répartition des patientes selon le siège de la tumeur	72
Tableau IX	: Répartition des patientes selon la taille tumorale.....	73
Tableau X	: Répartition des patientes selon le stade clinique.....	75
Tableau XI	: Répartition des patientes selon le mode de Chimiothérapie.....	76
Tableau XII	: Répartition des protocoles de chimiothérapie.....	76
Tableau XIII	: Répartition des patientes selon le type de chirurgie.....	77
Tableau XIV	: Répartition des patientes en fonction de la stratégie Thérapeutique.....	78
Tableau XV	: Répartition selon la prédominance du nodule du sein	87

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : LE POINT SUR L'ASSOCIATION CANCER DU SEIN ET GROSSESSE	4
I. RAPPELS	5
I.1. Anatomie du sein	5
I.2. développement et physiologie mammaire	13
II. CANCER DU SEIN ET GROSSESSE	19
II.1. Définition	20
II.2. Cancérogénèse mammaire et grossesse	20
II.3. Epidémiologie	21
II.4. Diagnostic	22
II.5. Evolution et Pronostic	44
II.6. Traitement	51
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	63
I. OBJECTIFS	64
I.1. Objectif général	64
I.2. Objectifs spécifiques	64
II. METHODOLOGIE	64
II.1. Type d'étude	64
II.2. Cadre d'étude	65
II.3. Population cible	66
II.4. Critères d'inclusion	66
II.5. Critères de non inclusion	66
II.6. Recueil des données et variables étudiées	66
II.7. Collecte et analyse statistique des données	67

III. RESULTATS	67
III.1. Aspects épidémiologiques	68
III.2. Aspects Cliniques	71
III.3. Aspects paracliniques	74
III.4. Aspects thérapeutiques	76
III.5. Aspects évolutifs et pronostiques	79
IV. DISCUSSION	82
IV.1. Epidémiologie	82
IV.2. Profil de risque de cancer du sein associée à la grossesse	83
IV.3. Aspects diagnostiques	84
IV.4. Stratégies thérapeutiques	89
IV.5. Pronostic	95
CONCLUSION	96
REFERENCES	96
ANNEXE	

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 représente un problème de santé publique majeur, à la fois dans les pays développés où il est le premier cancer féminin, et dans les pays en voie de développement où son incidence ne cesse d'augmenter [24].

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 400000 femmes en meurent chaque année.

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

L'association cancer du sein et grossesse est un événement rare, définie par la survenue d'un cancer du sein pendant la grossesse ou durant l'année suivant l'accouchement [40,59].

Environ 0,2 à 3,8% des cancers du sein surviennent lors d'une grossesse ou en période d'allaitement [24].

Cette association représente 10% des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans [16].

Elle pose plusieurs problèmes :

- d'abord, diagnostiques car les modifications physiologiques du sein pendant la grossesse retardent la mise en évidence des signes d'appel de cancer du sein ;
- ensuite, thérapeutiques où la conduite doit tenir compte des contre-indications de la chimiothérapie, de la radiothérapie et des conséquences sur l'évolution de la grossesse ;
- et enfin, pronostiques liées au jeune âge de survenu du cancer, aux retards diagnostiques et aux modifications vasculaires et mammaires favorables à une extension rapide de la maladie.

Les enjeux médicaux et affectifs sont donc majeurs car il faut sans nuire à la grossesse, prendre rapidement en charge ces femmes dont le pronostic vital est en jeu.

L'objectif de ce travail est d'identifier les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de l'association cancer du sein et grossesse à l'Unité de Sénologie du Centre Hospitalier Universitaire Aristide Le Dantec de Dakar.

Pour ce faire, nous ferons dans une première partie une revue de la littérature faisant le point sur l'association cancer du sein et grossesse et, dans la deuxième partie, nous rapporterons les résultats de notre étude, et finirons par les recommandations et la conclusion.

**PREMIERE PARTIE : LE POINT
SUR L'ASSOCIATION CANCER DU
SEIN ET GROSSESSE**

I. RAPPELS

I.1. Anatomie du sein

I.1.1. Configuration externe

➤ Situation

Au nombre de deux, les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax de chaque côté du sternum, en avant des muscles pectoraux et en regard de l'espace compris entre la 3^{ème} et la 7^{ème} côte. Cette situation varie en fonction de la forme et du type de thorax.

➤ Forme et dimensions

La forme générale du sein féminin est variable. Il est plus souvent cône arrondi avec excroissance supéro-externe vers le creux axillaire appelée le prolongement axillaire ou apex. Chez l'adulte, en dehors de la grossesse, les seins mesurent en moyenne 10 à 11 cm de hauteur sur 12 à 13 cm de largeur.

➤ Poids et consistance

Chez la jeune fille, il peut atteindre 150 à 200 grammes. Chez la nourrice, il est de 400 à 500 grammes et pouvant atteindre 800 à 900 grammes. Chez la jeune fille et nulligeste, les seins sont fermes et élastiques. Sous l'influence des gestations et de l'âge, les seins deviennent mous et flasques.

Le revêtement cutané du sein n'est pas homogène, on lui décrit trois zones :

- **une zone périphérique** : lisse, souple et douce au toucher,
- **une zone moyenne ou aréole** : pigmentée, circulaire, mesurant 35 à 50 mm de diamètre. Sa coloration varie selon la race s'intensifie et s'élargit pendant la grossesse. Son aspect est rendu granuleux par de volumineuses glandes sébacées (tubercules de MORGANI) qui deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY [35].
- **une zone centrale** : correspondant au mamelon qui occupe le centre de l'aréole avec une pigmentation identique à celle de l'aréole. Les canaux

galactophores y débouchent par des orifices appelés pores (2 à 20 pores)
(figure 1).

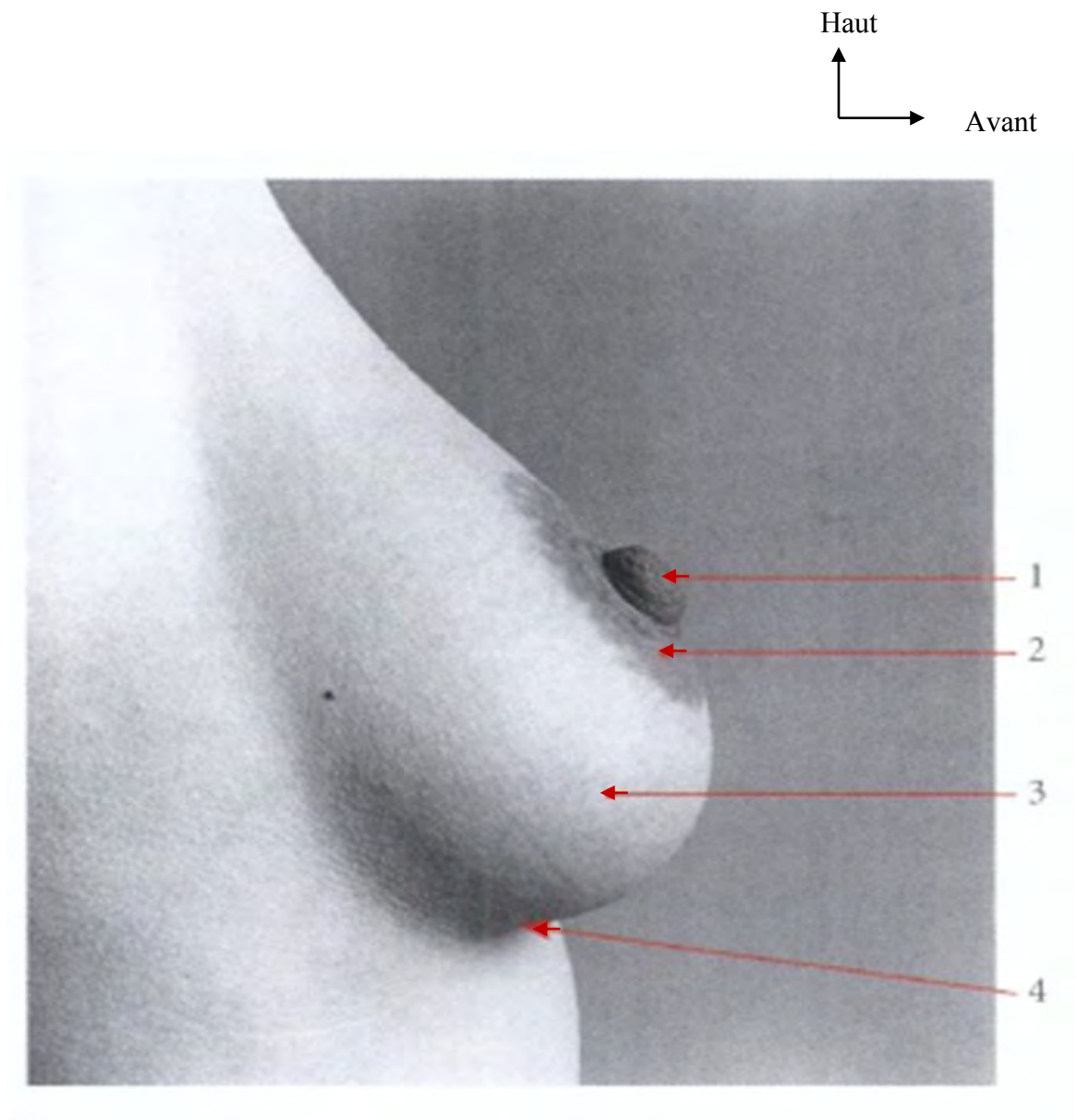


Figure 1: Sein féminin droit (vue latérale) [35]

- | | |
|------------|------------------------------|
| 1- Mamelon | 3- Peau périaréolaire Aréole |
| 2- Aréole | 4- Sillon inframammaire |

I.1.2. Configuration interne

Une coupe sagittale passant par le mamelon permet de reconnaître de la superficie vers la profondeur : l'enveloppe cutanée, le corps mammaire et la couche cellulo-adipeuse rétro mammaire (**figure 2**).

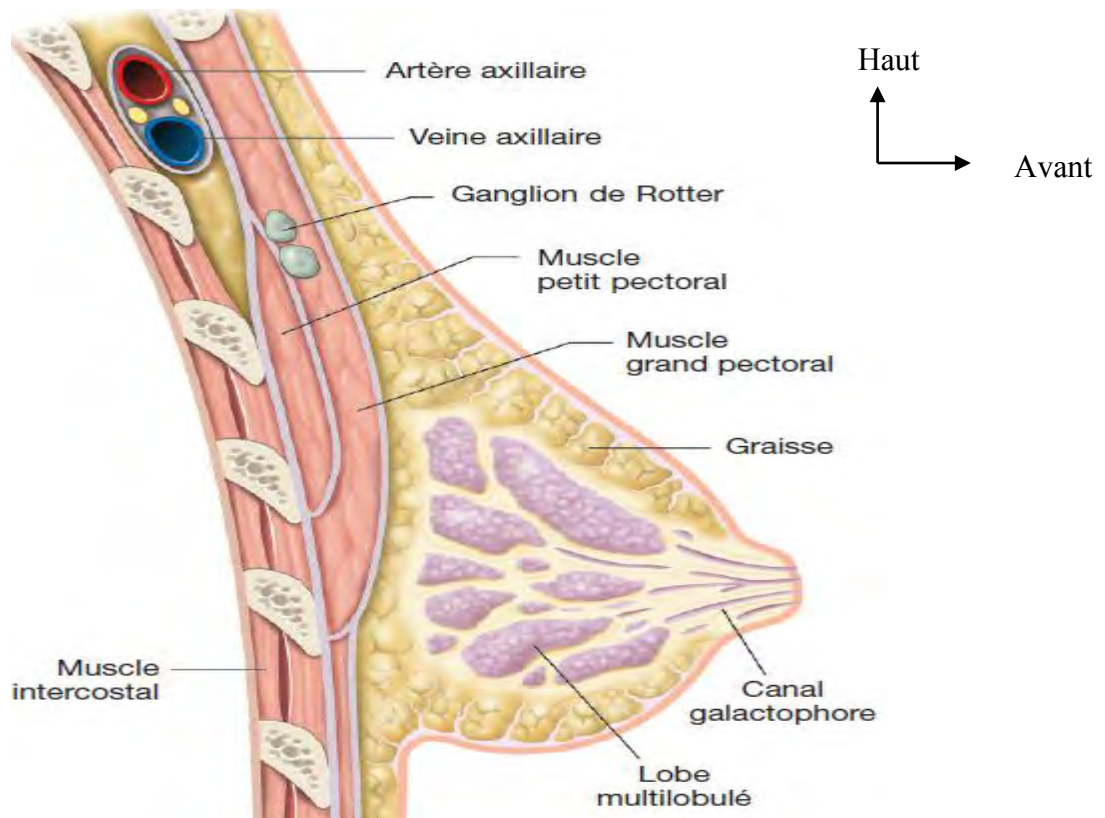


Figure 2: Coupe sagittale du sein passant par le mamelon [35]

➤ Enveloppe cutanée

On reconnaît les trois zones sus citées.

- la zone périphérique : le tissu cellulo-graisseux pré-mammaire occupe ce plan ;
- la zone moyenne aréolaire : la peau de l'aréole est fine et mobile, doublée du muscle aréolaire (muscle peaucier);
- la zone centrale ou mamelon : son axe est occupé par les canaux galactophores entourés de fibres conjonctives élastiques et de fibres musculaires lisses.

➤ **Corps mammaire ou glande mammaire**

Le corps mammaire est composé de 10 à 20 unités glandulaires indépendantes appelées lobes mammaires [19].

Chaque lobe correspond à une glande tubuloacineuse composée, qui va s'aboucher à la surface par l'intermédiaire d'un canal galactophore. Les canaux galactophores présentent une petite dilatation, le sinus lactifère, juste avant de s'aboucher à la peau. Certains lobes se terminent même en cul de-sac sans atteindre la surface. L'ensemble de l'appareil glandulaire est enchâssé dans une architecture adipeuse partitionnée par des septa collagéniques. L'arborisation épithéliale des lobes comprend des divisions dichotomiques pouvant aller jusqu'au 30^{ème} ordre.

En distalité, des lobes se divisent en lobules constitués de multiples acini ou « bourgeons d'attente ». Ces bourgeons un peu particuliers sont tapissés d'un tissu conjonctif atypique, le tissu palléal. Celui-ci autorisera la reprise de l'arborisation galactophorique lors de la gestation. Un épithélium cylindrique est présent au niveau des acini de grande taille. Il devient cubique dans les acini plus étroits. De nombreuses cellules myoépithéliales se disposent en périphérie des acini [19]. Le lobe associé au canal galactophore extralobulaire définit l'unité terminale ducto-lobulaire (UTDL). Parallèlement aux canaux galactophores en profondeur, et circulairement en superficie, se disposent des faisceaux de muscles lisses qui assureront l'éjection du mamelon [19].

I.1.3. Rapports et moyens de fixité

I.1.3.1. Rapports

Les seins sont en rapport, en avant avec le plan cutané et en arrière avec le plan musculo-facial et thoracique.

I.1.3.2. Moyens de fixité

Le sein est fixé par :

- les ligaments suspenseurs ; la glande mammaire est encapsulée par les fascias pré et rétro mammaires solidarisés par de nombreux septa qui pénètrent et cloisonnent la glande. Les septa fibreux plus développés dans la partie supérieure et postérieure de la glande constituent les ligaments suspenseurs du sein (ligaments de Cooper),
- la peau ; elle présente des connexions avec le fascia pré mammaire qui la double. Cette solidarité est si étroite que les mouvements de la peau et de la glande sont inséparables.

I.1.4. Vascularisation

I.1.4.1. Vascularisation artérielle

Deux pédicules principaux et trois pédicules accessoires assurent la vascularisation du sein (**figure 3**). Les deux pédicules principaux sont :

- les branches de l'artère thoracique latérale (artère mammaire externe, qui est issue de l'artère axillaire), entrant par le quadrant supéro-externe
- les branches perforantes des deuxième, troisième et quatrième artères intercostales issues de l'artère thoracique interne (artère mammaire interne naissant de l'artère sub-clavière), irriguant un large quadrant supéro-interne.

Les trois pédicules accessoires sont :

- supérieur : branches de l'artère acromio-thoracique ;
- inféro-externe: branches latérales cutanées des artères intercostales postérieures (du troisième au cinquième espaces intercostaux principalement) ;
- inféro-interne : branches perforantes inférieures de faible calibre de l'artère thoracique interne.

En outre, des rameaux grêles émergeant des artères intercostales antérieures (issues de l'artère thoracique interne) irriguent la glande mammaire par sa base. Les variations anatomiques sont nombreuses et fréquentes. Chaque pédicule peut assurer à lui seul la vascularisation [21].

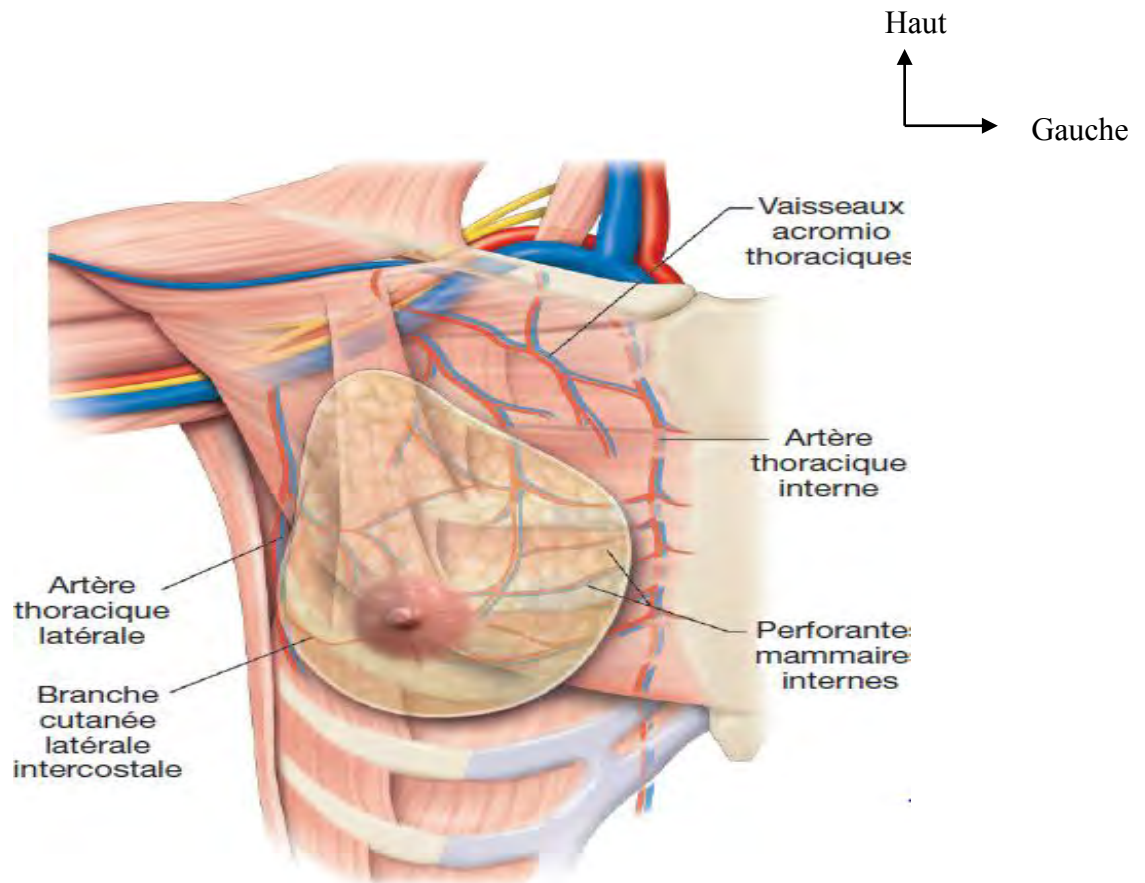


Figure 3: Vascularisation de la glande mammaire (vue antérieure) [21].

I.1.4.2. Drainage veineux

Le drainage veineux est assuré par deux réseaux veineux :

✓ Un réseau veineux superficiel

Les veines sous cutanées : au-dessus du fascia pré-mammaire.

Le cercle péri-mammelonnaire (cercle veineux de Haller) : il se draine vers les veines jugulaires externes, céphaliques et sous cutanées de l'abdomen.

✓ Un réseau veineux profond

Le drainage médial aboutit aux veines thoraciques internes.

Le drainage latéral s'effectue vers la veine axillaire.

Le drainage postérieur s'effectue vers les veines intercostales, qui se drainent vers la veine Azygos.

I.1.4.3. Lymphatiques

Le drainage lymphatique mammaire est constitué de:

- un riche réseau cutané dans la couche profonde du derme,
- un réseau glandulaire profond associé aux lobes,
- un réseau péri-aréolaire (cercle de Sappey) aux tubules de plus gros calibre et valvulés, sur lequel repose l'anastomose entre les deux premiers réseaux.

Du cercle péri-aréolaire partent quatre canaux collecteurs qui se dirigent vers le creux axillaire, principalement vers le groupe ganglionnaire thoracique latéral. La lymphe de la partie médiale est drainée vers les ganglions de la chaîne parasternale (ou chaîne mammaire interne).

Une voie lymphatique supérieure inconstante est parfois décrite, qui va directement vers les ganglions de la fosse supraclaviculaire majeure (son envahissement garde une valeur de métastase).

- Les ganglions lymphatiques du sein convergent donc vers deux groupes essentiels :
- Les ganglions axillaires et les ganglions de la chaîne mammaire interne. Ces ganglions sont situés au niveau des trois premiers espaces intercostaux en arrière des cartilages costaux et des muscles intercostaux et en avant de la plèvre. Les ganglions axillaires sont répartis en cinq groupes :
 - axillaires pectoraux (ou thoraciques latéraux, le long de l'artère thoracique latérale),
 - axillaires postérieurs (ou subscapulaires),
 - axillaires latéraux (ou huméraux),
 - axillaires centraux (situés devant le muscle sous-scapulaire, sous la veine axillaire),
 - axillaires apicaux (sous-claviculaires).

Ces groupes, formant un continuum au sein de la graisse du creux axillaire, ne sont pas individualisables cliniquement. Cependant, les classiques trois étages ganglionnaires de Berg (le niveau I en dessous du petit pectoral, le niveau II en

arrière, le niveau III au-dessus du tendon du petit pectoral ; gardent toute leur valeur pour le chirurgien) (**figure 4**).

Les ganglions axillaires et parasternaux se jettent dans des ganglions de second niveau supraclaviculaires. L'espace interpectoral (entre les muscles grand pectoral et petit pectoral) est le siège des ganglions de Rotter, répartis le long des branches pectorales des vaisseaux thoraco-acromiaux [21].

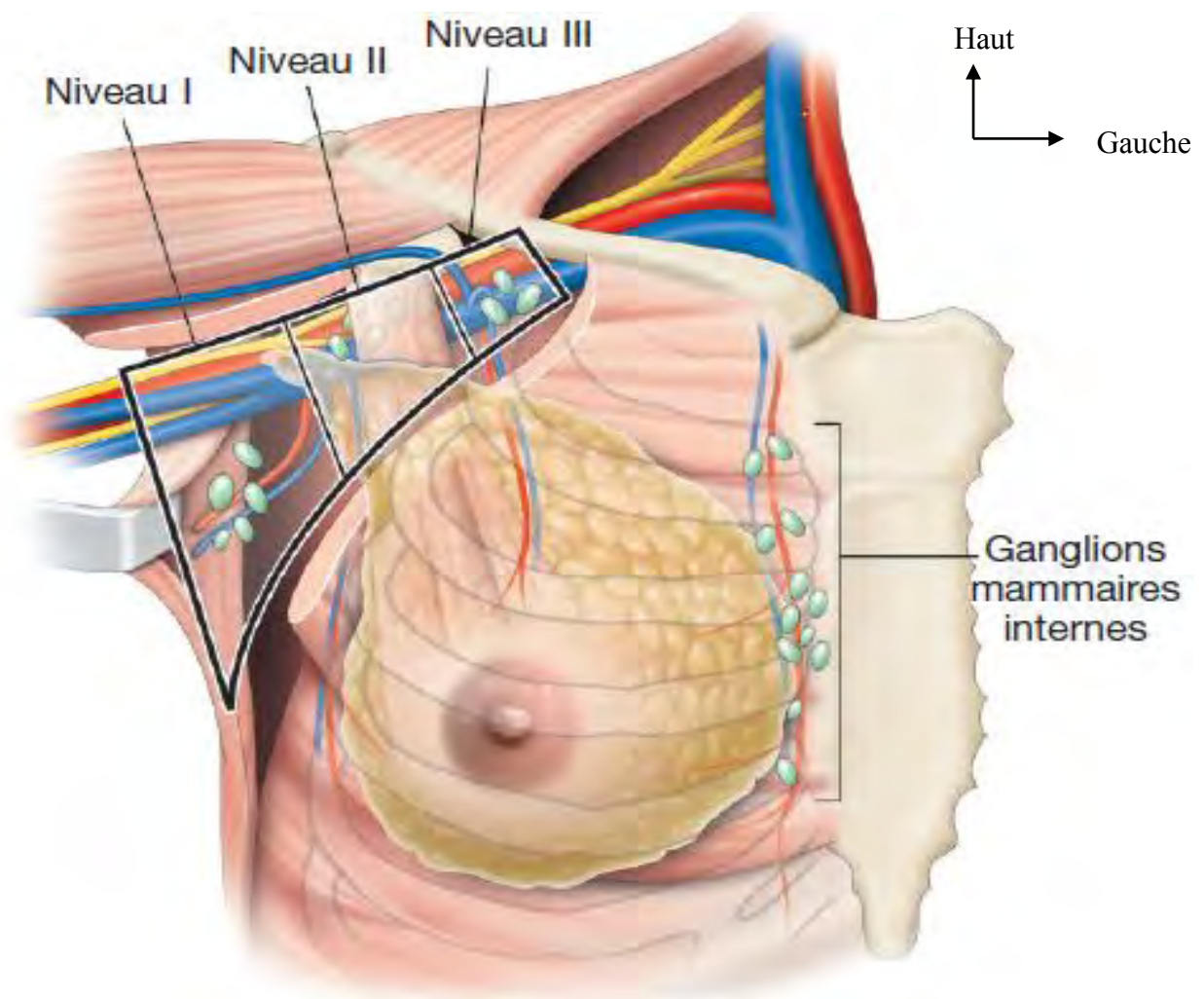


Figure 4: Trois étages ganglionnaires de Berg et les ganglions mammaires internes (chaîne parasternale) [21].

