

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE : 2011

N° 109

CANCER DU SEIN ET GROSSESSE A PROPOS DE 28 CAS

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
Le 14 Juillet 2011

Par
Ahmed Amine BENJELLOUN

*Né le 13 Avril 1983 à Fès
(Maroc)*

MEMBRES DU JURY

Président : M. Victorino MENDES : Professeur titulaire

Membres : M. Djibril DIALLO : Maître de conférences Agrégé
M. Ahmadou DEM : Maître de conférences Agrégé

Directeur de thèse : M. Ahmadou DEM : Maître de conférences Agrégé

LISTE DES ABREVIATIONS

5 FU	: 5-Fluorouracile
AC	: Adriamycine – cyclophosphamide
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ACR	: American College of Radiology
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AUC	: Area under curve
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
CTH	: Chimiothérapie
FAC	: 5 FU – adriamycine – cyclophosphamide
FEC	: 5 FU – epirubicine – cyclophosphamide
FUN	: 5 FU, Navelbine
Gy	: Gray
HE	: Hématine, Eosine
HES	: Hématine, Eosine, Safran
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 œstrogènes
RH	: Récepteurs hormonaux
RP	: Récepteurs à la progestérone
RTH	: Radiothérapie
SA	: Semaine d'aménorrhée
SBR	: Scarff Bloom Richardson
TNM	: tumor – nodes – metastases
UICC	: Union internationale contre le cancer
UTDL	: Unités terminales ductulo-lobulaires

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Crête mammaire chez un embryon humain.....	8
Figure 2 :	L'embryogenèse de la glande mammaire.....	9
Figure 3 :	Coupe sagittale du sein.....	12
Figure 4 :	Représentation schématique d'un galactophore.....	12
Figure 5 :	Vascularisation artérielle du sein.....	15
Figure 6 :	Drainage veineux du sein.....	15
Figure 7 :	Drainage lymphatique du sein.....	16
Figure 8 :	Les quatre états de différenciation lobulaire.....	19
Figure 9 :	Modifications histologiques du sein (A-B).....	20
Figure 10 :	Oncogenèse possible liée à la survenue d'une grossesse.....	24
Figure 11 :	CCIS type comédocarcinome.....	25
Figure 12 :	Carcinome lobulaire in situ.....	26
Figure 13 :	Carcinome canalaire infiltrant. Macroscopie : tumeur étoilée blanche.....	28
Figure 14 :	Carcinome canalaire infiltrant.....	28
Figure 15 :	Carcinome lobulaire infiltrant, les cellules tumorales disposées en files indiennes	29
Figure 16 :	Aspect mammographique normal incidence profil (a) chez la femme jeune (b) chez la femme enceinte (c) pendant la lactation (d) en post-partum.....	42
Figure 17 :	Mammographie du sein droit incidence oblique médiolatérale.....	43
Figure 18 :	Mammographie incidence latérale qui montre des microcalcifications (flèches).....	43
Figure 19 :	Echographie mammaire.....	44
Figure 20 :	IRM axiale T1 qui montre une masse large kystique (flèche) et une adénopathie axillaire (étoile).....	45
Figure 21 :	Stratégie de prise en charge du CSAG.....	70
Figure 22 :	Fréquence de l'association cancer du sein et grossesse.....	74
Figure 23 :	Répartition des patientes par tranches d'âge.....	75
Figure 24 :	Répartition des patientes selon l'âge de grossesse.....	76
Figure 25 :	Répartition des patientes selon la parité.....	77
Figure 26 :	Répartition des patientes selon le nombre d'avortements....	78
Figure 27 :	Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse.....	78
Figure 28 :	Répartition des patientes selon le terme de la grossesse.....	80
Figure 29 :	Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur..	81

Figure 30 :	Répartition des patientes selon la taille tumorale.....	82
Figure 31 :	Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.....	82
Figure 32 :	Répartition des patientes selon la présence des métastases...	83
Figure 33 :	Répartition des patientes selon les stades de l'AJCC 1989...	83
Figure 34 :	Répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie néo-adjuvante L1.....	87
Figure 35 :	Répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie néo-adjuvante L2.....	88
Figure 36 :	Répartition des patientes selon le type de chirurgie.....	89
Figure 37 :	Répartition des patientes selon le grade SBR.....	91
Figure 38 :	Répartition des patientes selon le devenir de la grossesse....	94
Figure 39 :	Courbe de survie globale.....	97
Figure 40 :	Courbe de survie selon l'âge.....	98
Figure 41 :	Courbe de survie selon les stades.....	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :	Classification de l'American College of Radiology...	40
Tableau II :	Classification des microcalcifications de Le Gal et risque de malignité.....	41
Tableau III :	Classification TNM par stades.....	54
Tableau IV :	Les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés.....	60
Tableau V :	Répartition des patientes selon les circonstances de découverte.....	79
Tableau VI :	Répartition des patientes selon le siège de la tumeur...	81
Tableau VII :	Répartition des patientes selon les résultats de la mammographie.....	84
Tableau VIII :	Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie mammaire.....	84
Tableau IX :	Répartition des patientes selon les résultats de la cytologie.....	85
Tableau X :	Répartition des patientes selon les résultats de la biopsie.....	85
Tableau XI :	Répartition des patientes selon le taux du marqueur CA 15-3.....	86
Tableau XII :	Répartition des patientes selon les résultats de l'histologie post-opératoire.....	90
Tableau XIII :	Répartition des malades selon l'envahissement ganglionnaire.....	91
Tableau XIV :	Répartition des patientes en fonction de la stratégie thérapeutique.....	93
Tableau XV :	Répartition des patientes selon la récidive.....	95
Tableau XVI :	Répartition des patientes selon les métastases métachrones.....	96
Tableau XVII :	Répartition des patientes selon le siège des métastases métachrones.....	96
Tableau XVIII :	Répartition des patientes selon l'évolution de la maladie.....	97
Tableau XIX :	L'âge moyen des patientes au moment du diagnostic..	102
Tableau XX :	Les facteurs de risque du cancer du sein.....	105
Tableau XXI :	Répartition selon la prédominance du nodule du sein.	107
Tableau XXII :	Répartition selon l'envahissement ganglionnaire....	108
Tableau XXIII :	Influence des facteurs pharmacocinétiques pendant la grossesse.....	122

Tableau XXIV :	Conséquences fœtales de la chimiothérapie pendant le premier trimestre.....	126
Tableau XXV :	Effets de la chimiothérapie pendant les deuxième et troisième trimestres.....	127
Tableau XXVI :	Taux de survie à 5 ans en fonction de l'envahissement ganglionnaire.....	136
Tableau XXVII :	Classification de Scarff Bloom Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis.....	137

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS.....	4
I. HISTORIQUE.....	5
II. EMBRYOLOGIE DU SEIN.....	7
III. ANATOMIE DU SEIN.....	10
1. Situation.....	10
2. Configuration externe.....	10
2.1. La zone périphérique	10
2.2. La zone moyenne.....	10
2.3. La zone centrale.....	10
3. Configuration interne	11
4. Vascularisation et innervation.....	13
4.1. Les artères.....	13
4.2. Les veines.....	13
4.3. Le drainage lymphatique.....	13
4.4. Les nerfs.....	14
IV. MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DU SEIN AU COURS DE LA GROSSESSE.....	17
1. Développement mammaire avant la grossesse.....	17
2. Modifications mammaires liées à la grossesse.....	17
V. PHYSIOPATHOLOGIE.....	21
1. Facteurs hormonaux.....	21
1.1. Action sur l'épithélium.....	21
1.2. Action sur la matrice extra-cellulaire et la membrane basale.....	22
2. Théorie vasculaire.....	23
3. Théorie immunologique.....	23
VI. ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	25
1. Types histologiques des cancers du sein.....	25
1.1. Carcinomes non infiltrants (carcinomes <i>in situ</i>).....	25
1.1.1. Carcinome canalaire <i>in situ</i>	25
1.1.2. Carcinome lobulaire <i>in situ</i>	26
1.2. Carcinomes infiltrants.....	27
1.2.1. Carcinome canalaire infiltrant sans autre indication	27
1.2.2. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI).....	29
1.2.3. Carcinomes dits de « bon pronostic ».....	30

1.2.3.1. Carcinome tubuleux.....	30
1.2.3.2. Carcinome mucineux.....	30
1.2.3.3. Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome	30
1.2.3.4. Carcinome cribiforme infiltrant.....	31
1.2.4. Carcinomes rares.....	31
1.2.4.1. Carcinome médullaire.....	31
1.2.4.2. Carcinome micropapillaire invasif.....	31
1.3. La maladie de Paget du mamelon.....	32
1.4. Les sarcomes mammaires.....	32
1.5. Les lymphomes malins non hodgkiniens.....	32
2. Histoire naturelle du cancer du sein.....	33
VII. DIAGNOSTIC.....	34
1. Diagnostic positif	34
1.1. Circonstances de découverte	34
1.2. Examen clinique.....	35
1.2.1. Interrogatoire	35
1.2.2. Examen physique.....	35
1.3. Examens complémentaires.....	39
1.3.1. Imagerie.....	39
1.3.2. Anatomie pathologique.....	46
1.4. Bilan d'extension.....	47
1.4.1. Radiographie pulmonaire.....	47
1.4.2. Exploration hépatique.....	47
1.4.3. IRM cérébrale.....	48
1.4.4. Bilan osseux.....	48
1.4.5. Bilan biologique.....	49
1.4.6. Etude microscopique du placenta.....	49
1.5. Classifications	50
1.5.1. Classification clinique TNM.....	50
1.5.2. Classification histopathologique pTNM.....	51
1.5.3. Regroupement par stades.....	53
1.5.4. Classification PEV (poussée évolutive).....	54
2. Diagnostic différentiel.....	54
2.1. Diagnostic d'une masse mammaire.....	55
2.2. Diagnostic d'un sein inflammatoire.....	55
2.3. Diagnostic d'une rétraction cutanée.....	55
2.4. Diagnostic d'un écoulement mamelonnaire.....	55
IX. TRAITEMENT.....	56
1. Buts.....	56
2. Moyens et méthodes.....	56
2.1. Prise en charge du cancer.....	56
2.1.1. Chirurgie.....	56
2.1.2. Chimiothérapie.....	58

2.1.3. Radiothérapie.....	61
2.1.4. Hormonothérapie.....	63
2.2. Prise en charge obstétricale.....	65
2.2.1. Interruption thérapeutique de la grossesse.....	65
2.2.2. Poursuite de la grossesse.....	65
2.3. Prise en charge psychologique.....	66
3. Indications.....	66
3.1. Vis-à-vis du cancer.....	67
3.1.1. Cancers non métastatiques.....	67
3.1.2. Cancers métastatiques.....	68
3.2. Vis-à-vis de la grossesse.....	68
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE.....	71
I. PRESENTATION DU CADRE D'ETUDE.....	72
II. PATIENTES ET METHODES.....	72
1. Critères d'inclusion.....	72
2. Critères de non inclusion.....	73
3. Recueil des données.....	73
4. Analyse statistique des données.....	73
5. Limites de l'étude.....	73
III. RESULTATS.....	74
1. Epidémiologie.....	74
1.1. Fréquence.....	74
1.2. Age moyen.....	75
1.3. Age de la grossesse.....	76
1.4. Antécédents.....	77
1.4.1. Gestité et parité.....	77
1.4.2. Avortements.....	78
1.4.3. Age de la première grossesse.....	78
1.4.4. Contraception.....	79
1.4.5. Antécédents familiaux.....	79
2. Clinique.....	79
2.1. Circonstances de découverte.....	79
2.2. Terme de la grossesse.....	80
2.3. Examen clinique.....	81
2.3.1. Siège de la tumeur.....	81
2.3.2. Localisation	81
2.3.3. Taille tumorale.....	82
2.3.4. Statut ganglionnaire.....	82
2.3.5. Métastases synchrones.....	83
2.3.6. Stade clinique.....	83
2.4. Examens paracliniques.....	84
2.4.1. Mammographie.....	84
2.4.2. Echographie mammaire.....	84

2.4.3. Cytologie mammaire.....	85
2.4.4. Histologie.....	85
2.4.4.1. Biopsie.....	85
2.4.4.2. Quadrantectomie.....	85
2.4.5. Marqueur tumoral CA 15-3.....	86
3. Traitement.....	87
3.1. Modalités thérapeutiques.....	87
3.1.1. Chimiothérapie néo-adjuvante.....	87
3.1.2. Chirurgie.....	89
3.1.2.1. Type de chirurgie.....	89
3.1.2.2. Etude de la pièce opératoire.....	90
3.1.3. Chimiothérapie adjuvante.....	92
3.1.4. Radiothérapie post-opératoire.....	92
3.1.5. Hormonothérapie.....	92
3.2. Stratégie thérapeutique.....	93
3.3. Devenir de la grossesse.....	94
3.4. Etat de l'enfant.....	95
4. Evolution.....	95
4.1. Récidives.....	95
4.2. Métastases métachrones.....	95
4.3. Reprise évolutive.....	97
4.4. Suivi	97
4.4.1. Survie globale.....	97
4.4.2. Survie en fonction de l'âge.....	98
4.4.3. Survie en fonction des stades.....	99
DISCUSSION.....	100
I. EPIDEMIOLOGIE.....	101
1. Epidémiologie descriptive.....	101
1.1. Fréquence.....	101
1.2. Age moyen.....	101
1.3. Age de la grossesse.....	102
2. Epidémiologie analytique.....	102
2.1. Facteurs de risque personnels.....	102
2.1.1. Age de la 1 ^{ère} grossesse.....	102
2.1.2. Parité.....	103
2.1.3. Allaitement.....	103
2.1.4. Contraception orale.....	104
2.1.5. Antécédents pathologiques personnels mammaires.....	104
2.1.6. Autres facteurs.....	105
2.2. Facteurs de risque familiaux.....	105
II. CLINIQUE.....	107
1. Circonstances de découverte.....	107

2.	Taille clinique de la tumeur.....	107
3.	Envahissement clinique ganglionnaire.....	108
4.	Métastases synchrones.....	108
5.	Stade clinique.....	108
III.	EXAMENS A VISEE DIAGNOSTIQUE.....	109
1.	Imagerie médicale.....	109
1.1.	Mammographie.....	109
1.2.	Echographie mammaire.....	110
2.	Anatomie pathologique.....	111
2.1.	Cytoponction.....	111
2.2.	Microbiopsie.....	112
IV.	PARTICULARITES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES.....	113
1.	Délai de diagnostic.....	113
2.	Taille de la tumeur.....	113
3.	Type histologique.....	114
4.	Evolutivité et les formes inflammatoires.....	115
5.	Récepteurs hormonaux (RH).....	115
6.	Génétique.....	116
7.	Sur-expression de HER2.....	117
8.	Envahissement ganglionnaire	117
9.	Métastases métachrones.....	118
V.	TRAITEMENT.....	119
1.	Chirurgie.....	119
1.1.	Particularités et risques de la chirurgie pendant la grossesse.....	119
1.2.	Modalités chirurgicales du cancer du sein associé à la grossesse.....	120
2.	Chimiothérapie.....	121
2.1.	Pharmacocinétique maternelle.....	121
2.2.	Transfert trans-placentaire et pharmacocinétique fœtale...	123
2.3.	Répercussions de la chimiothérapie sur le fœtus.....	124
2.3.1.	Actions des différentes drogues.....	124
2.3.2.	Effet selon l'âge gestationnel.....	125
2.4.	Retentissement néonatal de la chimiothérapie.....	128
2.5.	Effets à long terme de la chimiothérapie.....	128
2.6.	Surveillance materno-fœtale.....	129
2.7.	Chimiothérapie et allaitement.....	130
3.	Radiothérapie.....	130
4.	Hormonothérapie.....	131
5.	Trastuzumab.....	132
VI.	PRONOSTIC.....	133
1.	Pronostic fœtal.....	133
2.	Pronostic maternel.....	133

2.1. Pronostic global.....	133
2.2. Facteurs pronostiques.....	134
2.2.1. Facteurs épidémio-cliniques.....	134
2.2.2. Facteurs histologiques.....	136
2.2.3. Facteurs biologiques.....	138
2.2.4. Facteurs génétiques.....	139
2.2.5. Traitement.....	139
2.2.6. Allaitement.....	140
VII. PREVENTION.....	140
VIII. DEPISTAGE.....	141
CONCLUSION.....	142
REFERENCES.....	146

INTRODUCTION

Le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique, à la fois dans les pays dits développés, où il représente le premier cancer féminin, et dans les pays en voie de développement, où son incidence ne cesse d'augmenter. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde. On estime à 4,4 millions le nombre de femmes vivantes ayant eu un cancer du sein au cours des cinq dernières années.

Plus d'un million de nouveaux cas de cancer du sein sont observés dans le monde et plus de 400 000 femmes en meurent chaque année.

Pendant longtemps, le cancer du sein a été lié à un âge plus ou moins avancé. Cependant, on remarque actuellement un rajeunissement de la population concernée. Dix pour cent des patientes atteintes de cancer du sein ont moins de 40 ans et 3 pour cent moins de 35 ans. Cet état des faits, associé à un âge moyen de la première grossesse de plus en plus tardif, fait qu'on voit de plus en plus de cas de cancer de sein associé à une grossesse.

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 [85, 150]. A cette définition classique, la plupart des équipes associent également les cancers qui sont vus après un avortement ou une grossesse arrêtée.

On recense un cancer du sein pour 2000 à 3000 grossesses environ ; 0,2 à 3,8% des cancers du sein s'associent avec une grossesse ou une période d'allaitement [85].

Cette association est fortuite et pose plusieurs problèmes :

- d'abord diagnostique car les modifications physiologiques du sein pendant la grossesse retardent la mise en évidence des signes d'appel d'un cancer du sein ;
- ensuite thérapeutique car la conduite doit tenir compte de l'âge gestationnel, du désir de conservation de la grossesse et de la nécessité dans certaines indications d'une interruption médicale de la grossesse ;
- et enfin pronostique car l'évolution du cancer semble en rapport avec plusieurs facteurs.

Dans ce travail, on tentera tout d'abord d'éclaircir la nature de relation entre le cancer du sein, la grossesse et l'allaitement.

Puis, nous nous attacherons à dégager le profil épidémiologique de cette association, les difficultés au moment du diagnostic, la stratégie thérapeutique établie par une équipe pluridisciplinaire et les facteurs pronostiques qui rendent ce cancer péjoratif.

PREMIERE PARTIE :

RAPPELS

III. HISTORIQUE

Le premier véritable travail concernant l'association cancer du sein et grossesse, est le mémoire de Klotz H.A [72], publié en 1869 et qui insistait sur la gravité de cette association.

Volkmann R. en 1875 [152], consacre un article de son traité de chirurgie à la mastite carcinomateuse chez les femmes enceintes et les nourrices.

Au début du XIX^{ème} siècle, Lapeyre en France (1921), et Trout aux USA (1922), attirent l'attention sur les récidives du cancer de sein au cours de nouvelles grossesses. Quelques années plus tard, Harrington (1937) de la mayo clinique, Haagensen (1943) [56] de New-York, Huguenin (1949) et Dargent (1950), mettent l'accent sur la rareté de cette association, mais insistent sur la rapidité de l'extension loco-régionale et le mauvais pronostic.

En 1955, White [156] publie une revue de la littérature mondiale sur l'association cancer du sein et grossesse, qui servira de référence pour de nombreuses années, il insiste sur l'influence néfaste de l'envahissement ganglionnaire sur le pronostic maternel et conclut à l'absence d'arguments en faveur de l'avortement thérapeutique.

De nombreux auteurs vont se pencher sur ce délicat problème et il est impossible de les citer tous ; les publications les plus marquantes sont celles des Américains Treves et Holleb et Farow [61], celles des Canadiens Bunker et Petters [20], celles des Français Lacour [75] et Dargent, et des Anglais Ribeiro et Palmer [121].

Puis l'histoire de l'association cancer du sein et grossesse, va suivre l'histoire de la carcinologie générale. Depuis une vingtaine d'années, des éléments nouveaux sont apparus :

- la connaissance de nouvelles thérapeutiques à visée systémique s'adressant aux formes évoluées, à risque élevé d'échec, fréquemment retrouvées au cours de la grossesse ;
- la non hormono-dépendance probable du cancer du sein associé à la grossesse ;
- l'importance de la qualité de la vie et, ici de la vie maternelle avec nécessité de proposer à la femme enceinte les mêmes thérapeutiques qu'en dehors de la grossesse.

IV. EMBRYOLOGIE DU SEIN [39]

La glande mammaire est un organe simplement ébauché pendant la période embryonnaire et dont l'organogenèse va s'étendre jusqu'à la période adulte.

Les glandes mammaires sont des annexes cutanées, elles apparaissent plus tôt que les autres ébauches dérivées de l'épithélium de surface mais seront plus longues à atteindre leur complet développement.

L'embryogenèse de la glande mammaire passe par plusieurs étapes : (figure 2)

A la quatrième - cinquième semaine

Un épaississement épidermique linéaire de 2 à 4 cellules se forme de chaque côté du corps de l'embryon depuis la racine du membre supérieur jusqu'à la racine du membre inférieur dans la région de la future aine (ligne mammaire ou ligne lactéale).

A la cinquième - sixième semaine

Les lignes mammaires régressent et se limitent au 1/3 moyen de la région thoracique formant de chaque côté un épaississement localisé : la crête mammaire (figure 1).

A la septième semaine

La crête se rétrécit en surface et se développe en profondeur dans le derme aboutissant au bourgeon mammaire primitif.

A la 10 - 11^{ème} semaine

Le bourgeon mammaire enchâssé dans le derme commence à se ramifier.

A la 12^{ème} semaine

Les ramifications du bourgeon primitif constituent au cours de la 12^{ème} semaine les bourgeons secondaires qui sont des cordons pleins.

A la 20 - 24^{ème} semaine

Les bourgeons secondaires s'allongent, se ramifient et se canalisent réalisant des conduits lactifères.

Au huitième - neuvième mois

Les conduits lactifères de 1^{er} ordre ou principaux voient leurs extrémités distales bourgeonner. L'épiderme glandulaire se déprime, formant la dépression épithéliale du futur mamelon, sur laquelle s'abouchent les canaux.

Le mamelon est formé durant la période périnatale par la prolifération du mésenchyme sous aréolaire.

L'aréole correspond à la zone cutanée circulaire entourant le mamelon. Le tissu conjonctif et la graisse de la glande mammaire se développent à partir du mésenchyme.

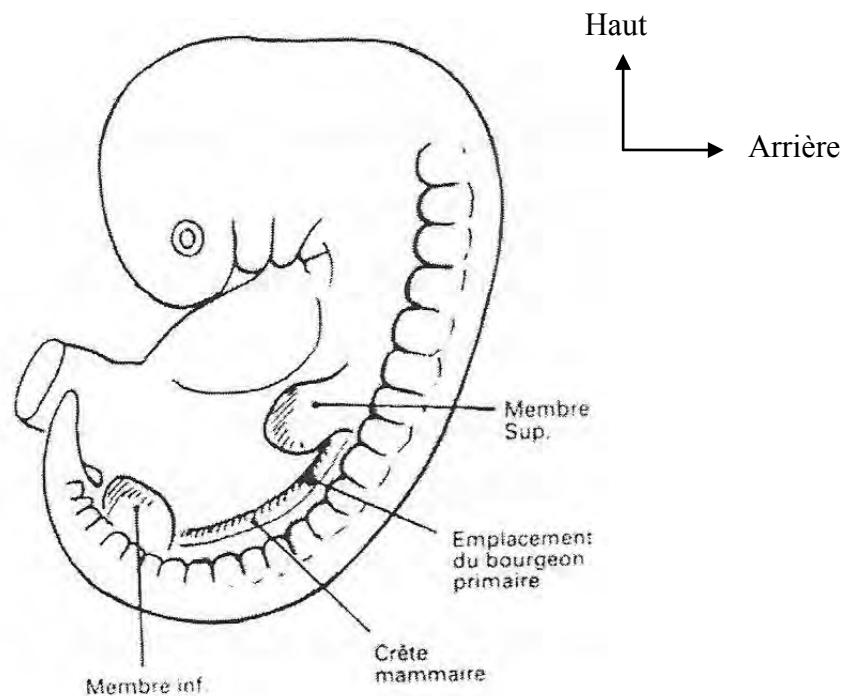
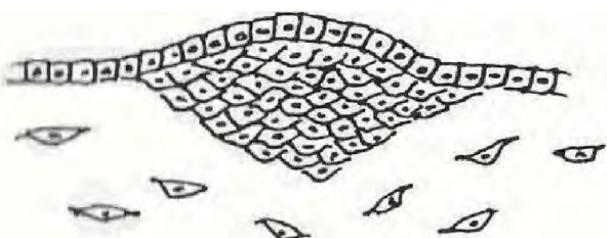
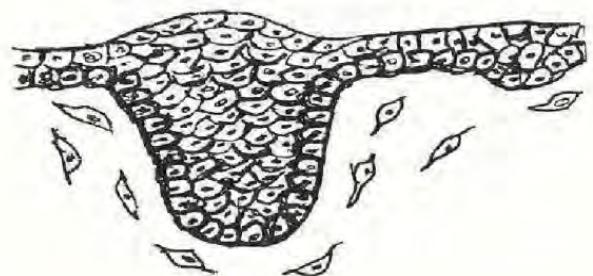


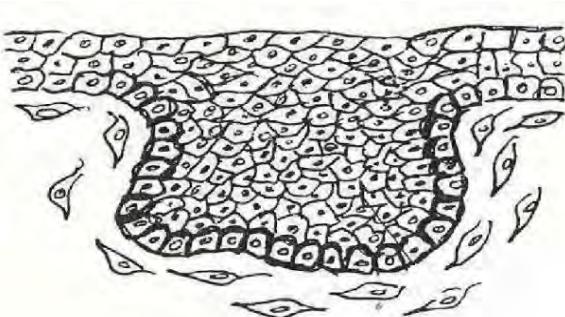
Figure 1 : Crête mammaire chez un embryon humain [39]



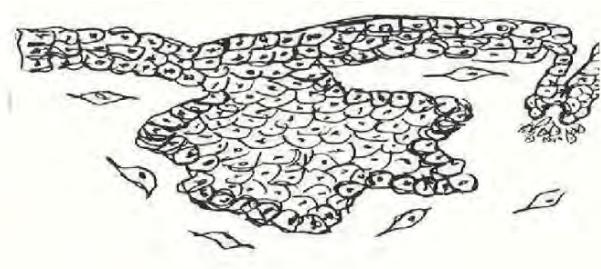
5^{ème} et 6^{ème} semaine : crête mammaire



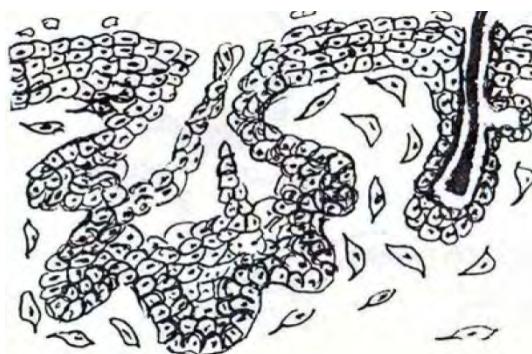
7^{ème} semaine : développement en profondeur
du bourgeon mammaire



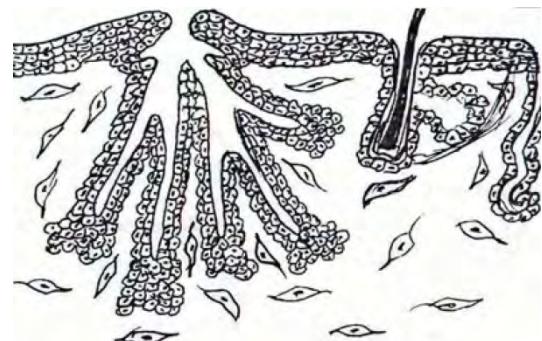
10^{ème} et 11^{ème} semaine : ramification du
bourgeon mammaire



12^{ème} semaine : apparition des
bourgeons secondaires



20^{ème} - 24^{ème} semaines : canalisation des
bourgeons secondaires



8-9^{ème} mois : division des canalisations
lactifères

Figure 2 : L'embryogenèse de la glande mammaire

III. ANATOMIE DU SEIN

La glande mammaire est une glande exocrine, paire et lobulée, de morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale.

5. Situation [69]

La glande mammaire se développe dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antéro-latérale du thorax, depuis le bord inférieur de la 2^{ème} côte jusqu'au 6^{ème} cartilage costal et transversalement depuis le bord latéral du sternum jusqu'à la ligne axillaire antérieure.

6. Configuration externe [69]

La surface externe du sein présente trois zones.

2.1. La zone périphérique

La peau est dans son ensemble lisse et souple ; elle est fine, mobile et glisse facilement sur la glande. Elle est glabre chez la femme et l'enfant et revêtue d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme.

2.2. La zone moyenne

L'aréole est une région circulaire, de coloration brunâtre, plus foncée chez les bruns que chez les sujets blonds. Doublée à sa face profonde par le muscle de l'aréole, elle renferme des glandes sudoripares et des glandes sébacées qui font saillie à sa face extérieure constituant les tubercules de Morgagni. Ces derniers se développent au cours de la grossesse pour former les tubercules de Montgomery.

2.3. La zone centrale

Le mamelon est placé au centre de l'aréole et forme une surélévation cylindrique. De même coloration brunâtre que l'aréole, il présente à son

extrémité une série de petits orifices correspondant à la terminaison des canaux galactophores.

Sa face profonde est doublée par des fibres musculaires lisses constituant le muscle mamillaire.

7. Configuration interne [69]

La glande mammaire chez la femme se développe dès le début de la puberté et constitue une masse de tissu glandulaire de coloration blanc bleuâtre, de forme grossièrement circulaire située à la face antérieure de la partie externe du muscle grand pectoral.

Elle présente : (figure 3)

- une face postérieure sensiblement plane ;
- une face antérieure convexe, irrégulière, présentant une série de crêtes plus ou moins marquées : les crêtes fibro-glandulaires de Duret qui donnent attache à des lamelles conjonctives du tissu cellulaire sous-cutané constituant les ligaments de Cooper ;
- une circonférence, très irrégulière, émettant des prolongements dont un est constant : le prolongement axillaire.

C'est une masse fibro-adipeuse parsemée de lobules qui donne à la palpation la sensation grenue.

Le sein adulte comporte 10 à 20 lobes ou segments mal définis et non identifiables à la macroscopie. Chaque lobe est drainé par un galactophage principal s'ouvrant au mamelon par un pore individuel. Après une dilatation à contours sinueux appelée sinus lactifère, il se ramifie en branches plus étroites pour aboutir au niveau distal à des unités terminales ductolobulaires (UTDL).

L'UTDL inclut les canalicules extralobulaires, intralobulaires et terminaux ou acini (figure 4).

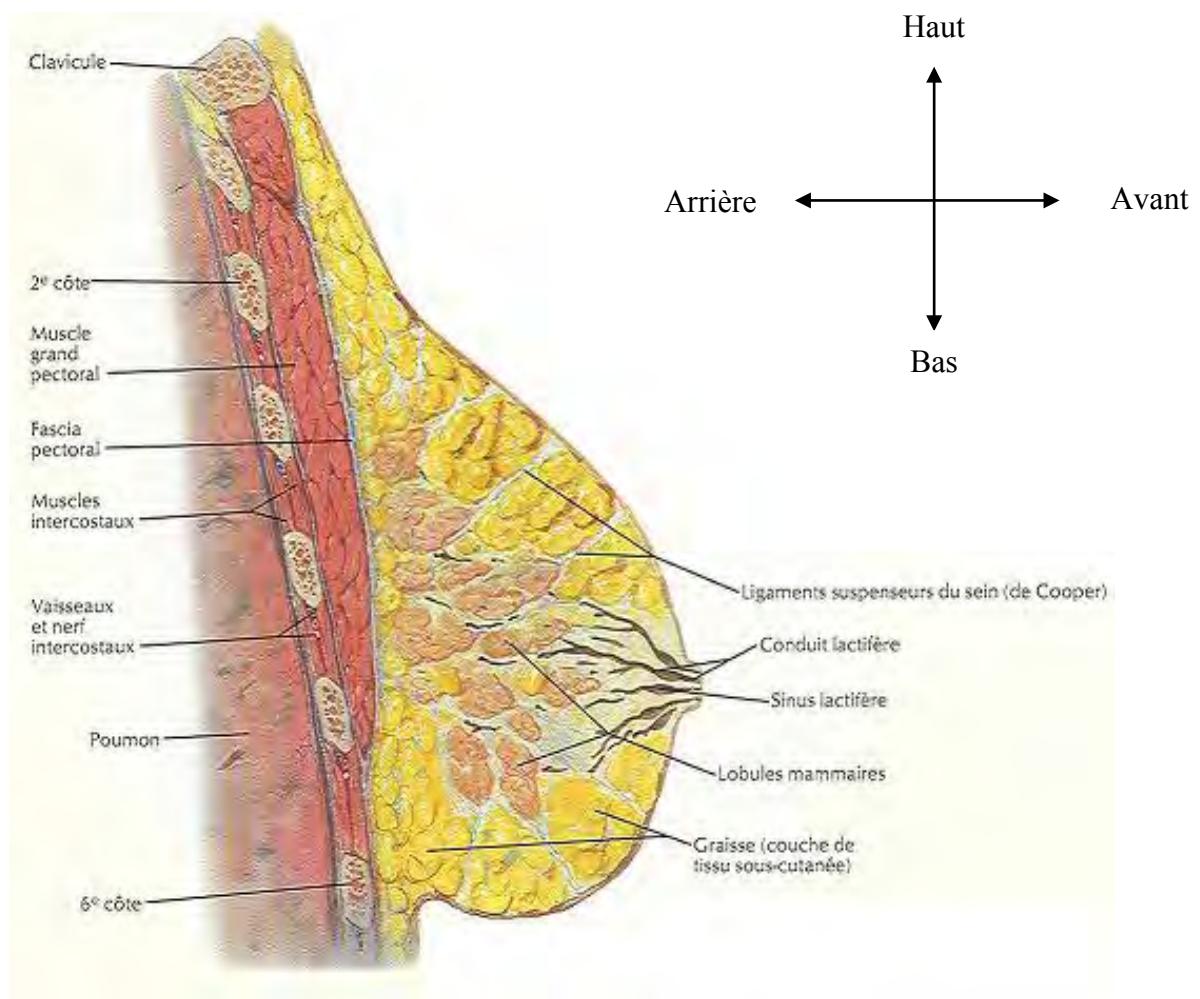


Figure 3 : Coupe sagittale du sein [103]

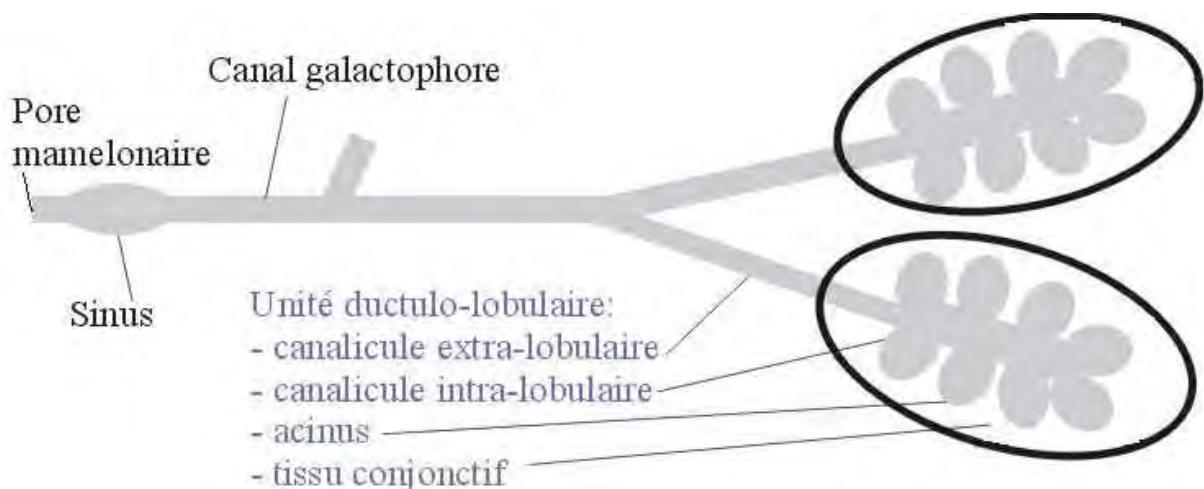


Figure 4 : Représentation schématique d'un galactophore [21]

8. Vascularisation et innervation

4.1. Les artères [39,151]

La partie interne du sein est vascularisée par des branches profondes de l'artère thoracique interne (figure 5).

Les parties externes et inférieures reçoivent des branches de l'artère thoracique externe, de l'artère thoraco-acromiale et de l'artère thoracique suprême.

4.2. Les veines [39, 151]

➤ **Le réseau veineux superficiel**

- Les veines sous cutanées : au dessus du fascia pré-mammaire.
- Le cercle péri-mammellaire (cercle veineux de Haller) : il se draine vers les veines jugulaires externes, céphaliques et sous cutanées de l'abdomen.

➤ **Le réseau veineux profond (figure 6)**

- 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.

4.3. Le drainage lymphatique [151, 160]

Le drainage lymphatique du sein commence par un réseau péri-aréolaire à partir duquel les voies prennent trois directions : médalement, latéralement, et une troisième voie dite transpectorale, vers les quatre groupes ganglionnaires essentiels (figure 7).

➤ **Les ganglions axillaires**

Ils forment le groupe principal, nous les répertorions conformément à la classification de Berg, relative à la chirurgie du sein :

- niveau I (Berg I) : ils comportent les ganglions situés en dessous du niveau du muscle petit pectoral (ganglions paramammaires et ganglions subscapulaires) ;
- niveau II (Berg II) : ils comportent les ganglions situés en arrière du muscle petit pectoral (ganglions centraux) ;
- niveau III (Berg III) : ils comportent les ganglions situés au dessus du muscle petit pectoral (ganglions interpectoraux, ganglions latéraux et ganglions apicaux).

Les ganglions intramammaires sont codés comme des ganglions axillaires.

- **Les ganglions sous-claviculaires**
➤ **Les ganglions mammaires internes**

Situés dans les espaces intercostaux le long du bord du sternum, dans le fascia endothoracique.

- **Les ganglions sus-claviculaires**

4.4. Les nerfs [69]

L'innervation du sein est réalisée par les rameaux cutanés antérieurs et latéraux issus des 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème}, et 6^{ème} nerfs intercostaux. L'aréole est innervée par la quatrième branche intercostale.

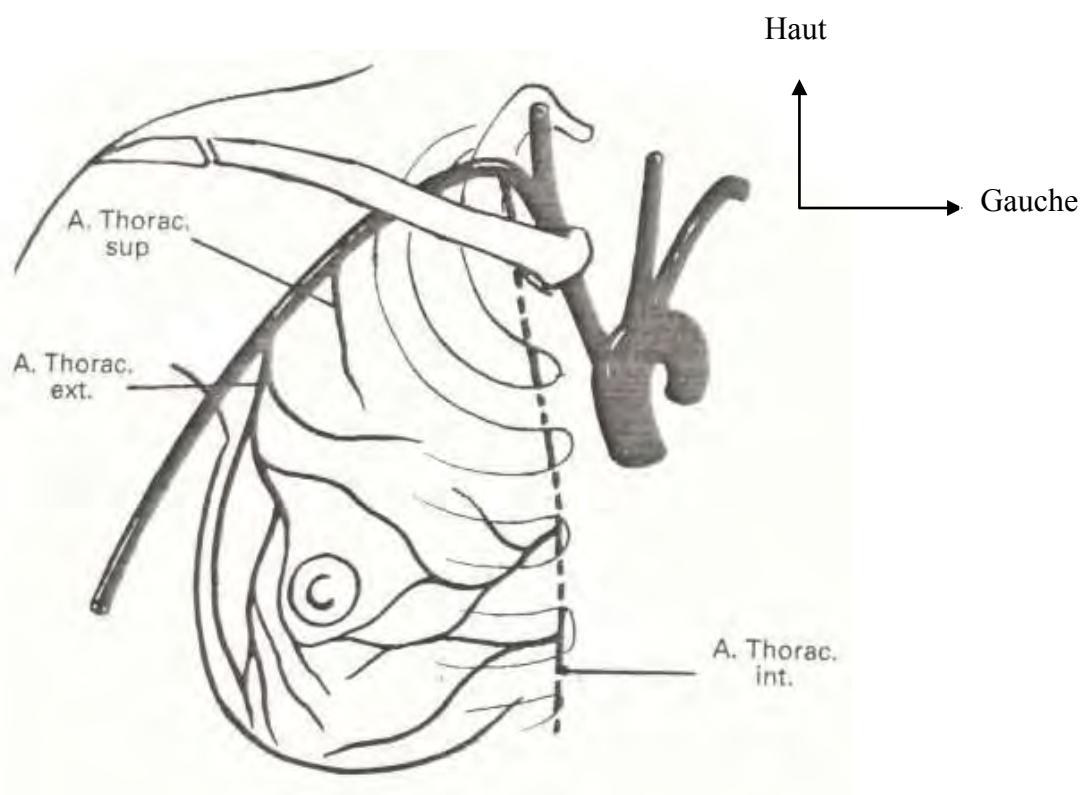
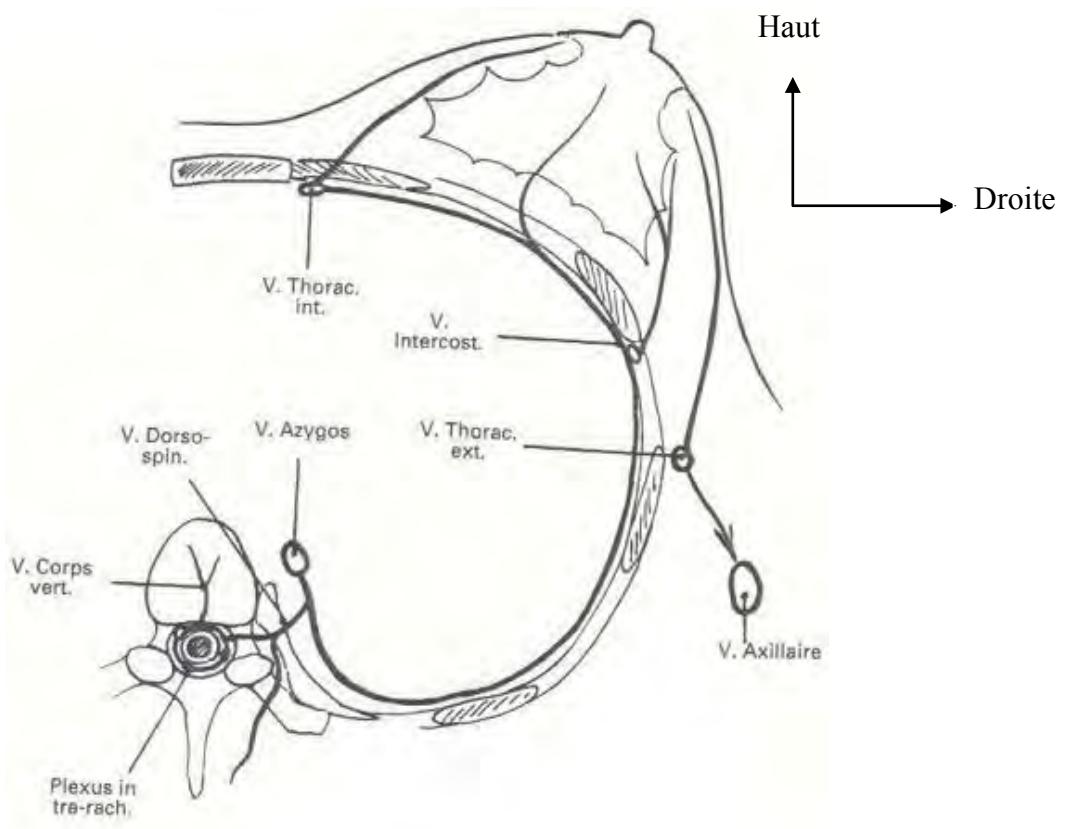
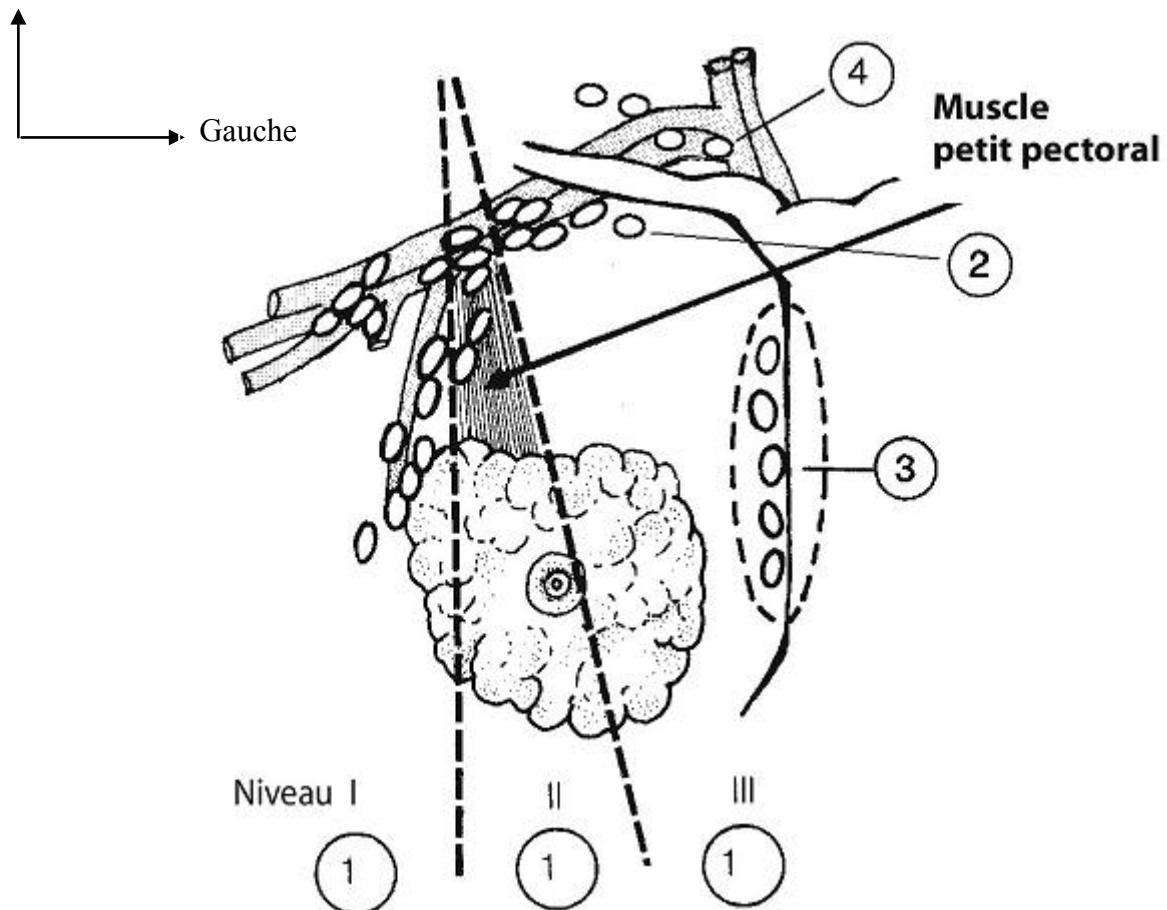


Figure 5 : Vascularisation artérielle du sein [39]



Haut

Figure 6 : Drainage veineux du sein [39]



Niveau I : ganglions paramammaires et ganglions subscapulaires ; **Niveau II :** ganglions centraux ; **Niveau III :** ganglions interpectoraux, ganglions latéraux et ganglions apicaux ; **1 :** ganglions axillaires ; **2 :** ganglions sous-claviculaires ; **3 :** ganglions mammaires internes ; **4 :** ganglions sus-claviculaires.

Figure 7 : Drainage lymphatique du sein [160]

IV- MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DU SEIN AU COURS DE LA GROSSESSE

3. Développement mammaire avant la grossesse [50, 84]

Le développement de la glande mammaire commence au cours de l'embryogenèse et reprend à la puberté, principalement sous l'effet des hormones ovarielles. Ce développement se caractérise notamment par une prolifération des canaux galactophoriques. Ces derniers se divisent par dichotomie et envahissent progressivement le tissu stromal qui devient également de plus en plus abondant. Les premiers bourgeons des futurs acini apparaissent ensuite à l'extrémité des canaux. Ils restent bloqués à un stade précoce de différenciation jusqu'à la première grossesse.

La glande mammaire est donc constituée d'une composante épithéliale et d'une composante stromale, étroitement liées. Les galactophores sont composés d'un épithélium reposant à son pôle basal sur une matrice extracellulaire (MEC) qui sépare cet épithélium de la composante stromale complexe (fibrillaire et cellulaire) au sein de laquelle se développe la vascularisation indispensable à la croissance et à la fonction mammaire. Des interactions cellulaires entre stroma et épithélium sont impliquées dans le développement et la différenciation de la glande foetale puis dans la croissance pubertaire, et la maintenance d'un état tissulaire différencié.

Après la puberté, la glande mammaire suit des cycles de prolifération et d'involution qui sont régulés par les modifications hormonales des cycles menstruels.

4. Modifications mammaires liées à la grossesse [50, 84, 125]

Au cours de la grossesse, la glande mammaire se modifie considérablement. L'inflation œstrogénique, progestative, prolactinique et des facteurs de

croissance (EGF, TGF α , MDGF 1, IGF 1) caractéristique de cette période agit en favorisant la croissance et la différenciation mammaire.

Les modifications histologiques du sein commencent par un bourgeonnement des canaux terminaux, sous influence œstrogénique, dès la 3^e - 4^e semaine de grossesse avec formation de nouvelles unités terminales ductulo-lobulaires. Les acini (ou alvéoles) et les lobules augmentent de nombre : c'est une adénose physiologique (figure 9).

Pendant le second trimestre, la prolifération des lobules se poursuit, sous influence progestative, le tissu conjonctif périlobulaire est colonisé par les lymphocytes, les cellules épithéliales se différencient.

Au dernier trimestre, sous l'influence de la prolactine, les cellules de la couche interne sécrétoire produisent des sécrétions que l'on observe au pôle apical, et qui remplissent ensuite la lumière des alvéoles. Les couches cellulaires restent au nombre de deux, sans hyperplasie épithéliale associée. On observe une hypertrophie des cellules myoépithéliales, du tissu conjonctif et du tissu graisseux.

Après l'accouchement, la chute des hormones placentaires associée à un pic de prolactine stimule les cellules sécrétrices. Ces cellules lactogènes élaborent les différents composants du lait.

Après le sevrage, l'apoptose ou mort cellulaire programmée permet l'élimination du tissu lactant ; cette apoptose a un rôle capital dans l'homéostasie et la physiologie du sein ; et finalement le sein retrouve son état latent antérieur tout en conservant un réseau canalaire plus développé, prolongé par les unités terminales ductulolobulaires (UTDL).

Le sein ne termine donc son cycle physiologique, et ne retrouve son état ultime de différenciation qu'après la grossesse et l'allaitement. L'analyse histologique

de cette différenciation cellulaire, que connaît le sein tout au long de la vie, a conduit Russo et al. [125] à décrire quatre états de différenciation lobulaire.

Les cellules les moins différencierées (dénommées lobulaires 1) étant majoritaires chez les nullipares et les femmes après 50 ans qu'elles soient nullipares ou non, les plus différencierées (dénommées lobulaires 4) étant observées au moment de la lactation, une forme intermédiaire (lobulaire 3) prédomine après involution des lobulaires 4 à l'arrêt de l'allaitement et jusqu'aux quarantaines d'âge (figure 8).

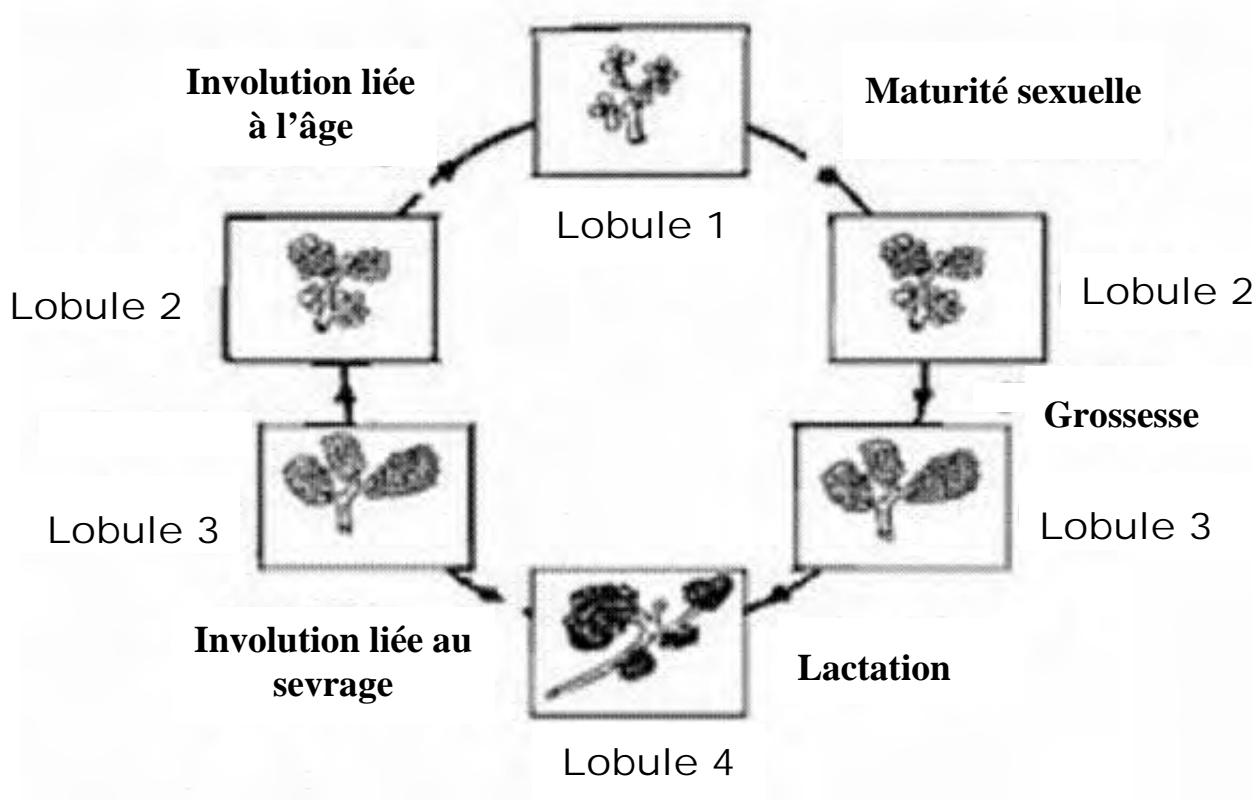
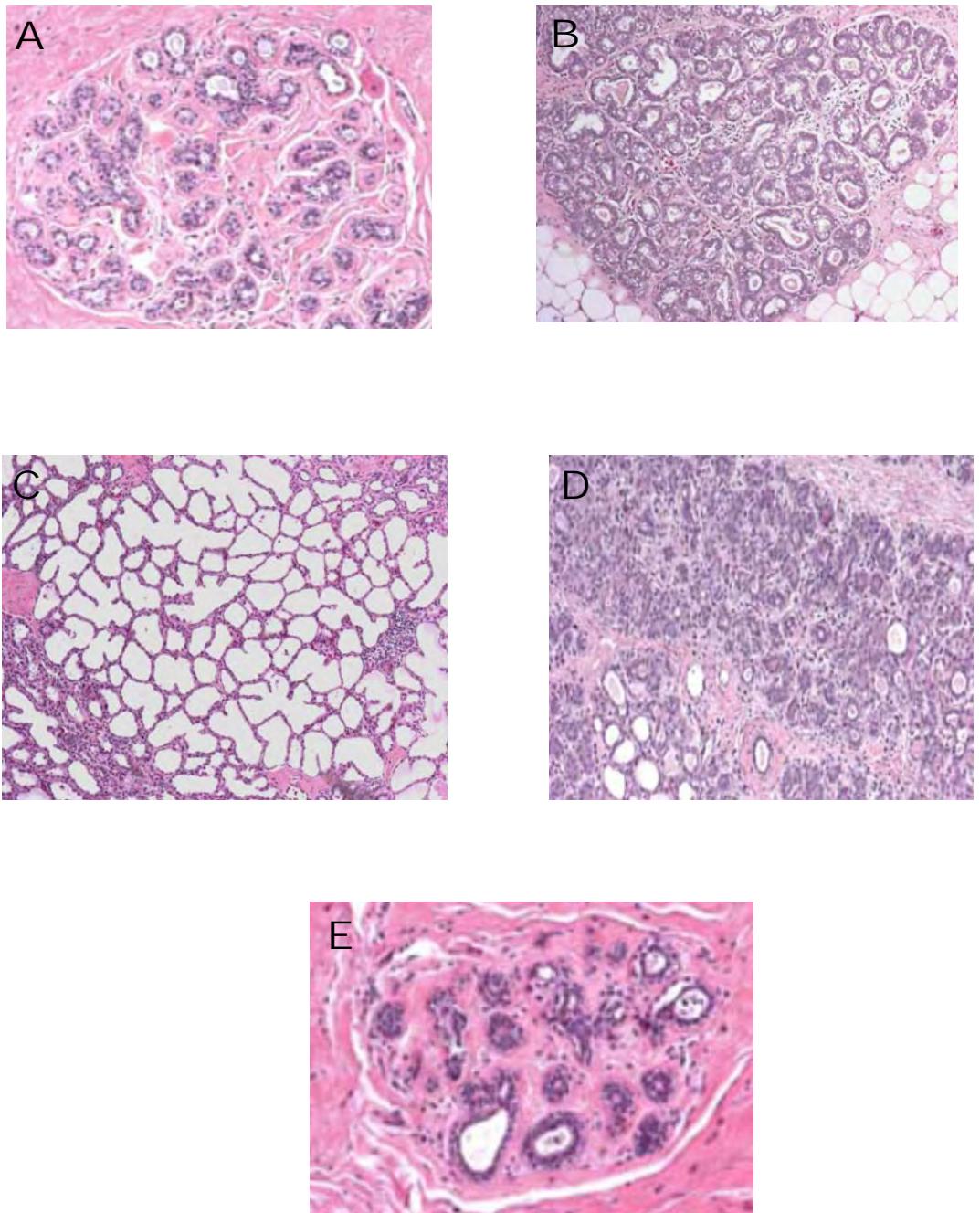


Figure 8 : Les quatre états de différenciation lobulaire



A : lobule mammaire peu développé, chez la nullipare (grossissement X 100, HE) ; **B :** lobule mammaire constitué de tubes galactophores hyperplasiés, chez la femme enceinte (grossissement X 100, HE) ; **C :** lobule mammaire formé de tubes galactophores ectasiés, chez la femme allaitante (grossissement X 100, HE) ; **D :** lobule mammaire formé de petits tubes galactophores involutifs (grossissement X 100, HE) ; **E :** lobule mammaire atrophique, régressif (grossissement X 100, HE).

Figure 9 : Modifications histologiques du sein (A–B) [81]

V. PHYSIOPATHOLOGIE

Le risque de développer un cancer du sein associé à une grossesse est âge dépendant.

En effet, il existerait un effet protecteur d'une première grossesse à terme à un âge jeune vis-à-vis du cancer du sein et un effet défavorable d'une grossesse à un âge plus tardif, favorisant la promotion de cellules déjà transformées par la sécrétion menstruelle d'œstrogènes, donnant lieu à des tumeurs généralement plus agressives. Plusieurs facteurs et théories pourraient expliquer la survenue et l'agressivité de ces tumeurs [89, 111].

2. Facteurs hormonaux

2.1. Action sur l'épithélium

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.

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) [84].

Plusieurs études ont également impliqué la prolactine dans la promotion, la croissance, et la progression tumorale [23, 147]. Des récepteurs à la prolactine sont exprimés à des degrés divers dans l'épithélium mammaire cancéreux [24]. L'interaction de ces récepteurs avec la prolactine contribue à la stimulation de la croissance des tumeurs mammaires cancéreuses.

2.2. Action sur la matrice extra-cellulaire et la membrane basale [84, 116]

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 différencierées et indifférencierées, les cellules endothéliales et les fibroblastes du stroma se multiplient. La grossesse entraîne également des modifications de la matrice extracellulaire et une altération de la membrane basale des unités terminales ductulo-lobulaires.

Si une grossesse survient chez une femme dont les cellules épithéliales indifférencierées sont déjà initiées ou transformées, ces cellules vont se multiplier de manière incontrôlée puisant leurs facteurs de croissance, nutriment et oxygène de la circulation sanguine, grâce à la formation d'une néovascularisation par activation de protéines d'origine stromale. L'invasion et la formation de métastases nécessitent la migration des cellules cancéreuses épithéliales à travers la membrane basale séparant les tissus épithéliaux du stroma. Au cours de l'involution, la protéolyse associée à la dégradation de la matrice extracellulaire et les altérations de la membrane basale conduisent à l'invasion de ces cellules et à leur dissémination métastatique (figure 10).

2. Théorie vasculaire

Durant la grossesse s'observe une hyper-vascularisation artério-veineuse et lymphatique. Cette hyper-vascularisation contribue à l'augmentation des formes métastatiques ganglionnaires et générales souvent rencontrées au cours des cancers du sein associés à un état gravidique [71].

3. Théorie immunologique

Au cours de la grossesse il y a une chute des lymphocytes T, une baisse de l'activité des lymphocytes contre les mitogènes, et une dépression physiologique de l'immunité humorale. Ceci conduit à un état de tolérance immunologique, et peut de ce fait expliquer l'absence de réaction immunitaire vis-à-vis de la prolifération carcinomateuse et la fréquence des formes métastatiques des cancers du sein associés à une grossesse [10].

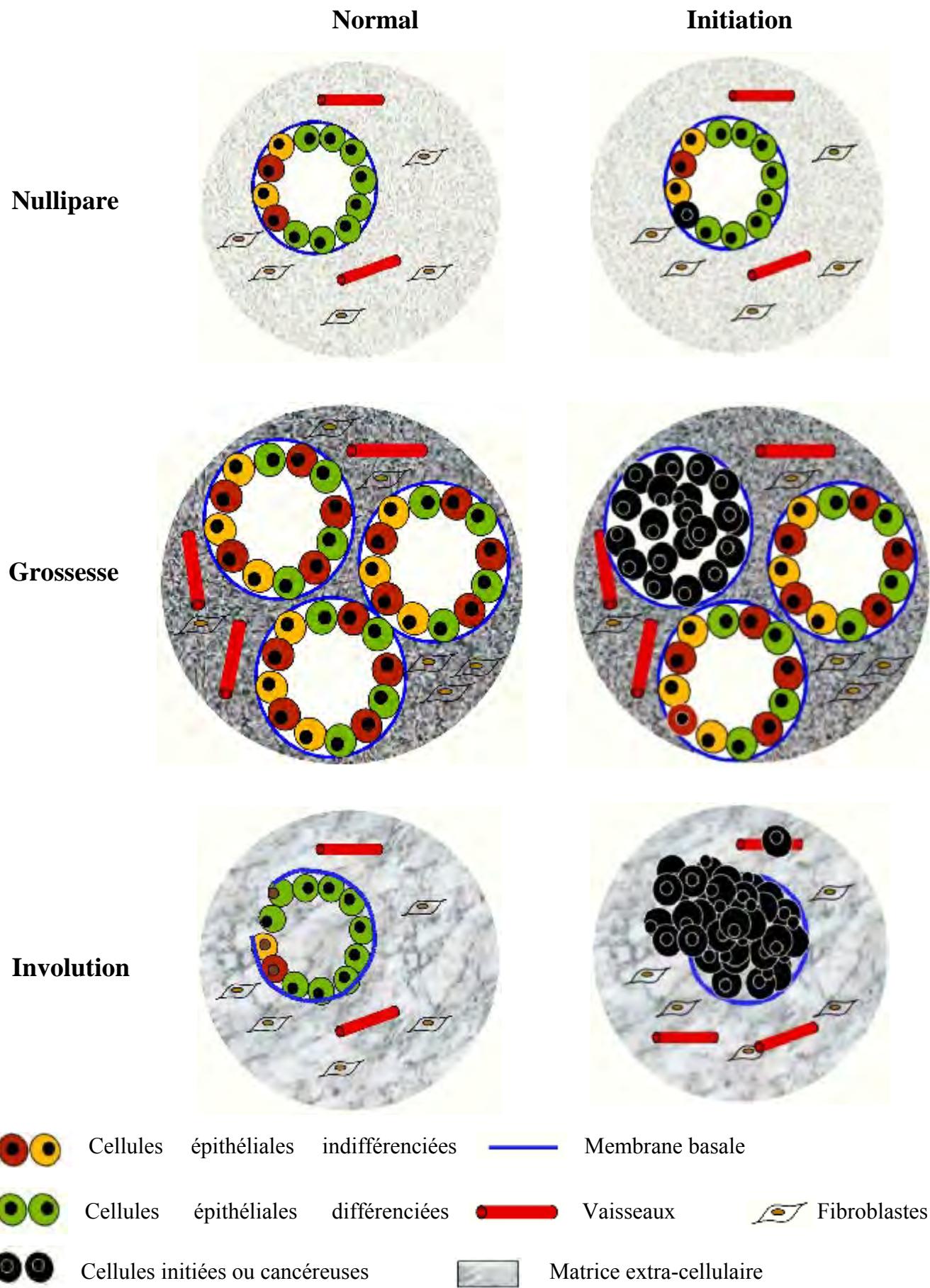


Figure 10 : Oncogenèse possible liée à la survenue d'une grossesse [116]

VI. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1. Types histologiques des cancers du sein [143, 146]

1.1.Carcinomes non infiltrants (carcinomes in situ)

1.1.1. Carcinome canalaire in situ

Le carcinome canalaire in situ (CCIS) se définit comme une prolifération de cellules épithéliales cytologiquement malignes, confinées à l'intérieur de l'arbre galactophorique. Il se distingue du carcinome infiltrant par l'absence d'effraction de la membrane basale et d'envahissement du tissu conjonctif.

La classification de l'OMS du CCIS est fondée sur l'architecture des lésions. Généralement on distingue 5 types architecturaux : massif, en comédons (figure 11), papillaire, cribiforme, et à micro-papilles.

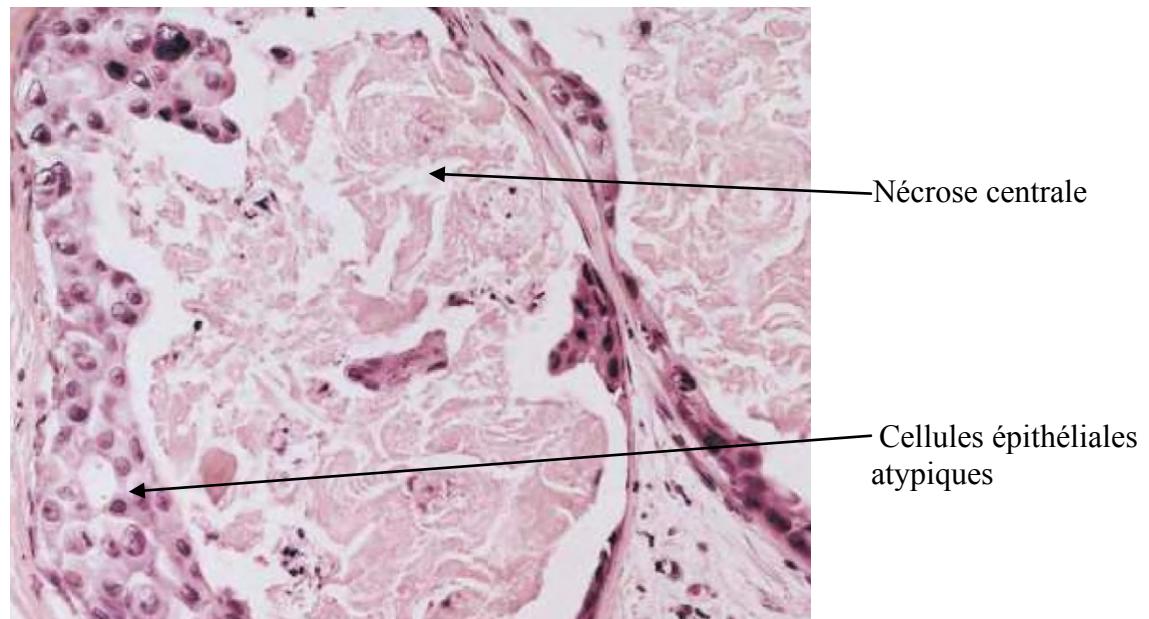


Figure 11 : CCIS type comédocarcinome avec nécrose centrale (HE X 400)

[52]

1.1.2. Carcinome lobulaire in situ (figure 12)

La néoplasie lobulaire in situ (NLIS) est beaucoup moins fréquente que le CCIS. C'est un carcinome intéressant les canalicules intralobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives, sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Les cellules sont en général régulières et de taille petite ou modérée avec un cytoplasme faiblement coloré et un noyau rond ne présentant que peu ou pas de mitoses.