I.1.5. Innervation

L'innervation sensitive du sein provient de deux réseaux principaux, qui sont les rameaux perforants cutanés latéraux et antérieurs du deuxième aux septièmes nerfs intercostaux (**figure 5**). Les branches inférieures du plexus cervical

superficiel participent également à l'innervation de la partie haute du sein. La glande elle-même est beaucoup moins innervée [21].

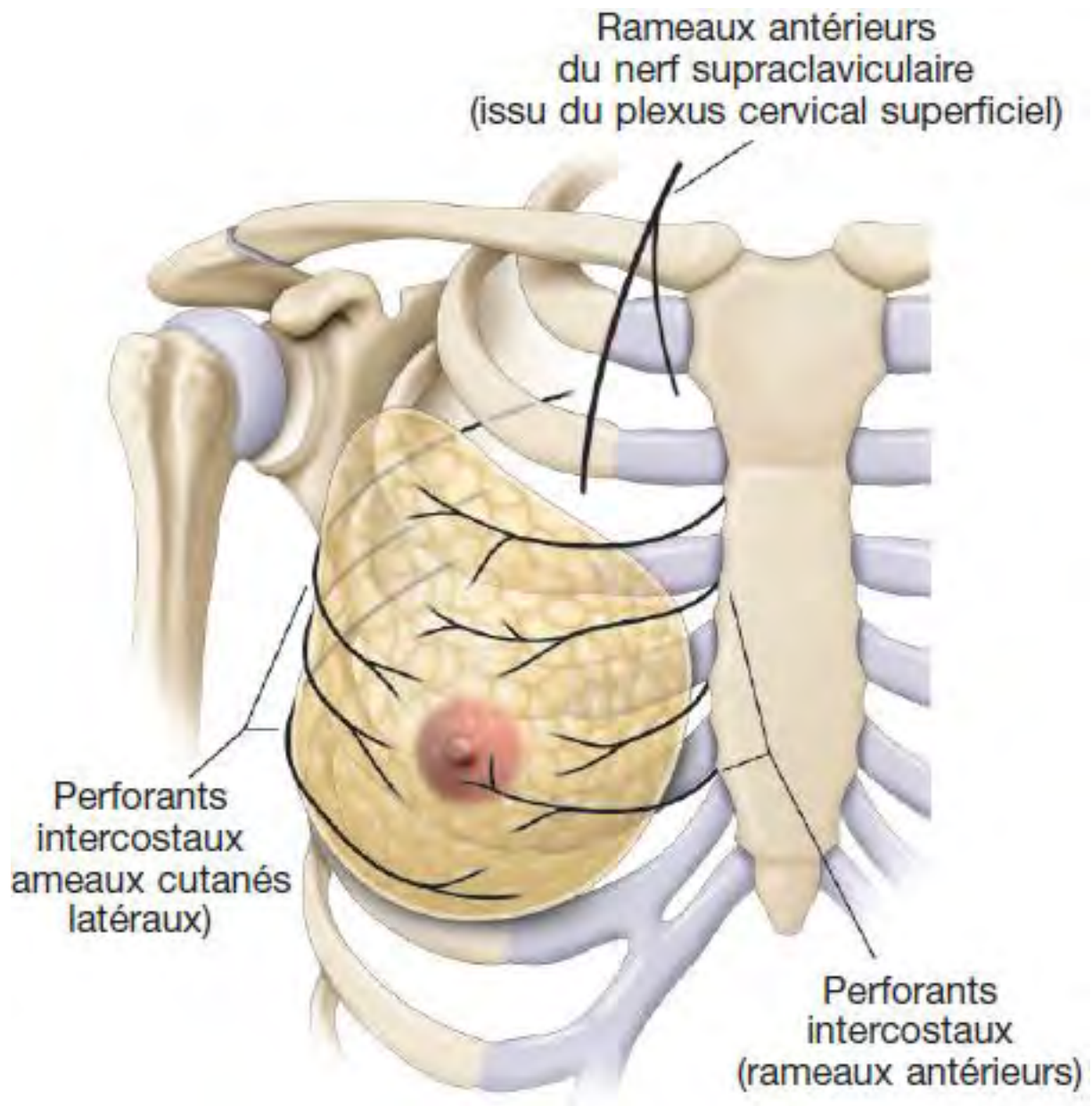


Figure 5: Innervation de la glande mammaire [21].

I.2. Développement et physiologie mammaire

I.2.1. Développement du sein

I.2.1.1. Avant la naissance

Le sein est une unité cutané- glandulaire. A partir de la 4^{ème} semaine, l'embryon mesure 8 mm. Il y a apparition de la crête mammaire qui est un épaississement bilatéral et linéaire de l'ectoderme depuis l'aisselle jusqu'à l'aine. Deux bourgeons mammaires apparaissent le long de cette crête, ils sont symétriques et situés au niveau pectoral (**figure 6**).

A la 6^{ème} semaine, la crête mammaire disparaît, les deux bourgeons mammaires persistent et forment l'aréole. Cette étape constitue la fin de la période embryonnaire. Au cours du 5^{ème} mois, les bourgeons mammaires s'invaginent dans le mésoderme sous-jacent en 15 à 20 prolongements cylindriques pleins, lesquels se dilatent à leur extrémité. Au 7^{ème} mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux galactophores.

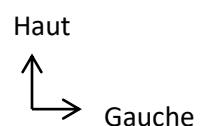
Au 8^{ème} mois, ces canaux s'ouvrent au niveau d'une dépression épithéliale située à l'emplacement du futur mamelon [39].

En profondeur, les canaux se différencient en unités glandulaires.

En fin de période foétale, le sein est représenté par un léger relief cutané où se situent les orifices des canaux galactophores.

L'aréole correspond à la zone de l'épiderme qui entoure le mamelon. Elle contient de nombreux bourgeons de glandes sudoripares et sébacées apocrines.

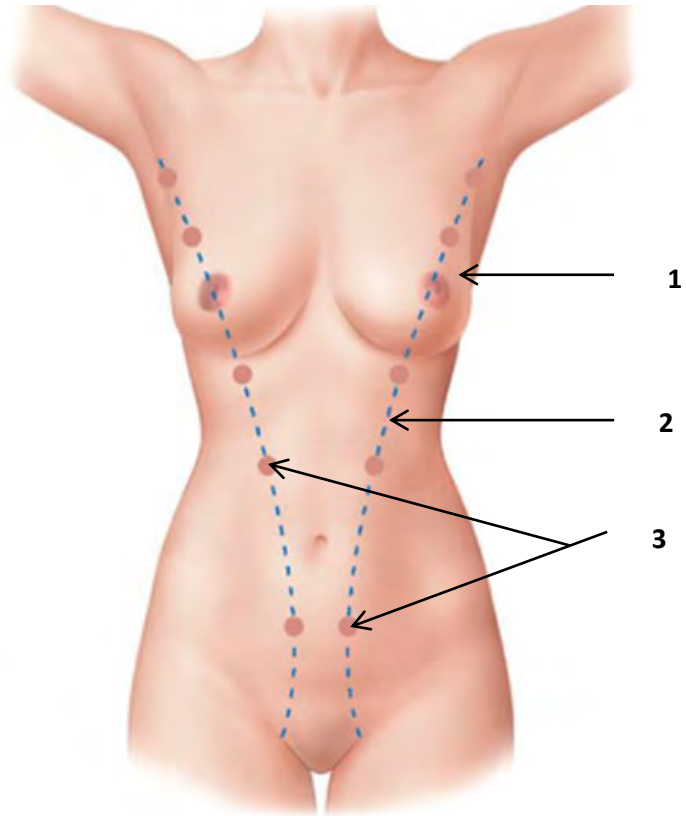
Une anomalie de développement peut survenir au cours de la période embryonnaire à type de sein ou de mamelon surnuméraire, d'agénésie, d'asymétrie etc...





A

A: Chez les primates



B

B : Chez l'espèce humaine

Figure 6: Evolution normale des Crêtes mammaires [14]

1. Sein gauche
2. Crête mammaire gauche
3. Bourgeons mammaires

I.2.1.2. De la naissance à la puberté

A la naissance, la structure de la glande mammaire est encore inachevée. La glande reste au repos jusqu'à la puberté. Chez le garçon, la glande mammaire reste à ce stade toute la vie. Deux à trois jours après la naissance, on peut observer chez le garçon ou la fille, une crise génitale due à la suppression brutale des œstrogènes maternels. Elle se traduit par un état congestif des seins avec une pigmentation de l'aréole et la saillie du mamelon. On peut observer une sécrétion lactée transitoire (lait de sorcière) due à la ramification des canaux galactophores primordiaux.

La puberté génère des modifications morphologiques significatives :

- L'augmentation du volume mammaire par augmentation du tissu mammaire et du tissu graisseux périphérique ;
- La saillie du mamelon, l'élargissement et la pigmentation rosée de l'aréole.

Les sécrétions hormonales liées aux premiers cycles ovulatoires stimulent la croissance et la multiplication des canaux sous l'action des œstrogènes.

Le tissu glandulaire, les lobules et les alvéoles se développent sous l'action de la progestérone. Le parenchyme de soutien se développe au fur et à mesure des cycles menstruels et subit une congestion d'origine hormonale, en fin de cycle.

I.2.1.3. Au cours du cycle menstruel

Durant chaque cycle menstruel, les seins subissent des fluctuations selon les variations des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone.

En fin de phase folliculaire, sous l'influence de l'œstrogène, on note une prolifération de l'épithélium glandulaire avec augmentation des mitoses cellulaires, la synthèse de l'ARN, une augmentation de la densité nucléaire.

Au cours de la phase lutéale, sous l'effet de la progestérone, on note une différenciation sécrétoire avec accumulation du glycogène et des vacuoles de sécrétion proteique et un œdème du tissu conjonctif (**figure 7**).

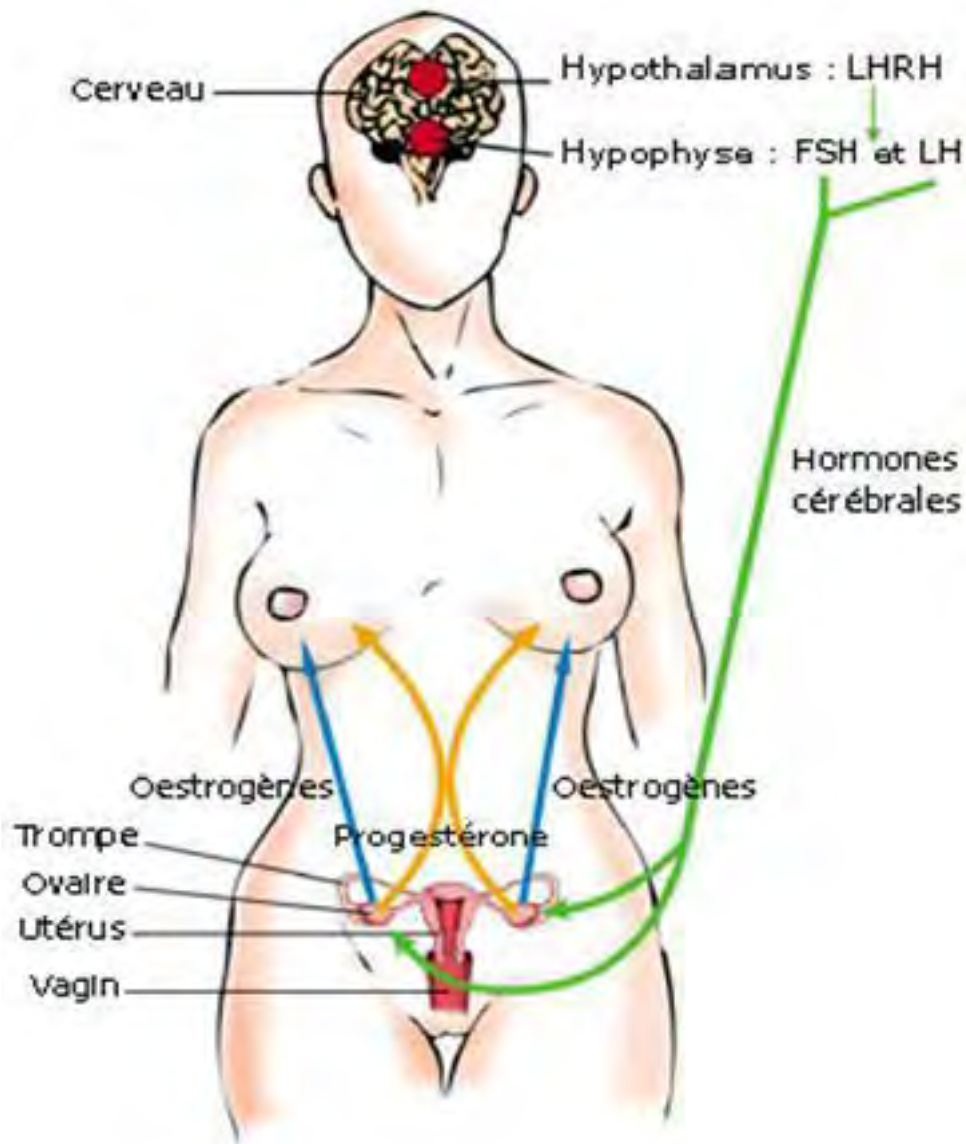


Figure 7: Schéma de l'action hormonale sur la glande mammaire [39]

Ces variations restent minimales car la suite du développement mammaire reprendra et s'achèvera lors de la première grossesse avec élaboration des structures permettant la lactation. Un canal galactophore se divise successivement pour former, dans les lobules, les canaux galactophores intra lobulaires où s'ouvrent plusieurs acini. Les lobules sont constitués par le tissu conjonctif intra lobulaire et les acini.

I.2.1.4. Au cours de la grossesse et de la lactation

L'état grévise entraîne une modification du sein. Il augmente de volume. Le mamelon devient saillant, l'aréole se pigmente et prend un aspect grenu. Cet aspect grenu résulte de la saillie des tubercules de Morgagni, dénommés tubercules de Montgomery au cours de la grossesse et de la lactation.

A l'arrêt de la lactation, la glande retourne à sa morphologie initiale; elle est alors le siège d'importants remaniements tissulaires faisant intervenir l'apoptose ainsi que la phagocytose des cellules immunitaires [58].

I.2.1.5. Au cours de la ménopause

La stimulation hormonale s'arrête (chute œstrogène et progestérone), on note donc une involution de la glande mammaire qui s'explique par une raréfaction des acini.

Les cellules épithéliales et myoépithéliales s'atrophient alors que la membrane basale s'épaissit. Le tissu conjonctif subit aussi une évolution avec altération des fibres élastiques et collagènes aboutissant à une ptose mammaire. Le sein de la femme ménopausée devient essentiellement constitué de tissu adipeux. Après avoir progressivement remplacé le tissu glandulaire au cours des années, le tissu adipeux va lui aussi décliner. L'amenuisement du tissu adipeux peut être en partie compensé par une augmentation pondérale postménopausique. Cette évolution sera dépendante de l'ethnie et du morphotype [21].

I.2.2. Physiologie mammaire au cours de la grossesse et la lactation

A cette période, appelée « période gestationnelle », les contingents en tissu conjonctif et en tissu épithélial vont s'inverser. C'est à ce moment-là que le sein pourra être réellement qualifié de glande.

Deux phases vont intimement s'intriquer pour parvenir au sein lactant:

- la mammogenèse : sous l'action combinée d'estrogènes placentaires et ovariens, on constate la reprise de l'arborisation terminale. Le nombre et la

taille des lobules croissent de façon très importante. Au centre des lobules, la dilatation de chaque digitation terminale est à l'origine de la genèse d'une alvéole glandulaire ;

- la lactogénèse : sous la dépendance de la prolactine et de la progestérone, les cellules épithéliales glandulaires vont sécréter du colostrum, lait primitif, visqueux et nacré, qui séjourne dans leur lumière en les dilatant.

La délivrance sera l'élément déclencheur de la montée de lait.

La lactation apparaît dans les 24–48 heures qui suivent la délivrance. Les alvéoles sont bordées par un épithélium cubique reposant sur une membrane basale.

Les sécrétions d'estrogène et de progestérone s'épuisent, la production de lait ne dépend plus alors que de la prolactine. L'allaitement achevé, l'involution postgravidique se déroule sur 2 à 3 mois. Le tissu adipeux reprend la place du tissu glandulaire, la majorité des lobules étant détruits. On retrouve un contingent fibrotique postlactationnel qui est toutefois très modéré [19,24].

II. CANCER DU SEIN ET GROSSESSE

II.1. Définition

L'association cancer du sein et grossesse est définie par la découverte d'un cancer du sein durant la grossesse ou dans les 12 mois qui suivent l'accouchement.

II.2. Cancérogénèse mammaire et grossesse

L'augmentation transitoire du risque de cancer du sein au cours des trois ou quatre années qui suivent une grossesse menée à terme suggère un modèle d'oncogénèse propre à la gravido-puerpéralité. Durant la grossesse, le nombre de cellules épithéliales mammaires augmente massivement. Cette augmentation semble due, en partie, à l'expansion du contingent de cellules souches ou de cellules intermédiaires proliférantes.

Cette prolifération de cellules épithéliales s'accompagne d'une augmentation de l'angiogénèse et d'une augmentation du contingent de cellules stromales, ainsi que des changements de la matrice extracellulaire.

Une immuno-tolérance maternelle par le biais de l'expression d'HLA-G, qui pourrait soustraire les cellules tumorales à la veille immunitaire, a été suspectée. La grossesse et l'involution mammaire secondaire vont entraîner une altération du réservoir de cellules souches et de la membrane basale.

Après la lactation, le nombre de cellules épithéliales mammaires décroît avec, parallèlement une dégradation de la matrice extracellulaire entraînant ainsi une diminution de la densité mammaire [28].

Si la grossesse survient chez une femme dont l'épithélium mammaire contient déjà une cellule souche ayant une altération génétique initiatrice d'un cancer, ou bien si cet événement survient lors de la grossesse, alors le nombre de ces cellules va augmenter et potentiellement permettre la survenue d'un nouvel événement génétique délétère et la sélection clonale du fait de l'augmentation du contingent cellulaire. Lors de l'involution, la protéolyse qui mène à la dégradation de la matrice extracellulaire pourrait conduire à des lésions de la membrane basale qui peuvent promouvoir la progression, l'invasion et l'essaimage métastatique.

Ce modèle biologique permet de comprendre pourquoi la grossesse a un effet double sur le risque du cancer du sein : tout d'abord une augmentation transitoire du risque après l'accouchement puis une diminution après 15 ans. La grossesse augmente le risque à court terme de cancer du sein par stimulation de la croissance des cellules épithéliales qui ont déjà franchi les premières étapes de la transformation maligne. A distance de l'accouchement, la grossesse confère une protection car elle a induit la différenciation de cellules souches mammaires qui avaient un potentiel de transformation néoplasique non négligeable [51].

II.3. Epidémiologie

L'association cancer du sein et grossesse n'est pas rare mais elle est en réalité peu étudiée sur le plan épidémiologique. Compliquant 1/3000 à 1/10000 grossesses, le cancer du sein est le premier cancer associé à la grossesse. L'incidence estimée du cancer du sein associé à la grossesse est 0,2 %-3,8 % [40]. En France, on peut estimer que cette situation survient dans 350 à 750 cas chaque année. Cette incidence est inférieure dans les pays en voie de développement car l'âge des grossesses est plus précoce. On considère que 10 % des femmes de moins de 40 ans ayant un cancer du sein sont enceintes lors du diagnostic [16].

L'association cancer du sein et grossesse est fortuite. En effet, si une femme présente deux grossesses entre 25 et 40 ans, elle est enceinte pendant 10 % de cette période : ces 10 % correspondant aux 11 % de cancer du sein retrouvé avant l'âge de 40 ans. L'âge moyen semble se situer aux environs de 34 ans.

Le cancer du sein associé à la grossesse est devenu plus fréquent ces trente dernières années du fait des grossesses de plus en plus tardives. Ainsi, même si l'incidence des tumeurs malignes n'augmente pas par le fait de la période de reproduction, elle augmente avec l'âge [24].

Des éléments épidémiologiques et biologiques suggèrent une relation entre grossesse et développement d'un cancer.

Lambe et coll [36] ont estimé par régression logistique conditionnelle les odds ratios de développer un cancer du sein à différents âges selon l'âge à la première grossesse (par rapport aux nullipares) et selon l'âge à la seconde grossesse (par rapport aux primipares). Les femmes primipares étaient à plus haut risque que les patientes nullipares de survenue d'un cancer du sein dans les 15 ans qui suivent l'accouchement puis à plus bas risque après. L'excès de risque était plus important chez les femmes les plus âgées au moment de leur premier accouchement (odds ratio 5 ans après accouchement chez les femmes de plus de 35 ans lors de leur premier accouchement : 1,26 ; IC 95 % : 1,10–1,44). Les femmes qui avaient accouché 2 fois avaient un risque moins marqué. Les auteurs concluaient que la grossesse a un effet double sur le risque du cancer du sein : tout d'abord une augmentation transitoire du risque après l'accouchement puis une diminution après 15 ans à un niveau inférieur à celui d'une nullipare [36].

Dans une étude prospective basée sur une population de 802 457 Norvégiennes âgées de 20 à 56 ans, Alberktsen et coll. [3] rapportent une augmentation à court terme des cas de cancer du sein après une grossesse à terme, le plus grand nombre se produisant trois à quatre ans après l'accouchement (RR 1,99 ; IC de 95 % 1,7–2,3). De façon similaire, il a été rapporté une augmentation du risque de cancer du sein dans l'année qui suit le traitement médical d'une infertilité [3].

II.4. Diagnostic

II.4.1. Diagnostic positif

Toute anomalie mammaire doit être explorée au cours de la grossesse, la démarche diagnostique doit cependant être la même qu'en dehors de la grossesse, elle repose sur la triade clinique, radiologique et histologique.

➤ **Circonstances de découverte**

Elles sont multiples et variables, il peut s'agir :

- D'une découverte fortuite d'un gros nodule mammaire par la femme elle-même ou par le praticien lors des consultations pré-natales ;
- A l'occasion de signes évocateurs :
 - un écoulement mammelonnaire séreux ou sanglant ;
 - une anomalie du mamelon ;
 - une déformation du sein par une masse tumorale ;
 - des signes inflammatoires : douleur, rougeur ;
- A la suite de complications métastatiques (osseuse, hépatique, pulmonaire).

➤ **Examen clinique**

▪ **Interrogatoire**

Il s'agit d'un temps essentiel. Il doit être orienté sur la recherche :

- des antécédents familiaux et personnels, gynéco-obstétricaux, médico-chirurgicaux ;
- des facteurs de risque d'apparition du cancer du sein ;
- l'analyse des motifs de consultation.

▪ **Examen physique**

✓ **Inspection**

C'est le premier temps de l'examen. La femme est dévêtue jusqu'à la ceinture, assise face à l'examineur sous un bon éclairage, les bras le long du corps, puis les bras levés.

Cette inspection sera complétée en position des bras tendus, la patiente est debout, le dos courbé, les bras tendus en avant, l'examineur est assis face à elle et lui attrape l'extrémité des doigts ; dans cette situation, les seins pendent librement, permettant de mieux visualiser des phénomènes de rétraction.

Cette inspection doit se faire de face et de profil et être complétée en modifiant l'éclairage pour obtenir une lumière à jour frisant [38].

Ainsi l'exploration sera tout d'abord globale. On apprécie le volume des seins, leur symétrie, en sachant qu'il existe une asymétrie fréquente liée à un défaut de développement non pathologique. Il faut noter les anomalies des mamelons ou des aréoles (aspect, nombre), les lésions cutanées en les reportant sur un schéma pour les reconnaître sur la mammographie.

Plusieurs anomalies peuvent être notées :

- Quand il existe une rougeur, il faut préciser son intensité. La rougeur peut être localisée à une partie du sein ou s'étendre sur l'ensemble du sein. Elle peut être accompagnée d'une augmentation de la chaleur locale ou d'un œdème.
- L'œdème est dû à un engorgement des lymphatiques du derme. Il se traduit cliniquement par une peau d'orange. Lorsque l'œdème est très localisé, son diagnostic peut être difficile. Il faut alors le rechercher au niveau de l'aréole qui est une zone privilégiée.
- S'il y a une masse, elle est parfois visible lorsqu'elle est superficielle. On observe alors une saillie ou une modification des contours du sein, surtout visibles à jour frisant.
- Certaines grosses masses se manifestent par une augmentation globale de la taille d'un sein ou des deux seins quand il s'agit d'une forme bilatérale.
- On peut noter des modifications du mamelon et de l'aréole, dans ce cas la région aréolo-mamelonnaire doit faire l'objet d'un examen attentif : forme, pigmentation, rougeur, eczéma, lésions de grattage [44].
- La présence d'une nappe érythémateuse et prurigineuse bien limitée, infiltrée, centrée par le mamelon doit faire suspecter la maladie de Paget et nécessite une biopsie diagnostique.
- L'ombilication du mamelon doit faire évoquer en premier lieu un cancer lorsqu'elle est récente.

- Les phénomènes rétractiles d'origine cancéreuse attirent la pointe du mamelon vers la tumeur, quand elle est de siège paracentral. Quand la tumeur est centrale, le mamelon s'épaissit, s'élargit et parfois s'aplatit avant de se rétracter. Les rétractions mamelonnaires débutantes peuvent passer inaperçues lorsqu'elles sont modérées. Il faut alors s'aider de la comparaison avec le mamelon controlatéral et de certaines manœuvres. L'élévation des bras peut entraîner l'apparition ou l'accentuation d'une rétraction du mamelon [8].

Cependant, il faut toujours vérifier la symétrie de la hauteur des mamelons à l'élévation des bras. Une asymétrie récente doit inciter à la recherche d'une lésion cancéreuse située au niveau du sein le moins mobile.

Il peut exister des modifications des contours du sein avec les signes de rétraction qui peuvent être discrets (fossette, ride) ou massifs (glande mammaire totalement fixée et rétractée sur le muscle pectoral).

La modification de l'éclairage permet de déceler à jour frisant des petites rétractions.

On peut également retrouver des ulcérations qui correspondent le plus souvent à un cancer évolué. Les pathologies bénignes s'accompagnent beaucoup plus rarement d'ulcération. On peut toutefois en observer en cas de comédomastite, de papillomes solitaires, de tuberculose mammaire...

Enfin, l'inspection peut mettre en évidence d'autres signes comme des ecchymoses, une modification de la circulation veineuse superficielle avec apparition d'une circulation veineuse collatérale, la saillie de volumineuses adénopathies axillaires ou sus-claviculaires, l'existence de nodules de perméation. En plus de cela s'ajoute les signes d'hypervascularisation liés à la grossesse à savoir le réseau veineux de haller et les tubercules de montgomery.

✓ **Palpation**

Il faut toujours palper les seins et les aires ganglionnaires.

❖ **Palpation des seins**

La palpation doit être douce, précise, méthodique et comparative.

Elle doit se faire sur la patiente assise, puis couchée en se plaçant toujours du côté à examiner. Une bonne palpation doit se faire la main bien à plat, avec l'extrémité de l'index et du médus. Il faut effectuer des petits mouvements circulaires de l'extrémité des doigts avec une légère pression de la glande sur le gril costal.

L'exploration se poursuit en rayon de roue jusqu'au bord inférieur de la clavicule en haut, plusieurs centimètres en dessous du sillon mammaire en bas et jusqu'aux régions latérales du sein.

La palpation des quadrants internes se fait bras relevés, la palpation des quadrants externes se fait bras le long du corps.

- cette palpation peut retrouver une masse, le diagnostic n'est pas toujours aisé, en particulier si le sein est nodulaire. Une masse étant reconnue, il faut préciser son siège, sa taille, ses limites, sa consistance, sa forme, sa mobilité, sa focalité, et l'existence d'une poussée inflammatoire. On utilise la manœuvre de Tillaux qui se fait par adduction contrariée. Elle attire en profondeur la glande mammaire et majore ainsi les connexions entre la peau et la masse. Elle se fera les bras pendants le long du corps, la malade étant assise.
- elle peut retrouver également un écoulement mamelonnaire provoqué qui peut se faire par pression du sein, puis expression du mamelon. La recherche topographique du galactophore impliqué se fait par pression douce à l'aide d'un doigt de la périphérie vers le mamelon par un examen en « rayon de roue » de la totalité du sein. On note le caractère uni- ou bilatéral, uni-, pauci- ou multiporique de l'écoulement ainsi que la couleur du liquide et le siège du ou des pores présentant l'écoulement. L'écoulement unilatéral et pauciorificiel est une indication de galactographie avec cytologie du liquide

d'écoulement suivie d'une biopsie en pyramide (pyramidectomie), que cet écoulement soit sérosanglant, séreux ou sanglant, car il peut traduire un cancer dans 20 à 25 % des cas.

Les autres types d'écoulement (de couleur verdâtre ou lactescent, ou de siège multiorificiel) correspondent plus habituellement à des pathologies bénignes.

- Enfin le pincement de la peau peut faire apparaître ou majorer une peau d'orange témoignant d'un œdème cutané [5].

❖ Palpation des aires ganglionnaires

○ Creux axillaires

Ils doivent être palpés en position relâchée, les mains de la patiente reposant sur les épaules de l'examineur. La main droite explore le creux axillaire gauche et la main gauche, le creux axillaire droit.

Il faut apprécier le nombre, la consistance, la taille, la mobilité et la situation des adénopathies perçues.

○ Creux sus et sous claviculaires

Ils doivent être examinés cou tendu et relâché, tête penchée du côté palpé, la femme étant en position assise.

L'examineur se place en général derrière la patiente.

On complètera cet examen minutieux des seins par un examen général, y compris un examen gynécologique à la recherche de signe pouvant évoquer une grossesse.

Les résultats de l'examen inscrit sur un schéma daté [46].

➤ Examens complémentaires

▪ Imagerie

✓ Mammographie

La sensibilité de la mammographie dans la détection des lésions malignes au cours de la gestation est inférieure à 70%. Cependant, elle reste importante en raison de sa capacité à montrer des microcalcifications suspectes.

La mammographie est réalisée selon 3 incidences pour chaque sein (face, profil, oblique externe). Plusieurs types d'images peuvent être observés [6]:

❖ Les opacités

- Opacité spiculée : plus typique, c'est une opacité irrégulière, dense, à contours flous hérissés de spicules courts, réalisant une image stellaire (**figure 8**).
- Opacité ronde (**figure 9**).

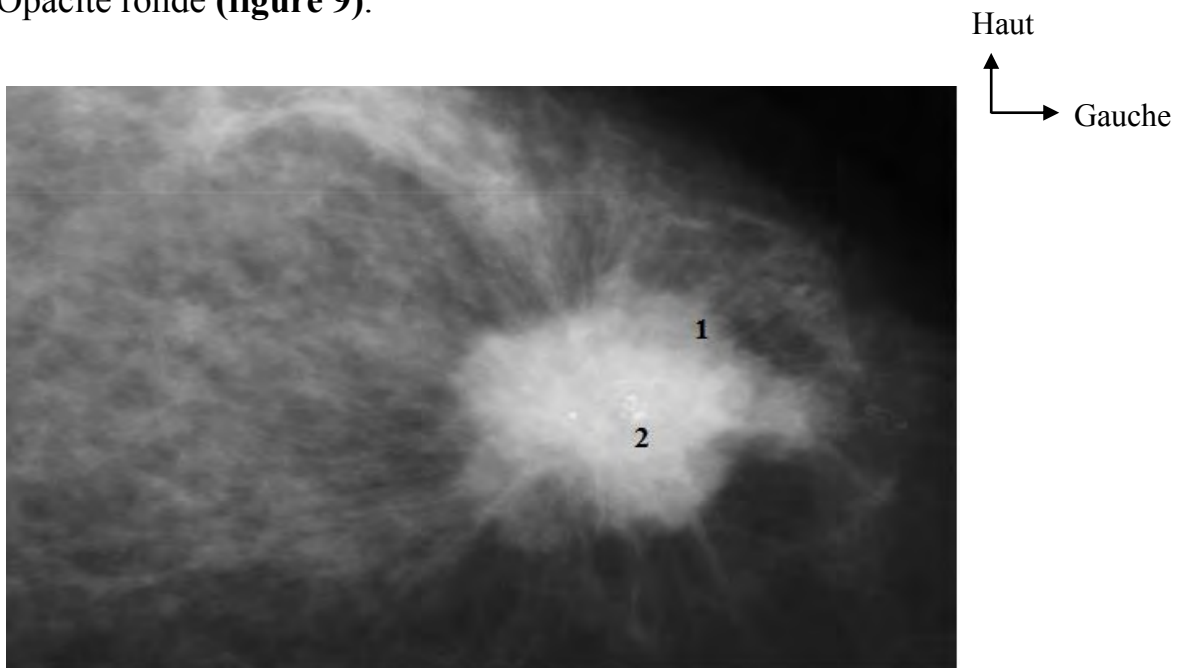


Figure 8: Opacité spiculée (1) associée à des microcalcifications (2) (ACR 5) [6].

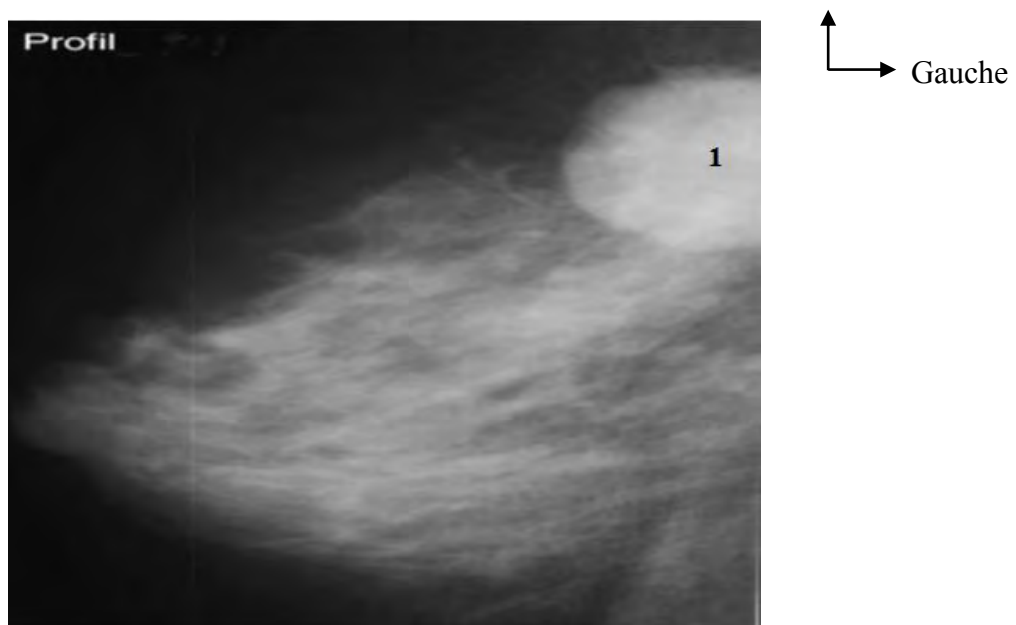


Figure 9: Opacité ronde ou ovale (1) aux contours lobulés (ACR 4) [6].

❖ **Les anomalies architecturales**

Elles constituent l'un des signes les plus difficiles à repérer et à interpréter sur une mammographie.

❖ **Les microcalcifications**

Elles sont de différents types et l'image mammographique doit être classée selon le référentiel BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR) qui classe les anomalies radiologiques en six niveaux de 0 à 6 (**tableau I**).

Tableau I : Classification du Collège Américain de Radiologie -2010 [1]

ACR 0	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite une évaluation complémentaire en imagerie et/ou une comparaison aux mammographies antérieures
ACR 1	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune anomalie
ACR 2	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie typiquement bénigne
ACR 3	<ul style="list-style-type: none"> • Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites • Asymétries focales de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse
ACR 4	<ul style="list-style-type: none"> • Images spiculées sans centre dense • Opacités non liquidiennes rondes ou ovales, à contours microlobulés ou masqués • Distorsions architecturales • Asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes
ACR 5	<ul style="list-style-type: none"> • Opacités mal circonscrites à contours flous et irréguliers • Opacités spiculées à centre dense
ACR 6	<ul style="list-style-type: none"> • Image d'une lésion dont la malignité est prouvée

Tableau II : Classification des microcalcifications de Le Gal-2009 [1]

Type	Aspect des microcalcifications	Malignité
Type 1	Microcalcifications annulaires à centre clair, cupuliforme ou polyédriques rhomboédriques	0%
Type 2	Microcalcifications punctiformes régulières.	19%
Type 3	Microcalcifications pulvérulentes	39%
Type 4	Microcalcifications punctiformes irrégulières.	59%
Type 5	Microcalcifications vermiculaires en lettres d'alphabet	95%

✓ Echographie mammaire

On recherche une structure hétérogène pouvant absorber les ultrasons et former une ombre acoustique en arrière de l'image, ayant un grand axe perpendiculaire à la peau, des contours irréguliers, et une interruption des travées fibreuses (**figure 10**). Elle oriente la ponction à l'aiguille fine ou par microbiopsie qui va pouvoir affirmer le diagnostic [4].

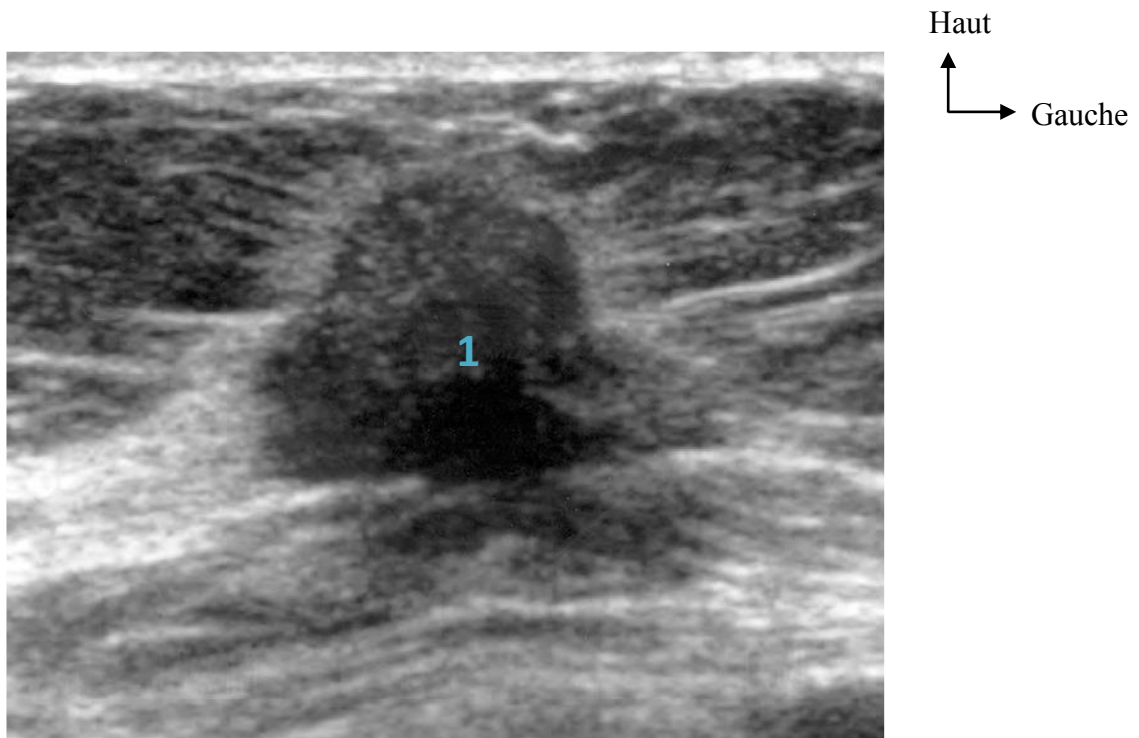


Figure 10: Aspect échographique d'un nodule malin (1) [19].

✓ Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM des seins est contre indiquée au cours du premier trimestre de la grossesse, devant l'absence de données fiables et de son innocuité sur l'embryon. L'IRM a peu de place dans le bilan initial au cours de la grossesse.

En revanche, dans le post-partum (**figure 11**), elle peut être très intéressante dans le complément d'informations qu'elle apporte sur la description et la localisation des lésions, au stade de diagnostic ou dans le suivi de la réponse au traitement [6].

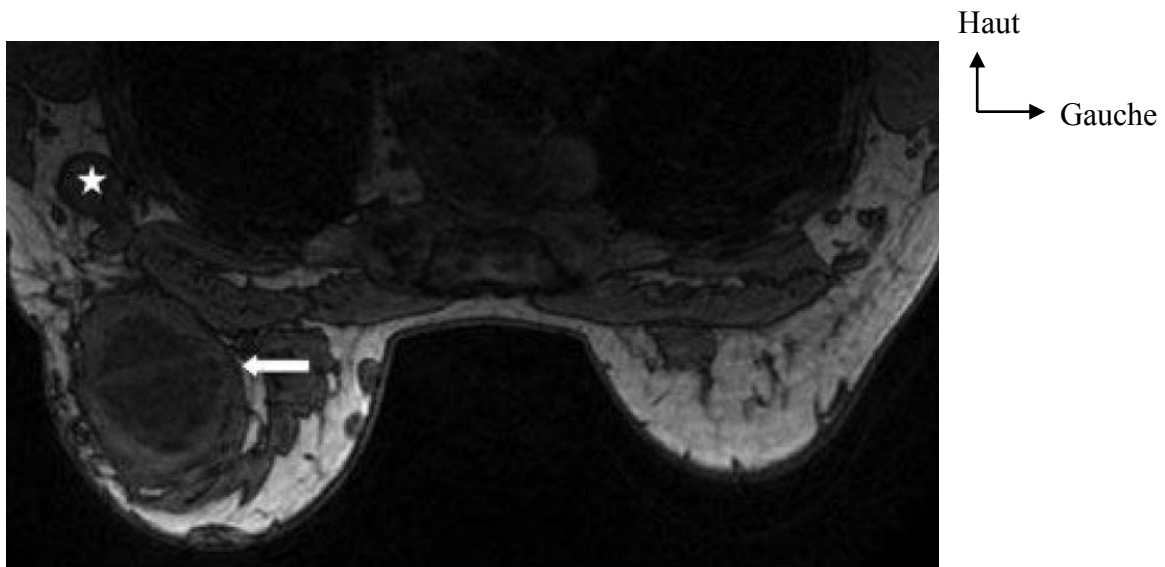


Figure 11: IRM axiale T1 qui montre une masse large kystique (flèche) et une adénopathie axillaire (étoile) [6].

▪ Anatomie pathologique

✓ Cytologie

La cytologie mammaire, élément important du diagnostic d'une tumeur mammaire, est difficile car les stimuli hormonaux (physiologiques ou thérapeutiques) modifient les aspects des cellules glandulaires. De plus, le prélèvement cytologique ne ramène pas toujours des cellules permettant une interprétation valable.

Les critères essentiels de malignité des tumeurs mammaires sont identiques à ceux de toutes les tumeurs malignes :

- Modification de taille et de forme des cellules,
- Modification des noyaux et des nucléoles,
- Modification de la structure chromatinienne,
- Modification de l'agencement des cellules,
- Présence éventuellement des éléments d'accompagnement (inflammation et nécrose)

A ces critères principaux de malignité, peuvent s'ajouter des critères particuliers:

- Présence de substance colloïde (carcinoma mucoïde),
- Présence d'éléments lymphoïdes (carcinoma à stroma médullaire) [37].

✓ **Histologie**

❖ **Microbiopsie**

La microbiopsie échoguidée, réalisée au pistolet automatique sous anesthésie locale, a une place de choix dans la démarche diagnostique de l'anomalie mammaire. La sensibilité et la spécificité durant la grossesse sont supérieures à 90 %.

❖ **Macrobiopsie**

Elle se fait par mommotome afin de prélever un foyer étendu de microcalcifications. Dans les petits foyers, elle est suivie de mis en place d'un clip métallique de repérage au site du foyer.

❖ **Biopsie d'exérèse**

Elle reste l'examen de choix pour un diagnostic de certitude. La seule exception est pour les formes en poussées évolutives où la microbiopsie est la plus adaptée, le traitement chirurgical premier étant contre indiqué. Comme la microbiopsie, elle expose à des risques hémorragiques, infectieux, et à la formation d'une fistule lactée. La prévention en est aussi similaire. Seulement il faut préciser qu'aucun autre risque sur la mère ou le fœtus ne lui est attaché.

Les variétés histologiques rencontrées chez les femmes jeunes sont les mêmes qu'elles soient ou non enceintes [40].

❖ **Résultats**

Le type canalaire invasif est le plus fréquent (75–90 % des cas) (**figure 12**), suivi par les formes lobulaires invasives (**figure 13**). Les formes inflammatoires sont relativement rares (1,5–4 % des cas). Le grade histo-pronostique avancé et la plus grande fréquence des embols vasculo-lymphatiques seraient des caractères spécifiques des cancers des femmes jeunes et non des cancers associés aux

grossesses. Les récepteurs hormonaux sont plus rarement exprimés (dans moins de 30 % des tumeurs) [59].

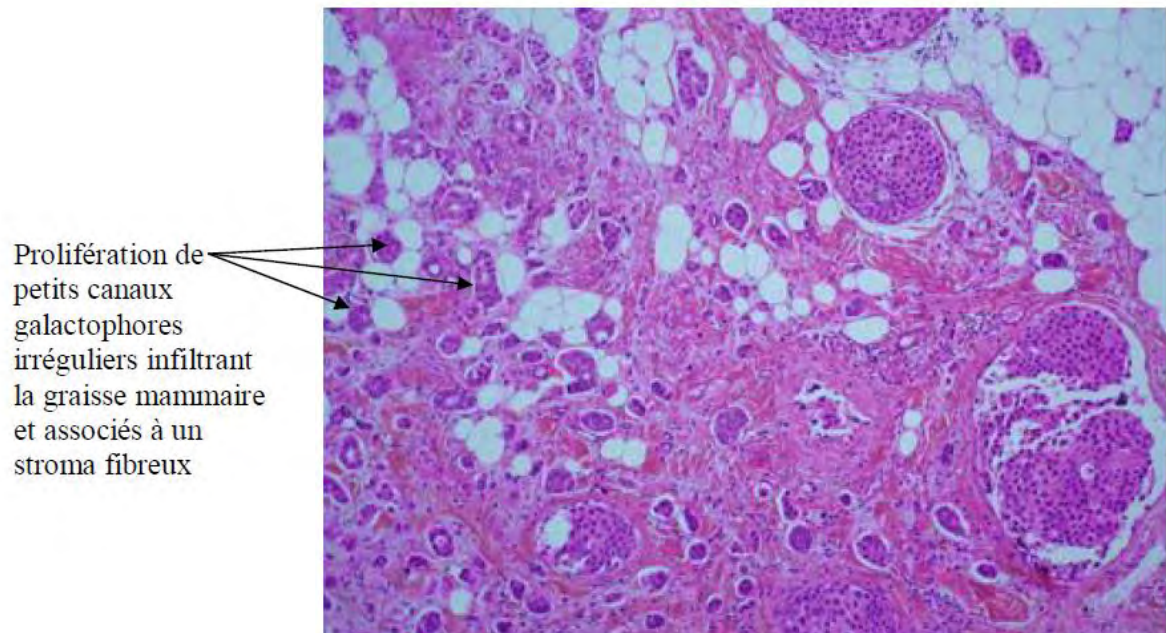


Figure 12: Carcinome canalaire infiltrant (HES x 100) [27].

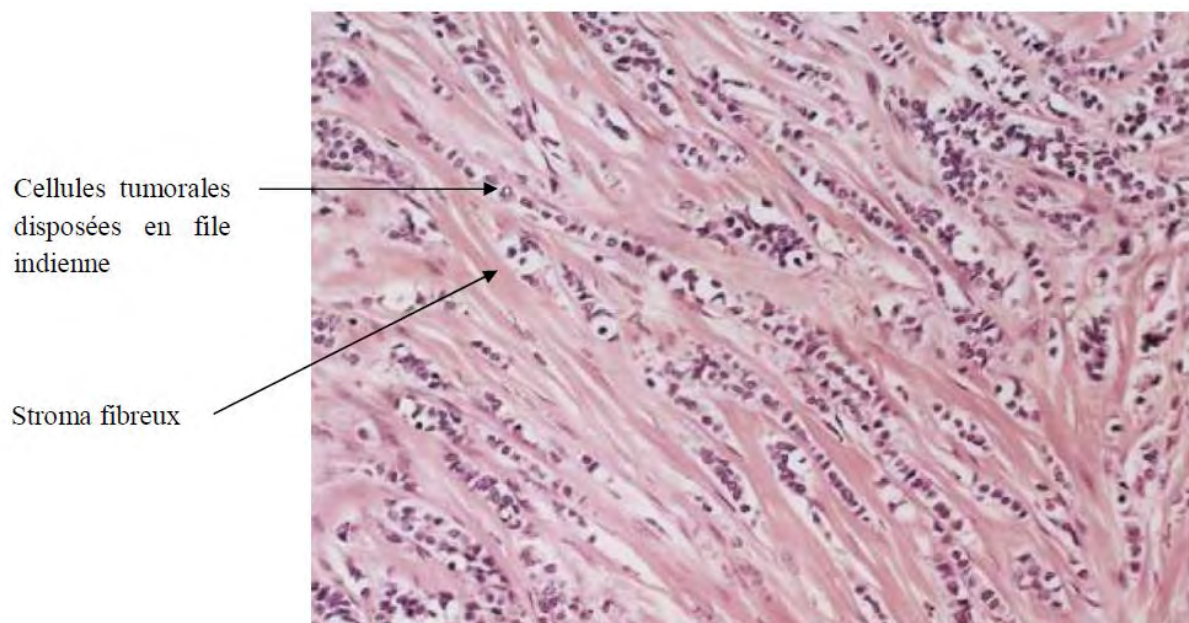


Figure 13: Carcinome lobulaire infiltrant (HES x 200) [27].