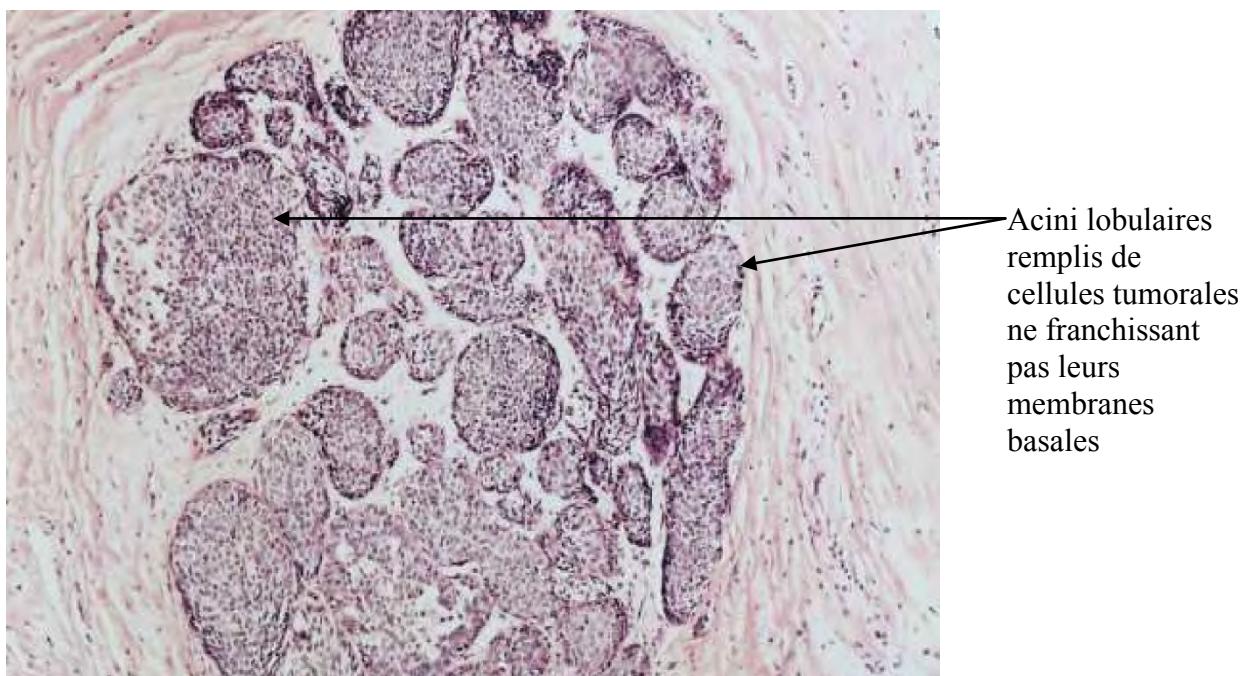


Figure 12 : Carcinome lobulaire in situ (HE x 100) [52]

1.2. Carcinomes infiltrants

Les cancers infiltrants sont composés par des cellules qui rappellent celles des canaux galactophores ou des lobules et sont alors définis respectivement comme canalaires et lobulaires.

L'invasion est le principal signe de malignité d'une tumeur ; celle-ci déborde son siège d'origine (la forme *in situ*) pour s'étendre dans les tissus voisins et éventuellement à distance (métastase).

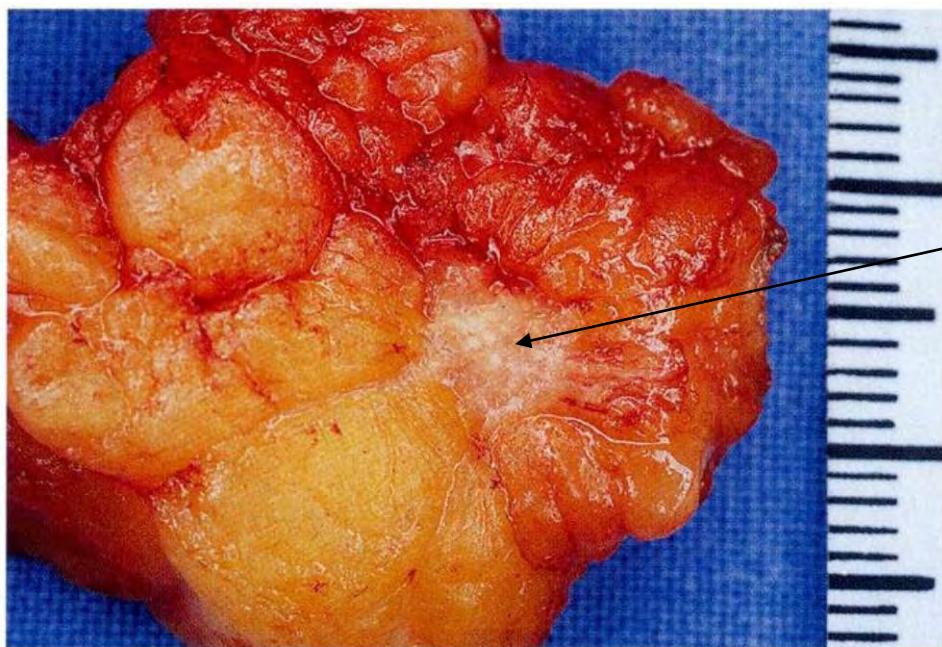
Ce caractère infiltrant traduit la perte des propriétés habituelles d'une cellule.

1.2.1. Carcinome canalaire infiltrant sans autre indication (SAI)

C'est la forme la plus fréquente des carcinomes infiltrants n'entrant dans aucune autre catégorie. Le qualificatif (SAI) constitue l'élément distinctif avec des types spécifiques de carcinomes canalaires (tubuleux, mucineux, métaplasique ...), eux-mêmes définis par des signes histologiques qui leurs sont spécifiques sur plus de 90% de leur surface.

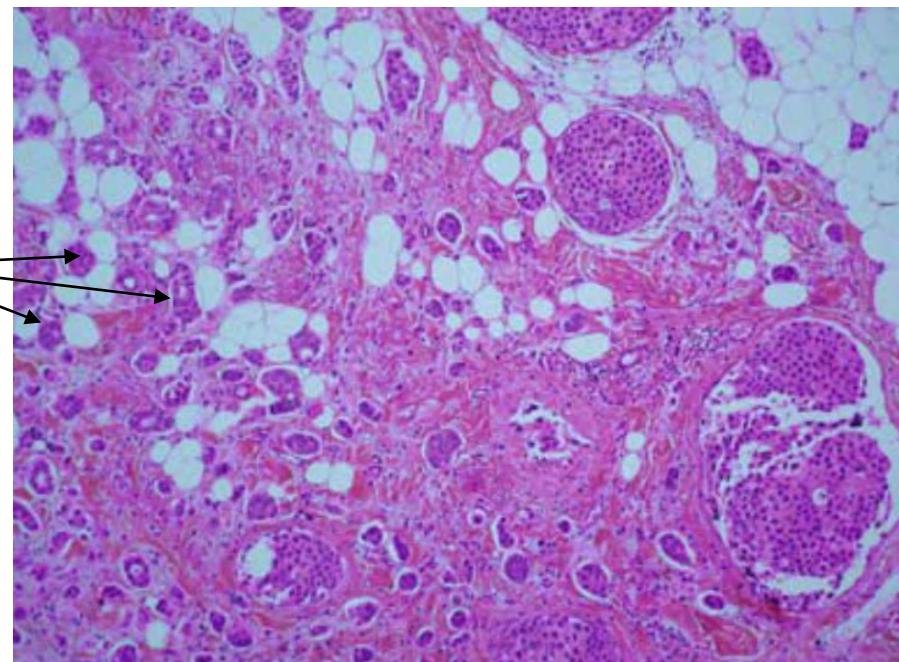
Macroscopiquement, il s'agit le plus souvent d'une tumeur à contours étoilés, beige et dure à la coupe, plus rarement à contours nets, et de consistance molle (figure 13).

Microscopiquement, le diagnostic de CCI (SAI) présente des aspects histologiques variés. Ils sont nombreux et conditionnent parfois le pronostic. Il s'agit d'un groupe de tumeurs morphologiquement hétérogènes, l'étude microscopique précise : la taille, les éléments d'un grade histopronostique, la composante intracanalalaire, les emboles vasculaires en général lymphatiques, et les limites de l'exérèse (figure 14).



Tumeur étoilée
mal limitée
infiltrant la
graisse mammaire

Figure 13 : Carcinome canalaire infiltrant. Macroscopie : tumeur étoilée blanche [146]



Prolifération de
petits canaux
galactophores
irréguliers infiltrant
la graisse mammaire
et associés à un
stroma fibreux

Figure 14 : Carcinome canalaire infiltrant (HES x 100) [102]

1.2.2. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Le CLI se compose de petites cellules régulières identiques à celles observées dans la forme lobulaire in situ.

Macroscopiquement, il s'agit d'une lésion irrégulière mal définie.

Microscopiquement, le CLI se compose de petites cellules, à noyau rond à chromatine fine, à cytoplasme abondant contenant fréquemment des inclusions de mucus en «cible». Ces cellules non cohésives sont isolées ou en file indienne, respectant les structures préexistantes, entourant les galactophores ou infiltrant les mailles du tissu adipeux sans stroma-réaction fibreuse (figure 15).

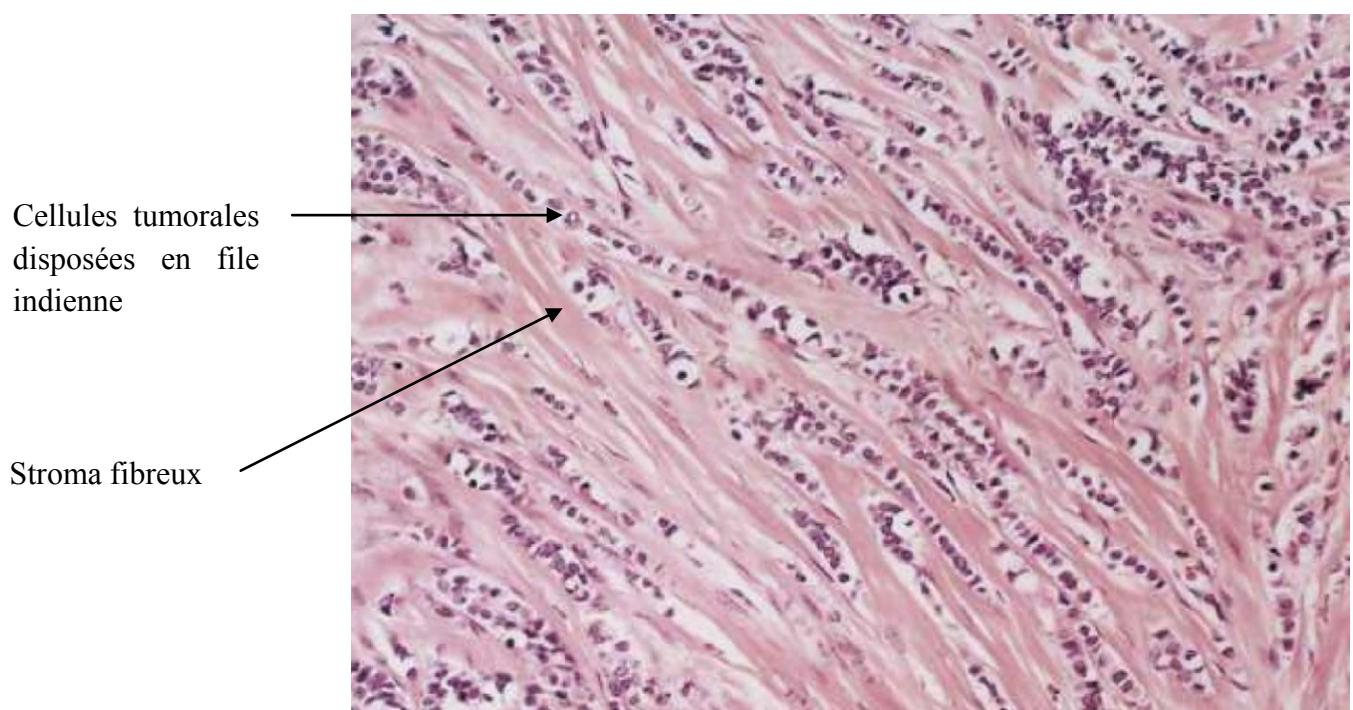


Figure 15 : Carcinome lobulaire infiltrant, les cellules tumorales disposées en file indienne (HES x 200) [52]

1.2.3. Carcinomes dits de « bon pronostic »

Ils regroupent carcinomes tubuleux, mucineux, adénoïde kystique et cribriforme. Il est recommandé de réserver ces diagnostics aux tumeurs dont plus de 90% de la surface est représentée par des aspects histologiques spécifiques de chaque type.

1.2.3.1. Carcinome tubuleux

C'est un carcinome infiltrant très bien différencié constitué de tubes à une seule couche de cellules régulière entourée d'un stroma fibreux abondant.

Macroscopiquement, il se présente comme une petite lésion étoilée, dure, et blanchâtre.

Microscopiquement, il s'agit d'une prolifération de petits tubes ronds ou angulés, à cellules très régulières, sans mitoses, au sein d'un stroma fibroblastique ou scléroélastosique avec calcifications.

1.2.3.2. Carcinome mucineux

Cette tumeur est également nommée carcinome colloïde, elle comporte de larges flaques de mucus extracellulaires au sein desquelles flottent des îlots de cellules malignes.

Macroscopiquement, le carcinome mucineux se présente comme une tumeur ronde, bien limitée, luisante, molle et filante à la coupe.

Microscopiquement, la composante infiltrante est constituée de nappes en mucus découpées en logettes par de fins tractus collagènes et ponctuées de cellules épithéliales agencées en tubes ou îlots pleins avec atypies variables.

1.2.3.3. Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome

C'est un carcinome dont l'aspect histologique est comparable aux tumeurs de même type des glandes salivaires.

Macroscopiquement, c'est une tumeur à contours généralement assez nets, dure à la coupe.

Microscopiquement, elle se distingue généralement par l'association d'un contingent de petites cellules basaloïdes et un contingent de cellules épithéliales, l'agencement architectural se fait sur un mode cribriforme, tubulaire, trabéculaire ou massif.

1.2.3.4. Carcinome cribriforme infiltrant

Il est constitué en majorité de travées infiltrantes d'architecture cribriforme avec atypies légères à modérées.

1.2.4. Carcinomes rares

1.2.4.1. Carcinome médullaire

Carcinome à contours nets, composé de cellules peu différencierées, avec infiltrat lymphoïde modéré à marqué et un stroma peu abondant.

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur bien circonscrite, molle à la coupe avec parfois des zones de nécrose.

Microscopiquement, 5 critères sont obligatoires pour ce diagnostic :

- une architecture syncitiale dans plus de 75% de la tumeur ;
- des contours microscopiques nets, non infiltrants ;
- un infiltrat mononucléé diffus, de modéré à marqué ;
- des atypies nucléaires modérées ou marquées ;
- l'absence de différenciation glandulaire.

1.2.4.2. Carcinome micropapillaire invasif

Il se définit par des amas, ou morules à polarité inversée de cellules carcinomateuses cubiques ou cylindriques, entourées d'un espace clair de rétraction les séparant du stroma avoisinant, il est surtout caractérisé par la présence d'emboles carcinomateux intravasculaires et l'envahissement ganglionnaire.

1.3. La maladie de Paget du mamelon

Elle est présente dans 2% des cancers du sein. Elle est détectée par une lésion évidente (rougeur, ou érosion eczématiforme du mamelon s'étendant parfois à l'aréole) ou par l'examen systématique de mamelon dans les pièces de mastectomie. Elle peut être accompagnée de tumeur ou de foyers de microcalcifications sous-jacents.

Microscopiquement, les cellules de Paget à cytoplasme clair, à nucléole proéminent sont soit isolées entre les cellules malpighiennes, soit en amas et parfois même en glandes remplaçant les cellules de l'épiderme.

1.4. Les sarcomes mammaires

Plusieurs variétés histologiques peuvent être rencontrées, dominées par les fibrosarcomes et les fibrohistiocytomes malins.

1.5. Les lymphomes malins non hodgkiniens

Peuvent être primitifs ou secondaires, le plus souvent de phénotype B.

2. Histoire naturelle du cancer du sein [21]

L'adénocarcinome mammaire est une maladie diffuse de l'épithélium glandulaire avec passage de l'hyperplasie atypique au carcinome in situ puis à la tumeur invasive avec rupture de la membrane basale.

Le cancer débute le plus souvent dans les canaux galactophoriques (cancers canalaires), parfois dans les lobules galactophoriques terminaux (cancers lobulaires).

L'extension se fait avant tout vers les ganglions axillaires de l'aisselle (de bas en haut, puis vers le creux sus-claviculaire).

L'envahissement des ganglions mammaires internes est lié soit à l'atteinte des ganglions axillaires (par inversion du flux lymphatique), soit au siège de la tumeur (centrale, quadrants internes).

Les métastases sont précoces, souvent à un stade infraclinique de la maladie.

Les sites métastasiques les plus fréquents : les os, le foie, les poumons et la plèvre, et plus rarement le cerveau.

VII. DIAGNOSTIC

2. Diagnostic positif [43, 83, 97]

Le diagnostic clinique de cancer du sein est difficile lors de la grossesse ou lors de l'allaitement, du fait d'une part des modifications anatomiques du sein (augmentation de taille, hypervascularisation, engorgement) qui le rendent malaisé et d'autre part le diagnostic de cancer est rarement envisagé tant par le praticien que par la patiente.

Ce diagnostic est difficile d'autant plus que la grossesse est avancée, d'où l'importance majeure de faire un examen clinique mammaire chez une femme enceinte au tout début de sa grossesse. De cette difficulté découle un retard diagnostique avec un délai de 9 à 15 mois entre le début des symptômes et le diagnostic. Ce cancer doit être particulièrement recherché chez les patientes devant bénéficier d'une technique d'AMP (assistance médicale à la procréation), à partir de 38 voire 35 ans selon les équipes.

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.

2.1. Circonstances de découverte

Elles sont multiples et variables.

- ✓ Découverte fortuite d'un nodule dans le sein par la femme elle-même ou par le praticien.
- ✓ Au décours des symptômes évocateurs à savoir :
 - écoulement mammelonaire séreux ou sanguin ;
 - anomalie du mamelon ;
 - déformation du sein par une masse tumorale ;
 - signes inflammatoires : douleur, rougeur.

- ✓ A la suite de complications métastatiques (osseuse, hépatique, pulmonaire).
- ✓ Découverte au cours d'un examen de dépistage systématique.

2.2. Examen clinique

2.2.1. Interrogatoire

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

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

2.2.2. Examen physique

➤ **Inspection**

La femme est dévêtue jusqu'à la ceinture, assise face à l'examineur sous un bon éclairage, les bras le long du corps. 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.

Les manœuvres d'inspection sont de véritables systèmes d'amplification, dont il faudra s'aider systématiquement pour révéler des anomalies discrètes des contours du sein :

- l'élévation des bras au-dessus de la tête ;
- l'élévation ou la pression du sein par la main de l'examineur ;
- la position « mains sur les hanches ».

L'inspection précisera trois ordres de signes :

- le volume mammaire et l'asymétrie physiologique qui est fréquente mais rarement importante ;
- le méplat cutané, la rétraction du relief mammaire ou au contraire une voussure ;
- les ulcérations, les lésions eczématiformes ou les signes inflammatoires.

➤ **Palpation**

Il faut toujours palper les seins et les aires ganglionnaires.

✓ **Les seins**

La palpation doit être douce, précise, méthodique et comparative. Elle doit être guidée par les données recueillies lors de l'interrogatoire ou de l'inspection. On peut se talquer les mains ou utiliser une interface liquide (gel d'échographie, huile de vaseline, etc.) pour diminuer les frottements et augmenter la sensibilité tactile.

En outre cet artifice évitera de provoquer une rougeur cutanée.

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

La totalité du sein est explorée avec méthode. On débute par la région centrale. On apprécie la mobilité du mamelon, son épaisseur, en se méfiant du rebord glandulaire au niveau de l'aréole, qui donne parfois une fausse impression de tumeur.

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.

L'exploration de ces différentes régions est fondamentale, car elles ne sont pas toujours visibles sur une mammographie standard. Chez les femmes maigres, le gril costal peut gêner la palpation des seins et rend l'interprétation des nodules profonds difficile.

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

– **La tumeur**

Le diagnostic de tumeur n'est pas toujours aisé, en particulier si le sein est nodulaire. Une tumeur 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.

– **L'écoulement mammelonnaire**

La recherche d'un écoulement galactophorique se fait par pression du sein, puis expression du mamelon. La recherche topographique du galactophage impliqué se fait par pression douce à l'aide d'un doigt, de la périphérie vers le mamelon par un examen radiaire de la totalité du sein. On note le caractère uni ou bilatéral, uni, pauci ou multiporeux de l'écoulement.

– **L'œdème cutané**

Le pincement de la peau peut faire apparaître ou majorer une peau d'orange témoignant d'un œdème sous-cutané.

Mancœuvre d'examen du sein : manœuvre de Tillaux

Elle se fait par l'adduction contrariée. Elle attire en profondeur la glande mammaire et majore ainsi les connexions entre la peau et la tumeur. Elle se fera les bras pendus le long du corps, la malade étant assise. Parfois,

il est demandé à la patiente de se relever en s'appuyant sur les avant-bras pour mieux observer ce phénomène.

✓ Les aires ganglionnaires

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, quels que soient les résultats de l'exploration du sein.

Autant le diagnostic clinique de métastase ganglionnaire est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires dures, autant ce diagnostic est incertain pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30% de faux négatif.

- **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. La palpation peut être difficile si les ganglions sont haut situés ou si le creux est adipeux. Il faut apprécier le nombre, la consistance, la taille, la mobilité et la situation des adénopathies perçues. Les ganglions peuvent être fixés à la peau sus jacente ou aux structures axillaires profondes. Les ganglions palpables ne sont pas forcément néoplasiques, mais il faut les mentionner dans le dossier. L'étude du creux axillaire doit être comparative par rapport au creux controlatéral. En cas d'adénopathies bilatérales, il faut explorer les autres aires ganglionnaires.
- **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 physique général, surtout pulmonaire et hépatique.

1.3. Examens complémentaires

1.3.1 Imagerie

➤ **Mammographie**

Le risque fœtal à l'exposition aux rayons X a été l'objet de nombreuses études et soulève toujours une grande inquiétude chez le public conduisant trop de médecins à refuser une prescription, pourtant pratiquée avec un cache abdominal de plomb, la mammographie est parfaitement réalisable délivrant des doses (10 à 50 mrad) bien inférieures aux doses toxiques (150 mrad avant 12 semaines d'aménorrhée, et 1500 mrad au-delà de ce terme) [85].

Elle est parfois d'interprétation difficile (40 % de faux négatifs), du fait de la congestion mammaire, de l'augmentation de la densité du tissu mammaire contribuant à une densité radiographique généralisée (figure 16).

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 (figure 18).

La mammographie est réalisée selon 3 incidences pour chaque sein (face, profil, oblique externe). Plusieurs types d'images peuvent être observés : [16]

- ✓ **Les opacités** sont de plusieurs types
 - Opacité spiculée : c'est une opacité irrégulière, dense, à contours flous hérissés de spicules courts, réalisant une image stellaire.
 - Opacité ronde (figure 17).
- ✓ **Les désorganisations architecturales** constituent l'un des signes les plus difficiles à repérer et à interpréter sur une mammographie.
- ✓ **Les microcalcifications** sont de différents types, regroupés dans la classification de Le Gal et correspondant à des risques de cancer croissant (Tableau II).

Au terme de cet examen, 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 5 (tableau I).

Tableau I : Classification de l'American College of Radiology (ACR) [4]

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.

C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion intramammaire
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie
- Image(s) de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture
- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.)
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques1
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses

ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse

ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense
- Opacité(s) non liquidielle(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)

ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique

-
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité
 - Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes
 - Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers
 - Opacité spiculée à centre dense
-

Tableau II : Classification des microcalcifications de Le Gal et risque de malignité [16]

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%

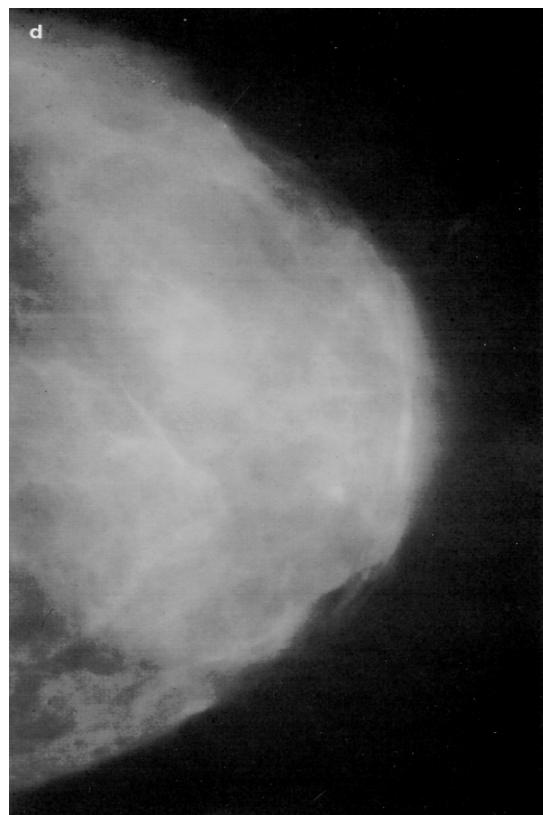
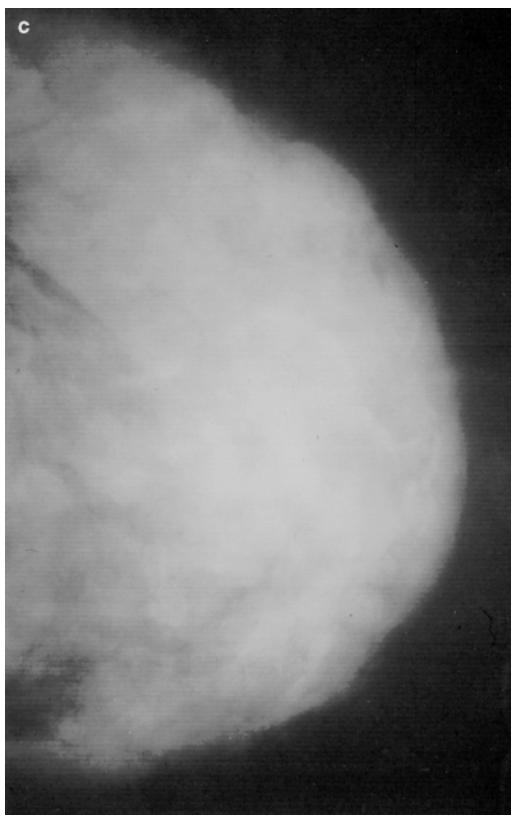
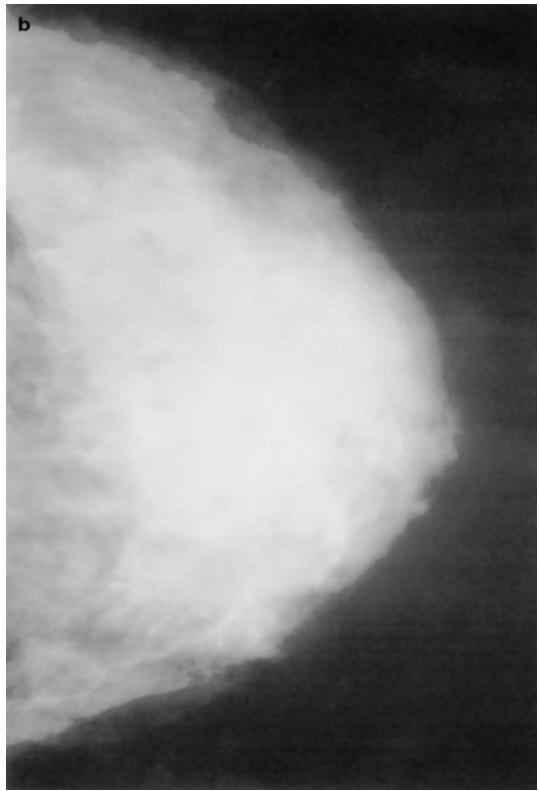
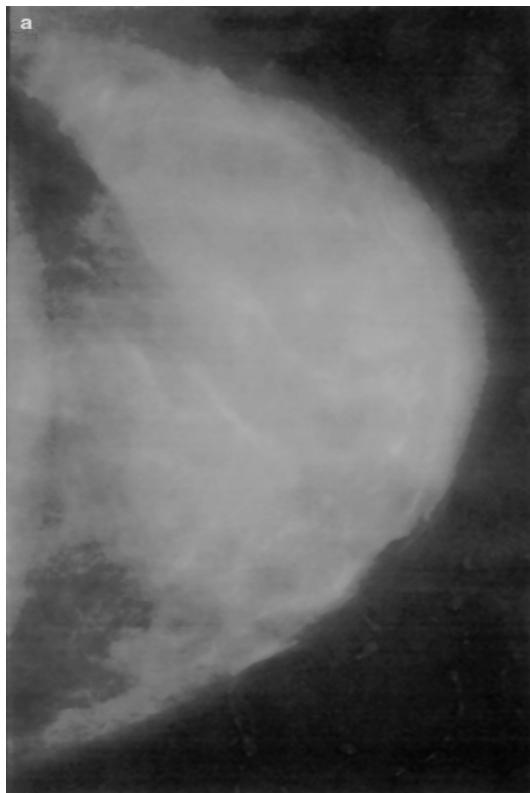


Figure 16 : Aspect mammographique du sein normal incidence profil

(a) chez la femme jeune (b) chez la femme enceinte (c) pendant la lactation

(d) en post-partum [60]

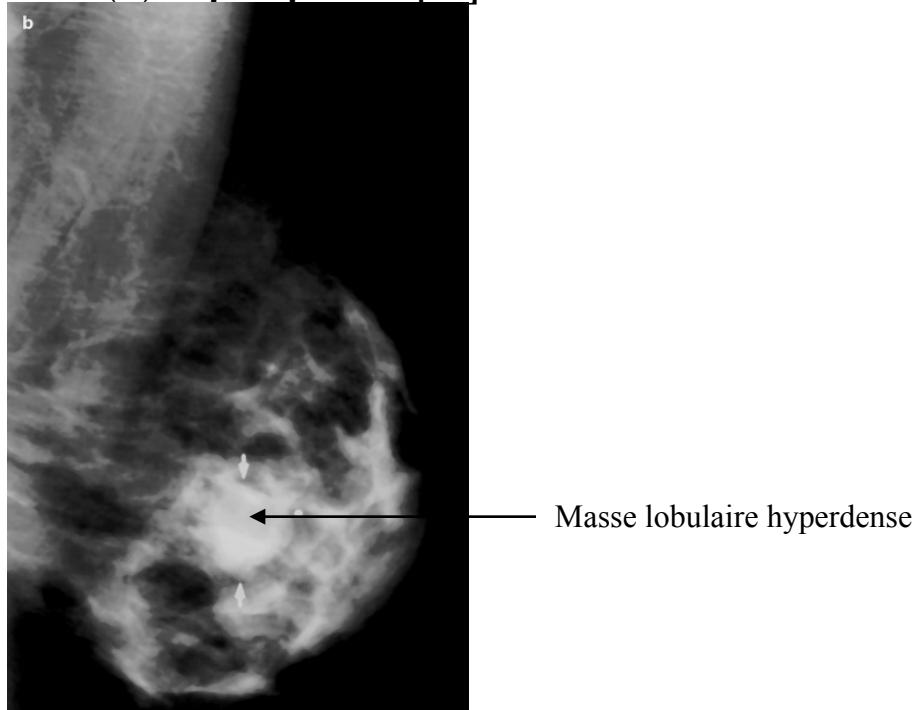


Figure 17 : Mammographie du sein droit incidence oblique médio-latérale [60]

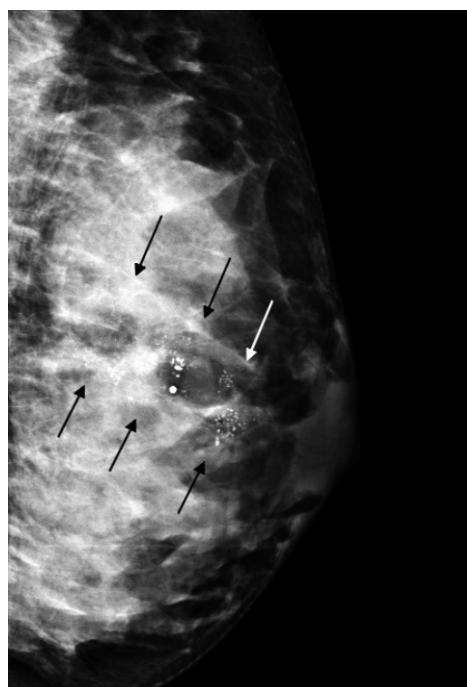


Figure 18 : Mammographie incidence latérale qui montre des microcalcifications (flèches) [31]

➤ Echographie mammaire

L'échographie mammaire est un complément de la radiographie.

Elle est particulièrement indiquée quand les seins sont radiologiquement denses.

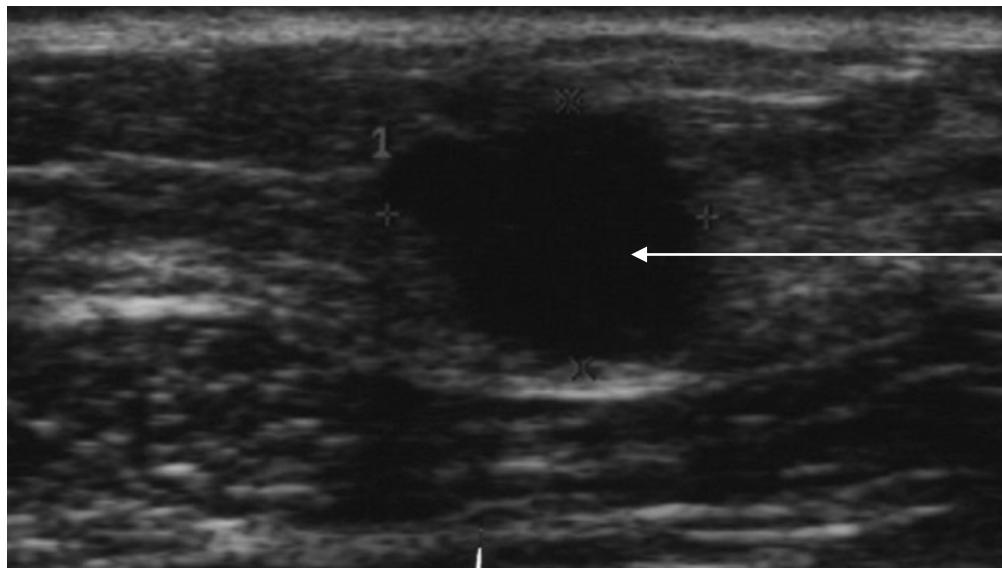
C'est la technique de choix chez les femmes jeunes.

Elle permet de caractériser plus finement les anomalies mammographiques.

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 19) [16].

Elle oriente la ponction à l'aiguille fine ou par microbiopsie qui va pouvoir affirmer le diagnostic.

La sensibilité est de 100% dans la détection des cancers, mais on connaît ses limites dans la détection des microcalcifications.



Masse lobulaire hypoéchogène avec des contours irréguliers et un rehaussement postérieur

Figure 19 : Echographie mammaire [144]

➤ **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 de son innocuité sur l'embryon. Après cette période, elle est possible pendant la grossesse mais sans injection de gadolinium qui traverse la barrière placentaire, et il est souvent associé aux malformations foetales constatées à l'utilisation de ce produit. Cependant, étant donné le faible intérêt de l'examen réalisé sans injection en ce qui concerne le diagnostic des lésions mammaires, l'IRM a peu de place dans le bilan initial au cours de la grossesse.

En revanche, dans le post-partum, 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 (figure 20).