➤ **Bilan d'extension**

Dans la mesure du possible, la recherche des métastases (osseuses, hépatiques, pulmonaires et cérébrales) sera repoussée au post-partum ou initiée par la biologie et par échographie pendant la grossesse puis complétée par les autres examens irradiants après l'accouchement [22].

▪ **Radiographie du thorax**

L'exploration peut faire appel à la radiographie pulmonaire avec protection qui ne délivre que 22 rads et éventuellement une IRM sans injection de gadolinium.

▪ **Echographie hépatique**

Le foie sera exploré avantagusement par l'échographie.

▪ **Scanners abdomino-pelviennes**

Sont contre indiqués durant la grossesse.

▪ **Imagerie par résonnance magnétique cérébrale**

C'est l'examen le plus sensible pour explorer les métastases cérébrales. Elle peut être pratiquée avec des doses irradiantes très faibles, ceci expose dans le meilleur des cas le fœtus à des doses de 0,08 rad contre 0,19 rad lorsque ces examens sont standards. Les malformations congénitales et les avortements spontanés surviennent devant une exposition aux rayons d'environ 5 à 10 rads, spécialement avant 25 semaines d'aménorrhée [6].

▪ **Tomodensitométrie cérébrale**

Cet examen s'est montré inefficace dans la détection de ces métastases infracliniques et sans influence déterminante dans les modalités du traitement. Cependant, s'il existe des signes de localisation neurologique ou des signes d'hypertension intracrânienne, l'indication de cet examen est indiscutable.

▪ **Scintigraphie osseuse**

La plupart des auteurs conseillent de ne réaliser une scintigraphie osseuse qu'en cas de facteur de risque, tumeur plus de 4 cm, ganglions palpables, orientation clinique, ou élévation importante des marqueurs tumoraux au niveau sanguin.

Elle sera autant que possible différée après l'accouchement car contre indiqué durant la grossesse. Ainsi elle présente un risque radique non négligeable pour l'embryon et le fœtus.

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

En règle générale la période de la conception au 10-14ème jour est la plus sensible aux rayons, une irradiation se traduit alors par une augmentation très importante de la probabilité d'avortement.

▪ **Biologie**

On peut s'aider du dosage sanguin des marqueurs tumoraux CA 15-3 et ACE qui peut se révéler utile dans le dépistage des métastases, bien qu'il n'en indique pas la localisation. Cependant, il faut savoir que leur interprétation est difficile car peuvent être physiologiquement élevés pendant la grossesse [31].

▪ **Etude microscopique du placenta**

L'évolution métastatique est le plus souvent découverte au niveau placentaire : des métastases placentaires sont rencontrées dans la quasi-totalité des formes évoluées du cancer du sein sans conséquence fœtale, cependant il est recommandé de procéder à une vérification histologique du placenta en particulier l'invasion vasculaire des villosités placentaires [34].

Les résultats de ces examens complémentaires permettent de classer la maladie selon la classification TNM de l'UICC (**tableau III**) :

Tableau III : Classification TNM de l'UICC – 2003 [37]

Classification TNM clinique	
TX	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome in situ Tis (CCIS) : carcinome canalaire in situ TIS (CLIS) : carcinome lobulaire in situ Tis Paget : maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
T(m)	Plusieurs foyers tumoraux distincts
T1	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension T1mic : micro-invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension T1a : $0,1 \text{ cm} \leq T \leq 0,5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension T1b : $0,5 \text{ cm} \leq T \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension T1c : $1 \text{ cm} \leq T \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur de plus de 2 cm et de moins de 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm
T4	Tumeurs de toutes tailles mais avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau T4a extension à la paroi thoracique T4b extension à la peau : œdème ou ulcération ou nodule T4c extension à la paroi et à la peau T4d tumeur inflammatoire
N0	Pas d'adénopathie régionale (axillaire ou mammaire interne)
N1	Adénopathie axillaire homolatérale mobile
N2	Adénopathie axillaire homo latérale fixée
N3	Adénopathie mammaire interne homolatérale
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance
Classification pTNM	
pT	Concerne la taille de la tumeur infiltrante (et non le contingent in situ)
pN	Concerne au minimum les ganglions de l'étage axillaire inférieur
pM	Correspond à la catégorie clinique M

T : Taille tumorale

N : Node (ou ganglion)

M : Métastase

II.4.2. Diagnostic différentiel [27]

Le cancer du sein doit être différencié des tumeurs bénignes : les adénomes, les kystes, les tumeurs phyllodes, les mastites granulomateuses et de l'eczéma, cependant certains signes évocateurs peuvent orienter vers certains diagnostics (**tableau IV**).

Tableau IV : Diagnostics différentiels des cancers du sein

Signes évocateurs	Diagnostics
Devant une formation tumorale	Tumeur bénigne (adénofibrome, hamartome, ...) Granulose inflammatoire chronique Cytostéatonécrose post traumatique
Devant un sein inflammatoire	Mastite aigue (diffuse ou localisée) Lésion cutanée infectée
Devant une rétraction cutanée ou aréolomamelonnaire	Maladie de Mondor Ptose mammaire Ombilication mamelonnaire
Devant une érosion du mamelon	Adénomatose érosive
Devant un écoulement mamelonnaire	Galactorrhée Ectasie canalaire sécrétante Papillome

II.4.3. Diagnostic de retentissement : influences réciproques.

II.4.3.1. Influence de la grossesse et de l'allaitement sur le cancer

✓ Effets bénéfiques de la grossesse

■ La différenciation cellulaire mammaire

Le mécanisme majeur permettant d'expliquer l'effet protecteur de la grossesse vis-à-vis de la carcinogenèse mammaire met en jeu la différenciation des cellules épithéliales. Un modèle de souris transgéniques met en évidence le rôle crucial de la progestérone et de son récepteur dans cette différenciation et prouve que la grossesse diminue le nombre de cellules indifférenciées de l'unité terminale ducto-lobulaire (UTDL) (**Figure 14**). Or, ce sont les cellules indifférenciées qui sont les plus sensibles aux carcinogènes. Cela a été bien montré par des études sur des tumeurs induites par des carcinogènes chimiques chez le rat [40].

L'administration d'œstrogènes et de progestérone avant le carcinogène protège en permettant une différenciation des cellules mammaires. De même, la grossesse ou l'administration à des rates non gravides d'HCG (humane chorionic gonadotropin) ont un effet protecteur, aboutissant à la fois à une inhibition de l'initiation et de la progression des tumeurs mammaires et même à l'arrêt du développement des proliférations intracanales et des carcinomes in situ.

L'analyse histologique de la différenciation cellulaire a conduit Russo et al [54] à décrire quatre états de différenciation lobulaire, les cellules les moins différenciées (dénommées lobulaires 1) étant majoritaires chez les nullipares et les plus différenciées (dénommées lobulaires 4) étant observées au moment de la lactation. Il a ensuite classé les cellules lobulaires 1 en deux sous-types SCI et SC2 (Stem cells 1 et Stem cells 2), les SCI étant sensibles aux carcinogènes et les SC2 réfractaires. L'hypothèse est que les femmes nullipares et celles qui ont un cancer du sein ont plutôt des cellules SCI, les femmes ayant accouché ou sans pathologie mammaire ayant plutôt des cellules SC2 [54].

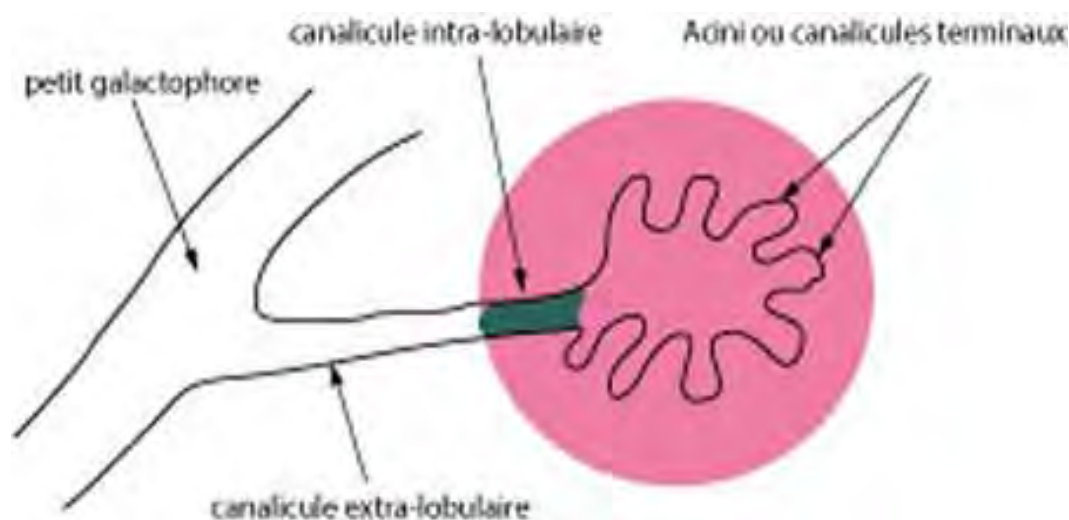


Figure 14: Unité terminale ducto-lobulaire [42]

■ L'involution de la glande mammaire

Pendant la grossesse, on observe une multiplication des cellules épithéliales différenciées et indifférenciées, un accroissement des cellules du stroma et des modifications de la Matrice Extra Cellulaire (MEC). A la fin de la grossesse ou à l'issue de la lactation se produit l'involution de la glande mammaire accompagnée d'une diminution considérable des cellules épithéliales qu'elles soient différenciées, indifférenciées ou même initiées, et une dégradation des composants de la MEC [51], Cette apoptose permet l'élimination des cellules indésirables, malades ou initiées. En l'absence de grossesse, ces cellules ne sont pas éliminées et dans certains cas aboutissent à une cancérisation permettant d'expliquer le sur risque mammaire lié à la nulliparité.

■ L'allaitement

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

estrogènes et en particulier les organochlorés. Le lait est une voie d'excrétion importante de ces substances lipophiles en raison de sa composition élevée en graisses. Il a ainsi pu être démontré que les organochlorés présents dans le tissu mammaire diminuent chez les femmes ayant allaité leurs enfants, quoique controversées, les données épidémiologiques indiquent que la fixation de ces xeno-estrogènes dans la glande mammaire pourrait être cancérigène pour l'humain. Grâce à l'excrétion de ces carcinogènes stockés dans les cellules adipeuses du sein, l'allaitement pourrait donc participer à la diminution du risque du cancer du sein [55].

■ **MUC1/Polymorphic Epithelial Mucin (MUC1/PEM)**

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

✓ Effets péjoratifs de la grossesse

■ Modifications biologiques gestationnelles

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

De même, lorsqu'il existe des cellules mammaires cancéreuses, leur stimulation par ces hormones favorise leur prolifération. Sachant que le nombre de cellules initiées ou transformées augmente avec l'âge, on comprend bien pourquoi la survenue d'une grossesse après 35 ans augmente le risque mammaire. De même, la stimulation hormonale des cancers mammaires survenant en cours de grossesse conduit à leur croissance rapide et contribue à leur pronostic défavorable. L'implication des œstrogènes et de la progestérone varie selon que ces cellules expriment ou non des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP). L'effet protecteur de la multiparité et de la première grossesse survenant à un âge jeune n'est observé que pour les cancers surexprimant les RH. En revanche, la durée prolongée de l'allaitement est associée à une réduction globale du risque de cancer mammaire, quel que soit leur hormonodépendance. Cela prouve que la grossesse et l'allaitement n'agissent pas de la même manière sur l'oncogenèse mammaire. La prolactine a également été impliquée comme promoteur de la croissance et de la progression tumorale. Des récepteurs à la prolactine sont exprimés à des degrés divers dans l'épithélium mammaire cancéreux.

L'interaction de ces récepteurs avec la prolactine contribue à la stimulation de la croissance des tumeurs mammaires cancéreuses. D'autres modifications biologiques gestationnelles ont été incriminées dans une moindre mesure pour expliquer l'effet péjoratif de la grossesse sur la glande mammaire. Parmi celles-ci, on peut citer l'immunodépression, l'insulinorésistance relative associée à des

taux circulants élevés d'insuline et les modifications des taux de mélatonine induites par la grossesse [7].

■ **Modifications gestationnelles du stroma et de la MEC**

Le tissu stromal intervient à plusieurs étapes de la croissance d'une tumeur cancéreuse. L'invasion et la formation de métastases requièrent l'activation de protéines d'origine stromale et la migration des cellules cancéreuses épithéliales à travers la membrane basale. Le remodelage du sein au cours de la grossesse, sous la dépendance de facteurs hormonaux, implique à la fois les cellules épithéliales et le stroma. Les cellules épithéliales différenciées et indifférenciées, les cellules endothéliales et les fibroblastes du stroma se multiplient. La grossesse entraîne également des modifications de la MEC et une altération de la membrane basale des UTDL. Si une grossesse survient chez une femme dont les cellules épithéliales indifférenciées sont déjà initiées ou transformées, ces cellules vont se multiplier de manière incontrôlée. Au cours de l'involution, la protéolyse associée à la dégradation de la MEC et les altérations de la membrane basale conduisent à l'invasion de ces cellules et à leur dissémination métastatique.

Mc Daniel et al. ont étudié les modifications stromales induites par la grossesse dans la glande mammaire en utilisant des cultures cellulaires tridimensionnelles et des modèles animaux [42]. Ils ont pu montrer que la croissance des cellules mammaires épithéliales humaines immortalisées est différente selon la MEC utilisée. Toutefois l'invasion cellulaire a été maximale avec la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution. Dans une étape ultérieure, ces phénomènes ont été étudiés in vivo. L'analyse a porté sur la croissance des tumeurs locales et la survenue de métastases. De manière surprenante, les métastases pulmonaires, hépatiques et rénales ont été majorées par l'utilisation de la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution. Cela pourrait s'expliquer par une augmentation de l'angiogénèse observée dans les tumeurs locales obtenues avec ce type de MEC.

II.4.3.2. Influence du cancer sur la grossesse et l'allaitement

En pratique, l'interruption de la grossesse est fréquemment proposée pendant le premier trimestre (plus de 50 %). Il s'agit le plus souvent du choix conjoint de la patiente et de son thérapeute ; sur le plan purement médical, cette interruption n'a en soi aucun effet thérapeutique et n'améliore pas le pronostic ; elle est médicalement justifiée si la grossesse est une gêne et un risque à appliquer les modalités thérapeutiques nécessaires comme une chimiothérapie pendant le premier trimestre.

Si la grossesse est poursuivie, la surveillance relève des indications obstétricales habituelles des grossesses à risque, avec notamment une surveillance échographique permettant de contrôler le développement normal du fœtus [32].

L'accouchement à terme est l'éventualité la plus fréquente ; un accouchement prématuré peut être provoqué pour limiter le nombre de cures de chimiothérapie pendant la grossesse ou débiter rapidement un traitement médical ou une irradiation ; il nécessite au moins deux conditions : une maturité fœtale et un hémogramme normal.

Les accouchements provoqués, prématurés ou près du terme, semblent plus fréquents dans cette situation d'association, mais les complications périnatales liées à cette prématurité ainsi que les troubles ultérieurs du développement de ces enfants sont mal connus.

Même si le traitement d'un cancer du sein pendant la grossesse provoque de graves inquiétudes, surtout si des thérapeutiques « agressives » sont simultanément proposées, la plupart des grossesses (plus de 75 %) rapportées dans la littérature évoluent jusqu'à l'accouchement d'un enfant normal [52].

II.5. Evolution et Pronostic

II.5.1. Evolution

➤ Extension locale

La tumeur initiale va augmenter de volume et déformer le sein. Elle peut au contraire réduire le volume du sein (squirrhe « en cuirasse »). Négligé, le cancer va ulcérer la peau et se fixer puis va envahir la paroi thoracique.

➤ Extension régionale

Le cancer du sein est très lymphophile. L'envahissement ganglionnaire est précoce. L'atteinte ganglionnaire axillaire d'abord infra-clinique va se traduire ensuite par des adénopathies mobiles puis fixées. Cet envahissement ganglionnaire peut conduire à des signes de compression nerveuse (plexus brachial) et veineuse. L'atteinte de la chaîne mammaire interne est plus rare. Elle est plus fréquente dans les tumeurs internes et centrales. Elle reste longtemps infra-clinique. Les adénopathies peuvent apparaître sous la peau, à travers les espaces intercostaux ou en envahissant les côtes et/ou le sternum. Les autres atteintes sont plus tardives: sus-claviculaires, cervicales et médiastinales [32].

➤ Extension métastatique

Le cancer du sein s'accompagne de métastases au cours de son évolution dans 40% des cas en moyenne. Le risque dépend de la taille de la tumeur et, surtout, de l'envahissement ganglionnaire. Les principales localisations sont osseuses (bassin, crâne et diaphyse des os longs), pulmonaires, hépatiques, cutanées et cérébrales.

➤ Récidive

La surveillance du sein traité se justifie par le risque de rechute de 1% par an, ce qui fait tout de même 10% à 10 ans. Les facteurs favorisant d'une rechute (par les mêmes cellules que le premier cancer ou par de nouvelles) sont :

- l'âge inférieur à 40 ans,
- la taille importante de la première tumeur,
- les embolies vasculaires,
- l'exérèse insuffisante qui n'est pas allée jusqu'au tissu sain,

- la composante intracanalalaire (la tumeur se propage dans les canaux galactophores comme dans un arbre),
- le traitement adjuvant non adapté.

Le traitement précoce d'une rechute permet probablement d'éviter les métastases qui risquent davantage d'apparaître lorsque les délais de traitement s'allongent.

La majorité des rechutes se situe dans les trois années qui suivent le diagnostic de cancer. Au-delà de dix ans, ce risque devient exceptionnel [20].

II.5.2. Pronostic

Le traitement d'un cancer du sein est d'autant plus lourd et mutilant que celui-ci est entamé à un stade avancé. Donc, devant l'impossibilité d'exercer une prévention primaire, l'allègement du traitement et l'amélioration du pronostic ne peuvent passer que par un diagnostic aussi précoce que possible. Parallèlement, le pronostic dépend, entre autres facteurs de l'extension locorégionale au moment du diagnostic. Certains de ces facteurs pronostiques sont actuellement bien connus :

➤ L'âge et le statut hormonal

Les patientes dont l'âge est inférieur à 35 ans ont un taux de récurrence locale après chirurgie conservatrice plus élevé et un pronostic plus sombre que celles âgées de plus de 50 ans. De même, après la ménopause, on observe une diminution statistique du risque de métastases métachrones.

➤ La taille tumorale

Plus une tumeur est petite, moins le risque de rechute est grand. Ainsi le pronostic des tumeurs inférieures à 1cm est excellent et celui des tumeurs supérieures à 3 cm est péjoratif. La taille des tumeurs est le facteur le plus important dans les indications de la chirurgie conservatrice.

➤ L'envahissement ganglionnaire

Le nombre de ganglions envahis reste un facteur essentiel du pronostic. Le risque de métastase et de décès augmente avec le nombre de ganglions atteints.

La rupture capsulaire est un facteur significatif en analyse univariée, mais son importance s'avère mineure si les autres facteurs du pronostic sont introduits.

➤ **Le potentiel évolutif**

La notion de potentiel évolutif a été proposée par l'Institut Gustave Roussy (IGR) et on décrit ainsi plusieurs phases :

- PEV1 ; il correspond aux formes ayant doublé de volume dans les six mois précédents la consultation ; 20% de survie à 5 ans.
- PEV2 ; il concerne les formes avec manifestations inflammatoires localisées en regard de la tumeur ; 10% de survie à 5 ans.
- PEV3 ; il concerne les formes avec manifestations inflammatoires diffuses sur tout le sein, réalise la classique mastite carcinomateuse ; moins de 10% de survie à 5ans.
- Toutes les autres formes sont dites PEV0.

➤ **Le grade histo-pronostique**

La classification histo-pronostique de Scarff-Bloom-Richardson est la plus utilisée. Elle tient compte de trois caractères : la différenciation, l'anisonucléose et l'activité mitotique. Chaque caractéristique est cotée de 1 à 3 (**tableau V**).

Tableau V : Classification histo-pronostique de Scarff-Bloom-Richardson [27].

Caractères	Scores
Le degré de différenciation	
Glandulaire bien marqué	1
Modéré	2
Faible ou nul	3
L'anisonucléose	
Homogène bien régulier	1
Inégalités nucléaires modérées	2
Polymorphisme marqué	3
L'activité mitotique	
Une mitose ou noyau hyperchromatique par champ	1
Deux mitoses ou noyaux hyperchromatiques par champ	2
Trois ou plus de mitoses ou noyaux hyperchromatiques par champ	3

L'addition des scores aboutit à la classification en 3 grades :

- Grade I : pour un score total de 3 à 5 ; le pronostic est favorable.
- Grade II : pour un score total de 6 à 7 ; le pronostic est modéré.
- Grade III : pour un score total de 8 à 9 ; le pronostic est réservé.

Certains facteurs liés à la nature de la tumeur permettent d'en apprécier l'agressivité.

➤ **Ki 67**

C'est un anticorps monoclonal spécifique d'un antigène nucléaire dont l'expression est associée à la prolifération cellulaire. Il persiste tout au long des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2). Il est absent dans les cellules quiescentes (phase G0). On peut le mettre en évidence par immuno-histochimie.

Il est exprimé en pourcentage de cellules tumorales positives. C'est aussi un facteur indépendant qui influence la survie globale et donne une information supplémentaire pour l'évaluation du risque [45].

➤ **Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER2)**

C'est une protéine membranaire qui est sur-exprimée dans 20% des cancers du sein. Cet oncogène est impliqué dans les phénomènes de croissance cellulaire anormale. L'amplification du gène HER2 ou la surexpression de la protéine transcrite produit une activation des récepteurs qui stimulent la croissance cellulaire. C'est un facteur de mauvais pronostic. En revanche, la surexpression de cette oncoprotéine est prédictive d'une réponse au Trastuzumab (Herceptin®) [45].

➤ **Récepteurs hormonaux**

Le sein est un organe sensible aux hormones stéroïdes, précisément à l'œstradiol et à la progestérone. Dans la cellule cancéreuse mammaire, les effets de l'œstradiol et de la progestérone sont médiés par des récepteurs hormonaux (RH) : le récepteur à l'œstradiol (RE) et le récepteur à la progestérone (RP).

L'évaluation des RH est effectuée par immuno-histochimie utilisant des anticorps monoclonaux. Ces méthodes permettent d'évaluer la proportion de cellules contenant des récepteurs et la charge de chacune d'elles (de 0 à +++). Environ 75% des cellules sur-expriment des récepteurs à l'œstradiol (RE+), tandis que la moitié sur-exprime des récepteurs à la progestérone (RP+). Le dosage de ces récepteurs a un intérêt à la fois pour l'établissement d'un pronostic et pour la prédiction de la réponse à une hormonothérapie. En effet, les tumeurs RE+ sont associées à un meilleur pronostic. Elles répondent généralement bien à une hormonothérapie, ce qui n'est pas le cas des tumeurs qui en sont dépourvues [33].

➤ **Anti-oncogène P53**

La P53 est une phosphoprotéine nucléaire, qui est capable, en réponse à un stress cellulaire, d'initier l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. C'est l'antioncogène le plus souvent muté dans les cancers au stade avancé. La protéine P53 mutée se lie à la protéine P53 normale (ou protéine P53 sauvage) et empêche son action. Cette dernière possède une demi-vie longue et s'accumule donc dans le noyau de la cellule cancéreuse où elle peut être révélée par immuno-histochimie.

➤ **Le nombre de mitoses**

C'est un important facteur pronostique dans la plupart des cancers. Le compte mitotique se fait dans les zones les plus prolifératives en comptant le nombre de mitoses par millimètre carré.

➤ **La cathepsine D**

Elle dégrade le stroma et favorise l'invasion tumorale.

➤ **Human Epidermal Growth Factor -2 (HER2)**

Les patientes dont les tumeurs surexpriment l'oncoprotéine HER2 et/ou ayant une amplification de celui-ci ont une survie à 10 ans significativement diminuée, mais leur pronostic s'est amélioré depuis l'utilisation des thérapeutiques ciblant le HER2. Ce marqueur est d'ailleurs beaucoup utilisé comme facteur prédictif de réponse à ces thérapeutiques ciblées dont le trastuzumab (Herceptin®).

➤ **Autres facteurs pronostiques**

D'autres facteurs sont cités. Il s'agit des récepteurs aux androgènes, la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, de l'oncotype DX (en cours d'évaluation) etc.

II.6. Traitement

II.6.1. Buts

Les buts du traitement du cancer du sein associé à la grossesse sont :

- la préservation de la grossesse ;
- le traitement efficace du cancer.

II.6.2. Moyens et Méthodes

II.6.2.1. Chirurgie [19]

➤ Chirurgie conservatrice

Elle consiste en une ablation partielle de la glande emportant la tumeur palpable (tumorectomie), la zone atteinte (zonectomie) ou tout un quadrant de la glande (quadrantectomie).

➤ Chirurgie radicale

C'est l'ablation chirurgicale de la totalité de la glande mammaire encore appelée mastectomie ou mammectomie. Elle peut être réalisée selon deux modes :

- Mastectomie radicale selon Halsted emportant les muscles pectoraux, actuellement abandonnée ;
- Mastectomie radicale modifiée selon Patey : c'est l'intervention la plus employée actuellement. Elle conserve les pectoraux en ayant soin de préserver leur vascularisation et leur innervation.

Cette chirurgie mammaire est associée à un curage axillaire sentinelle ou classique. Une reconstruction mammaire immédiate ou différée peut-être proposée après la chirurgie radicale du sein.

II.6.2.2. Radiothérapie

La radiothérapie se fait par cobalt ou électrons sur les seins, la paroi thoracique et les aires ganglionnaires avec des doses de 15 à 45 Grays réparties en cinq semaines.

La radiothérapie du sein diminue le risque de récurrence locale de 60% après chirurgie conservatrice ou après mastectomie. Dans les formes à haut risque de récurrence, cette action locorégionale de la radiothérapie se traduit par un bénéfice de survie à long terme [49].

En cas de chirurgie radicale, l'irradiation est indiquée lorsqu'il existe des facteurs de risque élevé après une mastectomie. Le volume cible est constitué de la cicatrice de mastectomie, de la peau qui recouvrait la glande, du muscle pectoral sous-jacent, ainsi que des reliquats glandulaires éventuels qui n'auraient pas été enlevés par chirurgie.

La radiothérapie peut également être palliative ou antalgique en cas de métastases osseuses ou d'envahissement pariéto-thoracique.

II.6.2.3. Chimiothérapie [26, 48]

Il s'agit de médicaments cytostatiques qui freinent la multiplication des cellules cancéreuses. Elle peut être utilisée en situation néoadjuvante (avant la chirurgie) ou adjuvante (après la chirurgie). Les protocoles les plus souvent utilisés sont ceux associant un agent alkylant, deux antimétabolites et un antitumoral. On peut en citer quelques exemples comme suit :

- FAC associant la 5-Fluoro-uracile (5FU), l'Adriamycine et le Cyclophosphamide.
- CMF qui associe le Cyclophosphamide, le Méthotrexate et la 5FU.
- FEC associant la 5FU, l'Epirubicine et le Cyclophosphamide.

Depuis le début des années 2000, les taxanes sont largement utilisés en association ou en séquentiel. On peut citer l'exemple des protocoles séquentiels comme 3FEC-3Taxotère®, 4AC-4Taxotère®.

II.6.2.4. Thérapies ciblées [20]

➤ Traitement anti HER2

Le trastuzumab (Herceptin®) est utilisé en cas de surexpression de l'oncoprotéine HER2.

➤ Traitement antiangiogénique

Il s'appuie sur l'utilisation de molécules comme bévacizumab (Avastin®) dans le but de détruire la néoangiogénèse, phénomène indispensable à la survie des cancers. Actuellement, plusieurs autres molécules sont en cours d'étude.

➤ Hormonothérapie [30]

Elle repose sur le blocage de l'action ou de la synthèse des œstrogènes. Il existe plusieurs types d'hormonothérapie: l'hormonothérapie suppressive, l'hormonothérapie primitive et l'hormonothérapie compétitive. Elle se fait par les progestatifs, ou par les anti-œstrogènes dont le tamoxifène ou par les antiaromatases comme l'anastrozole (Arimidex®), le létrozole (Fémara®) et l'exemestane (Aromasine®).

➤ Immunothérapie

Elle occupe une place encore très modeste dans le traitement des cancers du sein. Elle fait recours aux anticorps monoclonaux et augmente le taux de réponse à la chimiothérapie comportant des anthracyclines.

II.6.2.5. Moyens d'appoint

Il s'agit de l'algologie, de la nutrition, de la rééducation fonctionnelle, du drainage lymphatique, du soutien psychologique et des soins palliatifs.

II.6.2.6. Interruption thérapeutique de grossesse

Elle peut être proposée dans les cas découverts au premier trimestre de la grossesse pour lesquels la poursuite de la grossesse induirait un retard de prise en charge carcinologique théoriquement préjudiciable au pronostic maternel.

Cela concerne les patientes devant bénéficier d'une chimiothérapie (contre-indiquée au premier trimestre en raison des risques tératogènes), soit une grande proportion des patientes (âge souvent inférieur à 35 ans, tumeur plus fréquemment localement avancée, caractéristiques immunohistologiques fréquemment « agressives »).

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

II.6.3. Indications [25]

Les protocoles de traitement d'un cancer du sein proposés en l'absence de grossesse nécessitent des aménagements dans leur application en cas d'association en fonction de l'âge de la grossesse et du stade de la maladie. Schématiquement, trois situations sont rencontrées :

- Le protocole thérapeutique habituel de traitement du cancer du sein peut être appliqué en respectant la grossesse, c'est le cas dans deux circonstances précises :
 - la grossesse est près du terme et, quel que soit l'extension, le traitement est possible: on effectue la chirurgie pergravidique des femmes opérables et la radiochimiothérapie est commencée après l'accouchement, provoqué si nécessaire ;
 - il s'agit d'une forme localisée dans le sein et de très bon pronostic (carcinome in situ, carcinome micro-invasif sans atteinte ganglionnaire) : quel que soit l'âge de la grossesse, le traitement chirurgical est suffisant et les traitements complémentaires éventuels, comme la chirurgie plastique ou la radiothérapie, seront reportés après l'accouchement ; la décision, au premier trimestre, d'interrompre ou de poursuivre la grossesse n'est pas dictée par un impératif pronostique ou thérapeutique, elle est le fruit d'une

discussion claire et sereine entre la patiente, son entourage et les thérapeutes.

- Le protocole idéal de traitement du cancer du sein ne peut pas être appliqué sans risque pour la grossesse car la patiente est au premier trimestre et la radiothérapie et/ou la chimiothérapie sont d'indication formelle et urgente. C'est le cas dans deux circonstances :
 - il s'agit d'une forme inopérable pour des raisons locales, en poussée évolutive ou d'une tumeur d'emblée métastatique ;
 - il existe un envahissement ganglionnaire justifiant une chimiothérapie adjuvante dont l'efficacité est supérieure lorsqu'elle est administrée rapidement.

L'interruption de la grossesse doit alors être conseillée, immédiatement suivie de la mise en œuvre de la thérapeutique médicale appropriée.

- La grossesse est déjà très avancée, au deuxième, voire au troisième trimestre, la chirurgie est impossible ou insuffisante et la patiente souhaite conserver cet enfant : il est possible de proposer une chimiothérapie pendant cette grossesse associant des médicaments comme le cyclophosphamide et l'adriamycine ; un nombre de cures minimum sera délivré en attendant un accouchement effectué le plus précocement possible. Cette attitude est sûrement préférable à celle qui consisterait à laisser évoluer, même pendant 2 mois, sans la traiter, une tumeur agressive ; plusieurs observations de la littérature ont démontré sa faisabilité et son bien-fondé [8, 11].

II.6.4. Surveillance post-thérapeutique

Elle sera clinique, biologique et radiologique. Une fois la tumeur primitive traitée, la surveillance se fera comme suit:

- Tous les 3 mois durant les 2 premières années,
- Puis tous les 4 mois jusqu'à la cinquième année et,
- Tous les ans à partir de la cinquième année.

Il faudra pratiquer une radiographie pulmonaire et une mammographie tous les ans. Un dosage d'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) est indispensable si celui-ci s'était révélé positif lors de l'examen initial. Au moindre doute, des examens complémentaires seront réalisés et orientés par la clinique.

II.6.5. Résultats

Avant d'entreprendre un traitement, l'âge gestationnel et l'état du fœtus seront évalués. La surveillance étroite du fœtus permettra d'intervenir rapidement en cas d'anomalie.

Aucune preuve ne supporte l'affirmation que la chimiothérapie induit un accouchement prématuré.

Les 40 % de faibles poids de naissance rapportés résultent soit d'un retard de croissance intra-utérin, soit d'un travail prématurément induit. Le déclenchement du travail ne doit pas être systématique, mais il est recommandé dans deux circonstances :

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

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

Aucun cas de métastase du cancer du sein au fœtus n'a été rapporté, mais les cas de métastases placentaires observés justifient l'examen histopathologique du placenta.

L'allaitement est interdit pendant la chimiothérapie. Les concentrations dans le lait des substances sont dépendantes des doses et du délai. Si la patiente le souhaite

et si la lactogénèse est maintenue, un délai, après la dernière cure, d'au moins quatre semaines est conseillé avant retour à l'allaitement [18].

II.6.6. Contraception après cancer du sein [34,59]

La survenue d'une grossesse après cancer du sein ne semble pas, selon les données actuelles, modifier l'évolution de la maladie. La grossesse sera donc souvent possible et la contraception se doit d'être parfaitement réversible.

➤ Modalités

Le choix d'une méthode contraceptive sera fait avec la patiente et en fonction de son âge, de ses antécédents : parité, antécédents pathologiques dépistant une contre-indication à l'une des méthodes envisagées, données de son examen clinique, gynécologique et général, relations dans le couple et fréquence des rapports sexuels. La sexualité est fréquemment perturbée par la maladie, mais souvent de façon temporaire.

La prescription contraceptive est donc nécessaire et constitue souvent un bon moyen pour permettre à la femme d'aborder des problèmes sexuels ou conjugaux. Le choix dépendra également du psychisme de la femme, de ses préférences et de sa capacité à la bonne observance de la contraception.

La question du délai optimal fait toujours débat à ce jour. Alors que le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists recommandait d'attendre au moins deux ans avant de débiter une grossesse, la Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada conseillait plutôt d'attendre trois ans [31]. D'autres auteurs ont recommandé aux patientes avec un cancer du sein stade III d'attendre au moins cinq ans après le traitement avant de concevoir et aux patientes avec un stade IV de ne pas concevoir du tout [34,37].

Le statut hormonal de la tumeur doit également être pris en compte. En effet, pour les tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs (RH-), plus de 95 % des rechutes ont lieu dans les cinq ans. On conseillera donc à ces patientes d'attendre un délai

de cinq ans avant de concevoir. En revanche, pour les tumeurs avec récepteurs hormonaux positifs (RH+), la moitié des rechutes ont lieu dans les cinq ans, et l'autre moitié après. Les patientes ayant une tumeur RH+ devant de plus recevoir un traitement hormonal par tamoxifène pendant cinq ans, il semble licite de recommander à ces patientes d'attendre cinq ans avant d'être enceinte. Si une demande d'interruption prématurée du traitement est formulée par la femme ou le couple, une information claire sur le risque induit en termes de pronostic de la maladie doit être fournie.

Pendant la grossesse, la surveillance consiste en des examens cliniques réguliers par palpation mammaire. Aucun examen paraclinique ne paraît indispensable pendant la grossesse, sauf dans le cas d'un examen clinique anormal. En effet, la sensibilité de la mammographie pendant la grossesse est diminuée compte tenu des modifications hormonales et glandulaires. Par ailleurs, même si l'irradiation fœtale pendant une mammographie standard est faible, une échographie mammaire semble préférable [53]. En cas de lésion suspecte, il serait possible de réaliser une biopsie mammaire.

➤ **Choix de méthodes contraceptives**

En ce qui concerne les méthodes de contraception, on dispose actuellement d'un vaste choix de crèmes et d'ovules spermicides, associés ou non à un diaphragme, ou d'éponges imprégnées de crème. S'y ajoutent les préservatifs masculins et même les préservatifs féminins.

Ces méthodes sont théoriquement séduisantes chez les femmes atteintes d'un cancer du sein car totalement inoffensives et sans aucune interaction avec la maladie ni avec son traitement. Leurs inconvénients sont réels : l'astreinte d'utilisation est parfois mal acceptée par les femmes, l'efficacité n'est pas absolue. On les choisira à condition de bien en expliquer l'utilisation (utilisation systématique, règles d'hygiène...), si la femme les réclame, si les rapports sexuels sont peu fréquents et surtout si les autres méthodes sont contre-indiquées.

Les contraceptifs œstroprogestatifs combinés quant à eux restent contre-indiqués dans cette indication, même si la preuve de leur nocivité n'a jamais été démontrée. La contraception par progestatifs microdosés en continu écrête les sécrétions gonadotropes sans inhiber totalement l'ovaire, provoquant même parfois une hyperœstrogénie qui n'est probablement pas recommandée dans cette indication. Les progestatifs macrodosés peuvent être administrés trois semaines sur quatre à dose antigonadotrope : bien que l'action des progestatifs sur l'épithélium mammaire reste controversée, leur utilisation semble possible en l'absence d'effet délétère démontré. Il convient certainement de rester vigilant concernant les données de la littérature.

Les analogues de la LH-RH entraînent une castration médicale réversible et sont utilisés dans le traitement du cancer du sein métastasé : ils n'ont pas d'indication reconnue en traitement adjuvant et ne sont pas recommandés à but contraceptif en raison de leurs effets indésirables au long cours (ostéoporose, bouffées vasomotrices, disparition de la libido, action cardio-vasculaire...).

Les dispositifs intra-utérins constituent la contraception en règle la plus adaptée aux femmes atteintes d'un cancer du sein. Leur utilisation est en effet facile et généralement bien tolérée, sans répercussion en théorie sur le cycle hormonal pour les stérilets au cuivre et sans interaction avec les traitements proposés [48].

II.6.7. Grossesse après traitement d'un cancer du sein

Plus de 90 % des patientes traitées pour un cancer du sein présentent des troubles de la sexualité, incluant la dyspareunie, la sécheresse vaginale, la baisse de la libido, l'anhédonie sexuelle (frigidité) et l'anorgasmie. Les patientes ayant reçu une chimiothérapie ont plus de risque de présenter des dyspareunies, une sécheresse vaginale et une anhédonie sexuelle (frigidité) que les patientes qui n'en ont pas reçu. Le traitement de ces patientes peut reposer sur des thérapies comportementales et médicamenteuses [8].

En ce qui concerne la sécheresse vaginale, des lubrifiants à base d'eau pourraient être proposés. Le traitement par œstrogènes vaginaux n'est pas recommandé pour les patientes ayant un cancer œstrogène-dépendant.

Il sera possible d'orienter les patientes vers des thérapies sexuelles, des séances de relaxation et éventuellement, la prescription d'anxiolytiques.

Concernant le désir de grossesse, une équipe a étudié auprès de 30 femmes de moins de 40 ans aux antécédents de cancer du sein, leurs motivations pour avoir un enfant. Une de leurs motivations première était d'obtenir un sentiment d'immortalité [13].

En effet, la question de la fertilité ultérieure préoccupe peu les patientes au moment du diagnostic, mais que ce problème devient prégnant au fil du temps. Il semble donc nécessaire de questionner les patientes dès le début de leur prise en charge sur leur désir éventuel de grossesse et de les informer de manière claire et objective, pour que les choix de traitements et les choix de vie se fassent de manière éclairée [50].

II.6.8. La fertilité après cancer du sein

La fertilité après cancer du sein dépend, comme cela a été souvent montré, du type de chimiothérapie et de l'âge de la patiente. Un déterminisme génétique pourrait également être partiellement en cause. Cependant, un problème central sur l'information des patientes est que les données disponibles ne sont pas des données de fertilité mais des données de fonction ovarienne évaluée par la présence ou non de règles. Ainsi, dans la plupart des études, la seule mesure donnée est celle du taux d'aménorrhée après traitement. Le risque d'aménorrhée varie par exemple selon les études de 10 à 25 % avant 40 ans (80 à 90 % après 40 ans) pour une chimiothérapie de type 6 cures de 5FU–Epirubicine–Cyclophosphamide (FEC), il est de 61 % pour une chimiothérapie de type 6 cures de docetaxel–doxorubicine–cyclophosphamide (TAC).

Plusieurs méthodes de préservation de la fertilité pendant la chimiothérapie ont été étudiées, mais aucune n'est actuellement utilisée en pratique courante. Des essais thérapeutiques sont en cours concernant la goséréline administrée pendant la chimiothérapie et qui serait susceptible de protéger la fonction et le capital ovariens, là encore étudiés en termes de taux d'aménorrhée chimio-induite. Les premiers résultats sont encourageants, cependant l'innocuité d'une telle approche reste à prouver : la goséréline bloque la maturation folliculaire à un stade où la chimiothérapie pourrait léser les follicules, et les interactions avec la chimiothérapie sont encore mal connues.

De nombreuses équipes abordent la thématique des possibilités de cryopréservation embryonnaire avant le début de la chimiothérapie, en particulier après stimulation par tamoxifène ou létrozole (mais des risques embryonnaires ont été évoqués). Ces techniques sont malheureusement encore du domaine de la recherche et il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Les deux possibilités envisageables sont soit une stimulation puis une ponction ovocytaire, une congélation de tissu ovarien avec maturation in vitro. Ces techniques entraînent néanmoins un retard à la mise en route d'une chimiothérapie [31].

Quant à l'assistance médicale à la procréation (AMP), peu de données existent concernant le recours à une AMP chez une femme ayant un antécédent de cancer du sein. A long terme, les stimulations ovariennes ne semblent pas délétères dans la population générale sur le risque de cancer du sein. Cependant, à court terme, il est décrit une augmentation de l'incidence des cancers du sein dans l'année suivant la procréation médicalement assistée.

Chez une femme ayant eu un cancer du sein, donc à la fois à haut risque de second cancer et à risque de récurrence, des stimulations ovariennes par méthodes standard ne semblent donc pas envisageables à ce jour. Cependant, une fécondation in vitro

est envisageable après recueil d'ovocytes en cycles naturels, même si les chances de succès sont bien moindres évidemment. La patiente doit être adressée dans un centre spécialisé dans l'AMP, et les décisions prises conjointement entre gynécologues, obstétriciens et oncologues.

Dans le cadre d'études en cours, les inhibiteurs d'aromatase (létrozole et anastrozole) sont évalués pour leur potentiel d'induction d'ovulation ou pour leur capacité à limiter l'hyperestradiolémie induite par une induction habituelle (il n'y a pour l'instant pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication). Cependant, l'innocuité de ces substances dans cette situation est largement remise en question par les données les plus récentes, elles doivent donc être réservées à l'évaluation en recherche clinique [50].

II.6.9. Surveillance de la grossesse après cancer du sein

Le suivi d'une grossesse après traitement d'un cancer du sein nécessite une prise en charge multidisciplinaire entre obstétriciens et oncologues. Certains auteurs ont recommandé, compte tenu du risque accru de retard de croissance intra utérin et d'accouchement prématuré, surtout si la grossesse est débutée moins d'un an après la fin de la chimiothérapie, des échographies régulières avec une étude des effets Doppler et une évaluation de la croissance fœtale [53].

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I. OBJECTIFS

I.1. Objectif général

Le but de ce travail est d'identifier les aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et pronostique de l'association cancer du sein et grossesse à l'Unité de Sénologie du Centre Hospitalier Universitaire Aristide Le Dantec de Dakar.

I.2. Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques socio-démographiques des patientes ayant un cancer du sein associé à la grossesse et suivies à l'Unité de Sénologie de l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar
- Identifier les difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées à l'Unité de Sénologie du l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar
- Evaluer le pronostic et les résultats de la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein associé à la grossesse et suivies au niveau de l'Unité de Sénologie du l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar
- Formuler des recommandations pour améliorer la prise en charge de l'association cancer du sein et grossesse.

II. METHODOLOGIE

II.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive et analytique qui concernait les patientes atteintes de cancer du sein associé à la grossesse, prises en charge à l'Unité de Sénologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar durant la période allant du 1^{er} Juin 2007 au 31 Avril 2014.

II.2. Cadre d'étude

L'étude était menée à l'Unité de Sénologie de la Clinique Gynécologique et Obstétricale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Aristide Le Dantec de Dakar. Ladite Unité comptait un personnel soignant, des infrastructures et des équipements de Sénologie.

✓ Le personnel soignant comprenait:

- trois médecins spécialistes formés dans les domaines de la sénologie (chirurgie, anatomopathologie, oncologie) ;
- sept sages-femmes ;
- deux assistantes sociales ;
- un infirmier major ;
- une infirmière technicienne en radiologie et ;
- deux aides-infirmières.

✓ Les infrastructures comportaient:

- un bloc opératoire et des salles d'hospitalisation post-opératoire à l'Hôpital de Pikine où étaient réalisées les interventions chirurgicales sur le sein ;
- un hôpital de jour pour la chimiothérapie et les soins médicaux à l'Unité de Sénologie ;
- une salle de consultation informatisée pour le diagnostic et le suivi des patientes ;
- une salle de radiodiagnostic comportant un mammographe et un appareil d'échographie et leurs accessoires.

✓ Les équipements étaient composés de:

- un mammographe,
- un appareil d'échographie pour les biopsies échoguidées,
- des pistolets pour des biopsies percutanées,
- un négatoscope de 6x2 plages,

- des consommables adéquats répartis entre le bloc opératoire de l'Hôpital de Pikine, l'Unité de Sénologie et l'informatisation des dossiers des patientes.

II.3. Population cible

Elle était composée de 19 patientes présentant un cancer du sein confirmé découverte soit au cours de la grossesse soit dans l'année qui suit l'accouchement.

II.4. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude :

- les patientes présentant un cancer du sein confirmé par la cytologie et/ou l'histologie, découvert soit pendant la grossesse, soit dans les 12 mois suivant l'accouchement ;
- tous les cas d'association de cancer du sein et grossesse suivis durant la période d'étude.

II.5. Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus :

- les patientes présentant une tumeur mammaire d'allure maligne non confirmée par la cytologie et/ou l'histologie ;
- les patients dont les dossiers sont incomplets, inexploitable ;
- les patientes perdues de vues.

II.6. Recueil des données et variables étudiées

Les données étaient recueillies sur une fiche d'enquête individuelle dont le model est porté en annexe. Les variables étudiées étaient:

- les caractéristiques socio-démographiques,
- les antécédents personnels et familiaux,
- les critères diagnostiques et pronostiques,
- les traitements effectués et les résultats thérapeutiques obtenus et
- l'évolution globale de la maladie ainsi que le devenir des patientes.

II.7. Collecte et analyse statistique des données

Les données étaient saisies avec le logiciel Microsoft Excel 2010 et l'analyse statistique était faite par le logiciel SPSS® 20.0 (*Statistical Package for Social Science*). Ceci nous avait permis de déterminer la fréquence, les moyennes et faire les comparaisons uni ou multivariées. Les données comparées par le test de Chi-2 étaient considérées comme statistiquement significatives si la valeur du p était inférieure à 0,05.

III. RESULTATS

III.1. Aspects épidémiologiques

III.1.1. Fréquence

Du 1^{er} Juin 2007 au 31 Avril 2014, 206 cas de cancers du sein étaient colligés

A l'Unité de Sénologie dont 19 présentaient une association cancer du sein et grossesse soit 9,2% des cas.

III.1.2. Aspects socio-démographiques

- Age des patientes

L'âge moyen des patientes était de 31,2 ans avec des extrêmes de 20 et 39 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était située entre 29 et 34 ans soit 42,1% des cas (figure 15).

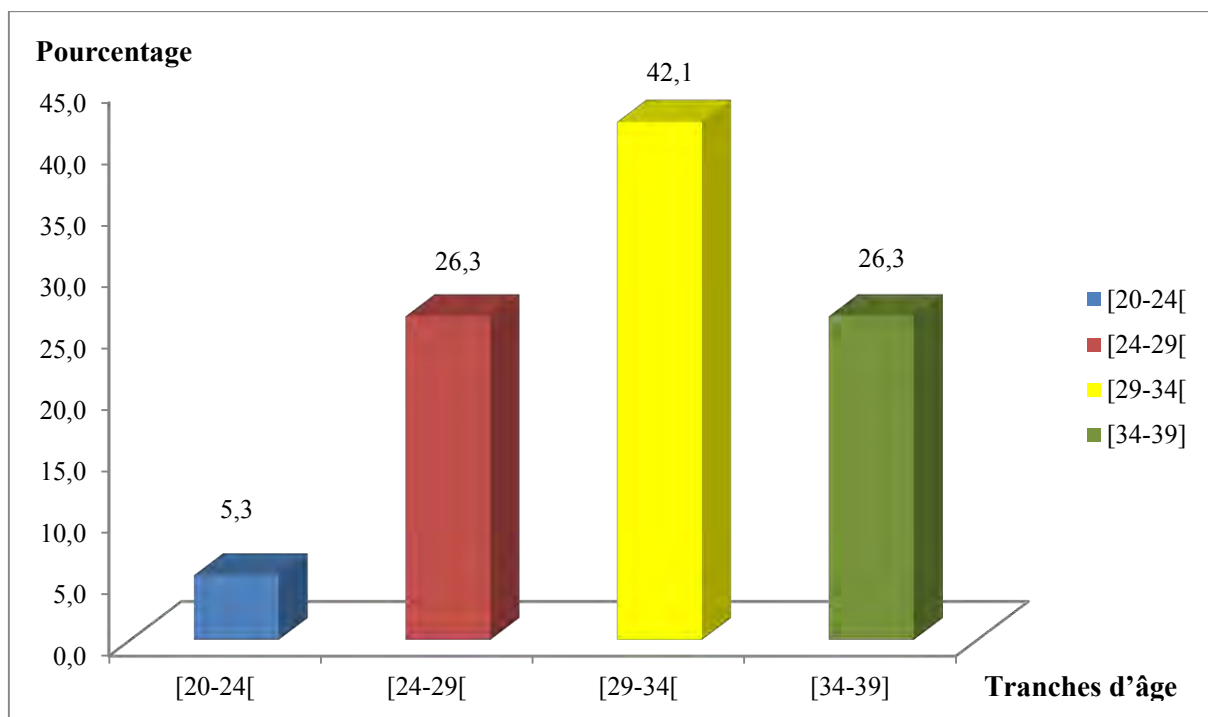


Figure 15: Répartition des patientes par tranches d'âge (N = 19)

- **Lieu de résidence des patientes**

Dans notre série, presque la moitié de nos patientes (47,4%) venaient de la banlieue dakaroise et 7 d'entre elles (36,8%) de l'intérieur du pays (**tableau VI**) :

Tableau VI : Répartition des patientes selon le lieu de résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage
Régions	7	36,8
Banlieue dakaroise	9	47,4
Dakar-ville	1	5,3
Pays limitrophes	2	10,5
Total	19	100

- **Niveau socio-économique**

Dans notre série, 16 patientes (84,2%) avaient un niveau socio-économique bas contre 3 patientes (15,8%) qui avaient un niveau socio-économique moyen.