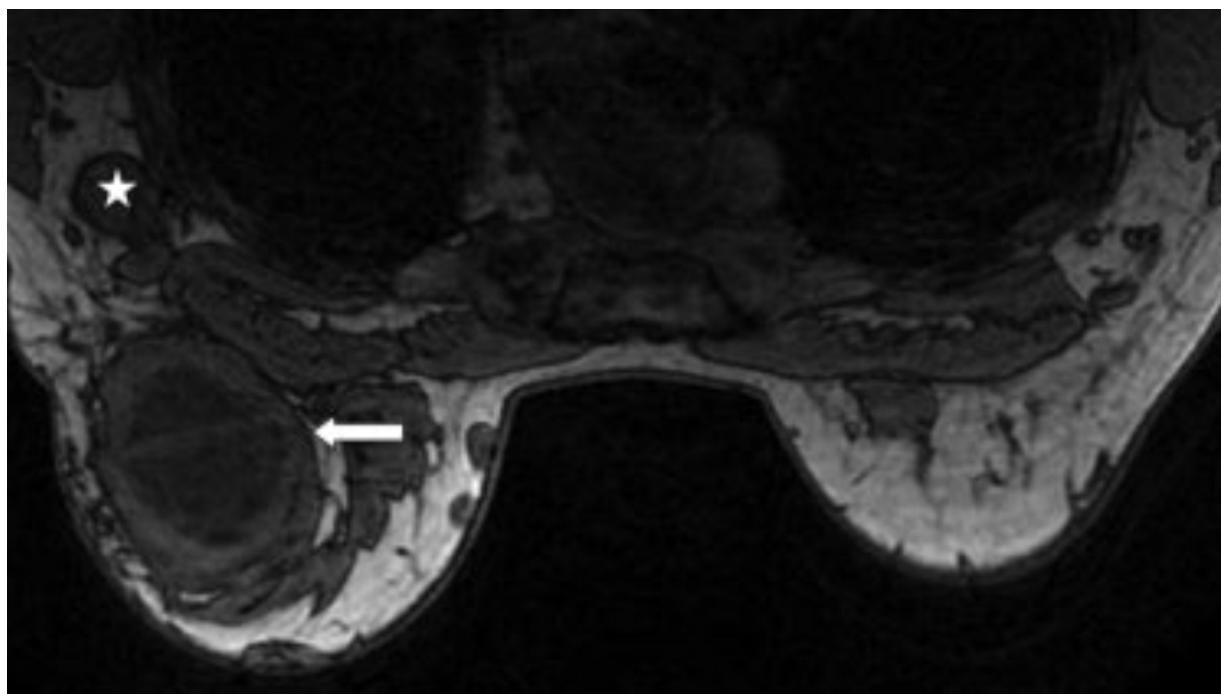


Figure 20 : IRM axiale T1 qui montre une masse large kystique (flèche) et une adénopathie axillaire (étoile) [9]

1.3.2 Anatomie pathologique

➤ **La cytoponction**

La cytoponction est un outil diagnostique essentiel, elle permet de différencier les masses liquidiennes des masses pleines. C'est certainement le moyen diagnostique le plus fiable pour raccourcir le délai diagnostique.

Elle est cependant d'interprétation difficile en raison de la fréquence de l'hyperplasie lobulaire avec ses aspects possibles d'hypertrophie du nucléole et l'absence d'uniformité dans la taille. La répartition des cellules d'hyperprolifération cellulaire du tissu mammaire pouvant conduire à la possibilité de faux positifs [18,115].

La cytologie est évocatrice de cancer en cas d'hypertrophie du noyau et/ou du nucléole, du pléomorphisme nucléaire et de la présence de foyers de nécrose.

Actuellement, on aura tendance à préférer d'emblée la microbiopsie échoguidée qui occasionne moins de faux négatifs et apporte un diagnostic lésionnel histologique plus complet [29].

➤ **La microbiopsie [50]**

La microbiopsie échoguidée, réalisée au pistolet automatique sous anesthésie locale, a une place de choix dans la démarche diagnostique de l'anomalie mammaire. Cependant, on devra informer la patiente des complications de la microbiopsie spécifiques à l'état gestationnel : le geste interventionnel peut, rarement, se compliquer de fistule lactée. On conseillera la femme de suspendre temporairement l'allaitement, et si elle ne le souhaite pas, il vaut mieux essayer de désengorger le sein. Les complications hémorragiques sont aussi plus fréquentes pendant la grossesse, prévenues par un pansement compressif.

La sensibilité et la spécificité durant la grossesse sont supérieures à 90 %.

La biopsie par aspiration n'a d'intérêt que dans les microcalcifications.

Le forage-biopsie présente une bonne sensibilité mais aussi un risque légèrement plus élevé d'interprétations faussement positives pendant la lactation en raison d'une cellularité importante, de nucléoles proéminents et de débris cellulaires, caractéristiques qui sont aussi celles d'un état cancéreux.

➤ **La biopsie d'exérèse [31]**

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, c'est pourquoi il faut y avoir recours chaque fois qu'il est jugé nécessaire.

1.4. Bilan d'extension

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

L'indication d'un bilan d'extension exhaustif doit être tempérée par le risque de radiations ionisantes [50].

1.4.1 Radiographie pulmonaire

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.

1.4.2 Exploration hépatique

Le foie sera exploré avantageusement par l'échographie, par contre on évitera les scanners abdomino-pelviens.

1.4.3 IRM cérébrale

L'IRM cérébrale 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 rad, spécialement avant 25 semaines d'aménorrhée.

1.4.4 Bilan osseux

Les auteurs nous conseillent de ne réaliser une scintigraphie osseuse qu'en cas de facteur de risque, tumeur plus de 4cm, ganglions palpables, orientation clinique, ou élévation importante des marqueurs tumoraux au niveau sanguin. Elle sera autant que possible différée après l'accouchement car elle présente un risque radique non négligeable pour l'embryon et le fœtus.

Dans les cas où elle s'avère indispensable dans de brefs délais, on utilise la technique de Baker avec hyperhydratation de la patiente au moment de la scintigraphie au Technétium 99 afin d'accélérer l'élimination de l'isotope utilisé pour l'exploration du squelette.

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 10-14^{ème} jour est la plus sensible aux rayons, une irradiation se traduit alors par une augmentation très importante de la probabilité d'avortement.

1.4.5 Bilan biologique

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 [85, 90].

1.4.6 Etude microscopique du placenta

L'évolution métastasique est le plus souvent découverte au niveau placentaire :

- Kerr décrit des métastases placentaires rencontrées dans la quasi-totalité des formes évoluées du cancer du sein sans conséquence fœtale, et recommande constamment une vérification histologique du placenta en particulier l'invasion vasculaire des villosités placentaires ;
- des métastases placentaires ont été décrites chez plus de 50 % des patientes présentant une tumeur solide incluant diverses tumeurs mammaires sévères.

L'examen microscopique du placenta en particulier de l'espace intervillosus, est important. Les métastases placentaires ne sont pas parfois découvertes qu'après étude microscopique d'un placenta macroscopiquement normal.

2.5. Classifications

2.5.1. Classification clinique TNM [160]

- **Tumeur primitive (T)**
 - ✓ **T_x** : La tumeur primitive ne peut être évaluée
 - ✓ **T₀** : Pas de tumeur primitive décelable
 - ✓ **T_{is}** : Carcinome in situ :
 - **T_{is} (DCIS)** : Carcinome canalaire in situ
 - **T_{is} (LCIS)** : Carcinome lobulaire in situ
 - **T_{is} (Paget)** : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur
 - ✓ **T₁** : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
 - **T_{1mic}** : Micro-invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension
 - **T_{1a}** : $0,1 \text{ cm} \leq T \leq 0,5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
 - **T_{1b}** : $0,5 \text{ cm} \leq T \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
 - **T_{1c}** : $1 \text{ cm} \leq T \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
 - ✓ **T₂** : $2 \text{ cm} \leq T \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
 - ✓ **T₃** : $T > 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
 - ✓ **T₄** : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
 - **T_{4a}** : Extension à la paroi thoracique
 - **T_{4b}** : (Edème (y compris la «peau d'orange») ou ulcération de la peau du sein ou nodules de perméation cutanés localisés sur le même sein
 - **T_{4c}** : Association de 4a et de 4b
 - **T_{4d}** : Carcinome inflammatoire
- **Adénopathies régionales (N)**
 - ✓ **N_x** : Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
 - ✓ **N₀** : Pas d'adénopathie régionale métastatique

- ✓ **N1 :** Adénopathie(s) métastatique(s) régionale(s) axillaire(s), homolatérale(s) mobile(s)
- ✓ **N2 :**
 - **N2a :** Métastase(s) ganglionnaire(s) axillaire(s) homolatérale(s) fixée(s) l'une à l'autre ou à d'autres structures
 - **N2b :** Métastase(s) ganglionnaire(s) uniquement mammaire(s) interne(s), homolatérale(s) et cliniquement apparentes, sans métastase ganglionnaire axillaire homolatérale cliniquement évidente
- ✓ **N3 :**
 - **N3a :** Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaires(s) homolatérale(s)
 - **N3b :** Métastase(s) ganglionnaire(s) mammaire(s) interne(s) et axillaire(s) homolatérale(s)
 - **N3c :** Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

➤ **Métastases à distance (M)**

- ✓ **Mx :** Renseignements insuffisants pour classer la métastase à distance
- ✓ **M0 :** Absence de métastase à distance
- ✓ **M1 :** Présence de métastase(s) à distance

2.5.2. Classification histopathologique pTNM

➤ **Tumeur primitive (pT)**

La classification histopathologique nécessite l'examen de la tumeur primitive sans tumeur macroscopique au niveau des limites de l'exérèse. Une tumeur associée à une tumeur microscopique à cette limite sera classée pT.

La classification pT correspond à la classification T.

➤ **Adénopathies régionales (pN)**

- ✓ **pNX** : Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées (absence d'exérèse ou exérèse antérieure)
- ✓ **pN0** : Pas d'adénopathie régionale métastatique
- ✓ **pN1** :
 - **pN1(mi)** : Micrométastase (de plus de 0,2 mm mais de 2 mm maximum dans sa plus grande dimension)
 - **pN1a** : Une à trois métastase(s) ganglionnaire(s) axillaire(s), dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
 - **pN1b** : Adénopathies mammaires internes avec métastase microscopique détectée par l'examen du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparente
 - **pN1c** : Une à trois métastase(s) ganglionnaire(s) axillaire(s) et mammaires internes avec métastase microscopique détectée par l'examen du ganglion sentinelle et non cliniquement apparente
- ✓ **pN2** :
 - **pN2a** : Quatre à neuf métastases ganglionnaires axillaires, dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
 - **pN2b** : Métastase(s) ganglionnaire(s) mammaire(s) interne(s) cliniquement apparente(s), en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire
- ✓ **pN3** :
 - **pN3a** : Dix métastases ganglionnaires axillaires ou plus (dont au moins une mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension) ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires

- **pN3b** : Métastases ganglionnaires mammaires internes cliniquement apparentes en présence d’au moins une adénopathie axillaire positive ; ou plus de trois métastases ganglionnaires axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par l’examen du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
- **pN3c** : Métastases ganglionnaires sus-claviculaires

➤ **Métastases à distance (pT)**

La catégorie pM correspond à la catégorie M.

2.5.3. Regroupement par stades

Les données du TNM peuvent être regroupées sous forme de stades, décrivant différentes phases évolutives de la maladie. Il existe cinq stades, numérotés de 0 à 4 (tableau III) :

- le stade 0 correspond aux carcinomes in situ sans tumeur décelable ;
- le stade I correspond aux petits cancers sans envahissement ganglionnaire (T1 N0) ;
- le stade II est plus complexe car subdivisé en stade IIA et stade IIB. Ces subdivisions regroupent les tumeurs T1 et T2 avec ganglions positifs, et T3 avec ganglions négatifs ;
- les stades III (A, B et C) décrivent les cancers du sein localement avancés du fait de la taille tumorale ou de la sévérité de l’atteinte ganglionnaire ;
- le stade IV correspond, quels que soient le T et le N, à l’existence d’une ou plusieurs métastases à distance.

Tableau III : Classification TNM par stades [136]

Stades	Tumeur primitive (T)	Adénopathies régionales (N)	Métastases (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

2.5.4. Classification PEV (poussée évolutive)

Elle est basée sur l'augmentation de la taille de la tumeur et sur la présence ou non de signes inflammatoires.

PEV 0 : absence de signe évolutif.

PEV 1 : existence d'une tumeur à temps de croissance rapide.

PEV 2 : signes inflammatoires localisés.

PEV3 : signes inflammatoires étendus à l'ensemble du sein (mastite carcinomateuse).

3. Diagnostic différentiel [43, 101]

Certaines affections bénignes peuvent simuler un cancer du sein mais la fréquence des tumeurs malignes doit inciter à avoir recours à l'histologie au moindre doute.

4.1. Diagnostic d'une masse mammaire

Une tumeur mammaire peut faire discuter :

- **un kyste** ;
- **un adénofibrome souvent ferme et lobulé** ;
- **une tumeur phyllode** : elle prend naissance dans le tissu conjonctif
- **un granulome inflammatoire chronique** : l'origine la plus fréquente est l'ectasie canalaire sécrétante. Il s'agit d'une tumeur riche en plasmocytes.
- **une cytostéatonécrose post-traumatique** : il s'agit d'un granulome lipophagique sur stéatonécrose d'origine traumatique.

4.2. Diagnostic d'un sein inflammatoire

- **L'abcès du sein**
- **Les mastites aiguës bénignes** : le plus souvent d'origine infectieuse ; mastite puerpérale, surinfection de kyste, de galaclocèle, d'ectasie canalaire sécrétante.

4.3. Diagnostic d'une rétraction cutanée

- **La maladie de Mondor** : phlébite superficielle de la paroi thoracique qui se présente, lorsque le cordon phlébitique n'est plus perçu, sous la forme d'une dépression cutanée linéaire.
- **L'ombilication congénitale du mamelon** souvent bilatérale. Le mamelon est rétracté, plat ou fendu horizontalement.

4.4. Diagnostic d'un écoulement mamelonnaire

- **L'ectasie canalaire sécrétante** : écoulement uni-orifical spontané et récidivant parfois hématique.

- **Les papillomes intracanalaires.**

IX. TRAITEMENT

5. Buts

Le traitement comporte deux volets ; le premier médico-chirurgical concerne le cancer maternel ; le deuxième obstétrical prend en charge la grossesse. Il sera individualisé en tenant compte de la durée de la grossesse au moment du diagnostic, des préférences de la patiente et du stade de la maladie. Il doit aussi répondre à deux exigences :

- Le traitement de la maladie maternelle sans retard préjudiciable ;
- Le respect de l'embryon et du fœtus à ses divers stades de maturation, autant que cela est compatible avec la nécessité de bien traiter la pathologie maternelle [31].

6. Moyens et méthodes

6.1. Prise en charge du cancer

6.1.1. Chirurgie

➤ Techniques chirurgicales radicales

✓ L'intervention de Halsted

- Décrise en 1948, elle était la première approche logique du traitement du cancer du sein. Elle consistait en l'exérèse en monobloc du sein contenant la tumeur avec la peau, les muscles pectoraux et l'ensemble de l'atmosphère cellulo-lymphatique de l'aisselle.
- Des interventions encore plus lourdes associant à la mastectomie radicale un curage mammaire interne, des résections costales et pleurales ou des curages sus claviculaires ont été ensuite développées. En fait l'ensemble de ces techniques a été abandonné.

✓ **L'opération de Patey ou mastectomie radicale modifiée**

- Décrite dès 1948, elle a, à l'heure actuelle, remplacé toute ces interventions mutilantes. Depuis 1979 elle est reconnue comme l'opération standard du traitement du cancer du sein.
- Cette intervention conserve au moins le grand pectoral et son pédicule vasculo-nerveux. De plus en plus, on conserve également le petit pectoral (patey modifié) [90].
- Les ganglions de l'aisselle jusqu'au dessous de la veine axillaire (niveaux 1 et 2 de Berg) sont enlevés en monobloc avec le sein en conservant le nerf du grand dentelé et le pédicule vasculo-nerveux du grand dorsal.
- L'atmosphère interpectorale est vérifiée, le sacrifice cutané est réduit permettant une fermeture aisée.

✓ **La mastectomie de propreté**

C'est l'ablation de la glande mammaire, d'une grande partie du sac cutané, l'aréole et le mamelon sans geste sur les aires ganglionnaires, les muscles pectoraux sont conservés.

➤ **Traitements conservateurs**

✓ **La segmentectomie**

- C'est l'ablation d'un quartier de la glande plus ou moins important selon la taille de la tumeur. La résection est triangulaire, le sommet correspond au mamelon. Il faut s'attacher à enlever la glande jusqu'au plan pectoral et laisser chaque côté de la tumeur un à deux centimètres du tissu sain. La reconstruction du sein est alors facile après le décollement de la glande restante.
- L'hypertrophie congestive de la glande mammaire gravide rend difficile la segmentectomie.

✓ **La quadrantectomie**

C'est l'ablation d'un quart du sein. Elle impose une plastie de comblement.

✓ **La tumorectomie**

Consiste en l'ablation de la tumeur primitive et d'une zone de parenchyme péri-tumorale appelée « couronne » de sécurité d'environ 2 cm.

La chirurgie conservatrice est indiquée en cas de tumeur inférieure à 3cm, à distance du mamelon, dans un sein de volume suffisant. Elle doit être associée en même temps à un curage axillaire aussi complet que celui de l'intervention de Patey et qui parfois doit être réalisé par une deuxième incision, selon le siège de la lésion primitive. Le traitement conservateur impose une radiothérapie du sein restant.

✓ **Le curage** est possible et il ne semble pas que la technique de ganglion sentinelle puisse être proposée en raison de la taille tumorale généralement supérieure à 1cm.

➤ **La reconstruction mammaire**

Après amputation du sein, elle peut pratiquement être réalisée soit dans le même temps soit, (souvent c'est le cas pendant la grossesse) à distance. Elle fait appel soit à la mise en place d'une prothèse sous pectorale, soit à une technique de lambeau (grand dorsal ou grand droit).

6.1.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie est contre indiquée au premier trimestre, en raison du risque tératogène, ce qui rend préférable l'arrêt de la grossesse avant sa mise en route.

Cependant, les conséquences de la chimiothérapie aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres sont moins importantes, mais la plupart des auteurs réalisent un accouchement prématuré provoqué dès la viabilité foetale avant sa mise en route, en raison de

sa toxicité importante pour les cellules à renouvellement rapide : cellules de la lignée sanguine et cellules germinales.

La chimiothérapie peut être utilisée comme traitement néo-adjuvant ou adjuvant.

➤ **Chimiothérapie néo-adjuvante**

Elle est indiquée en cas de cancer du sein en état inflammatoire et/ou en état de métastase.

Il s'agit d'une chimiothérapie plus agressive que la chimiothérapie adjuvante habituelle, afin d'obtenir une réponse clinique aussi rapide et complète que possible.

En effet, elle est toujours utilisée après avortement ou après accouchement prématuré provoqué.

➤ **Chimiothérapie adjuvante**

Ce traitement préventif des métastases sera instauré après le traitement chirurgical, et dans le cas des malades à haut risque de récidive : envahissement ganglionnaire histologique, taille importante de la tumeur, grading histologique élevé, présence d'emboles vasculaires.

➤ **Principaux protocoles de la chimiothérapie**

Les drogues les plus utilisées sont : cyclophosphamide, adriamycine, 5-fluorouracile, méthotrexate, vincristine, taxanes.

Ces drogues sont utilisées dans le cadre d'une polychimiothérapie et plusieurs protocoles ont actuellement fait leurs preuves : CMF, FAC, FEC, AC (tableau) :

Tableau IV : Les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés [43]

Protocoles	Composantes et doses thérapeutiques	Durée
CMF	Cyclophosphamide 600 mg/m ² J1-J8 Méthotréxate 40 mg/m ² J1-J8 5-FU 600 mg/m ² J1-J8	6 cures / 4 semaines
FAC	5-FU 500 mg/m ² à J1 Doxorubicine 50-60-75 mg/m ² à J1 Cyclophosphamide 500 mg/m ² à J1	6 cures/ 3 semaines
FEC	5-FU 500 mg/m ² à J1 Epirubicine 50-100 mg/m ² à J1 Cyclophosphamide 500 mg/m ² à J1	6 cures/ 3 semaines
AC	Doxorubicine 60 mg/m ² à J1 Cyclophosphamide 600 mg/m ²	4 cures/ 3 semaines
FUN	5-FU 500 mg/m ² en perfusion continue sur 120 heures ou capécitabine 2000 mg/m ² de J1 à J4 par voie orale en 2 prises, vinorelbine 25 mg/m ² en IV J1-J6	
TAC	Taxanes Doxorubicine cyclophosphamide	

➤ **Règles générales de prescription de la chimiothérapie**

- Noter la taille initiale des lésions pour juger de l'efficacité de la chimiothérapie. Si la tumeur est mesurable, on évalue la réponse par réponse complète, réponse partielle, progression de la maladie, état stable. Si la tumeur n'est pas mesurable, l'estimation de la réponse sera difficile.
- Examen cardio-vasculaire et général.
- Faire NFS avec plaquettes, urée, créatinémie, bilirubinémie, calcémie, uricémie.
- Prescription de la chimiothérapie en fonction de la surface corporelle, préciser le schéma thérapeutique avec les jours d'administration de la cure, les modalités d'administration (durée de la perfusion), voie d'administration, nombre de cures prévues.
- Surveillance des paramètres habituels surtout digestif, infectieux, hématologique, développement fœtal, si elle est utilisée au cours des 2 derniers trimestres.

Après l'accouchement, la surveillance est hématologique et endocrinienne.

L'allaitement est déconseillé en raison du passage des anti-mitotiques dans la sécrétion lactée.

A long terme, l'enfant sera surveillé sur les plans gonadiques, chromosomiques, cancérologiques et psychomoteurs.

6.1.3. Radiothérapie

La radiothérapie peut être utilisée au cours de la grossesse en utilisant une radioprotection abdominale.

La radiothérapie est utilisée comme complément de la chirurgie qu'elle soit radicale ou conservatrice, ou après chimiothérapie en cas de cancers inopérables.

➤ **Moyens**

L'irradiation du sein et des aires ganglionnaires fait appel principalement au cobalt 60.

La curiethérapie par l'iridium 192 est utilisée dans les indications conservatrices pour surdosage interstitiel.

L'électron-thérapie est employée, soit à titre exclusif pour la paroi thoracique, soit en complément du cobalt pour la chaîne mammaire interne.

➤ **Techniques d'irradiation**

✓ **Volumes cibles**

Après traitement conservateur, on irradie la totalité du sein.

La paroi thoracique est irradiée si la tumeur est évoluée localement (tumeur volumineuse > 4 cm ou multicentrique, ou en cas d'envahissement du mamelon) ou en cas de grade III de degré histo-pronostique. Elle est irradiée aussi après traitement chirurgical radical, sans oublier le lit tumoral, zone à haut risque de rechute.

Il faut irradier également les aires ganglionnaires de drainage :

– **La chaîne axillaire**

L'irradiation de la chaîne axillaire est indiquée dans les cas où le curage axillaire est partiel (limité à une adénectomie, 1 ou 2 étages) avec envahissement ganglionnaire à l'histologie ou en cas d'absence de curage axillaire.

Par contre, la radiothérapie n'est pas indiquée en cas d'absence d'envahissement ganglionnaire, quand le curage axillaire est complet avec atteinte ganglionnaire limitée sans effractions capsulaires ni emboles péri-ganglionnaires.

– **La chaîne mammaire interne et sus-claviculaire**

Ces chaînes sont irradiées si la tumeur est évoluée et/ou en situation centrale ou interne.

✓ **Position du malade**

La patiente est mise en décubitus dorsal, la tête est inclinée du côté opposé à la lésion, avec bras en abduction à 90°.

Les patientes ayant des seins volumineux sont installées sur un plan incliné du 20°.

✓ **Faisceaux d'irradiation**

L'irradiation est réalisée le plus souvent par cinq champs.

L'irradiation du sein ou de la paroi thoracique est réalisée par deux faisceaux tangentiels (interne et externe) opposés.

Les aires ganglionnaires de drainage sont irradiées par un faisceau antérieur avec un complément par le faisceau postérieur de la région axillaire.

La chaîne ganglionnaire mammaire interne est irradiée par un faisceau antérieur isolé prenant les 3 premiers espaces intercostaux.

✓ **Dose d'irradiation**

La dose d'irradiation de base est de 40 à 50 Gy en fractionnement classique de 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.

Un complément de dose de 20 à 25 Gy peut être délivré par curiethérapie à l'iridium 192 au lit d'exérèse en cas de traitement conservateur.

En cas de traitement d'emblée par chimiothérapie, suivie de radiothérapie, la dose est de 80 Gy.

6.1.4. Hormonothérapie

Le traitement par hormonothérapie a pour but de freiner la prolifération tumorale par le biais de son hormono-dépendance. Il existe 2 moyens d'hormonothérapie :

➤ **La suppression des organes sources d'hormones : ovaires**

La castration se fait par deux méthodes, soit par irradiation externe des ovaires à une dose de 20 Gy, ou par chirurgie ; ovariectomie, hypophysectomie, surrénalectomie.

➤ **Administration hormonale**

✓ **Anti-œstrogènes**

Le type le plus utilisé est le tamoxifène à la dose de 20 à 40 mg/jour.

La réponse et la durée de réponse dépendent du taux des récepteurs hormonaux contenus dans la tumeur.

✓ **Progestatifs**

Ils sont utilisés comme antagoniste des œstrogènes, l'agent le plus utilisé est l'acéate de médroxyprogesterone, à dose de 500 à 1000 mg/jour, soit par voie intra-musculaire ou par voie orale.

✓ **Inhibiteurs de l'aromatase**

L'aminoglutéthimide, agit en inhibant les étapes précoces de la stéroïdogenèse.

✓ **Autres**

Analogues de LH-RH, elles produisent une castration chimique temporaire réversible à l'arrêt.

6.2. Prise en charge obstétricale

6.2.1. Interruption thérapeutique de la grossesse (ITG)

Pendant longtemps, l'interruption de la grossesse a été considérée comme améliorant le pronostic des cancers du sein, et a été proposée systématiquement [111].

Actuellement, des données récentes ont prouvé qu'elle n'apporte en soi aucune amélioration à la survie ou au pronostic, et n'a pas de vertu thérapeutique [114]. Son indication n'est désormais médicalement justifiée que dans certaines situations, en prenant en compte les désirs de la patiente, d'une part, et l'urgence, ou non, à réaliser une chimiothérapie ou une radiothérapie, d'autre part, et du terme de la grossesse [110].

Ainsi, l'ITG peut être proposée :

- En cas de stade précoce de la grossesse là où les traitements adjuvants sont nécessaires et trop agressifs pour le fœtus ;
- Dans les formes très agressives du cancer du sein ;
- Et parfois, pour les stades avancés de la maladie avec un mauvais pronostic [29, 62, 111].

6.2.2. Poursuite de la grossesse [85, 111]

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

Afin d'avoir une bonne maturation fœtale, le déclenchement du travail doit être aussi près du terme et spontané que possible. Il peut être réalisé à 34-35 semaines d'aménorrhée si une chimiothérapie pergravidique doit être poursuivie en péripartum, et à 32-34 semaines d'aménorrhée si les traitements adjuvants ont été reportés au post partum. Son moment doit respecter le délai de 3 semaines

après la dernière cure de chimiothérapie, cette dernière peut être reprise en toute sécurité 1 à 2 semaines après.

L'accouchement peut être fait par voie haute ou basse, le choix se fait selon les indications obstétricales classiques, et le jugement propre de l'équipe traitante.

6.3. Prise en charge psychologique

L'association cancer maternel et grossesse est à l'origine de réactions émotionnelles maternelles très contradictoires, dont la gestion peut être extrêmement douloureuse.

Malgré tous les progrès thérapeutiques réalisés, le cancer du sein a gardé un certain degré de gravité, et une connotation psychique intacte. Ceci crée une situation de stress psychique intense, et tout à fait légitime, diversement vécue par les patientes atteintes.

En cas d'association à la grossesse, au stress suscité par le cancer mammaire, se rajoute le stress que génère le conflit d'intérêt entre le bien être fœtal, et la thérapeutique anti- cancéreuse maternelle. La patiente se retrouve souvent dans une situation où elle doit prendre une décision, vis-à-vis de sa grossesse, ou vis-à-vis d'une thérapeutique éventuellement à risque pour son enfant.

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

7. Indications [50, 85, 90]

Il s'agit d'un problème rendu difficile par la présence de la grossesse d'autant que l'association est peu fréquente. On se base donc sur les données acquises pour le traitement du cancer du sein en dehors de la grossesse, que l'on adapte

en fonction de l'âge de celle-ci. Les décisions impliqueront toujours une équipe multidisciplinaire après une discussion claire et précise avec le couple.

L'avis final doit reposer sur :

- la volonté des parents à continuer la grossesse devant le pronostic maternel et la perspective d'un enfant orphelin ;
- le stade de la grossesse ;
- le stade du cancer du sein.

3.1 vis-à-vis du cancer

L'examen clinique initial et le bilan d'extension permettent de distinguer :

7.1.1. Cancers non métastatiques

a- Cancer non évolutif (Pev0) et localement peu avancé

Ces cancers sont opérables d'emblée. On réalise soit un traitement conservateur ou radical en fonction du stade TNM. Le traitement conservateur est proposé si la tumeur fait moins de 30 mm de diamètre, si elle est unique, si elle est à plus d'un cm du mamelon et si la peau est normale. De plus, elle doit être complétée par une radiothérapie, qui ne doit pas être différée.

L'intervention de Patey est réalisée dans les autres cas.

On se trouve devant deux situations possibles :

- S'il n'existe pas d'envahissement ganglionnaire, une radiothérapie externe pourra être réalisée après la grossesse.
Si la tumeur dépasse 10 mm une chimiothérapie adjuvante est indiquée.
- S'il existe un envahissement ganglionnaire : il est nécessaire de réaliser un traitement adjuvant radio-chimiothérapie.

La radiothérapie se fera comme précédemment et sera associée à une irradiation axillaire en cas d'évidement incomplet, de rupture capsulaire ou d'envahissement massif.

La chimiothérapie doit être commencée dans les six semaines qui suivent la chirurgie.

Si nous sommes en début de grossesse, il vaut mieux atteindre la 16^{ème} SA ou proposer une interruption thérapeutique de grossesse.

Après 35 SA, on peut déclencher un accouchement anticipé après avoir effectué les tests de viabilité fœtale.

b- Cancer évolutif (Pev1), inflammatoire (Pev2, Pev3) ou localement avancé

La chirurgie n'est pas indiquée d'emblée. Par contre le traitement chimiothérapique est urgent. Il est licite de proposer une ITG au 1^{er} trimestre. Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, on peut soit attendre la maturité fœtale, soit débuter la chimiothérapie d'emblée.

La radiothérapie est, dans tous les cas, différée à la fin de la grossesse.

3.1.2. Cancers métastatiques

Il n'y a pas d'indication chirurgicale. Le traitement est alors palliatif et a pour but de prolonger la survie maternelle.

- Au 1^{er} trimestre, on proposera une ITG sachant que la maladie agressive pourrait ne pas permettre à la mère d'atteindre le terme de la grossesse.
- Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, on peut poursuivre la grossesse en fonction des choix du couple.

3.2 vis-à-vis de la grossesse

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

- on doit s'attacher à proposer une attitude curative comme en dehors de la grossesse tout en préservant l'avenir de cette dernière ;
- le traitement chirurgical loco-régional doit répondre aux mêmes principes oncologiques et esthétiques qu'en dehors de la grossesse ;

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

Les indications de radiothérapie pendant la grossesse doivent rester exceptionnelles ;

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

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

- ✓ ***Au premier trimestre*** : l'interruption thérapeutique de la grossesse est proposée, la décision finale revenant toujours à la mère.
- En cas de cancer en poussée évolutive ou d'emblée métastatique, l'ITG reste conseillée par la plupart des auteurs, et le traitement du cancer immédiatement débuté.
- En cas de décision de poursuite de la grossesse, la chirurgie est réalisée au premier trimestre incluant en général une mastectomie, et le traitement complémentaire est si possible reporté au 2^{ème} trimestre.
- ✓ ***Au deuxième trimestre*** : la chirurgie peut être entreprise, en attendant de déclencher l'accouchement dès que la viabilité fœtale est atteinte, et d'entreprendre le traitement complémentaire dans le post-partum.
Si une chimiothérapie est d'emblée indiquée, elle peut être réalisée à partir du 4^{ème} mois, de type FEC ou FAC, la dernière cure étant programmée au moins 3 semaines avant le déclenchement organisé dès que possible.
- ✓ ***Au troisième trimestre*** : une naissance prématurée est le plus souvent organisée, avant de débuter le traitement du cancer du sein proprement dit.

La figure ci-dessous résume les différents traitements en fonction de l'âge gestationnel et du type de tumeur (cancer inflammatoire et/ou métastasé ou non).

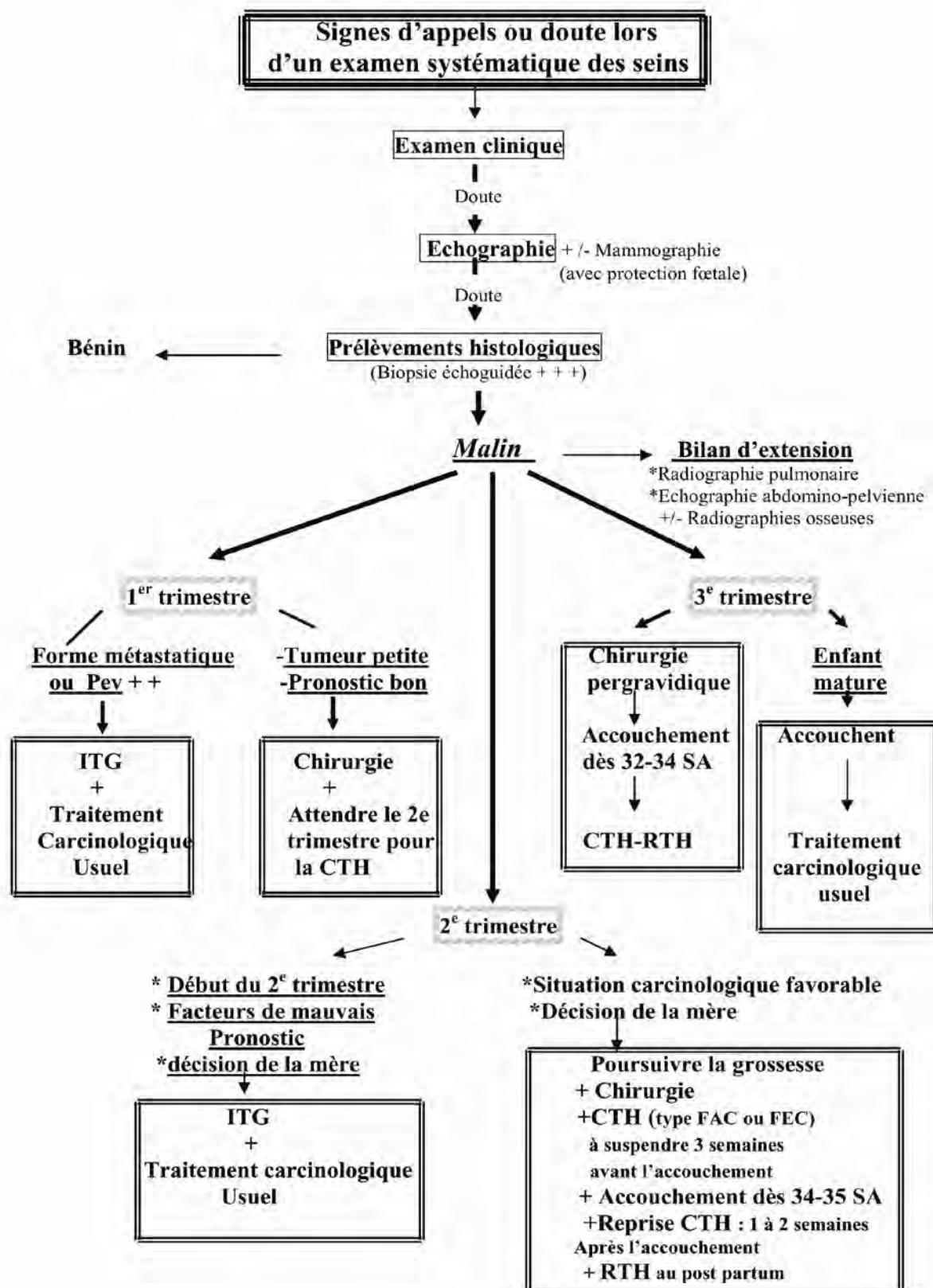


Figure 21 : Stratégie de prise en charge du CSAG [90]

DEUXIEME PARTIE :

NOTRE ETUDE

I. PRESENTATION DU CADRE D'ETUDE

Cette étude a été réalisée à l'institut Joliot Curie. C'est un centre sous régional de référence de prise en charge des cancers situé dans l'hôpital Aristide le Dantec (HALD) du Centre Hospitalier Universitaire de Dakar.

Il a une triple vocation : la prise en charge pluridisciplinaire des cancers, la formation et la recherche. Il comprend une unité de chirurgie, une unité de radiothérapie et une unité de chimiothérapie.

Il est dirigé par un professeur agrégé avec un personnel médical qui comprend 3 chirurgiens, 2 radiothérapeutes et un chimiothérapeute. Le personnel paramédical est composé essentiellement de 4 infirmiers diplômés d'état, 5 infirmiers brevetés, 3 aides infirmiers, 2 instrumentistes, 6 garçons de salle, 4 manipulateurs de radiothérapie et 2 physiciens.

Les infrastructures sont constituées d'une unité d'hospitalisation avec 25 lits, d'une salle d'opération, d'une unité de radiothérapie avec une bombe au cobalt et d'une unité de chimiothérapie avec hospitalisation de jour dotée de 7 lits.

II. PATIENTES ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive qui a concerné 28 patientes atteintes de cancer du sein associé à la grossesse, prises en charge à l'institut Joliot Curie de Dakar entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2007.

1. 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 12 mois après l'accouchement ou l'avortement.

2. Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus toutes les patientes présentant :

- une tumeur mammaire d'allure maligne non confirmée par la cytologie et/ou l'histologie ;
- un cancer du sein survenant après une durée de 12 mois de la date d'accouchement ou d'avortement.

3. Recueil des données

L'ensemble des dossiers répondant à nos critères ont été colligés et nous avons recueilli chez toutes les patientes le profil épidémiologique, les critères diagnostics et pronostiques, la stadification, la stratégie thérapeutique et le suivi. Une fiche d'exploitation a été établie au préalable pour le recueil des données.

4. Analyse statistique des données

À l'issue du recueil de l'information, la saisie et l'analyse des données ont été réalisées sous le logiciel SPSS® 17.0 (*Statistical Package for Social Science*).

La survie globale a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

La comparaison des courbes de survie en fonction des facteurs pronostiques a été faite selon le test de Log-Rank.

5. Limites de l'étude

Il s'agissait d'une enquête d'observation qui est caractérisée par la variabilité des praticiens et les méthodes diagnostiques et thérapeutiques.

Le suivi était influencé par les perdues de vue et les adresses incomplètes des patientes.

III. RESULTATS

1. Epidémiologie

1.1. Fréquence

Du 1^{er} Janvier 2000 au 31 Décembre 2007, 950 cancers du sein ont été colligés à l'institut Joliot Curie de Dakar dont 28 présentaient une association cancer du sein et grossesse soit 2,9% des cas (figure 22).

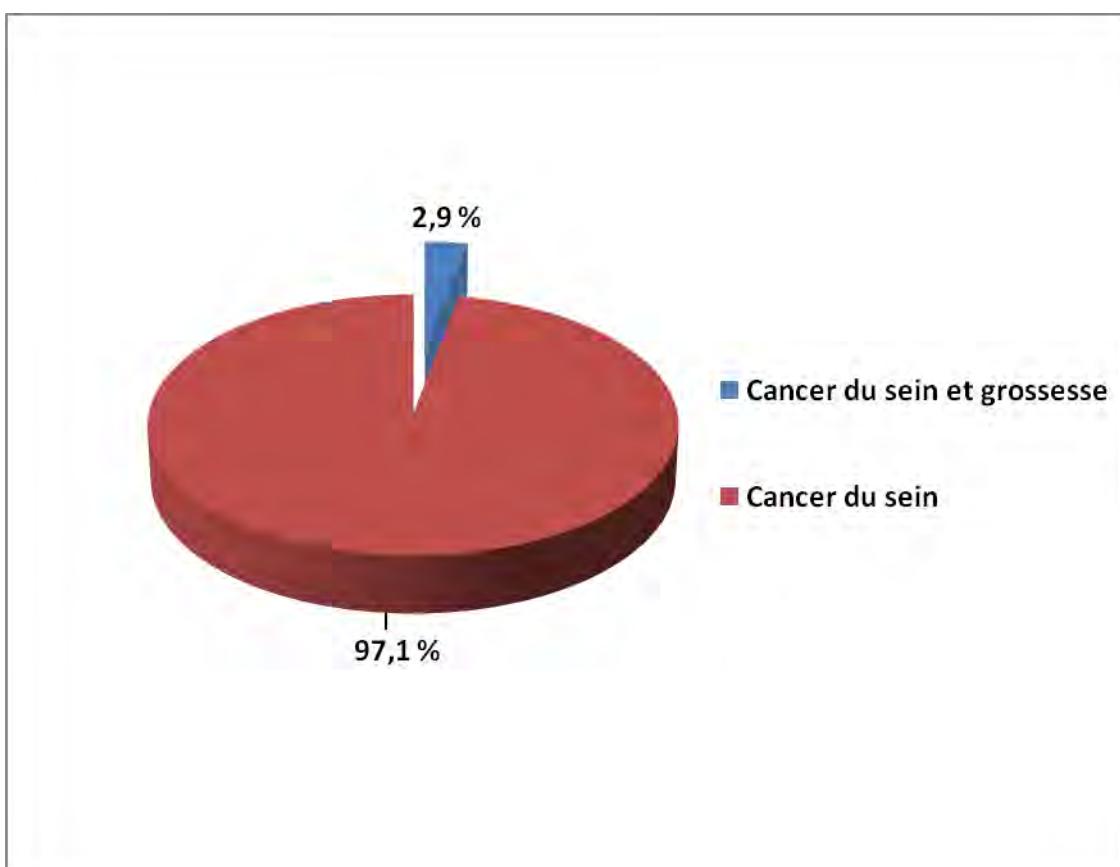


Figure 22 : Fréquence de l'association cancer du sein et grossesse

1.2. Age moyen

L'âge moyen des patientes était de $33,7 \text{ ans} \pm 4,7$ avec des extrêmes de 25 et 45 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était située entre 35 et 39 ans soit 35,7% des cas (figure 23).

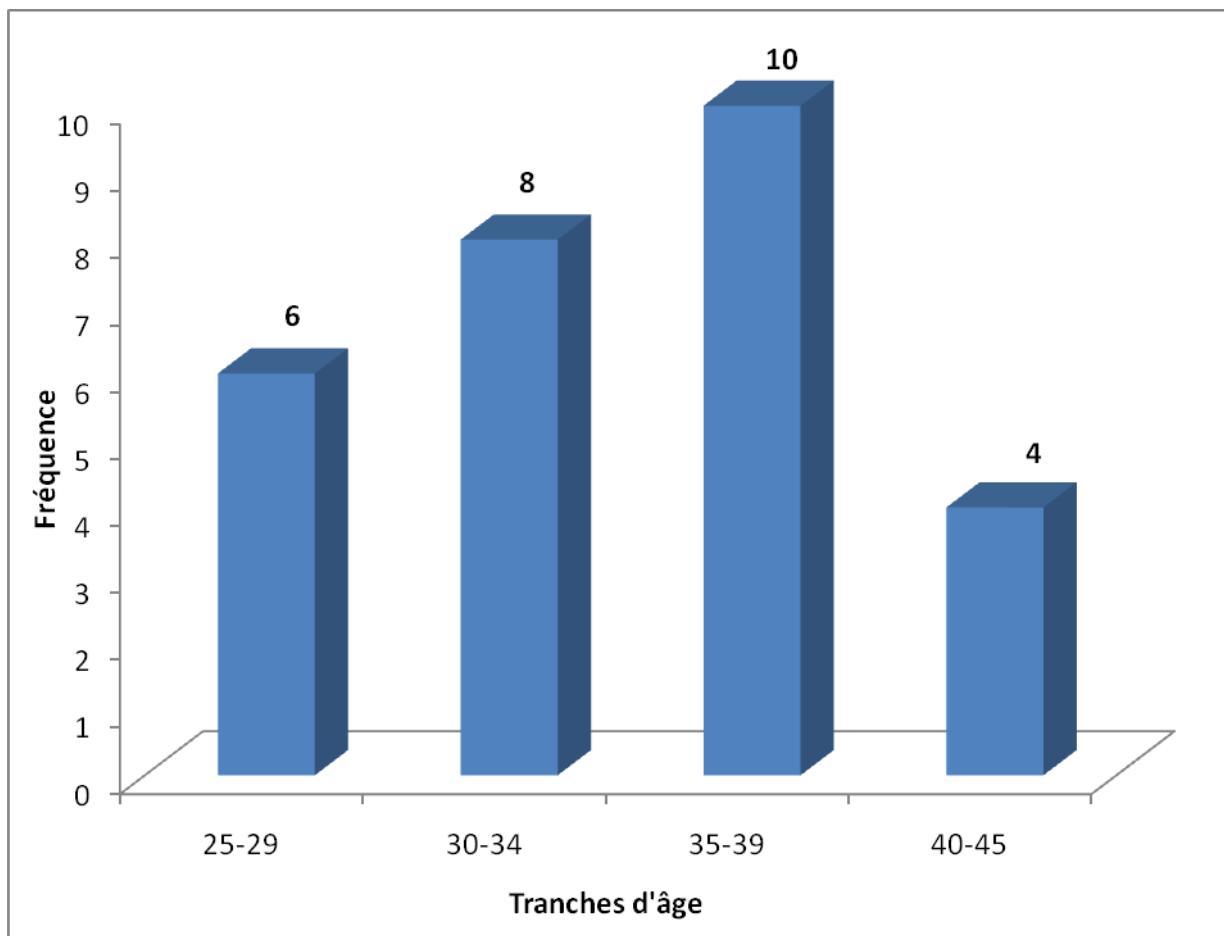


Figure 23 : Répartition des patientes par tranches d'âge

1.3. Age de la grossesse

L'âge moyen de la grossesse au moment du diagnostic était de 4 mois avec des extrêmes de 1 et 8 mois (figure 24).

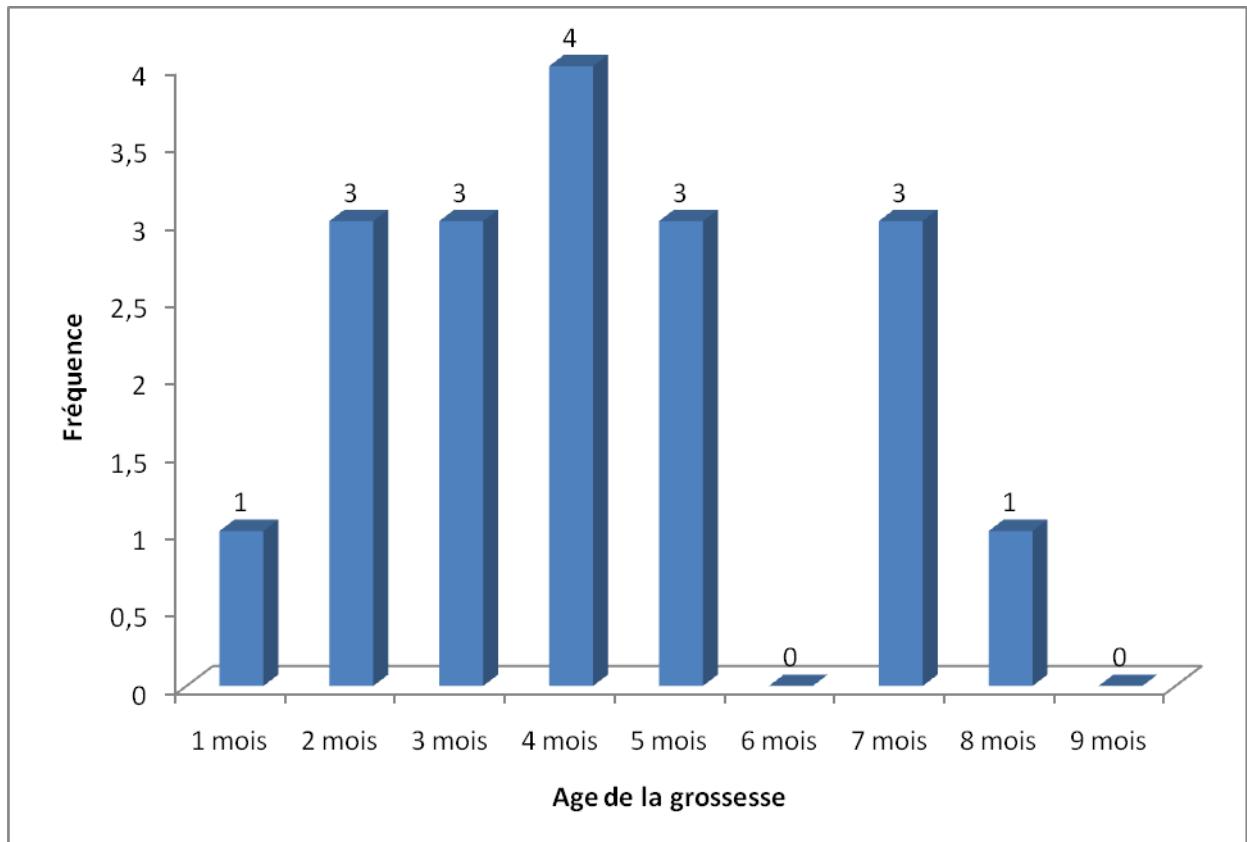


Figure 24 : Répartition des patientes selon l'âge de la grossesse

1.4. Antécédents :

1.4.1. Gestité et parité

La gestité moyenne était de 6 gestes ± 2 avec des extrêmes de 2 et 9 gestes.

La parité moyenne était de 4 pares ± 2 avec des extrêmes de 1 et 8 pares.

Les grandes multipares étaient prédominantes avec 12 cas soit 42,9%, suivies des multipares avec 8 cas soit 28,6% des cas. Les paucipares ne présentaient quant à elles que 4 cas soit 14,3% et les primipares 3 cas soit 10,7 % des cas (figure 25).

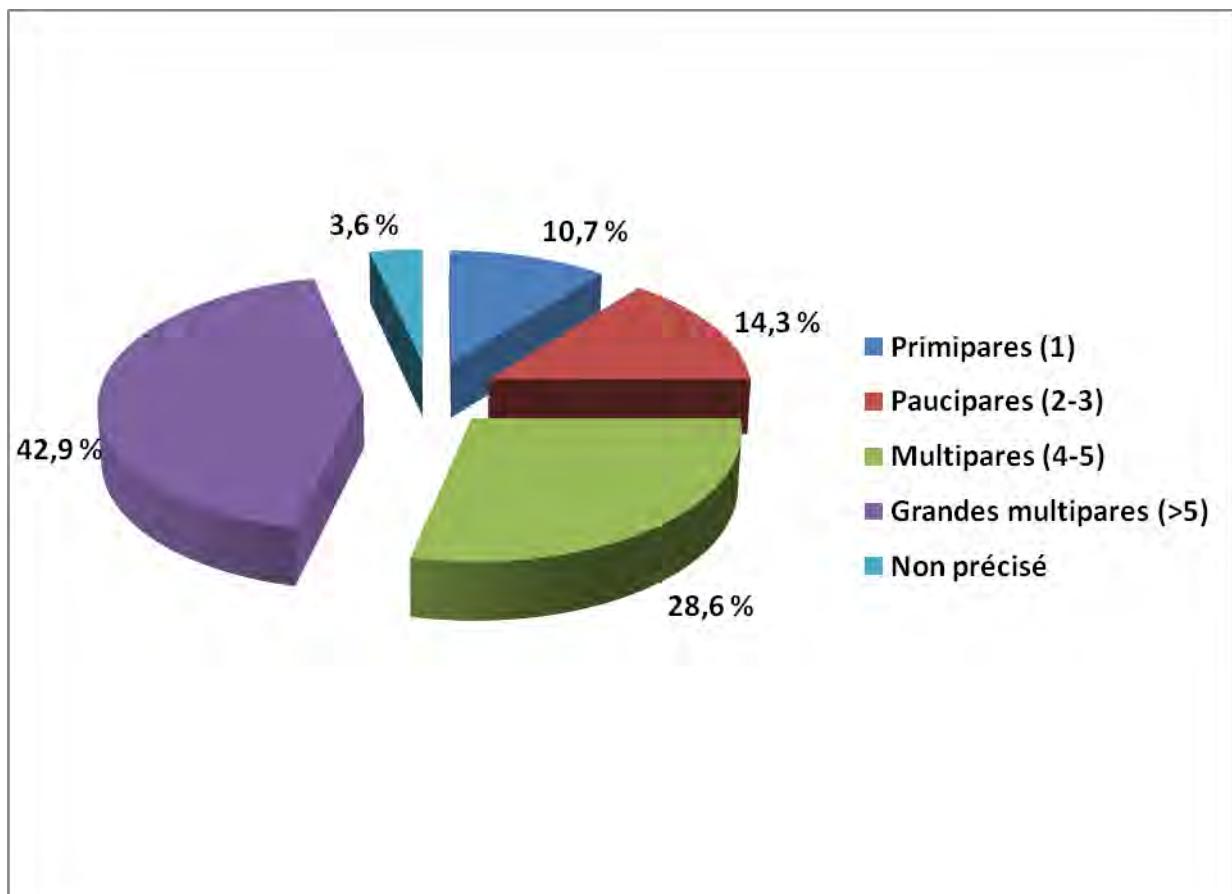


Figure 25 : Répartition des patientes selon la parité

1.4.2. Avortements

Le nombre moyen d'avortements était d'un avortement avec des extrêmes de 0 et 3 avortements (figure 26).

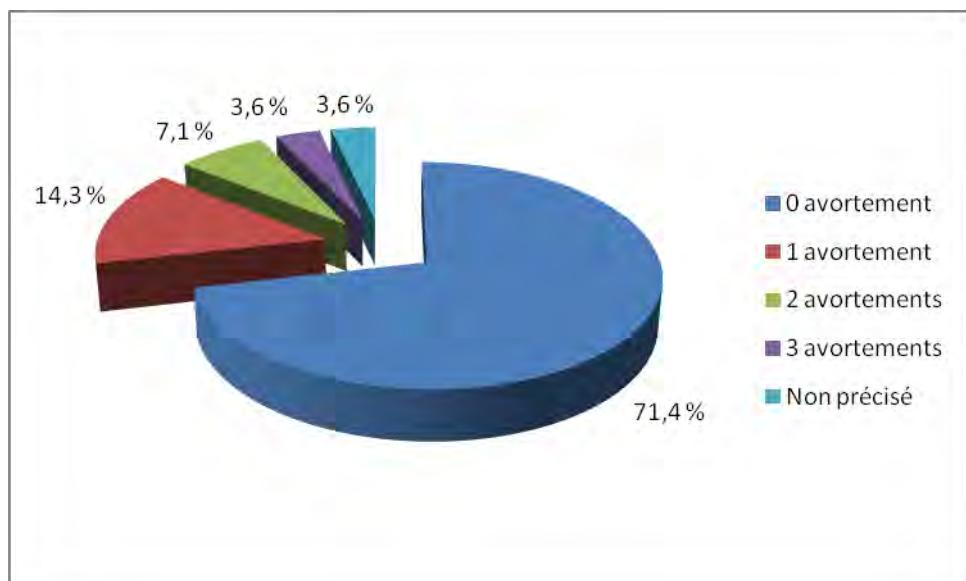


Figure 26 : Répartition des patientes selon le nombre d'avortements

1.4.3. Age de la première grossesse

L'âge moyen à la première grossesse était de 20 ans avec des extrêmes de 13 et 27 ans (figure 27).

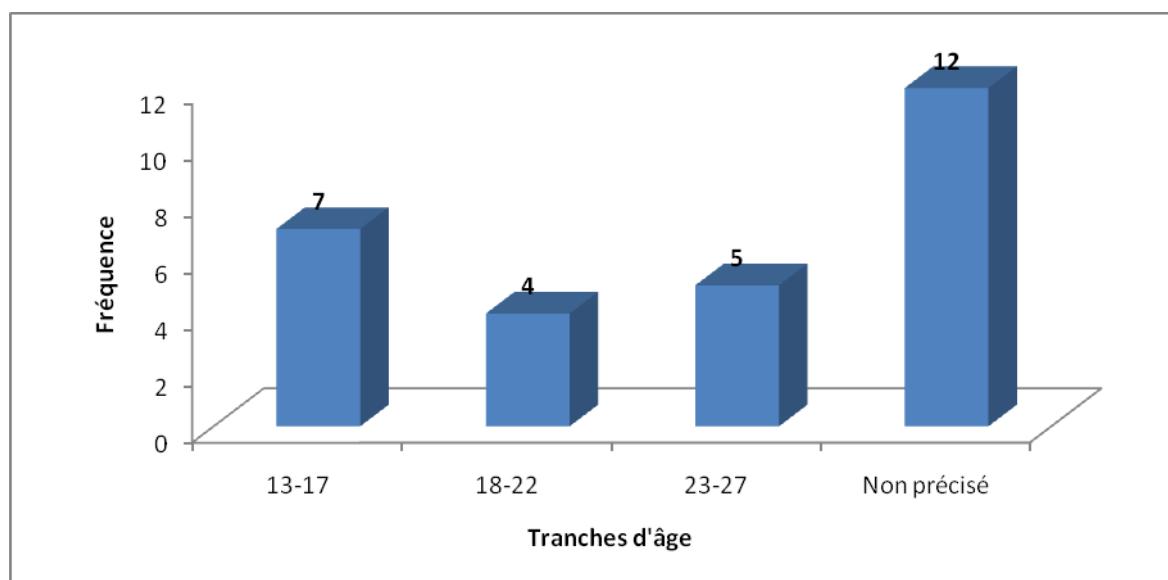


Figure 27 : Répartition des patientes selon l'âge de la première grossesse

1.4.4. Contraception

Une contraception hormonale a été retrouvée chez une seule patiente soit 3,6% des cas pendant une période non précisée.

1.4.5. Antécédents familiaux

Chez une seule patiente, un antécédent de cancer du sein a été retrouvé chez les parents de premier degré.

2. Clinique

2.1. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte étaient variables, le nodule du sein était le motif majeur de la consultation, observé chez 10 patientes soit 35,7% des cas, suivi de la mastite carcinomateuse retrouvée chez 10 patientes, soit 35,7% des cas (Tableau V).

Tableau V : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Fréquence	Pourcentage (%)
Nodule du sein	10	35,7
Mastite carcinomateuse	10	35,7
Nodule et modification cutanée	6	21,4
Ecoulement mammelonaire sérosanglant	1	3,6
Nodule et écoulement mamelonnaire	1	3,6
Total	28	100

2.2. Terme de la grossesse

Le cancer du sein a été observé au cours du premier trimestre de la grossesse dans 7 cas, au deuxième trimestre dans 7 cas, au troisième trimestre dans 4 cas, et dans le post-partum dans 10 cas (figure 28).

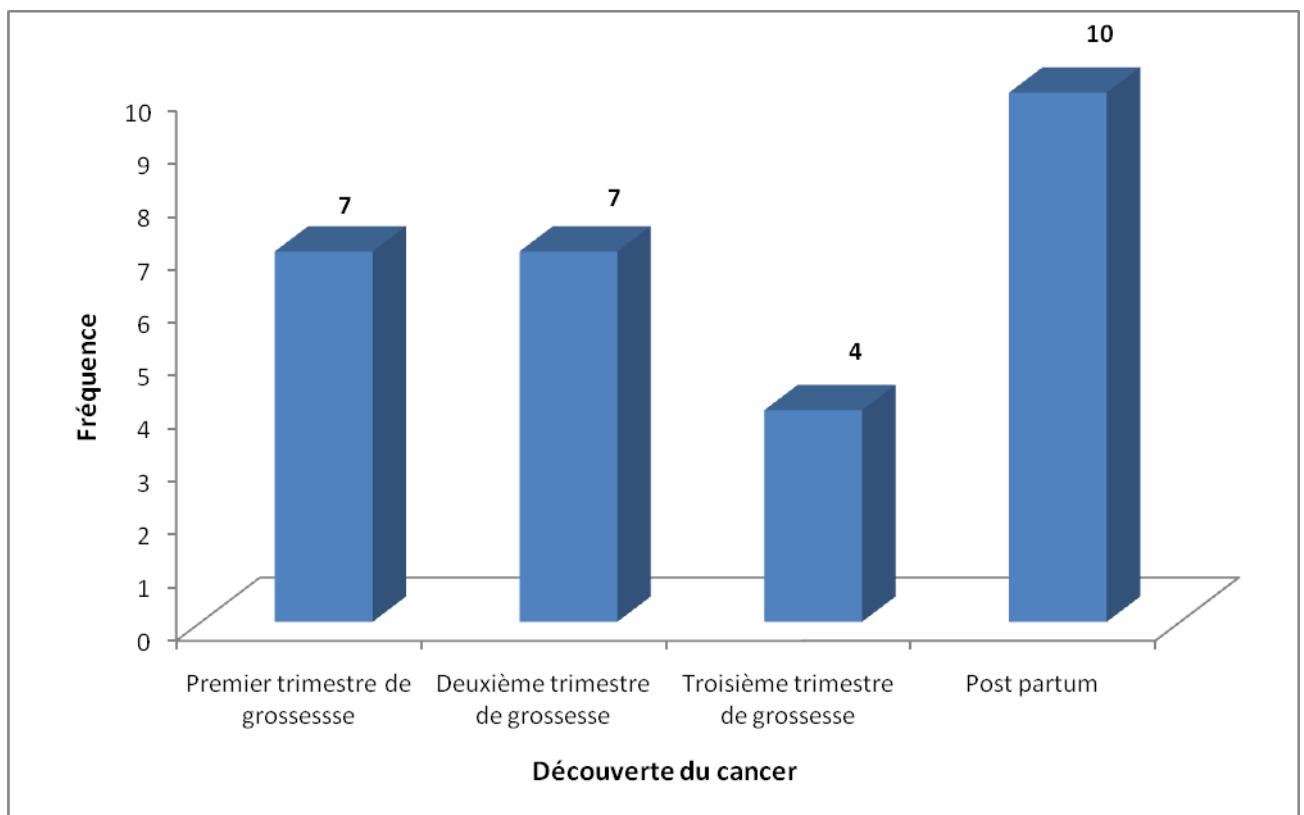


Figure 28 : Répartition des patientes selon le terme de la grossesse

2.3. Examen clinique

2.3.1. Siège de la tumeur

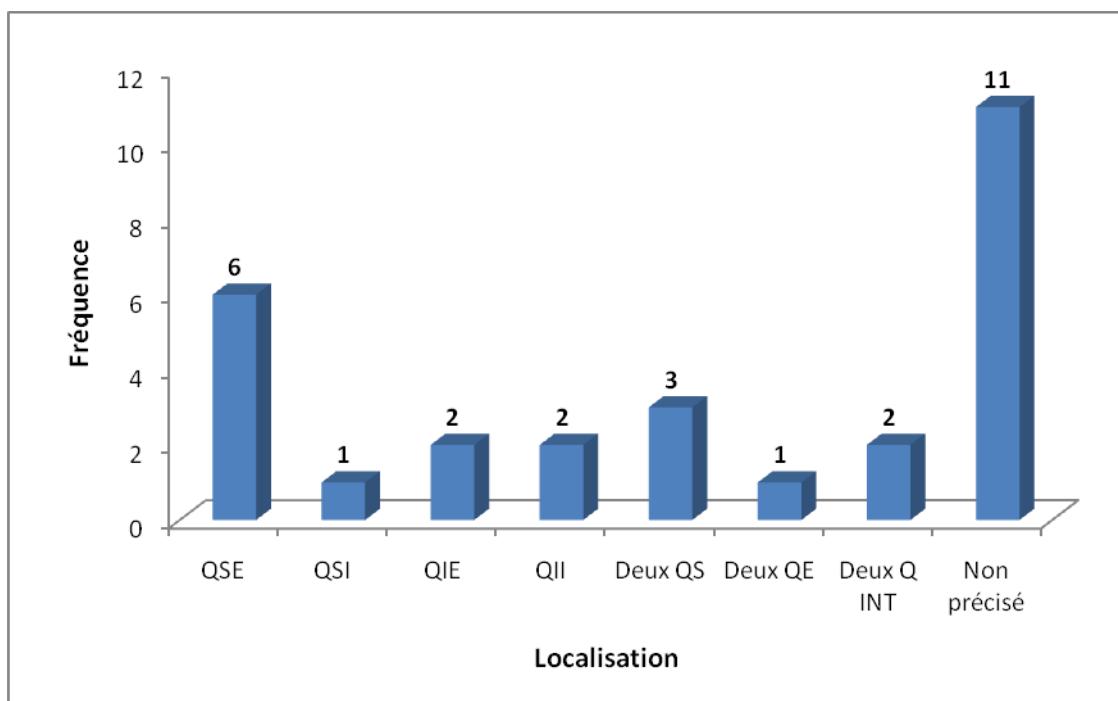
L'atteinte du sein gauche était la plus fréquente et était retrouvée chez 15 patientes soit 53,6%, suivie du sein droit chez 10 patientes soit 35,7% des cas. Cette atteinte était bilatérale chez 3 patientes soit 10,7% des cas (Tableau VI).

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

Siège	Fréquence	Pourcentage (%)
Gauche	15	53,6
Droit	10	35,7
Bilatéral	3	10,7
Total	28	100,0

2.3.2. Localisation

La localisation au quadrant supéro-externe était la plus fréquente et était retrouvée chez 6 patientes soit 21,4% des cas (figure 29).



QSE : quadrant supéro-externe ; **QSI** : quadrant supéro-interne ; **QIE** : quadrant inféro-externe ; **QII** : quadrant inféro-interne ; **QS** : quadrant supérieur ; **QE** : quadrant externe ; **Q INT** : quadrant interne.

Figure 29 : Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur

2.3.3. Taille tumorale

La taille tumorale T4 était la plus fréquente et était retrouvée chez 18 patientes soit 64,3% des cas suivie de T3 retrouvée chez 5 patientes soit 17,9% des cas. (figure 30).

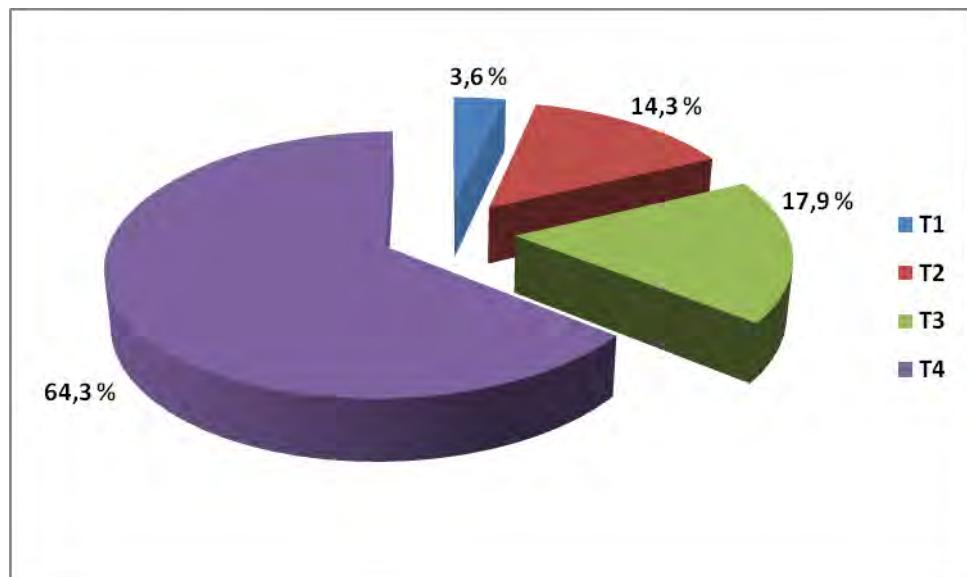


Figure 30 : Répartition des patientes selon la taille tumorale

2.3.4. Statut ganglionnaire

Le statut N2 était le plus fréquent et était retrouvé chez 12 patientes soit 42,9%, suivi du statut N1 chez 9 patientes soit 32,1% des cas (figure 31).

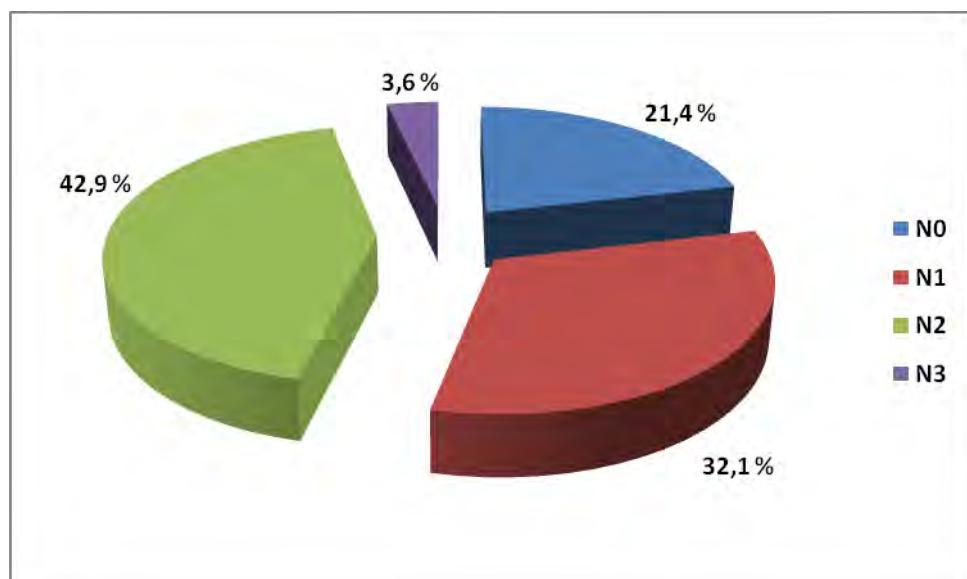


Figure 31 : Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

2.3.5. Métastases synchrones

Des métastases avaient été mises en évidence chez 2 patientes soit 7,1% des cas (figure 32).