III.1.3. Gestité

La gestité moyenne était de 4 gestes avec des extrêmes de 1 et 7 gestes (**figure 16**).

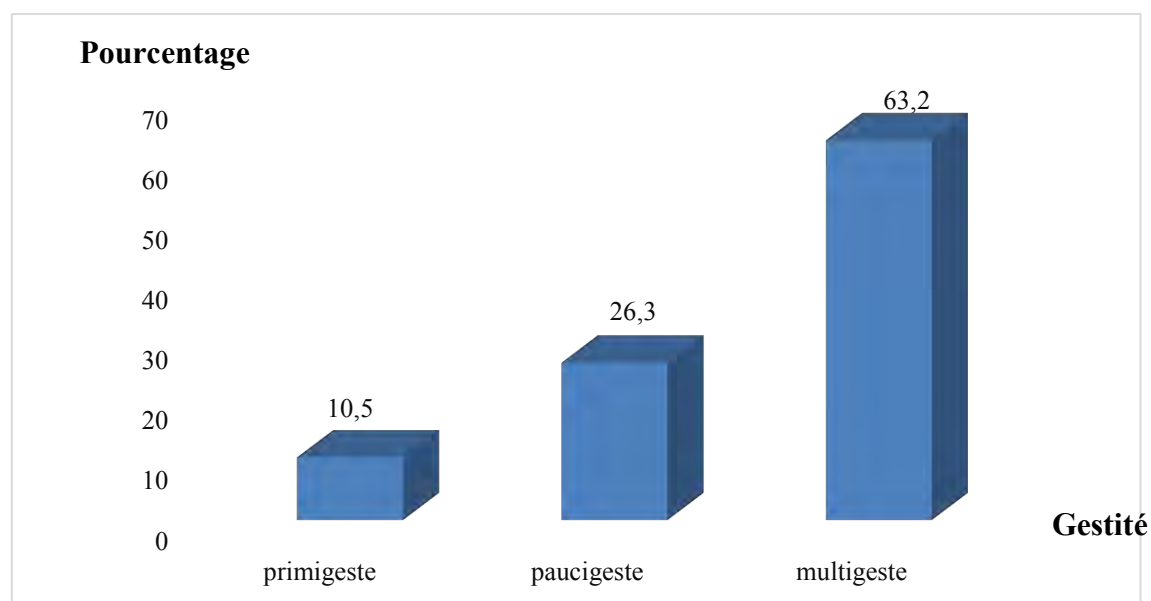


Figure 16: Répartition des patientes selon la gestité (N=19)

La parité moyenne était de 3,5 pares avec des extrêmes de 1 et 7 pares (figure 17).

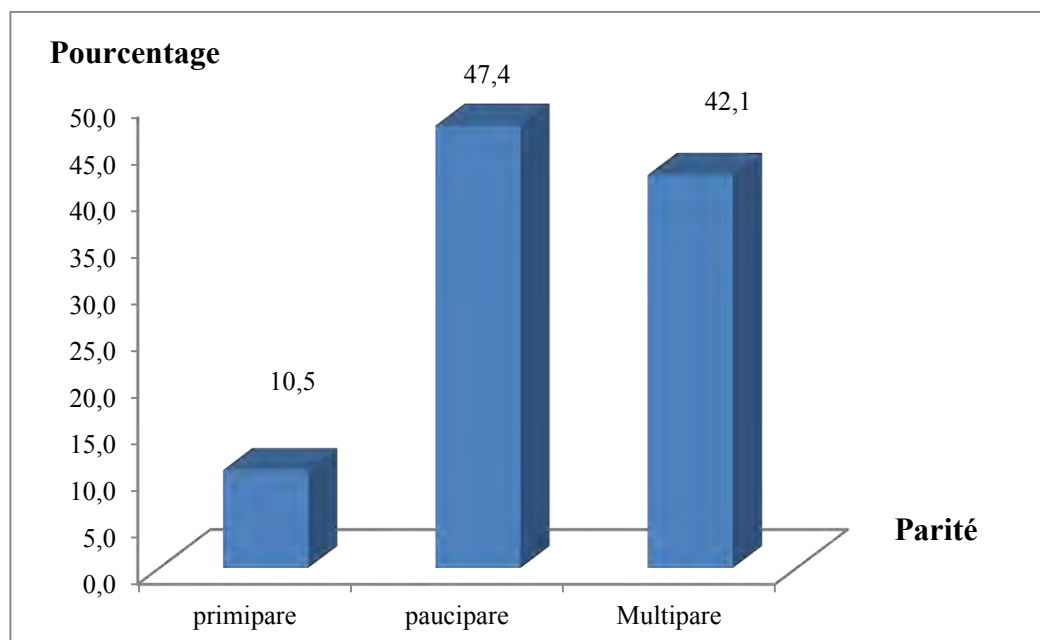


Figure 17: Répartition des patientes selon la parité (N= 19)

III.1.5. Age à la première grossesse

L'âge moyen à la première grossesse était de 17,9ans avec des extrêmes de 14 et 36 ans (figure 18).

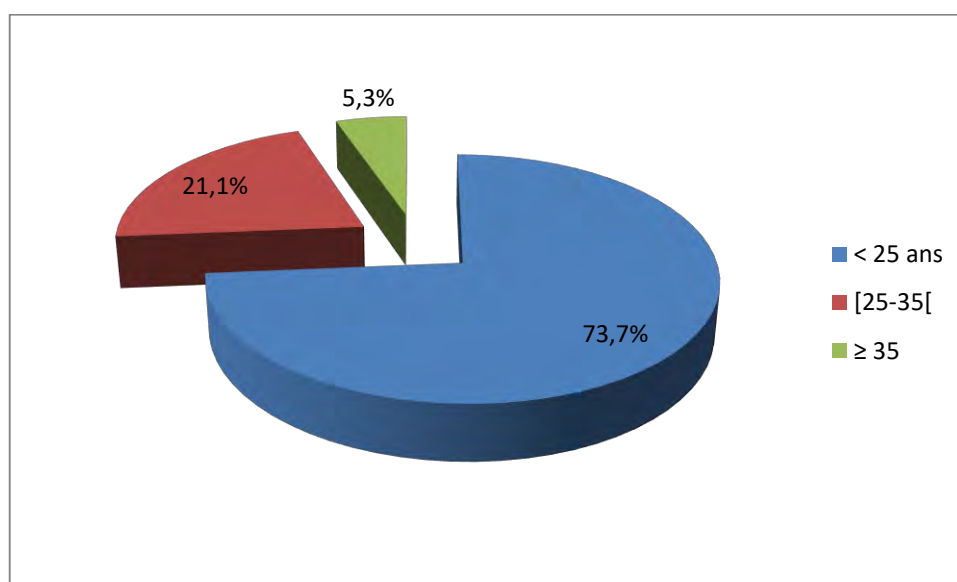


Figure 18: Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse (N=19)

III.1.6. Contraception

Une contraception hormonale était retrouvée chez 7 patientes soit 36,8% des cas pendant une période non précisée.

III.1.7. Antécédents familiaux

Chez 2 patientes soit 10,5%, un antécédent de cancer du sein était retrouvé chez les parents de premier degré. La moyenne d'âge de diagnostic du parent atteint était de 45 ans.

III.2. Aspects Cliniques

III.2.1. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte peu variables, le nodule du sein était le motif majeur de consultation, observé chez 17 patientes soit 89,4% des cas. Soit découvert seul ou associé à un ganglion axillaire. Les autres circonstances de découverte étaient dans de rares cas une inflammation mammaire ou une ulcération (**Tableau VII**).

Tableau VII : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Circonstance de découverte	Effectif	Pourcentage
Nodule	17	89,4
Inflammation	1	5,3
Ulcération	1	5,3
Total	19	100

III.2.2. Terme de la grossesse au moment du diagnostic

Le cancer du sein était observé au cours du premier trimestre de la grossesse dans 1 seul cas, au deuxième trimestre dans 4 cas, au troisième trimestre dans 4 cas, et dans le post-partum dans 10 cas (**figure 19**).

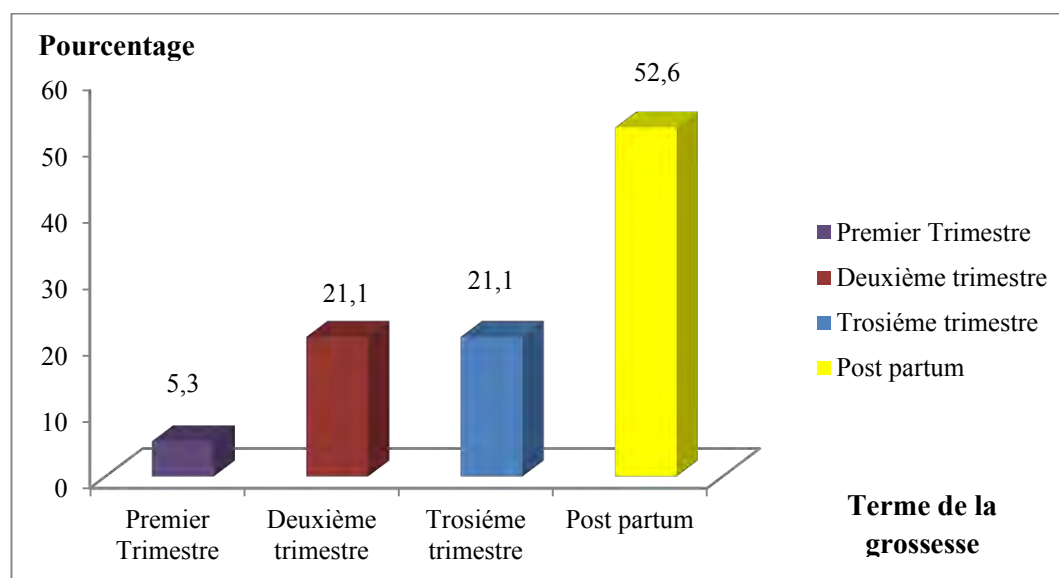


Figure 19: Répartition des patientes selon le terme de la grossesse (N=19)

III.2.3. Coté atteint

L'atteinte du sein gauche était la plus fréquente et était retrouvée chez 13 patientes soit 68,4% (**Tableau VIII**).

Tableau VIII: Répartition des patientes selon le siège de la tumeur

Siège	Effectif	Pourcentage
Gauche	13	68,4
Droite	6	31,6
Total	19	100

III.2.4. Siège de la tumeur

La localisation au quadrant supéro-externe était la plus fréquente et était retrouvée chez 6 patientes soit 40% des cas (**figure 20**).

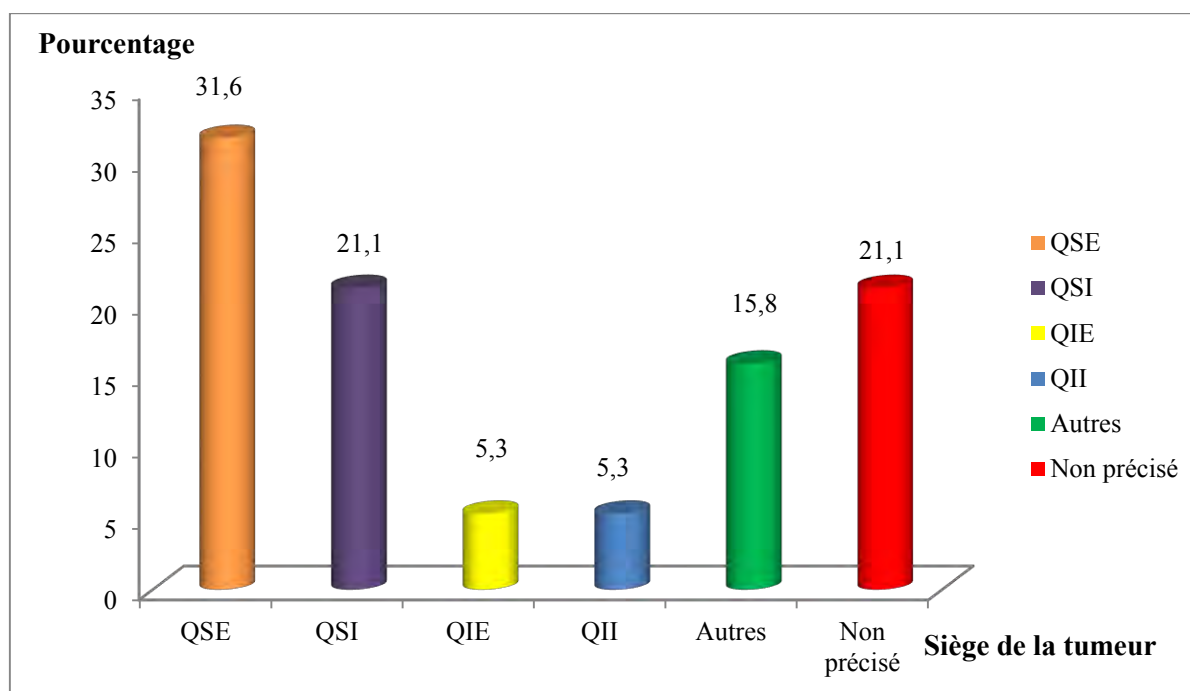


Figure 20: Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur (N=19)

QSE : Quadrant supéro-externe ; QSI : Quadrant supéro-interne ;
QIE : Quadrant inféro-externe; QII : inféro-interne.

III.2.5. Taille tumorale

Le stade tumorale T4 était le plus fréquent et était retrouvé chez 9 patientes soit 47,3% des cas suivie de T3 retrouvée chez 8 patientes soit 42,1% des cas (**tableau IX**).

Tableau IX: Répartition des patientes selon la taille tumorale

	Effectif	Pourcentage
T2	2	10,5
T3	8	42,1
T4	9	47,4
Total	19	100

III.2.6. Statut ganglionnaire

Le stade N1 était le plus fréquent et était retrouvé chez 9 patientes soit 47,3%, suivi du stade N2 chez 4 patientes soit 21% des cas et du stade N0 dans 3 cas soit 15,8% des cas.

III.2.7. Métastases

Nous avons noté 5 cas de métastases, soit 26,3% des cas. Le délai moyen de métastases était de 14,8 mois avec des extrêmes de 2 et 24 mois. Le siège des métastases était variable, dominé par la localisation pulmonaire et osseuse soit 37,5% chacune suivi de la localisation hépatique, cérébrale, cérébelleuse soit 12,5% chacune. Certaines patientes avaient présenté à la fois plusieurs métastases, il s'agissait de 2 patientes dont l'une avait une métastase pulmonaire et hépatique et l'autre pulmonaire, osseuse et cérébrale.

III.3. Aspects paracliniques

III.3.1. Mammographie

Elle était réalisée chez 5 patientes et avait retrouvé 2 cas de classe ACR4 (40%), 2 cas d'ACR2 (40%) et 1 cas d'ACR3 (20%).

III.3.2. Echographie mammaire

Quatre patientes avaient bénéficié d'une échographie mammaire soient (21%) des cas. 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.

III.3.3. Anatomie pathologique

- **Cytologie mammaire**

Elle était réalisée chez 12 patientes soit 63%, et elle suspectait un carcinome dans 8 cas soit 66,6% des cas.

- **Histologie**

L'examen histologique était réalisé par une biopsie mammaire chez 14 patientes soit 73,7% patientes montrant un carcinome canalaire infiltrant dans les 13 cas soit 92,8 %.

III.3.4. Classification

La tumeur était classée selon les stades de l'UICC. Le stade IIIB était le plus fréquent dans notre série et était retrouvé chez 9 patientes soit 47,4 % des cas, suivi du stade IIIA retrouvé chez 5 patientes soit 26,3% des cas (**tableau X**).

Tableau X: Répartition des patientes selon le stade clinique

Stade clinique	Effectifs	Pourcentage
IIIB	9	47,4
IIIA	5	26,3
IIB	4	21
IIA	1	5,3
Total	19	100

III.4. Aspects thérapeutiques

III.4.1. Moyens thérapeutiques

- **Chimiothérapie**

Au total 18 patientes avaient bénéficié d'une chimiothérapie soit (94,7%).

La chimiothérapie néo-adjuvante de première ligne était réalisée chez 11 patientes soit 61,1% des cas.

Une chimiothérapie adjuvante était réalisée chez 5 patientes soit 27,8% des cas.

La chimiothérapie métastatique était prescrite chez 2 patientes soit 11,1% des cas (**tableau XI**).

Tableau XI: Répartition des patientes selon le mode de chimiothérapie

Chimiothérapie	Effectifs	Pourcentage
Néoadjuvante	11	61,1
Adjuvante	5	27,8
Métastases	2	11,1
Total	18	100

Des protocoles de polychimiothérapie étaient préconisés pour l'ensemble des patientes. Le protocole FAC associant 5-fluoro-uracile, adriamycine et cyclophosphamide était le plus prescrit (**tableau XII**) :

Tableau XII: Répartition des protocoles de chimiothérapie

Protocoles	Effectif	pourcentage
FAC	11	63
FEC	3	15,8
CMF puis AC	1	5,3
CMF puis FAC	1	5,3
FEC+Taxatère	1	5,3
AC	1	5,3
Total	18	100

- **Chirurgie**

La chirurgie était effectuée chez 15 patientes soit 78,9% des cas. Une mastectomie plus curage axillaire (MCA) était réalisée chez 14 patientes soit 93,3% des cas de chirurgie, et une tumorectomie avec curage axillaire chez une patiente soit (6,7%) des cas de chirurgie, les 4 patientes restantes étaient non opérables soit (21,1%) (tableau XIII).

Tableau XIII: Répartition des patientes selon le type de chirurgie (N=15)

Type de chirurgie	Effectif	Pourcentage
Mastectomie + curage axillaire	14	93,3
Tumorectomie + curage axillaire	1	6,7
Total	15	100

- **Radiothérapie post-opératoire**

Une radiothérapie adjuvante était réalisée chez 3 patientes après mastectomie soit 15,8% des cas. La source utilisée était le cobalt 60 et les doses délivrées étaient de 50 Gy sur la paroi thoracique et 46 Gy sur les chaînes ganglionnaires.

- **Hormonothérapie**

Une hormonothérapie à base d'anti-œstrogènes (tamoxifène) était prescrite chez 3 patientes soit 15,8% des cas, pour une durée moyenne de 5 ans.

III.4.2. Stratégie thérapeutique

Toutes les patientes avaient bénéficié d'un traitement, 4 avaient reçu une chimiothérapie seule soit 21% des cas, 10 avaient bénéficié d'une chirurgie-chimiothérapie soit (52,6%) des cas (**tableau XIV**).

Tableau XIV: Répartition des patientes en fonction de la stratégie thérapeutique (N=19)

Stratégie thérapeutique	Effectif	Pourcentage
Chimio-chirurgie *	10	52 ,6
Chimiothérapie seule	4	21
Chimio-chir-radio-hormono ***	2	10 ,5
Chirurgie seule	1	5,3
Chimio-chir-radio **	1	5,3
Chimio-chir-hormono ****	1	5,3
TOTAL	19	100

* Chimio-chirurgie =chimiothérapie-chirurgie ;

** Chimio-chir-radio=chimiothérapie-chirurgie-radiothérapie ;

*** Chimio-chir-radio-hormono=chimiothérapie-chirurgie-radiothérapie
hormonothérapie ;

*** Chimio-chir-hormono=chimiothérapie-chirurgie-hormonothérapie.

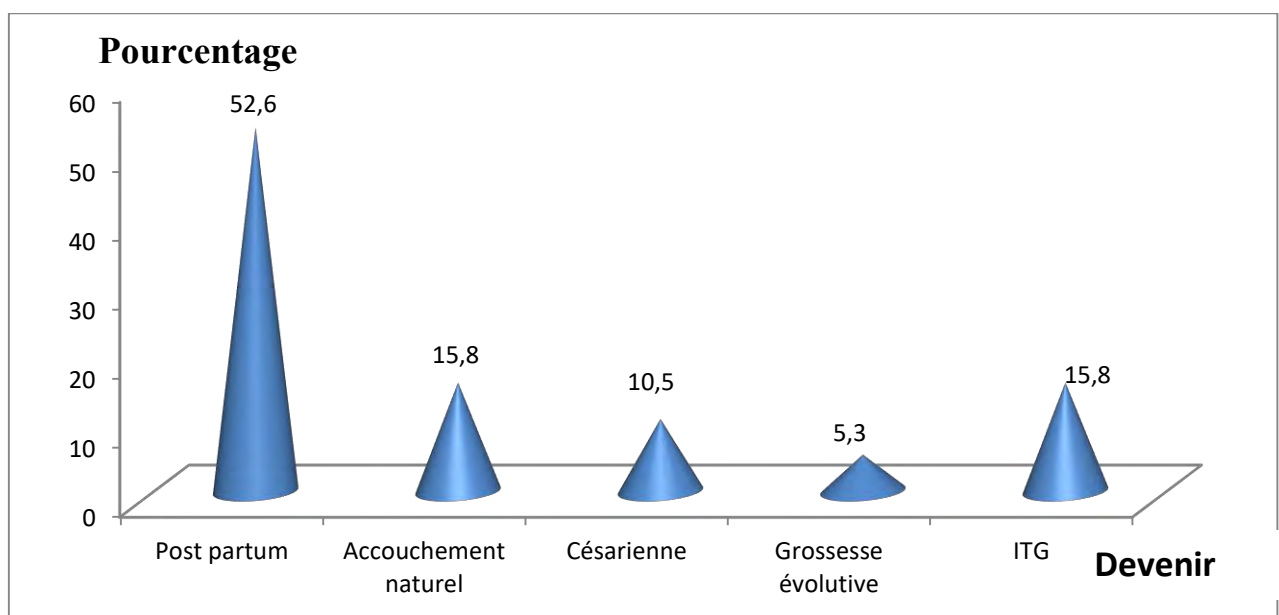
III.5. Aspects évolutifs et pronostiques

III.5.1. Devenir de la grossesse

L'interruption thérapeutique de la grossesse était faite dans 3 cas, soit 33,5%.

L'issue de la grossesse était variable, nous avons noté :

- 3 patientes qui avaient accouché par voie basse soit 33,5 % des grossesses ;
- 2 patientes qui avaient accouché par césarienne soit 22 % des grossesses ;
- 1 patiente chez qui la grossesse était toujours évolutive à la fin du recrutement soit 11% (**figure 23**).



ITG : Interruption thérapeutique de grossesse

Figure 8: Répartition des patientes selon le devenir de la grossesse (N=19)

III.5.2. Etat de l'enfant

Cinq femmes avaient accouché d'un enfant vivant, dont 3 nés par voie basse et 2 par césarienne.

III.5.3. Evolution de la maladie

Elle était basée sur les données de la surveillance post thérapeutiques.

- **Récidives**

L'évolution était marquée par 2 cas de récurrence, soit 10,5% des cas. Avec un cas de récurrence locorégional et un cas de récurrence métastatique osseuse. Le délai moyen de récurrence était de 14 mois avec des extrêmes de 9 et 19 mois.

- **Suivi**

Le suivi des patientes était de 13,47 mois en moyenne avec des extrêmes de 2 et 39 mois. Il a été précisé dans 100% des cas. 10 patientes (52,6%) étaient en vie, et 9 (47,3%) décédées.

III.5.4. Pronostic

- **Facteurs histo-pronostiques**

- **Histologie post-opératoire**

Effectuée chez 7 patientes soit 36,8% des cas, elle montrait un carcinome canalaire infiltrant dans tous les cas.

- **Statut ganglionnaire**

Le statut ganglionnaire était précisé chez 6 patientes soit 31,6% des cas. Parmi les 6 patientes qui avaient des ganglions envahis (N+), 4 patientes avaient plus de 3 ganglions envahis soit 21% des cas.

- **Grade histo-pronostique SBR**

Le grade SBR était précisé chez 13 patientes soit 68,4% des cas. La tumeur était de grade SBR III chez 9 patientes 47,3% et de grade SBR II dans 7 soit 36,8% des cas.

- **Récepteurs hormonaux**

Les récepteurs d'œstrogène et de progestérone étaient recherchés chez une seule patiente soit (5,3%) des cas et les résultats étaient négatifs.

- **Emboles vasculaires**

Ils étaient précisés dans 1 seul cas soit (5,3%).

- **Expression de Her-2**

L'expression de l'oncoprotéine HER2 était précisée dans 10 cas (52,6%). Dans 9 cas (47,4%), elle n'était pas précisée. Six cas parmi les 10 n'exprimaient pas le HER2 (60%) contre 4 (16,7%) qui l'exprimaient.

- **Survie globale**

Dans notre série, 73,7% des patientes étaient vivantes à 6 mois du diagnostic, 36,8% à 12 mois, 10,5% à 26 mois. La survie globale était de 13,42 mois avec une médiane de 13 mois (**figure 22**).