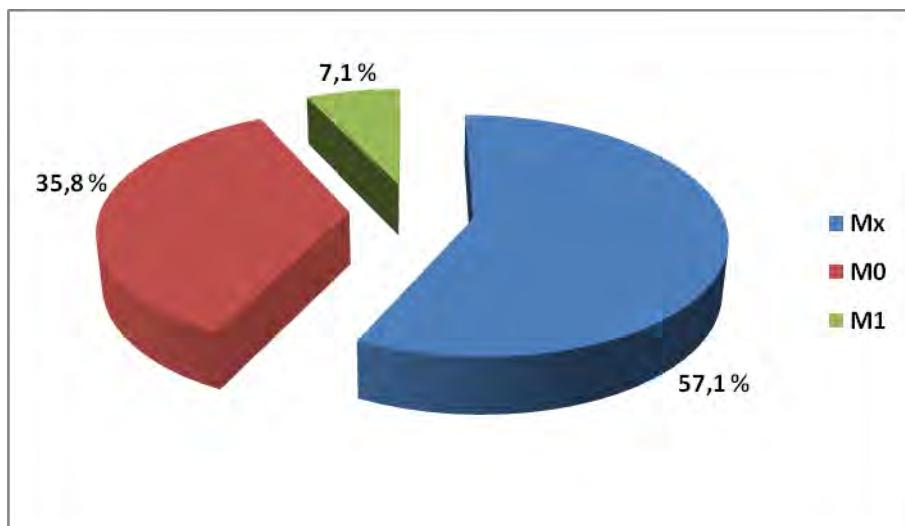


Figure 32 : Répartition des patientes selon la présence des métastases

2.3.6. Stade clinique

La tumeur a été classée selon la classification TNM de l’UICC de 1998 et les stades de l’AJCC de 1989.

Le stade IIIB était le plus fréquent dans notre série et était retrouvé chez 16 patientes soit 57,1% des cas, suivi du stade IIIA retrouvé chez 5 patientes soit 17,9% des cas (figure 33).

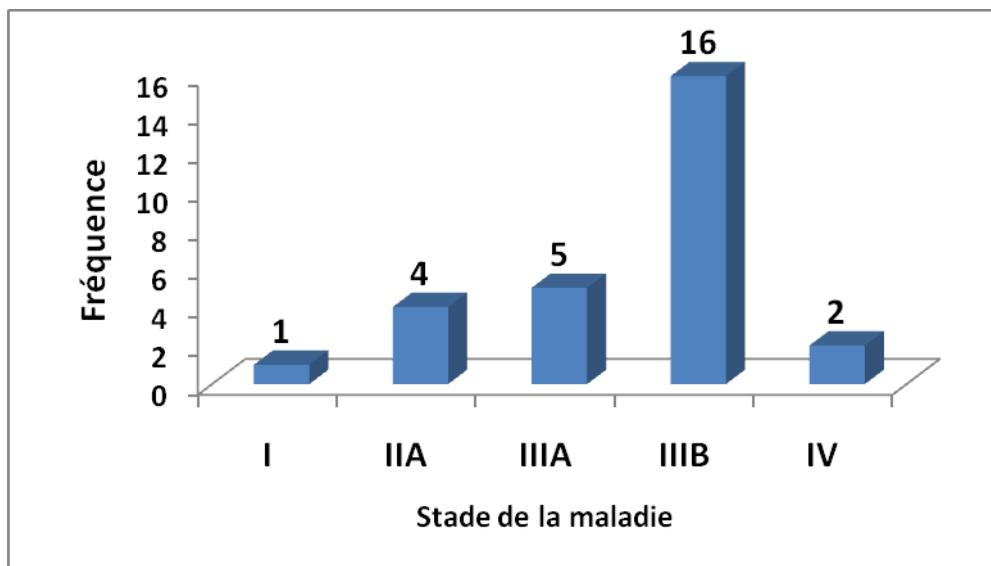


Figure 33 : Répartition des patientes selon les stades de l’AJCC 1989

2.4. Examens paracliniques

2.4.1. Mammographie

Elle a été réalisée chez 10 patientes, elle montrait une opacité homogène dans 5 cas soit 17,9% des cas, et une opacité hétérogène dans 3 cas soit 10,7% des cas (tableau VII).

Tableau VII : Répartition des patientes selon les résultats de la mammographie

Mammographie	Fréquence	Pourcentage (%)
Opacité homogène	5	17,9
Opacité hétérogène	3	10,7
Opacité homogène et microcalcifications	2	7,1
Non réalisée	18	64,3
Total	28	100,0

2.4.2. Echographie mammaire

Elle a été réalisée chez 6 patientes, elle montrait une image hyperéchogène chez 3 patientes soit 10,7% des cas, et une image hypoéchogène hétérogène chez les 3 autres soit 10,7% des cas (tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie mammaire

Echographie mammaire	Fréquence	Pourcentage (%)
Hyperéchogène	3	10,7
Hypoéchogène hétérogène	3	10,7
Non réalisée	22	78,6
Total	28	100,0

2.4.3. Cytologie mammaire

Elle a été réalisée chez 21 patientes, et elle montrait une nette prédominance des carcinomes dans 20 cas soit 71,4% des cas (tableau IX).

Tableau IX : Répartition des patientes selon les résultats de la cytologie

Cytologie	Fréquence	Pourcentage (%)
Carcinome	20	71,4
Tumeur phyllode	1	3,6
Non réalisée	7	25,0
Total	28	100,0

2.4.4. Histologie

2.4.4.1. Biopsie

L'examen anatomo-pathologique réalisé après une biopsie mammaire chez 8 patientes montrait un carcinome canalaire infiltrant dans les 8 cas soit 28,6% des cas (tableau X).

Tableau X : Répartition des patientes selon les résultats de la biopsie

Histologie préopératoire invasive	Fréquence	Pourcentage (%)
Carcinome canalaire infiltrant	8	28,6
Non réalisée	20	71,4
Total	28	100,0

2.4.4.2. Quadrantectomie

Réalisée chez une patiente, elle montrait un carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanalaire.

2.4.5. Marqueur tumoral CA 15-3

Le dosage du marqueur tumoral CA 15-3 a été effectué chez 11 patientes soit 39,3% des cas, et sa valeur était élevée au moment du diagnostic chez 7 patientes soit 25% des cas (tableau XI).

Le taux moyen était de 90,27 U/ml avec des extrêmes de 4 et 223 U/ml.

Tableau XI : Répartition des patientes selon le taux du marqueur CA 15-3

Taux du marqueur CA 15-3	Fréquence	Pourcentage (%)
Elevé	7	25
Normal	4	14,3
Total	11	39,3

3. Traitement

3.1. Modalités thérapeutiques

3.1.1. Chimiothérapie néo-adjuvante

➤ Protocoles de première ligne (L1)

La chimiothérapie néo-adjuvante de première ligne a été réalisée chez 22 patientes soit 78,6% des cas.

Le protocole CMF était prescrit chez 11 patientes soit 39,3% des cas, suivi du protocole FAC chez 7 patientes soit 25% des cas (figure 34).

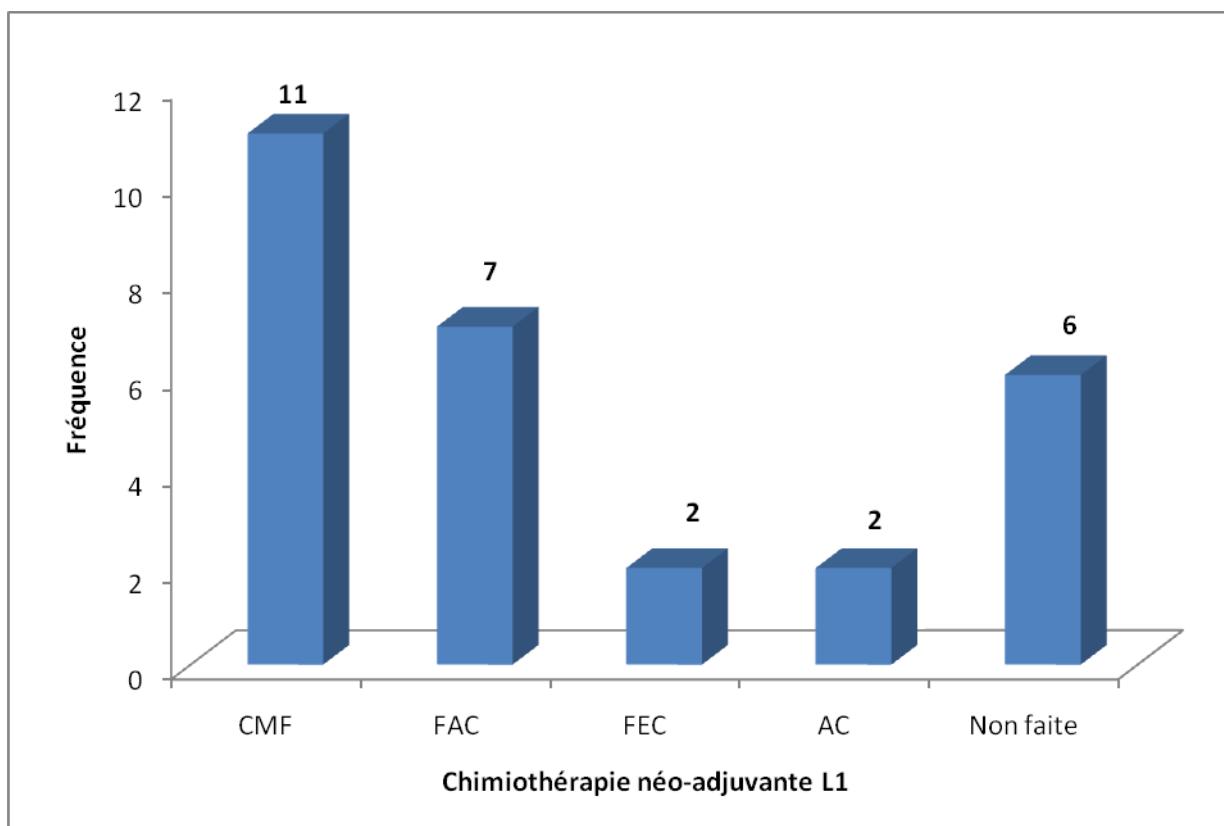


Figure 34 : Répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie néo-adjuvante L1

➤ **Protocoles de deuxième ligne (L2)**

Une chimiothérapie néo-adjuvante de deuxième ligne a été réalisée chez 8 patientes soit 28,6% des cas.

Le protocole AC était prescrit chez 3 patientes soit 10,7% des cas (figure 35).

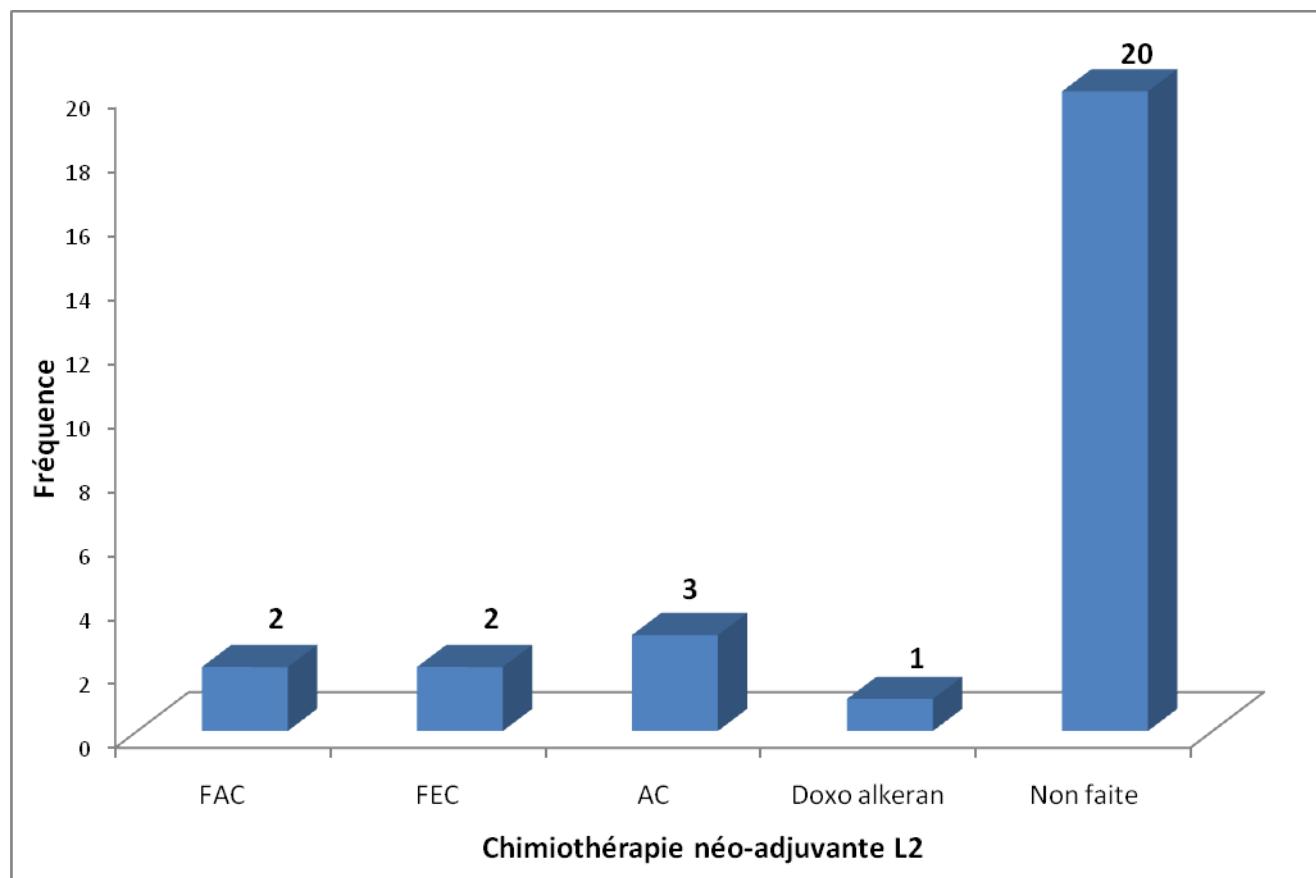


Figure 35 : Répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie néo-adjuvante L2

3.1.2. Chirurgie

3.1.2.1. Type de chirurgie

La chirurgie a été effectuée chez 12 patientes soit 42,9% des cas. Une mastectomie de Patey a été réalisée chez 11 patientes soit 39,3% des cas, et une quadrantectomie avec curage axillaire chez une seule patiente soit 3,6% des cas (figure 36).

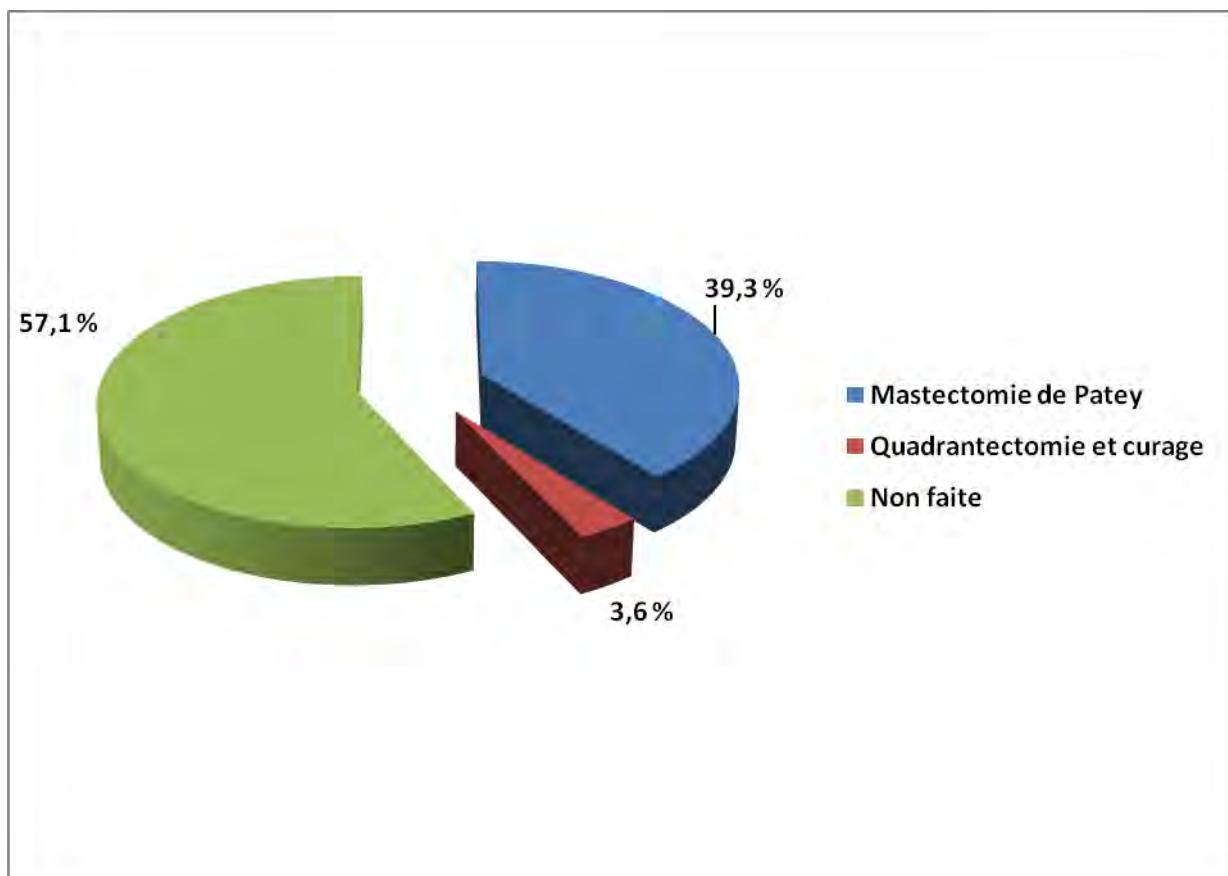


Figure 36 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie

3.1.2.2. Etude de la pièce opératoire

➤ **Histologie post-opératoire**

Effectuée chez 8 patientes soit 28,6% des cas, elle montrait un carcinome intracanalaire chez 4 patientes soit 14,3% des cas, un carcinome lobulaire infiltrant chez une seule patiente soit 3,6% des cas, et une stérilisation tumorale chez 3 patientes soit 10,7% des cas (tableau XII).

Tableau XII : Répartition des patientes selon les résultats de l'histologie post-opératoire

Histologie post-opératoire	Fréquence	Pourcentage (%)
Carcinome intracanalaire	4	14,3
Carcinome lobulaire infiltrant	1	3,6
Stérilisation tumorale	3	10,7
Non faite	20	71,4
Total	28	100,0

➤ **Résidu post-opératoire**

Parmi les patientes opérées, les résidus macroscopique et microscopique étaient absents chez 5 patientes, soit 41,7% des cas, et non précisés chez 7 patientes, soit 58,3% des cas.

➤ **Statut ganglionnaire**

Le statut ganglionnaire a été précisé chez 9 patientes soit 32,2% des cas.

Parmi les 6 patientes qui avaient des ganglions envahis (N+) soit 21,5% des cas, 3 patientes avaient plus de trois ganglions envahis soit 10,7% des cas (tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

Envahissement ganglionnaire	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	6	21,5
Non	3	10,7
Non précisé	3	10,7
Total	12	42,9

➤ **Grade histo-pronostique SBR**

Le grade SBR a été précisé chez 8 patientes soit 28,6% des cas.

La tumeur était de grade SBR II dans 25% des cas et de grade SBR I chez 3,6% des cas (figure 37).

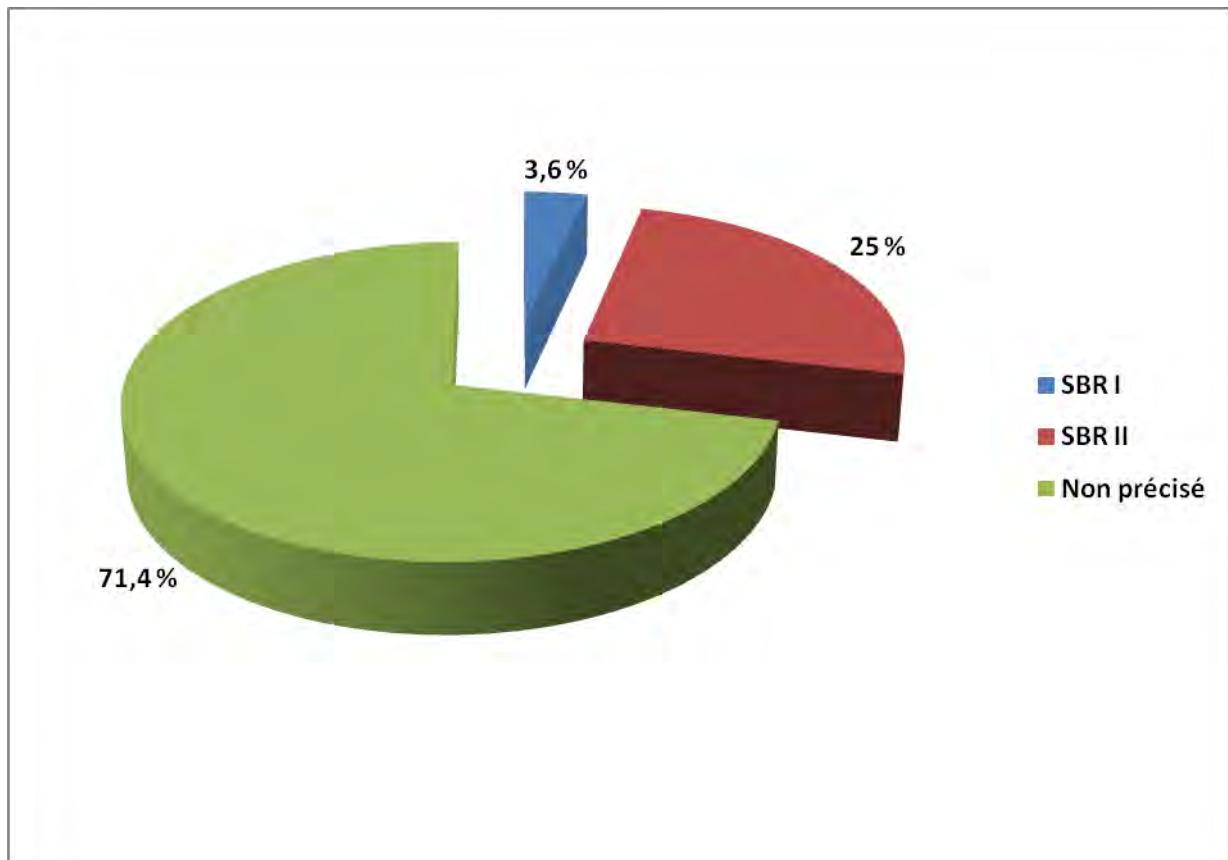


Figure 37 : Répartition des patientes selon le grade SBR

➤ **Récepteurs hormonaux**

Les récepteurs d'œstrogène et de progestérone ont été recherchés chez une seule patiente et étaient négatifs.

➤ **Emboles vasculaires**

Ils n'ont pas été précisés dans tous les cas.

➤ **Cerb-b2**

Il n'a pas été précisé dans tous les cas.

3.1.3. Chimiothérapie adjuvante

Une seule patiente a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante soit 3,6% des cas, avec un protocole CMF.

3.1.4. Radiothérapie post-opératoire

Une radiothérapie adjuvante a été réalisée chez 5 patientes soit 17,9% 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.

3.1.5. Hormonothérapie

Une hormonothérapie à base d'anti-œstrogènes (tamoxifène) a été prescrite chez 5 patientes soit 27,9% des cas, pour une durée moyenne de 5 ans.

3.2. Stratégie thérapeutique

Parmi les 25 patientes ayant bénéficié d'un traitement spécifique, soit 89,3% des cas, 12 avaient reçu une chimiothérapie seule, soit 42,9% des cas, 3 ont bénéficié d'une chimiothérapie-chirurgie-radiothérapie-hormonothérapie, soit 10,7% des cas, et 3 avaient eu une chimiothérapie-chirurgie, soit 10,7% des cas (tableau XIV).

Tableau XIV : Répartition des patientes en fonction de la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique	Fréquence	Pourcentage (%)
Chimio seule	12	42,9
Chimio-chir-radio-hormono	3	10,7
Chimio-chir	3	10,7
Chimio-chir-radio	2	7,1
Chir seule	2	7,1
Chimio-chir-hormono	1	3,6
Chimio-hormono	1	3,6
Chir-chimio	1	3,6
Traitements non fait	3	10,7
Total	28	100,0

Chimio=chimiothérapie ; chir=chirurgie ; radio=radiothérapie ; hormono=hormonothérapie.

3.3. Devenir de la grossesse

L'interruption thérapeutique de la grossesse a été faite dans 3 cas, soit 16,7%.

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

- 5 patientes ont accouché par voie basse soit 27,8 % des cas ;
- 2 patientes ont accouché par césarienne soit 11,1 % des cas ;
- 3 patientes ont fait un avortement spontané soit 16,7% des cas ;
- 1 patiente a fait une rétention d'œuf mort soit 5,6 % des cas ;
- l'issue de la grossesse n'a pas été précisée chez 4 patientes, soit 22,2 % des cas (figure 38).

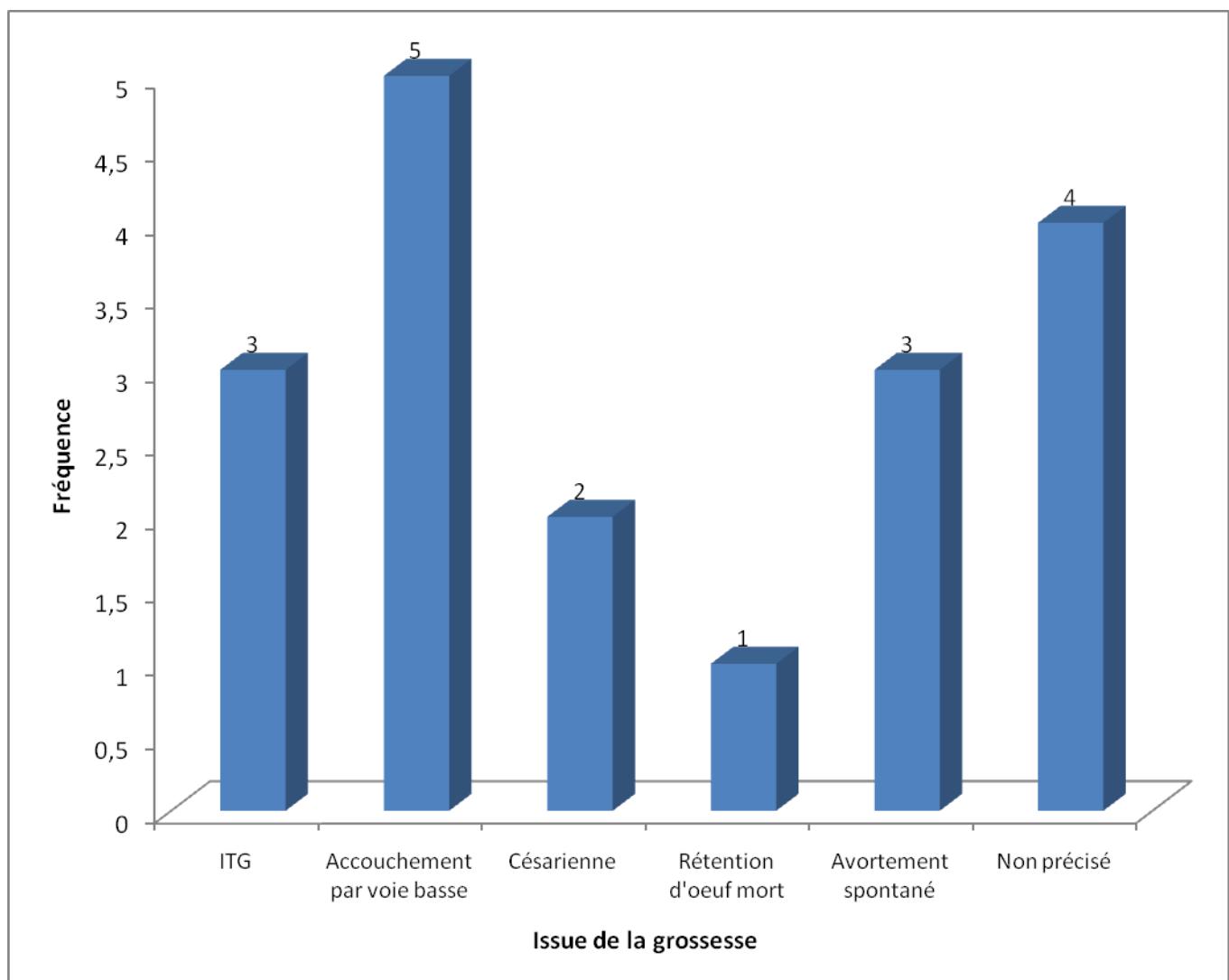


Figure 38 : Répartition des patientes selon le devenir de la grossesse

3.4. Etat de l'enfant

Six femmes ont accouché un enfant vivant, dont 5 par voie basse et une par césarienne basse transversale.

8. Evolution

Elle a été basée sur les données des consultations post thérapeutiques.

4.1. Récidives

L'évolution a été marquée par 3 cas de récidive, soit 25% des cas (tableau XV).

Le délai moyen de récidive était de 13,6 mois avec des extrêmes de 12 et 16 mois.

Le siège de la récidive a été précisé dans 2 cas :

- un cas de récidive locale, soit 8,3% des cas, traité par chimiothérapie avec un protocole CMF, dont la réponse était partielle ;
- un cas de récidive locorégionale, soit 8,3% des cas, traité par radiochimiothérapie avec un protocole FAC, dont la réponse n'a pas été évaluée.

Tableau XV : Répartition des patientes selon la récidive

Récidive	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	3	25
Non	4	33,3
Non précisée	5	41,7
Total	12	100

4.2. Métastases métachrones

Nous avons noté 10 cas de métastases métachrones, soit 35,7% des cas (tableau XVI).

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 hépatique soit 30% des cas (tableau XVI).

Huit cas de métastases ont été traités par chimiothérapie dont 5 cas avaient le protocole AC, un cas le protocole FEC, un cas le taxotère et un cas le xeloda.

Tableau XVI : Répartition des patientes selon les métastases métachrones

Métastases métachrones	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	10	35,7
Non	3	10,7
Non précisées	15	53,6
Total	28	100,0

Tableau XVII : Répartition des patientes selon le siège des métastases métachrones

Siège des métastases métachrones	Fréquence	Pourcentage (%)
Foie	3	30
Poumons	2	20
Sein controlatéral	2	20
Poumons et foie	1	10
Poumons et os	1	10
Ganglions et Sein controlatéral	1	10
Total	10	100

4.3. Reprise évolutive

Nous avons noté 22 cas de reprise évolutive soit 78,5% des cas (tableau XVIII).

Tableau XVIII : Répartition des patientes selon l'évolution de la maladie

Maladie évolutive	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	22	78,5
Non	5	17,9
Non précisée	1	3,6
Total	28	100,0

4.4. Suivi

Le suivi des patientes était de 22 mois en moyenne avec des extrêmes de 0 et 72 mois. Il a été précisé dans 100% des cas. Quatre patientes (14,3%) étaient en vie, trois (10,7%) perdues de vue, et vingt et une (75%) décédées.

4.4.1. Survie globale

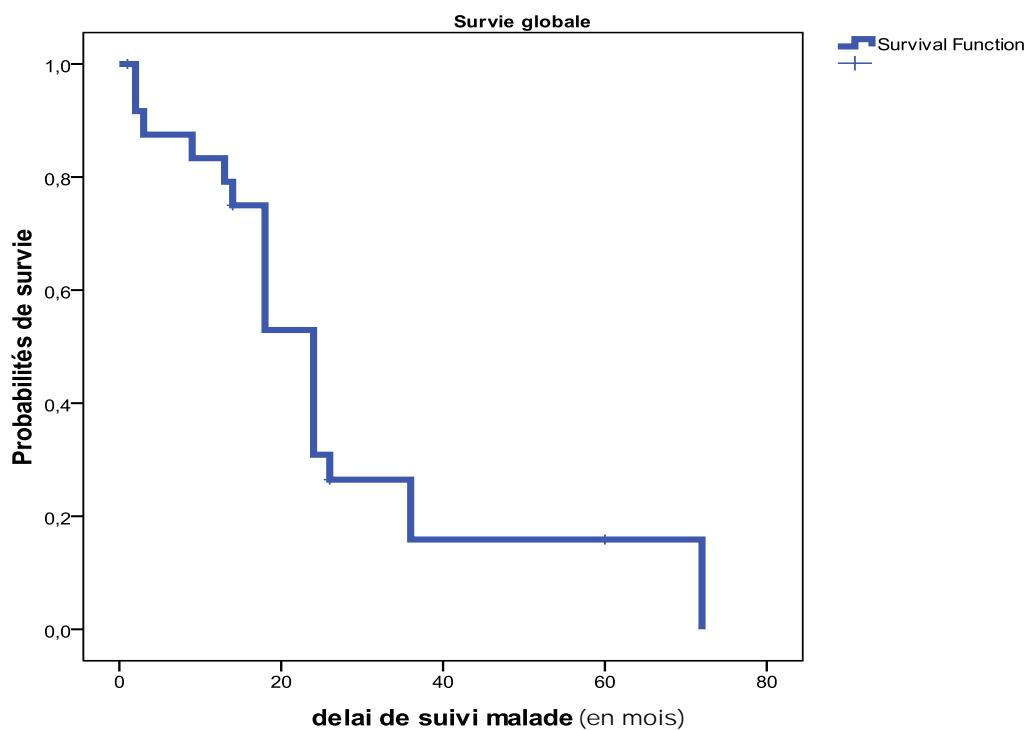


Figure 39 : Courbe de survie globale

La survie globale à 5 ans était de 18% (figure 39).