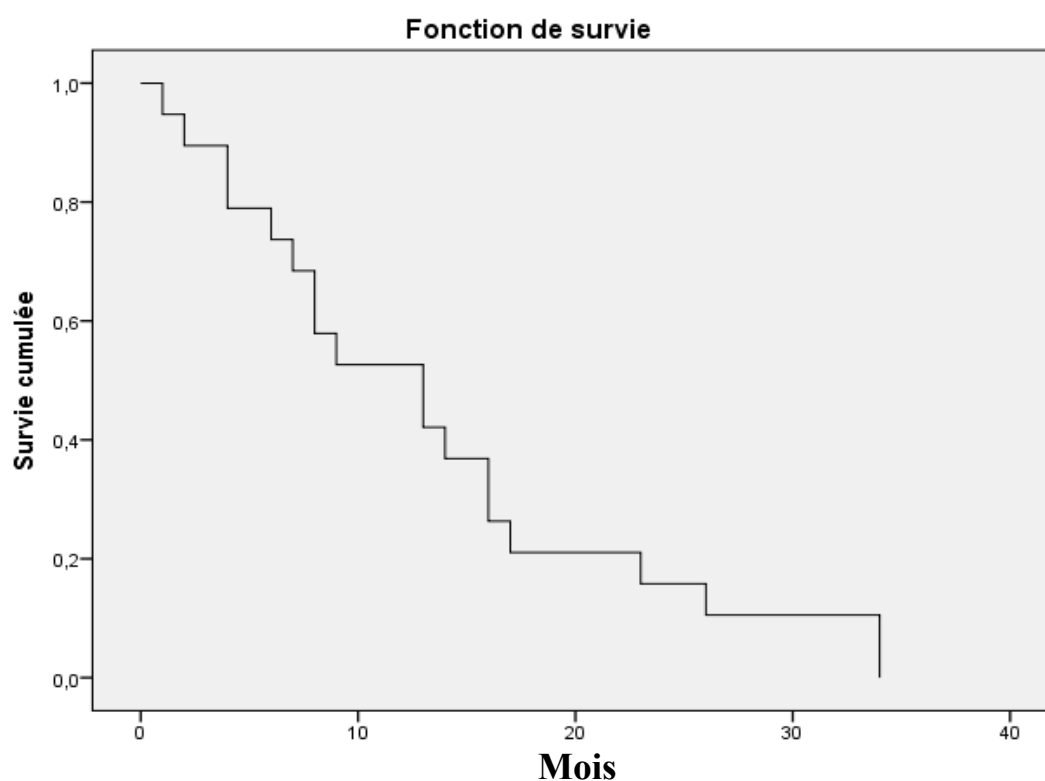


Figure 22: Survie globale

IV. DISCUSSION

IV.1. Epidémiologie

➤ Limites de l'étude

Il s'agissait d'une enquête d'observation, caractérisée par l'absence de certaines informations dans les dossiers.

Le suivi était également gêné par les pertes de vue temporaires souvent en rapport avec le manque de moyens financiers.

➤ Fréquence

L'association du cancer du sein à une grossesse représente 0,2 à 3,8 % des cancers du sein, soit environ un à trois cancers pour 10 000 grossesses ou un cancer du sein pour 3 500 grossesses [25,31].

Ces chiffres ont tendance à augmenter, du fait de l'augmentation de la prévalence du cancer du sein de 7 à 14 % voire 15 % si l'on ne considère que les femmes en âge de procréer, et du recul de l'âge à la première grossesse. En France, en 1993 la fréquence était de 3% [8]. Au Maroc, de 1985 à 1988 la fréquence était de 4,6% [44]. Au Congo, de 1987 à 1990 la fréquence était de 1,04% [47].

Dans notre série, cette association représente 9,2% de la totalité des cancers du sein enregistré durant cette période. Cette fréquence peut s'expliquer par le fait que notre étude s'était réalisée dans une structure gynéco-obstétricale où s'oriente dans la majeure partie des femmes enceintes pour leur suivi prénatal. Ceci est d'autant plus vrai que dans l'étude de Benjelloun [10] réalisée au niveau du Service de Cancérologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar la fréquence était de 2,9%, ce qui rejoint les autres séries.

Ce résultat nous permet de dire qu'une attention particulière doit être portée sur les femmes qui viennent en consultation et se mettre à l'évidence que bien que rare, l'association cancer du sein et grossesse est une réalité bien présente.

Ce résultat montre également que nous devons penser à agrandir notre Unité de Sénologie qui dans l'avenir pourrait se transformer en centre de référence en matière de sénologie au Sénégal.

IV.2. Profil de risque de cancer du sein associée à la grossesse

L'âge moyen semble se situer aux environs des 34 ans. L'âge des patientes traitées par Souadka [57] est en moyenne de 33 ans avec des extrêmes allant de 19 ans à 50 ans. La majorité est constituée de multipares (75,5 %) avec une moyenne de cinq enfants. D'après Barrat et al. [8], la plupart des cancers du sein associés à la grossesse paraissent dans la quatrième décennie de la vie soit entre 31 et 36 ans. Notre série est en phase avec les données de la littérature car nous avons retrouvé un âge moyen de 31 ans. L'étude de Haas [29] rapporte une incidence de 0,02 pour mille entre 15 et 19 ans et de 2,3/1 000 entre 40 et 44 ans. L'âge croissant des femmes lors de la procréation dans les pays industrialisés conduit à considérer que cette situation sera de plus en plus fréquente dans les années à venir. De plus l'accès à la procréation médical assistée (PMA) fera que même nos pays en voie de développement ne seront pas épargnés.

Ainsi nous pouvons déduire de ces observations, que le jeune âge de la patiente ne doit pas détourner l'attention du médecin ou du personnel soignant et que ce dernier doit toujours avoir à l'esprit la possibilité de survenue du cancer du sein associé à la grossesse face à une patiente qui vient en consultation prénatale.

Même si le risque de cancer apparaît transitoirement augmenté pendant une durée de 5 à 10 ans après la grossesse [43], il semble qu'il diminue lorsque la première grossesse survient avant 30 ans et est accru si elle survient après 35 ans. De nombreuses études ont montré que les femmes ayant eu leur première grossesse après 35 ans présentaient un risque relatif de 1,5 par rapport à celles qui ont eu leur première grossesse avant 20 ans et de 1,2 par rapport aux femmes nullipares. Dans notre étude le constat est tout autre car ici l'âge moyen de la première grossesse était inférieur à 20 ans. Ainsi la primiparité après 35 ans considérée comme un facteur de risque ne s'appliquerait pas dans notre contexte.

Des données de la littérature indiquent que le risque de contracter un cancer du sein augmente avec la nulliparité [31].

Dans d'autres études [16,17], la multiparité semble faciliter chez les femmes à risque, une évolution à bas bruit de la croissance du cancer du sein entre les phases quiescentes représentées par l'état grévise. Dans notre étude cette dernière thèse semble être une réalité d'autant plus que les multipares étaient les plus représentées (89%).

Plusieurs études considèrent que l'usage d'œstro-progestatifs peut augmenter le risque du cancer du sein dans les groupes à haut risque (premier enfant après 25ans, antécédent de cancer dans la famille, etc...) [40]. Dans notre série, 7 patientes étaient sous contraception hormonale (36,8%) ce qui nous permet d'en déduire que la contraception hormonale ne serait pas un facteur de risque dans la survenue de cancer du sein et grossesse dans notre contexte. Ceci peut être justifié par le fait que même si on ne connaît pas la durée d'utilisation de ses hormones chez nos patientes, on sait et que le taux de prévalence contraceptive est relativement faible au Sénégal (10%) [2].

Au vu de ces résultats, nous pouvons dire que le profil de nos patients correspondait le plus souvent à une femme jeune multipare avec un niveau socio-économique bas dont le premier enfant est né avant 20 ans sans antécédents familiaux de cancer du sein. Alors que dans la littérature le profil décrit est tout autre. Ainsi la probabilité d'une différence de profil entre européen et noir africain n'est pas à écarter.

IV.3. Aspects diagnostiques

En Europe l'âge moyen de la grossesse au moment du diagnostic du cancer du sein est de 21 semaines. Selon Clark, Le diagnostic est posé dans 21,6 % des cas au premier trimestre, dans 43,3 % des cas au cours du deuxième trimestre et dans 35,1 % des cas au cours du troisième trimestre [15].

Dans notre étude l'âge moyen de la grossesse au moment du diagnostic est de 21,8 semaines. Mais le diagnostic n'était posé au premier trimestre que dans 5,3% des cas. Ce qui veut dire que le cancer est passé inaperçu durant les premières consultations prénatales. De surcroît, ce diagnostic était fait dans la majorité des cas dans le post partum. Cela peut s'expliquer par le fait que le diagnostic clinique est difficile en raison des modifications anatomiques du sein, c'est-à-dire une hypervascularisation, une augmentation de taille, un engorgement et du fait que le diagnostic de cancer est rarement envisagé lors de la grossesse tant par le praticien que par la patiente. Les seins gravidiques sont souvent denses avec apparition de zones nodulaires qui rendent difficile l'exploration clinique.

Dans des séries anciennes, un délai allant jusqu'à sept mois entre le début des symptômes et le diagnostic est parfois observé, alors qu'en l'absence de grossesse le diagnostic de cancer est posé un mois après la perception d'un nodule [52].

L'analyse de ces résultats interpelle à nouveau le praticien qui ne doit jamais écarter la thèse de cancer du sein durant la grossesse malgré les difficultés diagnostiques.

Il a été calculé que le risque de métastases ganglionnaires augmenterait de 0,028 % par jour de retard dans le diagnostic. Par contre, ce retard n'a pas été retrouvé dans des séries plus récentes [16,17].

Durant l'allaitement, les écoulements mamelonnaires sont difficiles à reconnaître. La taille de la tumeur au moment du diagnostic est en moyenne de 3,5 cm au cours de la grossesse contre 2 cm à distance d'une grossesse [57]. La taille tumorale est en général plus importante pendant la grossesse, sa moyenne variant de 3,5 à 4,7cm selon les études [22, 41, 47].

La taille tumorale moyenne est de 4,7cm pour Giacalone en France [24]. Selon lui la taille clinique moyenne de 47 mm correspondait à une taille histologique moyenne de 30,9 mm [24], ceci peut être expliqué par la congestion mammaire gravidique.

Dans notre étude, la découverte d'un nodule du sein représentait 89,5% des cas et dans 47% des cas c'étaient des nodules de grande taille. Ce résultat bien que conforme à celui indiqué dans la littérature (**tableau XV**), témoigne du retard diagnostique noté dans la prise en charge des cancers du sein et grossesse d'où le recourt précoce aux moyens paracliniques. Ainsi, le meilleur moment pour un examen mammaire est le premier trimestre.

La grossesse ne doit pas différer la stratégie diagnostique qui est identique à celle réalisée chez la femme non enceinte. Un examen mammaire de référence est conseillé au cours de la première consultation prénatale.

Ainsi, pour réduire le délai diagnostique il convient d'examiner les seins avant l'engorgement gravidique dès la première visite et de revoir la patiente à un mois en cas de doute sur une masse mammaire et de ne pas hésiter à lui proposer une vérification histologique sous anesthésie locale, enfin, de surveiller les femmes de plus de 30 ans enceintes.

Tableau XV : Répartition selon la prédominance du nodule du sein

Auteurs	Année	pays	Nombre de cas	Pourcentage
Souadka A. [55]	1994	France	43	60
El hajoui S. [16]	2003	Maroc	10	70
Nkouna-Mbon J. [45]	2003	Congo	11	63
Garcia-Manero M. [21]	2009	Espagne	22	86
Notre série	2014	Sénégal	19	89,5

L'usage de la mammographie comme moyen d'investigation est discuté car on lui reproche d'une part d'irradier le fœtus, et d'autre part un faible rendement diagnostique pendant la grossesse.

Selon Petrek [50], il n'y a virtuellement pas de radiation ionisante susceptible d'irradier le fœtus si l'abdomen est protégé.

Par contre, Souadka [57] précise que la mammographie n'est certainement pas contre-indiquée et a permis dans sa série clinique de poser le diagnostic chez 14

des 16 patientes par la mise en évidence de signes suspects de malignité telle qu'une opacité irrégulière ou encore des microcalcifications au sein d'une opacité. Dans notre série la mammographie n'a été réalisée que dans 26,3% des cas et n'était pas toujours contributive au diagnostic.

Le faible taux de réalisation de cet examen dans notre étude se justifie par le fait que dans la plupart des cas le cancer était découvert à un stade tardif qui ne nécessitait plus ce type d'examen.

Par contre dans l'étude de Benjelloun au Sénégal la mammographie avait permis d'évoquer la malignité de 10 tumeurs du sein soit 35,7% des cas [10].

Barrat [8] 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.

Petrek [50], précise que la mammographie n'est d'aucune utilité étant donné que l'hyperhémie et l'œdème mammaires entraînent une augmentation de la densité radiographique du sein avec pour conséquence une perte de contraste des tissus graisseux permettant de souligner les limites des masses tumorales.

Au vu de cette controverse sur la mammographie et dans ce contexte de conjoncture dans notre milieu social, il serait plus judicieux de passer à un examen plus utile et moins coûteux, ce qui nous fait penser à l'échographie mammaire.

Par contre, l'échographie mammaire, de par son innocuité et son accessibilité est l'examen de choix à demander devant tout nodule palpable chez la femme enceinte. A l'échographie, le sein se présente sous la forme d'un cône conjonctif, échogène occupant tout l'espace compris entre la peau et le muscle pectoral. Les canaux sont souvent dilatés, parfois de façon très importante [22,23]. L'intérêt de l'échographie relève aussi de son efficacité dans la distinction des masses solides des masses liquidiennes dans 97% des cas.

Dans notre étude, le taux de réalisation était faible car seulement 21% des patientes en avaient bénéficié et elle montrait des signes suspects de malignité dans tous les cas.

Ce qui permet de dire que pendant la grossesse et l'allaitement, la sensibilité et la spécificité de l'échographie mammaire font de cet examen l'outil de référence pour le diagnostic du cancer mammaire. Il faut cependant rester vigilant dans l'analyse des lésions, car certains cancers du sein associés à la grossesse peuvent avoir un aspect faussement rassurant en échographie : orientation parallèle dans 58% des cas et renforcement postérieur dans 63 % des cas dans l'étude d'Ayyappan [6].

En raison de la gravité du cancer du sein associé à la grossesse et du risque de retard diagnostique, toutes les masses apparaissant pendant la grossesse ou dans les mois qui suivent un accouchement, doivent bénéficier d'un bilan soigneux. Après l'examen clinique, qui doit être systématique et réalisé à intervalles réguliers durant la grossesse, l'échographie mammaire dans notre contexte doit être le premier examen à faire chez les femmes symptomatiques. Si l'examen clinique n'est pas suspect et si l'aspect échographique est typiquement bénin, un suivi à court terme peut être envisagé.

D'où la nécessité de former les praticiens et surtout les gynécologues à pratiquer l'échographie mammaire.

En ce qui concerne l'examen cytopathologique, la cytoponction doit être facile chez les femmes enceintes permettant de reconnaître les masses pleines et liquidiennes, d'orienter le diagnostic : c'est certainement le moyen paraclinique qui permet de raccourcir le délai diagnostique.

Petrek [50] insiste sur la difficulté de lecture et d'interprétation des lames en raison de la fréquence de l'hyperplasie lobulaire avec ses aspects possible d'hypertrophie du nucléole et d'absence d'uniformité dans la taille. La répartition

des cellules d'hyperprolifération cellulaire du tissu mammaire pouvant conduire à la possibilité de faux positifs.

Dès lors, seule la biopsie d'exérèse permet de poser le diagnostic avec certitude car l'interprétation cytologique au cours de l'état gravido-puerpéral est difficile.

La proportion de carcinomes canaux infiltrants, de l'ordre de 80 % est comparable à celle pour l'ensemble des cancers du sein. La proportion de cancers indifférenciés est élevée et les CCIS purs sont exceptionnels dans ce contexte [37]. Ainsi notre étude rejoint les données de la littérature avec une prédominance des carcinomes canaux infiltrant (92,2%).

En somme, nous pouvons retenir que les prélèvements anatomo-pathologiques doivent être indiqués au moindre doute. Il faut préférer la biopsie qui est plus fiable que la cytologie (risque de faux négatifs et de faux positifs pendant la grossesse). Il faudra également avertir le pathologiste de l'existence de la grossesse pour qu'il puisse tenir compte des modifications histologiques de la grossesse dans son interprétation.

Le bilan d'extension sera limité à la radiographie de thorax et à l'échographie abdominopelvienne.

Le cliché de thorax de face et de profil expose le fœtus à 0–0,0001 Gy lorsque l'abdomen est correctement protégé.

Les radiographies abdominales, les scintigraphies isotopiques seront évitées. L'efficacité de l'IRM pour les cancers du sein, examen sensible et peu spécifique a rarement été étudiée chez la femme enceinte. De plus, le gadolinium utilisé comme moyen de contraste est contre-indiqué, car il traverse le placenta et entraîne des malformations chez le rat.

Il est recommandé d'éviter les IRM pendant la grossesse surtout au premier trimestre. Un examen sans contraste pourrait être réalisé en cas de forte présomption de métastases hépatiques, osseuses et cérébrales.

IV.4. Stratégies thérapeutiques

➤ **Vis-à-vis du cancer**

- Le traitement ne doit pas être retardé par la grossesse. Le fait d'être enceinte entraîne un retard dans la mise en œuvre des méthodes de diagnostic et de l'initiation des traitements. Les patientes qui bénéficient d'une prise en charge sans délai pendant la grossesse ont une survie significativement meilleure que celles pour qui un délai a été observé [40]. Cela se confirme dans notre étude où 52,7% des cas ont été diagnostiqués dans le post partum.
- Le protocole de traitement du cancer du sein chez la femme enceinte doit être le plus proche possible de celui proposé aux femmes non enceintes.
- La chirurgie est toujours possible, à tous les stades de la maladie : l'anesthésie ne pose actuellement pas de problème particulier au déroulement d'une grossesse, à condition de respecter certaines précautions applicables à toutes femmes enceintes. La grossesse ne modifie pas les indications du type de chirurgie, mutilante ou conservatrice [56].

Une étude récente [9], compare trois stratégies chez 652 femmes de moins de 35 ans:

- soit une chirurgie conservatrice,
- soit une mastectomie seule,
- soit une mastectomie suivie d'irradiation.

Pour les tumeurs de stade I, le type de traitement n'influe pas sur le taux de récurrences locorégionales, contrairement aux stades II pour lesquels un meilleur contrôle locorégional est obtenu avec la mastectomie totale suivie de radiothérapie. Quelle que soit la stratégie chirurgicale, la chimiothérapie apporte un bénéfice à ces jeunes femmes [9].

Pendant longtemps, la mastectomie partielle nécessitant une radiothérapie postopératoire a été rejetée. Il est maintenant admis qu'après une chirurgie conservatrice en fin des deuxième et troisième trimestres, la radiothérapie peut

être repoussée après l'accouchement. Excepté au premier trimestre. Le taux de survie est identique pour les deux stratégies.

La connaissance du statut ganglionnaire reste nécessaire. Le curage axillaire complet reste conseillé car le prélèvement des ganglions sentinelles est encore controversé.

Il n'y a aucun élément qui pourrait montrer que le drainage lymphatique mammaire est modifié pendant la grossesse. Dans notre contexte la mastectomie avec curage axillaire a été réalisée dans 92,8% des cas de chirurgie.

En sommes il faudra retenir que le protocole de traitement du cancer du sein chez la femme enceinte doit être le plus proche possible de celui proposé aux femmes non enceintes. Le traitement sera individualisé en tenant compte:

- de l'âge de la grossesse au moment du diagnostic,
- des préférences de la patiente,
- du stade du cancer.

Pour les patientes qui présentent un cancer en fin du deuxième trimestre ou début du troisième trimestre la décision de proposer une mastectomie partielle doit être prise avec le souci que la radiothérapie ne débutera que dans 12 semaines et que chaque jour de retard augmente la probabilité de futures métastases de 0,028–0,057 % [9]. Pour certains, les techniques modernes de protection devraient permettre de réduire de deux à quatre fois le rayonnement reçu par le fœtus permettant dans la majorité des cas l'irradiation maternelle. Deux essais randomisés ont montré que la séquence des thérapies adjuvantes (chimiothérapie et radiothérapie) n'avait pas d'effet sur la survie et le risque de récurrence pourvu que le traitement soit dispensé dans les sept mois suivant la chirurgie, tandis qu'un intervalle plus long entre la chirurgie et le traitement adjuvant était néfaste [56].

- Dans notre étude la radiothérapie adjuvante a été réalisée que dans 15,8% des cas.

Malgré ces publications encourageantes mais peu nombreuses, la prudence s'impose dans l'administration de radiothérapie en fin de grossesse. La radiothérapie devrait attendre la fin de la grossesse pour être mise en route.

Il faut s'orienter vers les techniques modernes de protection et éviter les écarts entre la chirurgie première et la radiothérapie.

- Quant à la chimiothérapie, elle a longtemps était interdite à une femme enceinte. L'effet tératogène des agents anticancéreux est majeur au premier trimestre contre-indiquant la chimiothérapie pendant cette période.

Durant ce premier trimestre le risque d'avortement spontané ou de malformations est supérieur à 17% [50]. Au cours du troisième trimestre ce risque est évalué à moins de 1,5%. Le MD Anderson Cancer Center a évalué prospectivement les effets d'un protocole FAC prescrit aux deuxième et troisième trimestres à 57 femmes sans objectiver de toxicité pour les fœtus [11].

Dans notre étude 94,7% ont bénéficié d'une chimiothérapie soit néoadjuvante, adjuvante ou métastatique avec la Prédominance des protocoles FAC et FEC, le plus souvent au deuxième et troisième trimestre.

La surveillance par échographie cardiaque régulière de fœtus a permis de lever les inquiétudes concernant l'agressivité cardiaque des anthracyclines.

Selon les auteurs européens [24,53], il est raisonnable de conclure qu'une polychimiothérapie de type FAC ou FEC est possible aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, sans risque majeur pour le fœtus, à condition d'effectuer le minimum de cures et d'éviter une aplasie médullaire en fin de grossesse [23].

Bien que les premiers travaux soient plutôt rassurants, peu d'informations sont disponibles concernant l'utilisation des taxanes chez la femme enceinte. Plusieurs cas de prescription de docétaxel aux second et troisième trimestres de grossesse n'ont pas observé d'effets néfastes pour les fœtus [53].

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

- la dernière cure de chimiothérapie ne doit pas être administrée après la 34^{ème} semaine d'aménorrhée;
- un délai de quatre semaines après la dernière cure de chimiothérapie avant l'accouchement sera respecté pour diminuer le risque de naissance d'un nouveau-né présentant une neutropénie associée à une thrombopénie dont les conséquences peuvent être sévères [59].

S'agissant de l'hormonothérapie, le tamoxifène est tératogène et entraîne de sévères malformations. Les traitements hormonaux restent contre-indiqués pendant la grossesse, bien que Clark ait rapporté 85 femmes devenues enceintes alors qu'elles recevaient du tamoxifène sans relever d'anomalie fœtale [15]. Après l'accouchement le tamoxifène sera prescrit en respectant les indications habituelles [11]. Dans notre série seule l'hormonothérapie à base de tamoxifène a été prescrite dans 10,5% des cas.

Etant donné que la majeure partie de nos patientes était diagnostiquée dans le post partum, une meilleure intégration de l'hormonothérapie dans la prise en charge devait être étudiée en fonction bien entendu du type de cancer.

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

Bien qu'aucune malformation n'ait été rapportée avec les analogues de la LH-RH à travers une série de cinq patientes, ce médicament est déconseillé [59].

En résumé, la chirurgie reste encore l'un des piliers essentiels du traitement du cancer du sein pendant la grossesse dans les pays en développement où la radiothérapie et la chimiothérapie font souvent défaut. La pauvreté, l'absence d'assurance maladie, assombrissent toutes les perspectives thérapeutiques, ce qui crée les pertues de vue et le recours à la médecine traditionnelle ou tout simplement le retour au village dans l'attente d'une évolution spontanée. Si dans les pays nantis ce type de cancer diagnostiqué plus tôt que chez nous représente un dilemme thérapeutique, il demeure dans les pays en voie de développement et particulièrement en Afrique subsaharienne un vrai drame.

➤ Vis-à-vis de la grossesse

L'interruption de la grossesse a longtemps été considérée comme améliorant le pronostic [56]. Bien qu'il n'existe aucune preuve que cet interruption améliore ce dernier une étude de la littérature montre que 50 % des grossesses, surtout au premier trimestre sont interrompues. Elle reste médicalement justifiée si la grossesse est une gêne à appliquer sans risque les thérapeutiques indispensables [25]. Ainsi dans notre étude l'interruption thérapeutique de grossesse a été réalisée chez les trois patientes qui ont été diagnostiquées au premier trimestre

Même si on dit que l'interruption thérapeutique n'améliore pas le pronostic, il permet au moins une mise en route sans délai du traitement pour le cancer.

De nombreux paramètres oncologiques, obstétricaux et psychologiques doivent être pris en compte dans la prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein en cours de grossesse.

Une interruption de grossesse n'améliore pas le pronostic maternel, mais doit être envisagée au cas par cas, particulièrement au début de la grossesse et/ou en présence d'une forme particulièrement sévère de cancer. Dans notre étude 15,8% des cas avaient bénéficié d'une interruption thérapeutique de grossesse.

Et toutes ces patientes avaient une survie globale en moyenne de 11 mois sans récurrence.

La plupart des études n'ont pas montré de toxicité significative chez les nouveaux-nés à la suite d'une chimiothérapie maternelle, mais les effets à long terme de la chimiothérapie n'ont pas été étudiés de façon approfondie. Le taux de malformation est identique à celui de la population générale (2–3 %) s'il n'y a pas une exposition à la chimiothérapie au cours du premier trimestre.

Aucune anomalie n'était rapportée chez les nouveaux-nés des patientes ayant mené leur grossesse à son terme dans notre étude.

Même si le traitement d'un cancer du sein pendant la grossesse provoque de graves inquiétudes, surtout si des thérapeutiques « agressives » sont simultanément proposées, la plupart des grossesses (plus de 75 %) rapportées dans la littérature

évoluent jusqu'à la délivrance d'un enfant normal [29]. Les accouchements provoqués, prématurés ou près du terme, semblent plus fréquents dans cette situation d'association, mais les complications périnatales liées à cette prématurité ainsi que les troubles ultérieurs du développement de ces enfants sont mal connus.

Dans le but de réduire le délai de prise en charge une intervention chirurgicale peut être effectuée à tout moment durant la grossesse, et une chimiothérapie peut être administrée à partir du deuxième trimestre, le principal risque pour l'enfant étant celui d'une naissance avant terme. La radiothérapie et l'hormonothérapie sont contre-indiquées, et seront différées dans le post-partum.

IV.5. Pronostic

Le pronostic des cancers du sein découvert lors de la grossesse est globalement moins bon [17]. Il existe peu de données dans la littérature pour établir si le CSAG est de plus mauvais pronostic que le cancer du sein chez la femme non gravide.

Dans la série rapportée par Bonnier [12], la survie sans récurrence de 154 patientes ayant un CSAG était de 69 % à 5 ans versus 81 % pour les 308 contrôles ($p < 0,05$). Cette différence n'est en fait pas retrouvée dans la majorité des études et le pronostic des cancers du sein découvert lors de la grossesse semble similaire à stade et âge égaux.

La part liée à l'état gravide semble faible, cependant d'autres éléments péjoratifs vont se cumuler pour altérer le pronostic : le jeune âge, le grade élevé, l'absence de récepteurs hormonaux, le retard de diagnostic et l'absence de thérapeutique standardisée.

Le retard diagnostique est une constante soulignée par de nombreux auteurs. Ce retard est préjudiciable en particulier s'il excède quatre mois pour Clark [15].

Dans notre série 52,7% des patientes ont été diagnostiquées dans le post partum, contre 5,3% au premier trimestre.

On peut remarquer que le pronostic de ce type de cancer s'est un peu amélioré avec l'évolution des méthodes thérapeutiques et grâce à un diagnostic peut-être

un peu moins tardif : Harrington en 1937, par exemple, rapporte un taux de survie à 5 ans de 14,8% et de 8,7% à 10 ans. Les études plus récentes montrent des chiffres un peu moins accablants, bien que le pronostic reste sombre.

La survie globale des femmes atteintes d'un cancer du sein découvert au cours de leur grossesse est souvent mise en jeu avec environ 1 femme sur 2 qui risque de mourir de sa maladie dans les 5 ans.

Dans notre série également, seul 10,5% des patientes étaient vivantes à 26 mois du diagnostic. Cela s'explique en grande partie par le niveau de revenu faible de nos patientes qui ne peuvent pas honorer le coût du traitement. Ceci se répercute sur la qualité de la prise en charge globale.

Il va falloir que les autorités étatiques interviennent dans la prise en charge qui est très coûteuse pour les familles pour éviter les nombreuses pertes de vue surtout dans notre contexte.

Beaucoup de malades désespérées restent chez elles pour attendre la fin tragique. Ainsi notre Unité de Sénologie doit être munie d'un service social indépendant doté de fond réel capable de prendre en charge toute patiente dans le besoin.

En ce qui concerne la date de découverte de la lésion par rapport au stade de la grossesse, Clark, parle d'un pronostic meilleur en cas de découverte au premier trimestre [15].

Barrat également, d'après sa revue de littérature, cinquante pour cent de cancers découverts dans le 1^{er} tiers de la grossesse ont 48 % de survie et quarante pour cent de cancer dans le troisième tiers de la grossesse ont 11 % de survie.

Pour cette équipe, la découverte d'un cancer en fin de grossesse serait donc de pronostic plus grave [8].

Petrek note une différence en survie globale pour les tumeurs traitées pendant la lactation comparée à celles traitées lors de la grossesse (80 % à cinq ans pour 36 %) [50]. ces chiffres sont corroborés par la taille tumorale qui est de 3,5 cm en moyenne pendant la lactation pour 2 cm lors de la grossesse.

Dans notre série non seulement la découverte de la lésion se faisait tardivement, mais la taille tumorale était très grande (T3 et T4). Ceci à influencer certainement sur la survie globale chez nos patientes.

Tout ceci nous renvoie au retard diagnostique qui forcément entrainera un retard à la prise en charge.

L'envahissement ganglionnaire peut constituer un facteur de mauvais pronostic pour les cancers du sein associés à la grossesse. En effet Petrek , dans sa série de 1991, compare un premier groupe de 56 patientes présentant un cancer de sein associé à une grossesse avec un deuxième groupe de 166 patientes non enceintes traitées pour un cancer du sein au Mémorial Sloan-Kettering Cancer Center en 1960 et 1980. Il s'agissait de patientes de même âge au moment du diagnostic traité dans la même institution pour une même période par les mêmes médecins [50]. Soixante et un pour cent des patientes enceintes avec un cancer avaient un envahissement ganglionnaire comparé aux 38 % avec un envahissement ganglionnaire parmi les femmes non enceintes ($p = 0,005$). Seulement 31 % des patientes enceintes avaient une tumeur de moins de 2 cm comparé à un taux de 56 % parmi les groupes de patientes non enceintes ($p = 0,005$). La survie globale à cinq ans est de 82 % qu'il y ait ou non une grossesse et devient pour les N+ significativement différente selon que la patiente soit enceinte (survie de 47 %) ou non (survie de 59 %).

Pour Petrek [50], le taux de survie à dix ans est de 77 % parmi les femmes enceintes sans envahissement ganglionnaire, pour un taux de 75 % parmi les femmes non enceintes sans envahissement ganglionnaire. Le taux de survie à dix ans est de 65 % parmi les patientes enceintes présentant un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire. Il est de 41 % pour les patientes traitées pour un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire sans grossesse associée.

L'envahissement ganglionnaire était retrouvé dans 31,6% des cas dans notre série ce qui n'était pas négligeable.

Ces données suggèrent la nécessité d'un suivi strict même si aucune recommandation particulière au cancer du sein associé à la grossesse ne peuvent être établies. A cet effet un plan personnalisé de suivi doit être proposé à chaque patiente.

CONCLUSION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme enceinte. L'association grossesse et cancer du sein est une entité clinique dont la prévalence ne cesse d'augmenter avec une fréquence majorée de forme évoluée mettant en jeu le pronostic maternel et fœtal. Le diagnostic clinique étant difficile à cause des modifications physiologiques survenant au cours de la grossesse, les examens complémentaires par imagerie (échographie) et la biopsie prennent toute leur importance afin de minimiser le retard diagnostique rencontré. Ce retard expliquerait le moins bon pronostic des cancers du sein diagnostiqués pendant une grossesse. Les types histologiques rencontrés correspondent aux cancers mammaires rencontrés en dehors de la période de grossesse. Le traitement génère un conflit d'intérêt entre le cancer du sein diagnostiqué et la vie intra-utérine.

Compte tenu de ces écueils diagnostiques et des enjeux pronostiques, nous avons jugé opportun de mener cette étude dans le but d'identifier les aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et pronostique des cancers du sein associés à la grossesse et suivis à l'Unité de Sénologie du Centre Hospitalier Universitaire Aristide Le Dantec de Dakar.

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur 19 patientes atteintes de cancer du sein associé à la grossesse et prises en charge à l'Unité de Sénologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar durant la période allant du 1^{er} Juin 2007 au 31 Avril 2014. Ainsi, nous avons inclus toutes les patientes chez qui le cancer du sein était confirmé par la cytologie et/ou l'histologie et découvert soit pendant la grossesse, soit dans les 12 mois suivant l'accouchement.

Pour chaque patiente, nous avons étudié les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents personnels et familiaux, les critères diagnostiques et pronostiques, les traitements effectués et les résultats thérapeutiques obtenus ainsi que l'évolution globale de la maladie.

L'analyse statistique univariée et la comparaison des variables grâce au test de khi2 nous avaient permis d'obtenir les résultats suivants.

Concernant l'épidémiologie, la fréquence de l'association cancer du sein et grossesse était de 9,2% par rapport à l'ensemble des cancers du sein colligés au niveau de l'unité de sénologie durant la période d'étude. L'âge moyen de nos malades était de 31,2 ans avec des extrêmes de 20 et 39ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 29 et 34 ans, avec 8 cas soit 42,1% de notre série. L'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic était de 21,8 SA avec des extrêmes de 6 et 36SA. La majorité de nos patientes provenait de la banlieue dakaroise et dans les régions soit 84,2%. Elles avaient un niveau socio-économique bas dans 84,2% des cas, les pauci et les multipares prédominaient avec respectivement 47,4% et 42,1% des cas.

Dans la rubrique diagnostic, la circonstance de découverte la plus fréquente était celle du nodule du sein avec 17 cas, soit 89,5%. Le cancer était localisé dans le sein gauche dans 13 cas (68,4%). Le quadrant supéro-externe était la localisation la plus fréquente (40%). Le stade tumoral clinique T4 était le plus fréquent (47,3%), suivi du stade T3 (42,1%). La mammographie était réalisée chez 5 patientes soit 26,3% des cas, avec 2 cas classés ACR4 soit 40% des cas.

L'échographie mammaire était faite chez 4 patientes soient 21% des cas.

A la cytologie, le carcinome était le plus souvent suspecté dans 71,4% des cas.

A la biopsie, le carcinome canalaire infiltrant était retrouvé chez 13 patientes (92,8%). Le statut N1 clinique était le plus fréquemment retrouvé (47,3%), suivi du statut N2 (21%). Le stade IIIB était le plus présent dans notre série (47,4%).

Les tumeurs étaient de grade SBR III dans 47,3% des cas et de grade SBR II dans 36,8% des cas. L'expression de l'oncoprotéine HER2 était précisée dans 10 cas (52,6%). Six cas parmi les 10 n'exprimaient pas le HER2 (60%) contre 4 (16,7%) qui l'exprimaient.

Sur le plan thérapeutique, 18 patientes soit (94,7% des cas) avaient bénéficié d'une chimiothérapie. La chimiothérapie néo-adjuvante était réalisée chez 11 patientes soient 61,1%, La chimiothérapie adjuvante était utilisée dans 5 cas (26,3%) et celle de type métastatique était réalisée chez 2 patientes (10,5%). le

protocole FAC était le plus prescrit (63% des cas), suivi du protocole FEC (15,8% des cas).

Une chirurgie mammaire était effectuée chez 78,9% de nos patientes. Il s'agissait principalement d'une mastectomie totale avec curage axillaire (93,3%). Seule une malade avait bénéficié d'une chirurgie conservatrice sous forme de tumorectomie avec curage axillaire (6,7%). Cinq patientes soit 26,3% avait bénéficié de la radiothérapie. Sur la pièce opératoire, un envahissement ganglionnaire (N+) était retrouvé dans 31,6% des cas, avec 4 patientes qui avaient plus de 3 ganglions envahis (21%). L'interruption thérapeutique de la grossesse, nécessaire pour démarrer le traitement médical du cancer, était indiquée et réalisée dans 3 cas (15,8%).

L'évolution post thérapeutique était marquée par la survenue de 5 cas de récurrence (26,3%) et 2 cas de métastases (10,5%).

Concernant la survie, nous avons déploré 9 cas de décès (47,3%), et 10 patientes étaient encore en vie (52,6%). La durée moyenne de survie était de 13,47 mois avec des extrêmes de 2 et 39 mois. Ainsi 73,7% des patientes étaient vivantes à 6 mois du diagnostic, 36,8% à 12 mois.

Au vu de ces résultats, il s'agissait d'une association rare où les patientes viennent au stade tardif de la maladie, avec beaucoup de retard diagnostique, les indications thérapeutiques sont limitées par les contraintes liées à la grossesse et la survie globale reste péjorative. Ainsi, pour améliorer le diagnostic et la prise en charge de cette association, nous suggérons les recommandations suivantes.

- A l'endroit de la communauté, il faut :
 - Inciter toutes les femmes à pratiquer l'auto-examen des seins au cours de la grossesse et pendant la lactation ;
 - Sensibiliser les femmes enceintes pour qu'elles respectent les consultations prénatales, de même que les consultations post-natales ;

- Souscrire aux mutuelles de santé pour atténuer le coût de la prise en charge thérapeutique des cancers du sein entre autres pathologies de la mère et de l'enfant.

➤ A l'endroit des prestataires :

- La grossesse ne doit pas retarder la prise en charge carcinologique, d'où l'intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire impliquant au moins l'obstétricien, l'oncologue, le sénologue sans oublier la patiente ;
- Dans le but de réduire les délais de prise en charge, une intervention chirurgicale peut être effectuée à tout moment durant la grossesse, et une chimiothérapie peut être administrée à partir du deuxième trimestre. La radiothérapie et l'hormonothérapie seront toujours différées dans le post-partum ;
- Une contraception doit être systématiquement proposée pendant et après le traitement d'un cancer du sein, car la grossesse après un cancer du sein doit être désirée et non être un « accident » dû à une absence ou un arrêt de contraception ;
- Il faut promouvoir une politique de prise de décision pluridisciplinaire avec des réunions de concertations réunissant tous les prestataires concernés au sein de l'hôpital Aristide Le Dantec, notamment, sénologues, oncologues, radiologues, pathologistes, chimiothérapeutes, radiothérapeutes, plasticiens, psychiatres, assistants sociales et infirmiers. Cette politique permet d'engager une discussion uniciste sur la stratégie optimale de la prise en charge globale de cette forme particulière du cancer du sein.

➤ A l'endroit des autorités sanitaires, il faudrait :

- Elaborer un plan stratégique national de lutte contre le cancer du sein ;

- Subventionner le coût des molécules anticancéreuses et du bilan préthérapeutique ;
- Organiser des programmes d'éducation et de formation à l'intention de groupes cibles identifiés dans toute l'étendue du territoire national ;
- Relever les plateaux techniques des structures sanitaires de sorte que le recours à l'échographie et à la biopsie puisse être facile.

REFERENCES

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES),
Service des recommandations et références professionnelles.

Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal).

Correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR), Paris, 2002 ; 83 :531-534.

2. Agence nationale de la statistique et de la démographie (ANSD), enquête Démographique et de Santé à Indicateurs Multiples au Sénégal.

(EDSV-MICS) : rapport final, 2010-2011.

Calverton, Maryland, USA : centre de recherche et de développement humain (CDRH) MEASURE DHS, ICF Macro, Juin 2011 ; 482 p.

3. Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, and al.

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

Int J Cancer, 2006; 119: 1468-1474.

4. American Cancer Society.

What are the risk factors for breast cancer?

Am J Obstet Gynecol, 2002; 86: 605-614.

5. Antoine JM, Uzan S, Merviel P, Berkane N.

Cancers et grossesse. Cancer du sein au cours ou à proximité d'une grossesse.

Bull Cancer, 2002; 40: 22-23.

6. Ayyappan AP, Kulkarni S, Crystal P.

Pregnancy-associated breast cancer: spectrum of imaging Appearances.

Br J Radiol, 2010; 83: 529-534.

7. Barnavon Y, Wallack M.

Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast.
Surg Gynecol Obstet, 2002; 171: 347-352.

8. Barrat J, Marteau L, Dermuynck B.

Cancer du sein et grossesse.
Rev Fr Gynecol Obstet, 1993; 88: 544-549.

9. Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, et al.

Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009; 73:734-44.

10. Benjelloun A A.

Cancer du sein et grossesse à propos de 28 cas. Expérience de l'institut Joliot Curie de Dakar.
Thèse de doctorat en médecine, Dakar, 2011 ; n°109 :170p.

11. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA.

Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol.
J Clin Oncol, 1999; 17: 855-86.

12. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM.

Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study.
Int J Cancer, 1997; 72: 720-7.

13. Braun M, Hasson-Ohayon I, Perry S, Kaufman B, Uziely B.

Motivation for giving birth after breast cancer.

Psychooncology 2005;14:282-96.

14. Chavoïn J-P.

Chirurgie plastique du sein, oncologie, reconstruction et esthétique.
Elsevier Masson, Paris, 2012; 210 p.

15. Clark RM, Chua T.

Breast cancer and pregnancy.
Clin Oncol, 1989; 1: 11-8.

16. Dargent D, Mayer M, Lansac J, Carret JL.

Cancer du sein et grossesse : à propos de 96 cas.
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1999; 5: 783-804.

17. Dequanter D, Hertens D, Veys I, Nogare T.

Cancer du sein et grossesse.
Gynecol Obstet Fertil, 2001; 29: 9-14.

18. EL Hajoui S, Nabil S, Khachani M.

Cancer du sein et grossesse.
Maroc Med, 2003; 25(3): 176-179.

19. Espié M.

Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce.
Paris, Springer, 2012; 102 p.

20. Espie M, Cottu PH.

Traitements adjuvants des cancers du sein. Résultats de la conférence de consensus de Saint-Gall.

Gynecol Obstet Fertil, 2002; 30: 86-8.

21. Fitoussi A, Couturaud B, Delay E, Lantieri L.

Chirurgie du cancer du sein, traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction.

Elsevier Masson, Paris, 2011; 293 p.

22. Forouzanfar M, Foreman K, Delossantos A.

Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. 2011.

Lancet, 2011; 378: 1461-1484.

23. Garca-Manero M, Royo MP, Espinos J.

Pregnancy associated breast cancer.

Eur J Surg Oncol, 2009; 35: 215-218.

24. Giacalone P, Bonnier P, Lafargue F, Dilhuydy MH, Piana L.

Cancer du sein pendant la grossesse. Etude multicentrique à propos de 178cas. XVIIème Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Dijon, 1994.

25. Giacalone PL, Laffargue F.

Cancer du sein au cours de grossesse, les difficultés de la prise en charge.

Imagerie de la femme, 2004; 14: 153-157.

26. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P.

Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey.

Cancer 2000; 86: 2266-2272.

27. Goldman L, Schafer AI.

Cecil Médecine, Cancérologie.

24^e édition, Elsevier Masson, Paris ; 2013; 314 p.

28. Gwyn K, Theriault R.

Breast cancer during pregnancy.

Oncol, 2001; 15: 39-461.

29. Haas JF.

Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment.

Int J Cancer, 1984; 34: 229-35.

30. Halaviki-Clarke L, Cho E, Onojafe I, Liao DJ, Clarke R.

Maternal exposure to Tamoxifen during pregnancy increases carcinogen induced mammary tumorigenesis among female rat offspring.

Clin Cancer Res, 2000; 6: 305-308.

31. Helewa M, Levesque P, Provencher D.

Cancer du sein et grossesse. Directives cliniques de SOGC.

J Obstet Gynecol Can, 2002; 24: 172-180.

32. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F.

Clinicopathological 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: 1143-1249.

33. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H.

Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers.

Lancet, 1998; 352: 1359-1360.

34. Junda C, Woo MD, Taechin YU MD, Thelma C, Hurd MD.

Breast cancer in pregnancy, a literature review.

Arch Surg, 2003; 138: 91-98.

35. Kamina P.

Anatomie clinique, Tome 3, Thorax et abdomen 2.

Edition Maloine, 2^e édition, 2007: 35-49.

36. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekbom A, Pavia M, Adami HO.

Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth.

N Engl J Med, 1994; 331: 5-9.

37. Langer A, Mohallem M, Chérel P.

Pregnancy associated breast cancer: A review of the literature.

Imagerie de la Femme, 2013; 23: 116-118.

38. Lansac J, Lecomte P, Marret H.

Gynécologie pour le praticien,
8ème édition, Paris, Elsevier Masson, 2012; 19: 246-279.

39. Laurent MC.

Physiologie et endocrinologie du sein.
<http://www.med.univ-rennes1.fr/>

40. Mathieu E, Merviel P, Barranger E, et al.

Cancer du sein et grossesse : Revue de littérature.
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2002; 31: 233-242.

41. Moore HC, Fosters RS.

Breast cancer and pregnancy.
Semin Oncol, 2000; 27: 646-653.

42. Mc Daniel SM, Rumer KK, Biroc SL, Metz RP, Singh M, Porter W.

Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes
breast tumor cell metastasis.
Am J Pathol, 2006; 168(2):608-20.

43. Morère JF, Penaut-Lorca F, Aapro MS, Salmon R.

Le cancer du sein.
Springer 2007, Saint-Etienne; 313p.

44. Mounzil C, Nejjar H, Guelzim K, et al.

Cancers du sein et grossesse.
Med Maghreb, 2001; 88: 41-45

45. Nakopoulou L, Alexiadou A, Theodoropoulos.

Prognosis significative of the co-expression of P53 cerb-2 proteins in breast cancer.

J Pathol, 1996; 179: 31-38.

46. Namer M, Hery M, Serin D, et al.

Cancer du sein.

Springer 2006, Paris ; 8 :36-50.

47. Nkoua-Mbon J, Moubie S, Buambo S, et al.

Regard sur l'association cancer du sein et grossesse à Brazzaville.

Med Afr Noire, 2003; 50(10): 431-6.

48. Pautier P, Lhomme C, Morice P.

Cancer et grossesse : le point de vue du chimiothérapeute. Dossier thématique: Cytogénique Oncologique.

Bull Cancer, 2002 ; 89 : 779-785.

49. Pavlidis N, Pentheroudakis G.

The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management.

Cancer Treat Rev, 2005; 31: 439-447.

50. Petrek J, Dukoff R, Rogatko A.

Prognostics of pregnancy associated breast cancer.

Cancer, 1991; 67: 869-872.

51. Polyak K.

Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin.
Cancer Cell, 2006; 3: 151-153.

52. Ring A.

Breast cancer and pregnancy.
Breast, 2007; 16: 155-158.

53. Ring A, Smith IE, Ellis PA.

Breast cancer and pregnancy.
An Oncol, 2005; 16: 1855-60.

54. Russo J, Balogh GA, Chen J, Fernandez SV, Fernbaugh R, Heulings R, and al.

The concept of stem cell in the mammary gland and its implication in morphogenesis, cancer and prevention.
Front Biosci, 2006; 11: 151-172.

55. Schaffer P.

Faut-il généraliser le dépistage du cancer du sein ?
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1997; 26: 750-754.

56. Scotte K, Cocquyt V, Van Den Broecke R.

Breast cancer during pregnancy: cases and review of treatment and prognosis.
Acta Clin Belg, 2000; 55: 102-109.

57. Souadka A, Zouhal A.

Cancer du sein et grossesse.
Rev Fr Gynecol Obstet, 1994; 89(2): 67-72.

58. Sturer SO, Hsich CC, Bertone E, Trichopoulos D.

The association between lactation and breast cancer in an international case control study: a-re-analysis by menopausal status.

Int J Cancer, 1997; 71: 166-169.

59. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, et al.

Cancer du sein et grossesse.

Gynecol Obstet Fertil, 2009; 37: 495-503.

ANNEXE

RESUME

L'association d'un cancer du sein et d'une grossesse est définie par la survenue d'un cancer du sein pendant la grossesse ou durant l'année suivant l'accouchement. A cette définition classique, la plupart des équipes associent également les cancers qui sont vus après un avortement ou une grossesse arrêtée.

C'est le premier cancer associé à la grossesse.

Objectifs de l'étude

Identifier les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de l'association cancer du sein et grossesse à travers 19 cas enregistrés à l'Unité de Sénologie du Centre Hospitalier Universitaire Aristide Le Dantec de Dakar.

Méthodologie

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive et analytique qui concernait les patientes atteintes de cancer du sein associé à la grossesse, prises en charge à l'Unité de Sénologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar durant la période allant du 1^{er} Juin 2007 au 31 Avril 2014.

Résultats

La fréquence de l'association était de 9,2%, l'âge moyen de 31,2 ans.

L'âge moyen de la grossesse était de 21,8 SA avec des extrêmes de 6 et 36SA.

Les grandes multipares prédominaient (42,9%).

La circonstance de découverte la plus fréquente était celle du nodule du sein (89,5%), la taille clinique T4 était la plus fréquente (47,3%), le statut ganglionnaire N1 était le plus fréquemment retrouvé (47,3%) et le stade IIIB était le plus représenté (47,4%).

Mammographie était réalisée dans 26,3% des cas avec 40% de cas ACR4. Le carcinome canalaire infiltrant était retrouvé dans 92,8% des cas.

En chimiothérapie néo-adjuvante, le protocole FAC était le plus prescrit (63%). Une chirurgie mammaire a été effectuée chez 94,7% de nos patientes.

L'interruption thérapeutique de la grossesse a été nécessaire pour démarrer le traitement médical dans 3 cas (15,8%). La tumeur était de grade SBR III dans 47,3% des cas.

Concernant la survie, nous avons déploré 9 cas de décès (47,3%), et 10 patientes étaient encore en vie (52,6%). La durée moyenne de survie était de 13,47 mois avec des extrêmes de 2 et 39 mois.

Conclusion

Cette étude montre que l'association est rare, les patientes viennent en stade tardif, le diagnostic est difficile, les indications thérapeutiques sont limitées par les contraintes de l'association. Nos résultats sont péjoratifs comme le montre la durée de survie globale de nos patientes.

Mots-clés : cancer de sein, grossesse, épidémiologie, diagnostic, pronostic, thérapeutique