4.4.2. Survie en fonction de l'âge

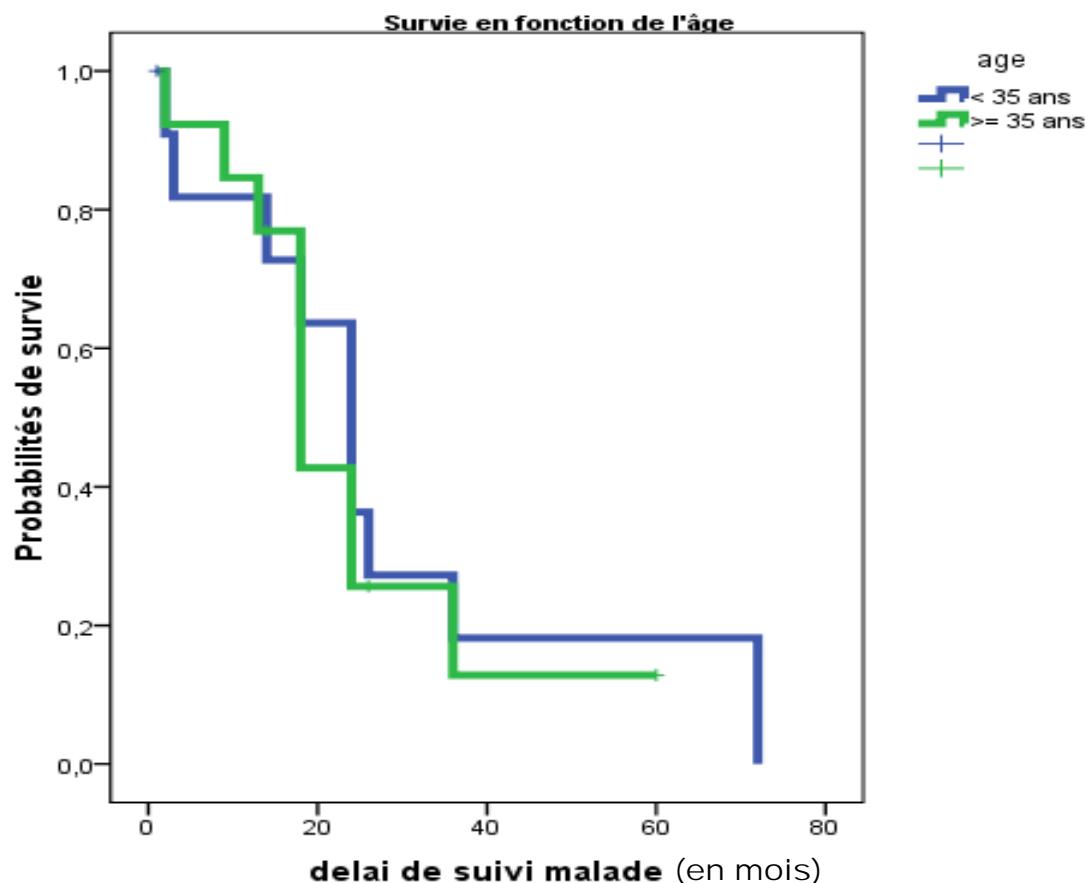


Figure 40 : Courbe de survie selon l'âge

Test de comparaison des deux courbes de survie

	Chi-Square	df	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,155	1	0,694

P = 0,694 > 0,05: différence non significative.

La survie selon l'âge à 5 ans a montré que les patientes de moins de 35 ans avaient une survie de l'ordre de 20%, alors que celles qui étaient âgées de plus

de 35 ans avaient une survie de 17%. Cependant la différence n'était pas significative ($p = 0,694 > 0,05$) (figure 40).

4.4.3. Survie en fonction des stades

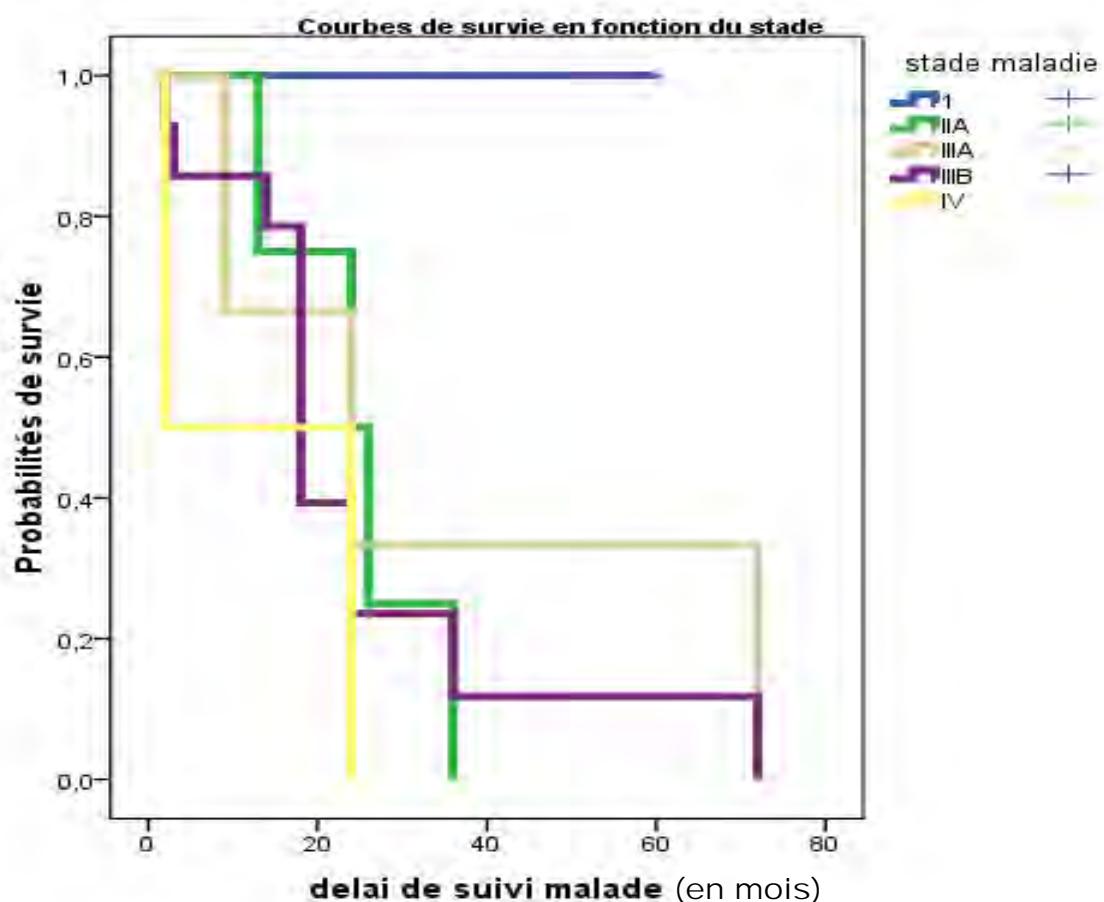


Figure 41 : Courbe de survie selon les stades

Test de comparaison des courbes de survie

	Chi-Square	df	p
Log Rank (Mantel-Cox)	3,540	4	0,472

$P = 0,472 > 0,05$: différence non significative

La survie à 5 ans est évaluée à 100% pour le stade I, 35% pour le stade IIIA, et 12% pour le stade IIIB. Cependant la différence n'était pas significative ($P = 0,472 > 0,05$) (figure 41).

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

2. Epidémiologie descriptive

2.1. 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 [85, 113, 150].

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% [12].

Au Maroc, de 1985 et 1988 la fréquence était de 4,6% [140].

Au Congo, de 1987 à 1990 la fréquence était de 1,04% [106].

Dans notre série, cette association représente 2,9 % de la totalité des cancers du sein ce qui rejoint les données de la littérature.

2.2. Age moyen

L’association cancer du sein et grossesse concerne 8 % des cancers de sein des femmes de moins de 45 ans, et 18 % chez les femmes de moins de 30 ans. Plusieurs études estiment l’âge moyen des femmes atteintes de 31 à 35 ans. Celui-ci a tendance à augmenter, du fait des grossesses de plus en plus tardives, notamment en cas de recours à l’assistance médicale à la procréation [47, 89, 124].

D’après Barrat, la plupart des cancers du sein associés à la grossesse paraissent dans la quatrième décennie de la vie, avec un âge moyen de 31 à 36 ans ; ce facteur dépend de l’âge moyen des grossesses dans chaque pays [12].

Dans notre série, l’âge moyen estimé était de 33,7 ans.

Tableau XIX : L ’âge moyen des patientes au moment du diagnostic

Auteurs	Année	Pays	Age moyen (ans)	Extremes (ans)
Garcia M. [47]	2009	Espagne	34	26-40
Vinatier E. [150]	2009	France	33	24-43
El hajoui S. [37]	2003	Maroc	31	21-37
Khanfir A. [70]	2005	Tunis	34	-
Nkoua-Mbon J. [106]	2003	Congo	37,8	24-44
Notre série	2011	Sénégal	33,7	25-45

2.3. Age de la grossesse

Plusieurs études fixent l’âge gestationnel moyen au diagnostic de 17 à 25 semaines d’aménorrhée [47, 124].

En Europe l’âge moyen de la grossesse au moment du diagnostic du cancer du sein est de 21 SA [150].

Dans notre série, l’âge gestationnel moyen était de 16 SA.

2. Epidémiologie analytique

2.1. Facteurs de risque personnels

2.1.1. Age de la 1^{ère} grossesse

Comme l’âge de la première grossesse recule, la notion de cancer du sein au cours de la grossesse devient une éventualité non exceptionnelle [95].

De nombreux auteurs [55, 68] considèrent qu’une première grossesse à terme à un âge jeune est un événement bénéfique pour le risque de survenue d’un cancer

du sein, du fait de la maturation glandulaire gravidique et de l'effet protecteur de la progestérone [29, 85].

Selon Antoine [6] et Acouturier [2], plus l'âge de la première grossesse avance plus le risque relatif de survenue d'un cancer du sein augmente, ainsi quand l'âge de la première grossesse à terme est :

- inférieur à 20 ans : le risque relatif est de 0,7 ;
- inférieur à 30 ans : le risque relatif est de 1,4 ;
- après 30 ans : le risque devient identique à celui d'une nullipare.

2.1.2. Parité

Des données de la littérature indiquent que le risque de contracter un cancer du sein augmente avec la nulliparité [2, 5, 59].

Dans d'autres études [30], la multiparité semble permettre chez les femmes à risque, l'évolution à bas bruit de la croissance du cancer du sein entre les phases quiescentes représentées par l'état gravide.

Ainsi les femmes qui ont une grande parité (supérieure à 3) ont moins de chance de survie [109] et un haut risque de mortalité comparées aux nullipares [73].

Cependant, Ewertz et Von Schoult [42, 153] n'ont pas retrouvé de relation.

2.1.3. Allaitements

L'allaitement offre des avantages indéniables à la fois pour la mère et l'enfant [40, 59].

Des données fiables indiquent que la lactation a soit un effet protecteur contre le cancer du sein [12, 19, 36, 76, 93], soit un effet neutre [3, 40, 59, 119, 141].

Une durée de lactation prolongée, surtout si elle s'étend sur 24 mois de la vie d'une patiente, et un âge plus bas lors de la première lactation semblent conférer un effet plus bénéfique [40, 59].

Sur une base strictement biologique, il est plausible que l'allaitement au sein puisse contribuer à une réduction du risque d'apparition et de progression d'un cancer du sein.

L'allaitement au sein réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et à son intensité et maintient un niveau d'œstrogènes plus bas que celui observé au cours du cycle menstruel [40, 44, 59].

La lactation déclenche plusieurs modifications histologiques et fonctionnelles importantes à l'intérieur du sein [2, 6].

L'allaitement au sein peut mobiliser les carcinogènes endogènes et exogènes présents parmi les cellules épithéliales canalaires et lobulaires.

2.1.4. Contraception orale

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 25 ans, antécédent de cancer dans la famille, etc.) [5].

Ursin [148] a noté que l'utilisation précoce de la contraception orale est associée à un haut risque pour la femme jeune, mais d'autres auteurs suggèrent que le risque est limité à l'utilisation récente [82].

Dans notre série, une seule patiente était sous contraception orale.

2.1.5. Antécédents pathologiques personnels mammaires

En cas d'antécédent personnel de cancer du sein, la patiente est considérée comme « à risque d'un deuxième cancer » [80].

Certaines maladies du sein n'augmentent pas ou peu le risque de cancer du sein ; en revanche, la mention d'une hyperplasie atypique ou carcinome lobulaire in situ semble augmenter ce risque (tableau XX).

Tableau XX : Les facteurs de risque du cancer du sein [119]

Facteurs de risque	Risque relatif
Hyperplasie épithéliale simple	1,5-2
Adéno-fibrome complexe	3
Hyperplasie épithéliale atypique	4-5
Carcinome lobulaire in situ	8-10

2.1.6. Autres facteurs

Certains auteurs ont conclu à l'hypothèse selon laquelle la consommation de l'alcool précocement dans la vie était plus grave que sa consommation d'une façon plus récente [161].

Certains ont conclu que la consommation récente représentait le plus grand risque [80, 142]. D'autres ont démontré qu'il n'y avait pas de relation entre la consommation d'alcool (qu'elle soit précoce ou récente) et le cancer du sein [137].

Selon certaines études, il y a une relation significative entre le tabac et la survenue du cancer du sein. Cette relation est dépendante du nombre de paquets/année [5].

Cependant, d'autres études n'ont pas montré d'association significative entre le tabagisme et la survenue du cancer du sein [76].

Les résultats des études demeurent contradictoires et aucun lien de cause à effet n'est établi.

2.2. Facteurs de risque familiaux

L'histoire familiale de cancer du sein est associée à une augmentation du risque de cette maladie.

Des antécédents multiples de cancer du sein (par exemple trois cas de cancer du sein chez des apparentés de premier ou de deuxième degré dans la même

branche parentale) font suspecter une prédisposition génétique ; il faut alors proposer une consultation d'oncogénétique [38].

On distingue trois principaux types de syndromes familiaux de cancer du sein [66, 78] :

- le syndrome du cancer du sein familial isolé : dans ces familles, l'atteinte mammaire représente la tumeur prédominante, le gène responsable est BRCA2 localisé en 13q12-13 ;
- le syndrome des cancers seins-ovaires dans lequel les femmes développent soit un cancer du sein, soit un cancer de l'ovaire, le gène responsable est BRCA1 localisé en 17q21 ;
- le syndrome de Li-Fraumeni : on trouve dans ces familles des cancers du sein, des sarcomes, des hémopathies malignes, des tumeurs cérébrales, le gène responsable est TP53.

Ces prédispositions sont rares mais doivent conduire à une approche spécialisée tant pour la surveillance que pour la prise en charge [38].

II. CLINIQUE

Pendant la grossesse, on observe des modifications gravidiques mammaires qui rendent l'examen clinique plus difficile (augmentation de volume, modification de consistance, pigmentation aréolo-mamelonnaire, vergetures, hypervasculisation cutanée...). En effet, une masse apparaissant au premier trimestre peut ensuite ne plus être palpable. Ces modifications s'accentuent tout au long de la grossesse et l'examen clinique le plus performant et le moins difficile est celui qui est réalisé au tout début de la gestation.

6. Circonstances de découverte

Dans notre étude, la découverte d'un nodule du sein représentait 60,7% des cas. Ce résultat est conforme à celui indiqué dans la littérature comme le montre le tableau (XXI).

Tableau XXI : Répartition selon la prédominance du nodule du sein

Auteurs	Année	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Souadka A. [140]	1994	43	60
El hajoui S. [37]	2003	10	70
Nkouna-Mbon J. [106]	2003	11	63
Garca-Manero M. [47]	2009	22	86
Notre série	2011	28	60,7

7. Taille clinique de la tumeur

La taille tumorale est plus importante lors de la découverte au cours de la grossesse [12]. En effet, Mounzil [96] a relevé 10 cas classés T3 ou T4 sur 12 (84 %).

Pour Giacalone [49], seuls 58% des cancers ont une taille inférieure ou égale à 5cm (Stade T0 : 0% ; Stade T1 : 28,3% ; Stade T2 : 43,2%) contre 85% en dehors de la grossesse.

Donnegan [33], conseille de se méfier d'une surévaluation de la taille tumorale dans le sein gravide.

Dans notre série, la taille tumorale T4 était la plus fréquente.

8. Envahissement clinique ganglionnaire

La fréquence de l'atteinte ganglionnaire axillaire durant la grossesse est un phénomène classique comme le montre la littérature [6, 31, 85] (tableau XXII).

Tableau XXII : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire

Auteurs	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Barrat [12]	-	89
Petreck [114]	63	61
Souadka [140]	43	80
Mounzil [96]	12	90

Selon des études, la grossesse semble favoriser la survenue de métastases ganglionnaires (2 cas/3) [54].

En effet, l'atteinte ganglionnaire est plus fréquente pendant la grossesse 50 à 80% contre 55% en dehors de la grossesse [149].

Dans notre série, le statut ganglionnaire N2 était retrouvé dans 12 cas (42,9%).

9. Métastases synchrones

Dans notre série, 2 patientes ont consulté au stade de métastases.

10. Stade clinique

La répartition selon les stades au moment du diagnostic se fait comme suit : stade I : 28%; stade II : 30%; et stades III et IV : 42% selon scott [130].

Dans notre série, nous avons retrouvé 16 cas au stade IIIB.

III. EXAMENS A VISEE DIAGNOSTIQUE

1. Imagerie médicale

1.1. Mammographie

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

Selon Petrek [114], il n'y a virtuellement pas de radiation ionisante susceptible d'irradier l'enfant si l'abdomen est protégé. Il précise que la mammographie n'est daucune 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.

Par contre, Souadka [140] 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.

En revanche, Antonelli [7] rapporte une sensibilité médiocre de la mammographie avec un diagnostic non évoqué de cancer du sein prouvé par analyse anatomo-pathologique chez 6 des 8 patientes traitées.

Barrat [12] 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.

Dans notre série, la mammographie a permis d'évoquer la malignité dans 10 tumeurs du sein soit 35,7% des cas.

Une mammographie peut éventuellement être dangereuse pour le fœtus à cause du risque d'irradiation qu'elle entraîne.

L'effet des radiations est dose dépendant. Des doses inférieures à 0,1 Gy n'ont aucun effet sur le fœtus, par contre des doses de 2,5 à 3 Gy et plus, peuvent respectivement entraîner des malformations fœtales ou l'avortement [111].

L'effet des radiations dépend aussi de l'âge de la grossesse. Une irradiation pendant la période d'implantation (9-10 jours) est létale, et entraîne un avortement. Elle est tératogène pendant la période d'organogenèse (2-16 semaines). Plus tardivement, vers 20-25 semaines, elle peut entraîner une stérilité, des tumeurs malignes ou des pathologies génétiques [111].

1.2. Echographie mammaire

De par son innocuité, et son accessibilité, l'échographie mammaire est l'examen de choix à demander devant tout nodule palpable chez la femme enceinte. Elle ne présente aucun danger pour le fœtus, et offre un contraste satisfaisant dû justement à l'œdème et à l'engorgement mammaire gravidique.

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 [50].

L'intérêt de l'échographie relève aussi de son efficacité dans la distinction des masses solides des masses liquidiennes dans 97% des cas [67, 111].

Dans une étude cas-témoins portant sur des femmes japonaises enceintes, la sensibilité de l'échographie était de 93%, elle a pu détecter 39 de 42 cancers du sein [64]. Dans l'étude de Liberman sa sensibilité était de 100% [77].

Dans notre étude, elle était suspecte dans 50 % des cas où elle a été faite.

2. Anatomie pathologique

2.1. Cytoponction

La cytoponction reste un examen facile, et accessible pendant la grossesse, bien qu'elle soit considérée comme techniquement plus délicate à réaliser du fait de l'engorgement des seins [67, 79, 123].

Elle constitue selon Bottle [18] le moyen diagnostic le plus fiable pour raccourcir le délai diagnostic. Sa sensibilité est de 66 % pour Barnavon [10] et de 94 % pour Gallenberg [45].

Seulement, les changements histologiques propres à la grossesse, rendent l'interprétation cytologique extrêmement difficile. En effet, la fréquence de l'hyperplasie lobulaire avec hypertrophie du nucléole et absence d'uniformité dans la taille confèrent à l'examen cytologique un risque de faux positif notamment en fin de grossesse et en post-partum qui se rajoute au risque de faux négatif propre à l'examen. [18, 29]. Le pathologiste doit donc être prévenu de la grossesse de la patiente, et surtout il doit avoir une certaine expérience dans l'interprétation des prélèvements faits pendant la période gravido-puerpérale pour éviter les erreurs diagnostiques [55, 107].

Dans notre série, la cytoponction a été réalisée chez 21 patientes, et elle a confirmé le diagnostic dans 20 cas.

2.2. Microbiopsie

Etant donné les difficultés liés à l'examen cytologique, la microbiopsie surtout celle au trocart, paraît l'alternative la plus fiable et facile, surtout que le cancer du sein associé à la grossesse apparaît le plus souvent comme une masse palpable, donc facilement accessible [111, 115, 124].

Selon les études, la spécificité de la biopsie au trocart est de l'ordre de 90% chez les femmes non enceintes. Ce chiffre est très intéressant, malgré l'absence d'études pendant la grossesse [128].

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

La fistule lactée peut être évitée par la suspension temporaire de la lactation une semaine avant le geste par un bandage des seins et la pose de vessies de glace, en cas d'échec, on recourt à la bromocriptine (2,5 mg 2 à 3 fois par jour). En cas de refus d'arrêt d'allaitement, un simple désengorgement mammaire avant la microbiopsie peut être tenté.

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

Plusieurs types de microbiopsies sont réalisables. Celle qui a une place de choix dans la démarche diagnostique est la microbiopsie échoguidée au pistolet automatique. Le forage biopsique présente une bonne sensibilité, mais aussi un risque légèrement plus élevé d'interprétations faussement positives pendant la lactation, en raison justement des changements cellulaires propres à la grossesse, alors que la biopsie par aspiration n'a d'intérêt que dans les microcalcifications. Dans notre série, la biopsie a été faite chez 8 cas et elle a confirmé le diagnostic dans tous ces cas.

IV. PARTICULARITES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES

1. Délai de diagnostic

Le diagnostic est souvent fait plus tardivement qu'en dehors de la grossesse, ce qui explique en partie les formes plus avancées et évolutives du cancer du sein associé à la grossesse. En effet un retard de 1 mois augmente le risque de métastases ganglionnaires axillaires de 0,9% pour un temps de dédoublement tumoral de 130 jours, 6 mois de retard augmente le risque de 5,1% [11].

Selon les séries, ce retard diagnostique est estimé de 2 à 15 mois [11, 37, 118].

Une étude réalisée au « Memorial Sloan Kettering Cancer Institute » à New York a relevé un retard diagnostique moyen de 8,2 mois pour les patientes enceintes, contre 1,9 mois pour les non enceintes, avec plus de 50% des patientes non diagnostiquées pendant leurs grossesses malgré la présence de symptômes apparus pendant ou juste avant la grossesse [95].

Selon Guidroz [53], le délai moyen du diagnostic chez les femmes enceintes est de 5 à 10 mois, alors que chez les non enceintes il est de 1 à 4 mois.

Dans notre étude, nous avons trouvé un délai diagnostique de 4 mois.

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

2. Taille de la tumeur

La taille tumorale est en général plus importante pendant de la grossesse, sa moyenne variant de 3,5 à 4,7cm selon les études [49, 92, 95, 150].

La taille tumorale moyenne est respectivement de 3,5 cm dans l'étude réalisée au « Memorial Sloan Kettering Cancer Institute » [95], de 4,5cm pour Middleton [92] et de 4,7cm pour Giacalone [49].

Une surévaluation fréquente de la taille clinique de la lésion par rapport à la taille histologique a également été notée [85]. Pour Giacalone la taille clinique moyenne de 47 mm correspondait à une taille histologique moyenne de 30,9 mm [49], ceci peut être expliqué par la congestion mammaire gravidique.

3. Type histologique

Les auteurs s'accordent à reconnaître que les types histologiques sont identiques à ceux que l'on rencontre en dehors de la grossesse.

Petrek retrouve 78% de carcinomes canalaires infiltrants, ce chiffre est identique à celui observé en dehors de la grossesse chez les femmes de moins de 40 ans. Les cancers lobulaires représentent 9% des CSAG et les cancers médullaires 4% [114].

Plusieurs séries trouvent aussi que le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent. [37, 106]

Le grade histo-pronostique (SBR) est cependant plus élevé : dans une revue colligeant 200 cas de CSAG, les auteurs retrouvent 8% de SBR1, 39% de SBR2 et 53% de SBR3 [30].

Toutefois, des travaux plus récents soutiennent que la proportion de tumeurs indifférenciées en cours de grossesse est aussi identique à celle des formes non gravidiques. Parmi ceux les plus importants en nombre de patientes, nous retrouvons les travaux de Bonnier et al. et de Giacalone et al. [17, 50].

Dans notre série, nous trouvons, conformément à la littérature, sur nos 8 cas étudiés 7 SBR2 et 1 SBR1. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent.

10. Evolutivité et les formes inflammatoires

Durant la grossesse, la proportion des formes inflammatoires et des formes localement avancées est plus importante que dans les formes non associées à une grossesse, 24% dans la série de Giacalone [50] contre 4,2% en l'absence de grossesse. Ces valeurs sont retrouvées dans l'étude de Bonnier [17]. Par contre, Trelli retrouvait 14,3%, et Dargent 25 à 28%. Il est cependant difficile d'évaluer précisément le caractère inflammatoire de ces tumeurs, du fait de l'œdème gravidique et de l'engorgement mammaire, élément conduisant probablement à une surestimation de la fréquence des formes inflammatoires.

Les formes en poussée évolutive, où les signes inflammatoires siègent en regard de la tumeur, représentent 33% des cancers du sein associés à la grossesse, les mastites carcinomateuses 7,5%.

Dans notre série, les mastites carcinomateuses représentées 35,7% (10 cas).

Cette fréquence élevée des formes inflammatoires peut être expliquée en partie par le retard du diagnostic plus fréquent chez les femmes enceintes, évalué à 1 mois par rapport aux femmes non enceintes, mais également par l'impact direct des stéroïdes et des diverses cytokines et facteurs de croissance sur les cellules mammaires néoplasiques [50].

11. Récepteurs hormonaux (RH)

Cinquante quatre à quatre-vingt pourcent des cancers du sein associés à la grossesse sont récepteurs à œstrogènes négatifs [124]. Pour certains, cette faible expression des récepteurs serait spécifique des femmes enceintes ; pour d'autres, il s'agirait d'une caractéristique des cancers des femmes jeunes [112].

Ishida rapporte 70% de tumeurs récepteurs-négatifs chez la femme enceinte contre 39% chez des témoins appariés [64]. Bonnier avait confirmé cette diminution des récepteurs et la non-hormonodépendance quel que soit le mode de dosage des récepteurs, par radio immunologie ou par immunohistochimie.

Ceci est un élément d'importance, tant il est connu que la saturation des récepteurs par les stéroïdes circulants en cours de grossesse peut induire une fausse négativité dans le dosage des RH. Cependant, le dosage par immunohistochimie n'utilisant pas de réaction de compétition, est plus fiable que le dosage radio immunologique et confirme la plus grande fréquence des formes tumorales non hormonodépendantes en cours de grossesse [50].

Dans notre série, la recherche des récepteurs hormonaux a été effectuée sur une seule pièce d'exérèse et nous avons retrouvé une tumeur non hormono dépendante.

12. Génétique

Un taux plus élevé de patientes porteuses des gènes de susceptibilité au cancer du sein BRCA1 et BRCA2 parmi celles présentant l'association cancer du sein et grossesse a été relevé.

Dans l'étude multicentrique japonaise cas-témoins de Ishida portant sur 383 cas, une histoire familiale de cancer du sein a été retrouvée 3 fois plus fréquemment chez les patientes enceintes ou allaitantes avec un cancer mammaire, par rapport aux patientes non enceintes atteintes du même cancer (12,4% vs 4,2% chez les témoins) [64].

Inversement, une étude suédoise portant sur 292 cas ayant moins de 40 ans, connues porteuses de gènes mutés BRCA1 et BRCA2 et atteintes d'un cancer du sein, a relevé que ces gènes exposent à plus de risque de développer un cancer du sein pendant la grossesse, du fait de l'accélération de la transformation maligne des cellules déjà initiées par les taux élevés d'œstrogènes circulants pendant la grossesse [65].

Cette augmentation de l'incidence d'atteinte de cancer du sein pendant la grossesse chez les patientes porteuses de la mutation des gènes BRCA 1 et 2, et le port de ces gènes chez les patientes enceintes avec un cancer du sein peut

s'expliquer par l'âge jeune commun à ces deux situations, et donc une population atteinte commune.

13. Sur-expression de HER2

Le gène cerb-b2, également appelé HER2/neu, code pour un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase, la p185. Or, d'après certaines observations, la protéine p185 est sur-exprimée dans les cellules épithéliales fœtales.

La sur-expression de HER2/neu est associée à certains paramètres cliniques et histologiques de gravité ; il existe en particulier une corrélation avec la négativité des récepteurs, un grade histologique élevé, l'aneuploïdie et un index de prolifération élevé, ainsi que le jeune âge ; en revanche, elle ne semble liée ni à la taille de la tumeur, ni à l'atteinte ganglionnaire [111, 124].

La sur-expression de cerb-b2 concerne 10 à 25% de tous les cancers du sein, et 25 à 50% des cancers chez la femme de moins de 35 ans [111]. Pour le CSAG, le peu d'études présentes s'accordent à fixer la sur-expression de cerb-b2 à 28 à 58% des tumeurs, mais on a besoin de plus d'études pour confirmer et interpréter ces chiffres.

14. Envahissement ganglionnaire

Bien que Bonnier et Giacalone ne retrouvent pas de différence quant à la fréquence de l'envahissement axillaire entre les formes associées à la grossesse et les formes non gravidiques [17, 50], les données de la littérature rapportent une atteinte ganglionnaire plus fréquente chez les femmes enceintes avec un cancer du sein, avec des taux variables allant de 47% à 89% en passant par des taux intermédiaires de 50 à 62%.

Dans notre étude, 9 patientes ont eu un examen histologique des adénopathies dont 6 avaient un envahissement (N+) et 3 avaient plus de 3 ganglions envahis.

Dans la série de Souadka [140], l’envahissement ganglionnaire histologique est retrouvé dans 70 % des cas sur 19 étudiés dont 40 % avec plus de trois ganglions envahis, alors que Barrat [12] a estimé à 50 à 80 % de N⁺ contre 55 % en dehors de la grossesse.

La série de Petrek retrouve des taux de 61 % de N⁺ pour 28 % de N⁺ dans la série témoin ne présentant pas de grossesse, et dans la série de Levêque, deux patientes sur neuf sont N⁺ avec une atteinte massive [31].

15. Métastases métachrones

L’évolution métastatique des cancers du sein associés à la grossesse est plus fréquente : de 11 à 32% [85]. Les métastases à distance se localisent préférentiellement au foie, aux poumons et à l’os, comme en dehors de la grossesse.

Souadka a révélé des métastases pulmonaires dans 24 % des cas, hépatiques dans 41 % des cas et osseuses dans 35 % des cas [140]. Levêque déplore au moment du diagnostic une patiente métastatique sur neuf patientes traitées [76].

L’évolution métastatique générale n’est particulière que par une possible localisation placentaire : Keer décrit des métastases placentaires dans les formes évoluées du cancer du sein sans conséquence fœtale, il recommande constamment une vérification histologique du placenta en particulier l’invasion vasculaire des villosités placentaires, paradoxalement, aucune métastase fœtale n’a été décrite à ce jour [31].

Dans notre étude, 35,7% des patientes ont présenté des métastases métachrones, localisées au foie, aux poumons, et au sein controlatéral.

V. TRAITEMENT

1. Chirurgie

La chirurgie constitue la principale arme thérapeutique en cas de cancer du sein associé à la grossesse. Sa pratique doit prendre en considération les changements propres à la phase gravidique.

1.1. Particularités et risques de la chirurgie pendant la grossesse

Pendant la grossesse, certains changements physiologiques peuvent éventuellement compliquer aussi bien le protocole anesthésique que la chirurgie. Ainsi, l'anesthésie est rendue plus délicate du fait de certaines modifications physiologiques survenant durant la grossesse, dont une élévation du débit cardiaque et du volume sanguin, une hypotension, une augmentation de la consommation en oxygène, une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle, une hyper-coagulabilité, une surélévation du diaphragme et une vidange gastrique plus lente [123, 124].

Puis, le geste chirurgical proprement dit est plus hémorragique à cause de la congestion et l'hypervascularisation locales, surtout à proximité du terme [94]. Aussi, la chirurgie quelque soit son indication chez la femme enceinte, n'est pas tout à fait dépourvue de risque.

Duncan et al. [34] ont trouvé une augmentation du risque d'avortement spontané avec un risque relatif de 1,58 à 2 après une étude cas-témoin de 2565 femmes enceintes ayant subit une chirurgie, surtout en cas d'anesthésie générale ou manœuvres gynécologiques. D'autres auteurs [14, 25], ont noté la présence de quelques cas de fausse couche dans leur séries.

Mazze et Kallen [88] ont étudié 5450 cas de chirurgie sans manœuvres obstétricales pendant la grossesse, et ont noté une augmentation du taux de mortalité néonatale avec un risque relatif de 2,1 et un poids de naissance bas ou

très bas (risque relatif de 2,0 à 2,2). Ils ont attribué cela à une élévation de l'incidence de la prématurité, et à un retard de la croissance intra-utérine.

Malgré ces risques cités ci-dessus, la chirurgie en cas de cancer du sein associé à la grossesse peut être considérée comme sans risque majeur, surtout si on prenait en considération le bénéfice attendu [67]. De plus, les drogues anesthésiques sont tout à fait compatibles avec la grossesse.

L'état gravide ne doit donc pas influencer la prise de décision de réaliser une chirurgie mammaire, ou servir de prétexte pour la retarder. Les mêmes indications qu'en dehors de la grossesse doivent être gardées.

1.2. Modalités chirurgicales du cancer du sein associé à la grossesse

Classiquement, la chirurgie choisie en cas de cancer du sein associé à la grossesse était une mastectomie systématique avec curage axillaire, afin d'éviter le recours à la radiothérapie. Dorénavant, il est admis que le traitement conservateur, soit une tumorectomie élargie avec lymphadénectomie axillaire soit tout à fait réalisable pendant la grossesse, à la double condition que la radiothérapie ne soit pas retardée de deux mois pour Barnavon [10], ou de trois mois pour Clark [22] et Dargent [29], et qu'elle ne soit pas toxique compte tenu de l'âge de la grossesse, du site d'impact et des doses délivrées. Pour Gentilini [48], après une chirurgie conservatrice en fin des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, la radiothérapie peut être repoussée après l'accouchement.

Ainsi, sur une série de 22 patientes de stades T1 et T2, Kuerer [74] en 1998 a réalisé 9 traitements conservateurs et 13 mastectomies, sans différence significative en terme de survie entre les 2 groupes.

Le curage axillaire est d'une importance primordiale, et doit être réalisé avec minutie étant donné la fréquence des métastases ganglionnaires [67].

Dans notre étude, parmi les 12 patientes qui ont bénéficié de la chirurgie, 11 ont eu une mastectomie de patey et 1 seule une quadrantectomie avec curage axillaire.

Seul le cancer évolué (inflammatoire et métastatique) contre-indique la chirurgie.

La sécurité de la technique de prélèvement du ganglion sentinelle n'est toujours pas bien établie [67].

2. Chimiothérapie

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

Toutefois, l'initiation d'une chimiothérapie doit prendre en compte l'intérêt de la mère et du fœtus. L'utilisation d'un tel traitement en cours de grossesse doit être justifiée par un réel bénéfice attendu pour la mère. Ce bénéfice doit être mis en balance avec le risque fœtal, surtout en début de grossesse. La réalisation de cycles de chimiothérapie en cours de grossesse doit enfin prendre en compte les modifications métaboliques maternelles ainsi que le passage trans-placentaire des drogues [50].

2.1. Pharmacocinétique maternelle

Au cours de la grossesse s'opèrent des modifications physiologiques qui peuvent interférer avec la pharmacocinétique des drogues de chimiothérapie. Ces modifications agissent comme suit [31, 50, 110, 157] :

- la mobilité du tube digestif diminue, entraînant une baisse de l'absorption et donc une augmentation de la demi-vie ;
- avec l'hypervolémie qui accompagne la grossesse, le volume de distribution augmente entraînant une dilution de certains médicaments avec diminution de leurs pics de concentration et prolongation de leur demi-vie ;
- les concentrations plasmatiques d'albumine diminuent interférant ainsi avec la distribution des drogues hydrosolubles ;

- les fortes concentrations en œstrogène entraînent une augmentation globale du nombre de protéines plasmatiques pendant la grossesse. Cela peut contribuer à la diminution de la fraction non fixée (active) des médicaments ;
- le passage entéro-hépatique des médicaments peut être augmenté, entraînant ainsi plus de biodisponibilité des drogues ;
- l'élimination des médicaments peut aussi être altérée par des modifications des fonctions rénale et hépatique. L'excrétion rénale des médicaments peut être augmentée (augmentation de la filtration glomérulaire et de la clairance de la créatinine durant la grossesse). La clairance hépatique peut être soit augmentée (la fonction oxydase hépatique est accélérée chez la femme enceinte), soit diminuée. Une augmentation de la clairance des médicaments induit une réduction de l'aire sous la courbe X temps (AUC), ce qui peut réduire considérablement leur efficacité ;
- le liquide amniotique, peut fonctionner comme un troisième secteur pharmacologique retardant l'élimination et donc augmentant la toxicité de certaines drogues en particulier le méthotrexate.

Tableau XXIII : Influence des facteurs pharmacocinétiques pendant la grossesse (d'après Wiebe) [157]

Facteurs pharmacocinétiques	Effet
Volume de distribution	Augmenté
Pic de concentration de la drogue	Diminué
Demi-vie	Augmentée ou diminuée
Concentration X temps (A U C)	Augmentée ou diminuée
Absorption du médicament	Augmentée ou diminuée
Passage entéro-hépatique	Augmentée ou diminuée
Fixation protéique	Augmentée
Clairance rénale	Augmentée

Clairance hépatique	Augmentée ou diminuée
Ces modifications de la pharmacocinétique peuvent rendre l'estimation de la dose appropriée des médicaments difficile, et contribuer ainsi à augmenter la toxicité materno-fœtale de la chimiothérapie.	

2.2. Transfert trans-placentaire et pharmacocinétique fœtale

Le placenta est une barrière biologique protectrice contre de nombreuses substances, cependant elle n'assure pas une protection absolue. Certaines substances peuvent passer, et ce passage dépend de leurs propriétés physico-chimiques [50, 98, 110, 123].

Une partie importante des molécules non ionisées, faiblement lipophiles, de bas poids moléculaire (moins de 1 kilodalton), et avec un faible pourcentage de liaison protéique traversent facilement la barrière hémato-placentaire. Or, la plupart des agents de chimiothérapie ont ces particularités, et par conséquent peuvent passer [98]. La proportion de ce passage varie selon les propriétés physiques et chimiques des drogues administrées, mais sa valeur pour chaque drogue de façon individuelle demeure encore non précisée [123].

Une fois dans la circulation fœtale, les drogues de chimiothérapie peuvent [31, 115] :

- subir une activation ou une inactivation par le foie et les reins fœtaux, les métabolites qui en résultent sont secrétés dans le liquide amniotique, et peuvent être réingérés par le fœtus et réabsorbés dans son tractus intestinal, ce qui augmente les effets secondaires potentiels surtout si les métabolites sont sous leur forme active.
- être excrétées, sous leur forme initiale ou métabolisées, par le placenta.

2.3. Répercussions de la chimiothérapie sur le fœtus

L'action des drogues de chimiothérapie se fait essentiellement sur les cellules en division, c'est pourquoi le fœtus avec sa vitesse de division cellulaire rapide est particulièrement vulnérable. Cet effet fœtal est fonction de la drogue administrée, l'âge gestationnel, la synergie avec d'autres drogues administrées ou une irradiation associée [31, 124].

2.3.1. Actions des différentes drogues

L'imputabilité à une drogue donnée d'une toxicité observée reste difficile à affirmer, car, dans la plupart des cas cliniques rapportés, le traitement consiste en une polychimiothérapie [86]. Les quelques observations qu'on a pu tirer à partir d'études réalisées essentiellement sur les protocoles de chimiothérapie réalisés pour les maladies hématologiques, précisent globalement que :

- ✓ **Les antimétabolites :** Dans cette classe, les antifoliques sont les plus tératogènes, en particulier au cours du premier trimestre [86, 139]. Le méthotrexate et l'aminoptérine ont été responsables de syndromes polymalformatifs. Le dosage plasmatique maternel du méthotrexate et l'apport ajusté d'acide folinique pourraient diminuer la toxicité fœtale.
- ✓ **Les agents alkylants :** Les agents alkylants, tels que le busulfan, le chloraminophène, le cyclophosphamide et les moutardes azotées, sont contre-indiqués au cours du premier trimestre [86, 120].
- ✓ **Les inhibiteurs de la topoisomérase II :** Les anthracyclines, telles que la doxorubicine, sont moins toxiques que les agents alkylants, bien qu'une toxicité cardiaque leur a été attribuée [91].

La doxorubicine est considérée comme peu toxique, à l'inverse, l'idarubicine a entraîné une cardiotoxicité sévère sur le fœtus et un cas a été rapporté avec la daunorubicine [1, 86].

Il semblerait que l'utilisation de l'idarubicine en perfusion continue à des doses diminuées soit moins délétère [86]. La bléomycine a été administrée à des femmes enceintes sans toxicité fœtale.

- ✓ **Les alcaloïdes de la pervenche :** La vincristine et la vinblastine ont été utilisées tout au long de la grossesse, même pendant le premier trimestre, sans effet secondaire [86].

2.3.2. Effet selon l'âge gestationnel

➤ 1^{er} trimestre

Avant l'implantation, plus spécifiquement pendant la première semaine de grossesse, l'administration d'anticancéreux produit probablement un phénomène du « tout ou rien » : avortement spontané ou enfant normal. Après cela, au moment de l'organogenèse, phase critique de tératogénicité, les drogues peuvent induire des malformations congénitales et/ou un avortement. Ce pouvoir tératogène et abortif diffère selon l'anticancéreux, ainsi, les antimétabolites et les agents alkylants semblent être particulièrement toxiques pendant cette période, et donc contre indiqués [110].

Selon les séries, l'incidence de ces malformations se situe entre 7% et 17% [110]. Elle a été estimée à 11,5% selon Murry [99], 12,7% pour Schapira [129], et 16% pour Doll [32].

Le taux de malformations congénitales paraît identique si on utilise pendant le premier trimestre des mono-chimiothérapies (18%) ou des associations (17%) [158]. Cependant, si l'on exclut les antifoliques et l'utilisation concomitante de radiothérapie, l'incidence des malformations tombe à 6 % en cas de monothérapie.

Tableau XXIV : Conséquences fœtales de la chimiothérapie pendant le premier trimestre (selon Doll) [32]

Classe de l'anticancéreux	Nombre de patientes exposées	Nombre de Malformations fœtales
Agents alkylants	40	6
Antimétabolites	77	15
Vinblastine	14	1
Daunorubicine	1	0
Procarbazine	1	1
Amsacrine	1	1
Cisplatine	1	0
Total	135	24 (18%)

Pour conclure, le risque indubitablement élevé des malformations et d'avortement, rend la chimiothérapie au premier trimestre contre indiquée. Son indication doit être retardée ou accompagnée d'une interruption thérapeutique de grossesse.

➤ **2^{ème} et 3^{ème} trimestres**

Durant les second et troisième trimestres, l'organogenèse étant terminée, le risque de survenue de malformations fœtales après chimiothérapie paraît minime.

L'incidence rapportée par Doll est de 1,3% [32]. Elle est nulle pour Murray [99], Giacalone [51], Schapira [129], ainsi que dans les deux études prospectives du M.D. Anderson Cancer Center réalisés par Berry [14] et Hahn [57]. Les autres publications présentes donnent des chiffres ne dépassant pas 4%, ce qui rejoint l'incidence pour les grossesses normales, qui est de 3% [35, 159].

Tableau XXV : Effets de la chimiothérapie pendant les deuxième et troisième trimestres (selon Doll) [32]

Classe de l'anticancéreux	Nombre de patientes exposées	Nombre de malformations Fœtales
Agents alkylants	26	1
Antimétabolites	38	0
Antibiotiques	1	0
Alcaloides des plantes	6	0
Association	79	1
Total	150	2 (1,3 %)

Cependant, si le risque malformatif est pratiquement inexistant pendant cette période, d'autres risques persistent. C'est ainsi que nous avons observé :

- des retards de croissance intra-utérins [123,124] ;
- un petit poids de naissance (40 % des fœtus exposés selon Nicholson [105]) ;
- un accouchement prématuré ou même un avortement tardif [123] ;
- des anomalies organiques fonctionnelles (hypoplasie médullaire) [14, 51] ;
- des atteintes cardiaques (infarctus du myocarde, diminution de la fraction d'éjection) ont également été signalées chez les enfants exposés à la doxorubicine pendant la période fœtale [91].

Malgré ces quelques complications, en prenant en compte que 95% des grossesses permettent la naissance d'enfants vivants avec une faible morbidité, l'indication de la chimiothérapie paraît sans grand risque pendant les deux derniers trimestres. Comme toujours durant la grossesse, la préférence ira aux produits qui ont déjà été utilisés dans ces circonstances et qui se sont avérés les

moins tératogènes ou fœtotoxiques. Une poly-chimiothérapie de type FAC ou FEC est ainsi possible, à condition d'effectuer le minimum de cures [55].

2.4. Retentissement néonatal de la chimiothérapie

Quelques observations ponctuelles de toxicité directe chez le nouveau né exposé, dans la deuxième moitié de la grossesse, à la chimiothérapie, ont été rapportées dans la littérature [35, 46, 157].

Parmi les effets toxiques éventuels :

- une pancytopénie ou aplasie médullaire a été observée, induisant des infections ou des hémorragies fœtales pouvant menacer le pronostic vital. Le risque de survenue est d'autant plus grand, que l'accouchement survient à moins de 3 semaines après l'arrêt d'une cure ;
- des atteintes digestives surviennent dans un contexte chronologique identique à celui des atteintes hématologiques ;
- des atteintes cardiaques ont été signalées chez des enfants exposés aux anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine) pendant la période fœtale ;
- enfin, une neutropénie et une surdité ont été observées chez un nouveau-né exposé en fin de grossesse à la cisplatine (Cisplatyl®), bléomycine et étoposide.

2.5. Effets à long terme de la chimiothérapie

➤ **Croissance**

La chimiothérapie peut parfois être responsable d'un retard transitoire de croissance [46].

➤ **Développement intellectuel**

Les effets potentiels de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives et intellectuelles après exposition in utero sont peu connus et mériteraient d'être explorés [110].

➤ Fonction gonadique

De nombreux produits touchent les lignées germinales, et si leurs effets sont le plus souvent réversibles chez l'adulte, rien ne dit qu'il en est de même chez le fœtus, exposant celui-ci à des problèmes de stérilité ou de mutation génique et donc de risque malformatif dans la descendance [50, 110].

➤ Seconds cancers

Le taux de cancers chimio-induits par une exposition in utero est actuellement inconnu étant donné le faible nombre de cas et la difficulté à les recenser [50, 110].

2.6. Surveillance materno-fœtale

La surveillance doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire, obstétrico-pédiatrique et oncologique.

La surveillance maternelle doit s'intéresser à la tolérance d'une part, de la grossesse, et d'autre part de la chimiothérapie, et ce d'autant que le terme approche, afin d'éviter toute complication hémorragique ou infectieuse à l'accouchement [31].

Une surveillance fœtale et néonatale adaptée au protocole de chimiothérapie de la mère peut être proposée au cas par cas [14].

Pour les médicaments à toxicité cardiaque, une surveillance fœtale adaptée (rythme cardiaque **fœtal**, échographie cardiaque fœtale) sera proposée.

En cas d'intolérance maternelle à la chimiothérapie, on surveillera tout particulièrement par échographie, les paramètres de viabilité et la croissance fœtale [32, 51].

Une surveillance néonatale hématologique doit également être démarrée après l'accouchement.

2.7. Chimiothérapie et allaitement

Plusieurs antinéoplasiques dont le Cyclophosphamide, méthotrexate, et doxorubicine...peuvent passer dans le lait maternel. C'est la raison pour laquelle l'allaitement est contre-indiqué pendant la chimiothérapie [31, 67].

3. Radiothérapie

La place de la radiothérapie dans le traitement des cancers du sein associés à la grossesse ne peut être établie, qu'après avoir précisé sa compatibilité avec la grossesse d'une part, et son innocuité pour le fœtus d'autre part.

La toxicité de la radiothérapie dépend de la dose, de l'énergie d'irradiation, de la taille des champs et de la distance entre le fœtus et le volume irradié ; l'âge gestationnel étant alors fondamental pour évaluer la vulnérabilité fœtale [50].

L'irradiation fœtale est évaluée comme allant de 0,2 à 2% de la dose maternelle. Avec la dose thérapeutique habituelle de 50 Gy, le fœtus recevrait 0,039-0,15 Gy pendant le premier trimestre, et jusqu'à 2 Gy vers la fin de la grossesse, alors que la dose seuil au-dessus de laquelle existe un préjudice fœtal est de 0,1-0,15 Gy avant 20 semaines de gestation, et de 0,25-0,5 Gy après [8, 87, 111].

Une irradiation au-dessus des seuils de sécurité dans les dix premiers jours de gestation est létale ; pendant l'organogenèse (10-14 jours jusqu'à huit semaines) et le début de la période fœtale on observe une microcéphalie, une arriération mentale, un retard de croissance et des malformations au niveau du squelette. En cas d'irradiation plus tardive il a été décrit la possibilité de stérilité et de cancers ultérieurs [50].

Malgré ces observations, certains radiothérapeutes soutiennent que la radiothérapie n'est pas tout à fait contre indiquée pendant la grossesse, et qu'elle peut être réalisée après adaptation des doses d'irradiation, réduction de son champ, et une bonne protection fœtale par un tablier plombé [118, 126].

Seulement, d'une part, aucune précaution ne peut garantir un taux d'irradiation nul du fœtus, et même une faible irradiation est à éviter étant donné l'absence de certitudes quant à ses effets cytogénétiques à long terme. D'autre part, la protection fœtale ne peut jamais être jugée suffisante.

En effet, durant le premier trimestre, l'embryon occupe une position basse dans le pelvis, et de ce fait il est plus loin du champ d'irradiation mammaire, et peut être protégé plus facilement avec un simple tablier plombé, toutefois c'est la période où il est le plus vulnérable, et où les plus faibles doses d'irradiation peuvent lui être nuisibles [118].

Pendant le deuxième et le troisième trimestre, le fœtus devient plus grand, moins vulnérable, mais occupe une position plus haute dépassant le pelvis, rendant sa protection plus difficile, et son rapprochement du champ d'irradiation l'expose à une dose plus élevée de radiation [118].

La radiothérapie ne peut donc être considérée sans danger pendant la grossesse, et son indication doit être reportée à après l'accouchement [111, 123].

4. Hormonothérapie

Elle n'a pas de place en cours de grossesse : l'avortement thérapeutique systématique et l'ovariectomie n'amènent aucune amélioration pronostique.

En effet, l'hormonothérapie n'a d'intérêt que dans les formes RH+. Or, pendant la grossesse, entre 54 et 80% des tumeurs sont RH- [124]. Il n'y a donc pas, à priori, d'indication au tamoxifène pendant la grossesse, d'autant que celui-ci est considéré comme tératogène par la majorité des auteurs [58].

Dans une étude portant sur 50 grossesses exposées au tamoxifène, 10 fœtus présentèrent des malformations, dont 2 défets crânio-faciaux [126].

D'autres malformations plus rares ont été observées, parmi elles des cas d'ambiguïté sexuelle et le syndrome de Goldenhar (ou syndrome de dysplasie oculo-auriculo-vertébrale) [28, 145].

Cependant, Isaacs et al. [63] rapportent un cas récent d'un cancer du sein métastatique découvert pendant la grossesse, traité par tamoxifène seul, sans

conséquences fœtales ou néonatales immédiates, avec obtention d'une bonne réponse tumorale.

L'auteur conclut de cette expérience que malgré la complexité de l'utilisation du tamoxifène durant la grossesse, ce traitement n'est pas nécessairement associé à des complications fœtales et pourrait être considéré comme une option thérapeutique, dans certains cas, ce qui reste très discuté.

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

Dans notre étude, l'hormonothérapie a concerné 5 patientes mises sous tamoxifène avec une durée prévisible de 5 ans.

5. Trastuzumab

Pendant la grossesse, 28 à 58% des tumeurs sur-expriment le HER2, et de ce fait l'indication du trastuzumab paraît tout à fait justifiée.

Seulement, il existe aussi une sur-expression physiologique du HER2 dans les cellules du fœtus, qui semble critique à son développement cardiaque et neurologique. En considérant que, comme toute immunoglobuline ; le trastuzumab a un passage placentaire, son administration ne peut être déclarée sans danger [123, 124]. Les quelques cas publiés jusque-là, bien qu'ils ne relèvent pas de toxicité fœtale irréversible, étant insuffisant pour tirer des conclusions [134, 154, 155].

Après l'accouchement, l'administration du trastuzumab est possible. Elle doit s'accompagner d'une surveillance stricte de la fonction cardiaque, compte tenu de la toxicité cardiaque du médicament [117].

Le passage du trastuzumab dans le lait maternel comme pour certaines immunoglobulines, et son absorption gastro-intestinale chez l'enfant allaité ne sont pas bien documentés. C'est pourquoi, il est préférable d'éviter l'allaitement en cas de traitement par le trastuzumab [117].

VI. PRONOSTIC

3. Pronostic fœtal

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

Il est dominé par deux risques principaux : la prématurité, le plus souvent iatrogène [94] et l'hypotrophie fœtale expliquée non seulement par la prématurité mais éventuellement par l'altération de l'état général maternel et/ou de possibles effets secondaires de la thérapeutique anticancéreuse [105]. Accessoirement, à ces deux risques peut se rajouter le risque malformatif d'une chimiothérapie précoce.

4. Pronostic maternel

4.1. Pronostic global

Le pronostic des cancers du sein découverts lors de la grossesse est globalement moins bon [76].

Petreck et al. [114] ont comparé 56 patientes enceintes porteuses d'un cancer du sein avec un groupe témoin de patientes non enceintes. Les résultats n'ont pas montré un avantage statistiquement significatif envers un groupe ou l'autre. La survie globale à 5 ans était de 82% dans les deux situations.

Toutefois, plusieurs facteurs non gravidiques, mais caractéristiques du CSAG, tels l'âge jeune, le retard diagnostique et l'envahissement ganglionnaire, s'imbriquent pour obscurcir le pronostic du cancer du sein pendant la grossesse.

Dans notre étude, la survie globale à 5 ans était de 18%.

4.2. Facteurs pronostiques

2.2.1. Facteurs épidémiо-cliniques

➤ **Age**

Le mauvais pronostic des cancers chez la femme enceinte est essentiellement dû au jeune âge de ce groupe de patientes [40, 114].

L'âge de la patiente semble être un élément plus déterminant dans la survie que l'association à une grossesse ou au post-partum :

- Après 35 ans : 36% de survie globale à 5 ans.
- Avant 35 ans : 7% de survie globale à 5 ans.

Ces cancers du sein survenant chez des femmes jeunes ou très jeunes sont caractérisés par la fréquence plus grande des lésions à facteurs pronostiques défavorables [85].

Pour ces raisons, le pronostic du cancer du sein associé à la grossesse est globalement péjoratif [27].

De même, pour Gemigrani et Moore, un pronostic plus sombre est lié au jeune âge de ces patientes : stade par stade, la grossesse ne modifie pas le pronostic de ces tumeurs [71, 85, 95].

Dans notre série, la survie à 5 ans chez les patientes de moins de 35 ans était de l'ordre de 20%, alors que celles âgées de plus de 35 ans avaient une survie de 17%. Cependant la différence n'était pas significative.

➤ **Age de la grossesse au moment du diagnostic**

Dans la littérature de nombreux auteurs ont retrouvé un pronostic plus sombre pour les cancers détectés dans la deuxième moitié de la grossesse que pour ceux détectés pendant la première moitié ou dans le post-partum [6, 114]. Les raisons retenues par ces auteurs sont la difficulté du diagnostic à ce stade de la grossesse et le fait que le traitement soit souvent reporté au post-partum.

D'autre part, Souadka [140] rapporte que le pronostic est meilleur en cas de tumeur découverte au 3^{ème} trimestre.

Enfin d'autres auteurs [76, 90] ne retrouvent aucune différence concernant la survie des patientes en fonction de la date où le cancer est diagnostiqué et traité pendant la grossesse.

➤ **Taille clinique de la tumeur**

La taille clinique de la tumeur est un facteur pronostique important dans le cancer du sein. Plus la tumeur est volumineuse plus le pronostic est défavorable [40].

➤ **Stade du cancer**

Dans les séries de King [71] et Ribeiro [122], la grossesse paraît responsable d'une mortalité supplémentaire de 10 à 15% dans le taux de survie à 5 ans à tous les stades.

D'autres auteurs [108], par contre, considèrent que le pronostic est identique chez des femmes du même âge, au cours ou non d'une grossesse.

Ainsi, quand nous comparons les stades au moment du diagnostic, nous avons tendance à trouver un grand nombre de stades évolués, ceci implique que :

- soit la maladie est plus agressive pendant la grossesse,
- soit il existe un retard de diagnostic.

Mais si nous comparons la survie et le suivi des patientes en fonction du stade, nous ne trouvons pas de différence significative. Donc le cancer ne semble pas plus agressif mais seulement diagnostiqué plus tardivement [95].

La survie à 5 ans est évaluée à 100% pour le stade I, 35% pour le stade IIIA, et 12% pour le stade IIIB. Cependant la différence n'était pas significative.

➤ **Poussées évolutives (Pev)**

La fréquence des formes inflammatoires est difficile à apprécier, car il est bien difficile de différencier ce qui revient à la variété inflammatoire de ce qui est dû aux modifications mammaires de la grossesse [40].

Cependant, tous les auteurs s'accordent à la considérer plus fréquente qu'en dehors de la grossesse ; 24% de Pev (contre 4% en dehors de la grossesse) [6].

Tous les auteurs s'accordent à souligner le caractère rarissime de la classique mastite carcinomateuse aiguë gravidique [40].

2.2.2. Facteurs histologiques

➤ Envahissement ganglionnaire histologique (N+)

Il est déjà établi que l'envahissement ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic du cancer du sein [2, 6, 85].

Le tableau ci-dessous donne le taux de survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire.

Tableau XXVI : Taux de survie à 5 ans en fonction de l'envahissement ganglionnaire

Auteurs	Année	Taux de survie à 5 ans (%)	
		N-	N+
King [114]	1985	68	26
Nugent [116]	1985	100	50
Levêque [30]	1991	48,5	17

La grossesse aggrave le pronostic en cas d'envahissement ganglionnaire, mais n'a aucun effet en cas d'absence de métastases ganglionnaires [6, 27, 85].

➤ Type histologique

Les types histologiques ne sont pas modifiés pendant la grossesse [6, 85]. Le type histologique d'un cancer du sein est le facteur pronostique le plus

anciennement connu. Les carcinomes *in situ* sont globalement de meilleur pronostic que les carcinomes infiltrants [26, 153].

➤ **Grade histo-pronostique de SBR (tableau XVII)**

Le grade histo-pronostique de SBR est parmi les facteurs les plus importants. Il influence significativement la survie globale et la survie sans rechute [55].

Dans la littérature, le carcinome canalaire invasif SBRIII est le plus fréquemment retrouvé. Les grades I ne seraient pas affectés par l'association à la grossesse, contrairement aux grades II et III, qui seraient aggravés [6].

Tableau XXVII : Classification de Scarff Bloom Richardson (SBR) modifiée par Elston et Ellis [43]

1. Différenciation tubulo-glandulaire :	Score
Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de la surface tumorale)	
> 75% : tumeur bien différenciée	1
10-75% : tumeur moyennement différenciée	2
< 10% : tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie	
Apprécie sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombres de mitoses	
(à compter sur 10 champs au grossissement x40 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2

> 12 mitoses	3
Au total	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

➤ **Récepteurs hormonaux**

La valeur des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone pour prédire la réponse du cancer du sein au traitement hormonal a été imparfaitement démontrée, de même que sa valeur pronostique.

La recherche des récepteurs hormonaux après prélèvement histologique pose un problème d'interprétation au cours de la grossesse [6, 27].

Dans les études faites sur l'association cancer du sein et grossesse, les auteurs retrouvent plus souvent des récepteurs à la progestérone et aux œstrogènes négatifs ce qui est presque toujours le cas chez la femme jeune [15, 93].

Merviel estime à 65,5% la proportion de tumeurs non porteuses de récepteurs à la progestérone et à 66,2% le taux de tumeurs non porteuses de récepteurs aux œstrogènes [90].

L'absence de récepteurs est considérée comme étant de mauvais pronostic dans la mesure où l'entretien du traitement adjuvant par une hormonothérapie est inutile ou inefficace. Dans son étude, Levêque illustre cette information en trouvant une corrélation entre la négativité des récepteurs hormonaux et l'agressivité du cancer [76].

L'absence des récepteurs hormonaux et le haut stade histo-pronostique de la tumeur sont des caractéristiques du cancer du sein de la jeune femme. Par conséquent, il nous est difficile de conclure en ce qui concerne le rôle que l'on peut accorder à la grossesse par rapport à celui de l'âge de la patiente.

2.2.3. Facteurs biologiques

L'étude des facteurs pronostiques biologiques permet l'identification des malades à haut risque de rechute et qui bénéficient d'un traitement adjuvant,

évitant ainsi à certaines malades des attitudes systématiques et souvent inutiles en tirant le profil biologique des tumeurs, et en calculant le plus précisément possible, un facteur de risque propre à chaque patiente.

Ainsi, le pronostic est péjoratif pour une tumeur ayant un index de prolifération élevé, un contenu anormal en ADN (aneuploïdie).

2.2.4. Facteurs génétiques

➤ **Hérédité liée à BRCA1 et BRCA2**

Dans une étude sur la population Suédoise [66], les auteurs ont comparé la survie pour les femmes qui ont un cancer du sein avec ou sans mutation BRCA1 et ont conclu que la survie avec BRCA1 avec mutation a été égale ou très basse par rapport aux autres [13, 133, 138].

➤ **HER-2/neu et cancer du sein**

HER-2/neu est un proto-oncogène situé sur les chromosomes 17q21.

Il est cliniquement démontré que la sur-expression de ce gène qui est associé à un amplificateur est en relation avec un mauvais pronostic et corrélée avec le haut grade tumoral, taille importante, envahissement ganglionnaire, infiltration intracanalaire, type histologique, et l'incidence basse des récepteurs hormonaux [100].

2.2.5 Traitement

L'objectif du traitement des cancers du sein vise à obtenir la plus longue survie sans rechute.

Le mauvais pronostic lié à l'association du cancer du sein et grossesse est généralement attribué au retard à la thérapeutique qu'entraîne la grossesse [148]. La plupart des auteurs considèrent que la castration radiothérapique ou chirurgicale n'a aucun effet sur le pronostic [2, 31, 85].

D'autre part, la mise au point de nouveaux protocoles thérapeutiques tels que la chimiothérapie adjuvante aurait un rôle dans l'amélioration du pronostic des formes évoluées ou métastatiques [67, 135, 149].

La plupart des auteurs considèrent que le taux de survie est plus élevé chez les femmes qui ont mené à terme leurs grossesses [27, 31, 67].

2.2.6. Allaitement

Il n'y a pas de raison valable pour contre-indiquer l'allaitement lorsque celui-ci est souhaité et possible. Il n'a jamais été démontré que cette attitude puisse améliorer le pronostic de ces patientes. Il est cependant préférable d'arrêter l'allaitement dans deux circonstances :

- d'une part avant une intervention chirurgicale pour diminuer le volume et la vascularisation mammaire et pour éviter les surinfections liées au lait ;
- d'autre part pendant la chimiothérapie puisque celle-ci passe dans le lait maternel et peut induire une neutropénie néonatale [141].

VII. PREVENTION

La prévention existe à plusieurs niveaux :

➤ Prévention primaire

Elle se définit comme la suppression des facteurs carcinogènes.

Malheureusement, en cas de cancer du sein nous n'avons aucun moyen d'action sur ces facteurs [127].

➤ Prévention secondaire

Il faut lutter contre toute lésion précancéreuse, surtout les mastopathies atypiques [127].

VIII. DEPISTAGE

La décision de généraliser le dépistage du cancer du sein n'est pas simple. En effet, elle intervient à tout moment où l'on affiche clairement la volonté d'une approche rationnelle des problèmes de santé avec l'objectif de soigner mieux tout en contrôlant les dépenses de santé.

Pour réduire les inconvénients et augmenter l'efficacité, il faut organiser avec beaucoup de rigueur le dépistage, le coordonner, et l'évaluer en permanence [132].

Cela se traduit par la mise en place sur le plan pratique d'un programme national définissant les modalités, les structures et les moyens.

Selon Wright et Muller [132], pour protéger les femmes enceintes du cancer mammaire il serait souhaitable de leur offrir un examen systématique des seins lors des consultations prénatales en gardant à l'esprit la possibilité de survenue d'un cancer mammaire chez la femme jeune et enceinte ; d'autant plus si la patiente présente un ou plusieurs antécédents familiaux ou personnels de cancer, en attendant les progrès de la génétique et une meilleure connaissance de la protéine BRCA1. La plupart des auteurs incitent :

- **toutes les femmes** à pratiquer l'auto-examen des seins au cours et pendant la lactation ;
- **les cliniciens** à procéder au dépistage du cancer du sein chez toutes les patientes enceintes, grâce à un examen des seins approfondi au début de la grossesse, durant le post-partum si la femme n'allait pas ;
- **les obstétriciens** à examiner les seins en tout temps, durant le post-partum et si la femme présente des symptômes aux seins ;
- **les médecins** à avoir recours à l'échographie, à la mammographie, à la biopsie par aspiration du sein pour évaluer des masses mammaires suspectes au cours de la grossesse et pendant la lactation, au moment

opportun, de la même façon qu'il faut le faire pour les femmes qui ne sont ni enceintes ni en lactation [59].

CONCLUSION

Le cancer du sein et grossesse est une entité rare, dont la prévalence tend à augmenter.

C'est le premier cancer associé à la grossesse.

A partir d'une population de 28 patientes porteuses d'un cancer du sein découvert pendant la grossesse ou l'année qui suit l'accouchement ou l'avortement, nous avons réalisé une étude rétrospective à l'Institut Joliot Curie de l'Hopital Aristide le Dantec durant la période allant du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2007.

L'objectif de cette étude était de décrire le profil épidémiologique, diagnostic et pronostique des patientes et d'évaluer leur prise en charge thérapeutique.

L'analyse des différentes données a montré les résultats suivants :

➤ **Sur le plan épidémiologique**

L'âge moyen de nos malades était de 33,7 ans avec des extrêmes de 25 et 45 ans.

La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 35 et 39 ans, avec 10 cas soit 35,7% de notre échantillon.

L'âge gestationnel moyen était de 4 mois avec des extrêmes de 1 et 8 mois.

Les grandes multipares prédominaient avec 12 cas, soit 42,9%.

➤ **Sur le plan clinique**

La circonstance de découverte la plus fréquente était celle du nodule du sein avec 10 cas, soit 35,7%.

Le cancer était localisé dans le sein gauche dans 15 cas (53,6%).

Le quadrant supéro-externe était la localisation la plus fréquente (21,4%).

La taille clinique T4 était la plus fréquente (64,3%), suivie de la taille T3 (17,9%).

Le statut N2 était le plus fréquemment retrouvé (42,9%), suivi du statut N1 (32,1%).

Le stade IIIB était le plus présenté dans notre série (57,1%).

➤ **Sur le plan paraclinique**

L'image mammographique la plus fréquemment retrouvée était une opacité homogène (17,9%).

L'échographie mammaire a montré une image hyperéchogène chez 3 patientes soit 10,7% des cas, et une image hypoéchogène hétérogène chez les 3 autres soit 10,7% des cas

A la cytologie, le carcinome était prédominant (71,4%).

A la biopsie, le carcinome canalaire infiltrant était retrouvé chez 8 patientes (28,6%).

➤ **Sur le plan thérapeutique**

En chimiothérapie néo-adjuvante L1, le protocole CMF était le plus prescrit (39,3%) suivi des protocoles FAC (25%), FEC (7,2%) et AC (7,2%).

Une chirurgie mammaire a été effectuée chez 42,9% de nos patientes. Il s'agissait principalement d'une mastectomie de patey (39,3%). Seule une malade a bénéficié d'une chirurgie conservatrice sous forme de quadrantectomie avec curage axillaire.

La chimiothérapie adjuvante a été utilisée dans 1 seul cas (3,6%).

La radiothérapie a été utilisée dans 5 cas (17,9%).

L'interruption thérapeutique de la grossesse a été nécessaire pour démarrer le traitement médical dans 3 cas.

➤ **Sur le plan pronostique et évolutif**

La tumeur était de grade SBR II dans 25% des cas et de grade SBR I dans 3,6% des cas.

Un envahissement ganglionnaire (N+) a été retrouvé dans 24,5% des cas, avec 3 patientes qui avaient plus de 3 ganglions envahis (10,7%).

L'évolution était marquée par la survenue de 3 cas de récidive (25%) et 10 cas de métastases métachrones (35,7%).

La survie globale à 5 ans était de 18%.

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 survie globale à 5 ans.

Pour améliorer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique, nous suggérons les recommandations suivantes :

- information des équipes soignantes et de la population sur l'intérêt de l'examen clinique systématique des seins de la femme enceinte à la première consultation prénatale ;
- la grossesse ne doit pas être un facteur limitant l'exploration de toute anomalie mammaire malgré la fréquence des lésions bénignes pendant la période gravido-puerpérale ;
- la prise en charge du cancer du sein associé à la grossesse doit être multidisciplinaire, impliquant l'avis des patientes ;
- la grossesse ne doit pas retarder la prise en charge carcinologique, tout en préservant le bien être fœtal.

REFERENCES

1. Achtari C, Hohlfeld P.

Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy.

Am J Obstet Gynecol 2000; 183 : 511-2.

2. Acourtier JS, Camus E.

Cancer du sein et grossesse. DU Pathologie Mammaire.

Centre René-Huguenin, Saint-Cloud, 2001–2002, 493-4.

3. Adami H, Bergstrom R, Lund E.

Absence of association between reproductive variables and the risk of breast cancer in young women in Sweden and Norway.

Br J Cancer 1990 ; 62 : 122-6.

4. 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.

5. American Cancer Society.

What are the risk factors for breast cancer?

Am J Obstet Gynecol 2002 ; 86: 605-14.

6. 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.

7. Antonelli NM, Dotters DJD, Katz VL, Kuller JA.

Cancer in pregnancy: A review of the literature.

Obstet Gynecol Surg 1996 ; 51 : 125-8.

8. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J.

Foetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 40 : 995-9.

9. Ayyappan AP, Kulkarni S, Crystal P.

Pregnancy-associated breast cancer: spectrum of imaging Appearances.

Br J Radiol 2010 ; 83 : 529-34.

10. Barnavon Y, Wallack M.

Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast.

Surg Gynecol Obstet 2002 ; 171 : 347-52.

11. Barranger E, Mathieu E, Uzan S, Daraï E.

Cancer du sein et grossesse.

Med Ther Endocrinol Reprod 2004 ; 6(3) : 160-4.

12. Barrat J, Marteau L, Dermuyncck B.

Cancer du sein et grossesse.

Rev Fr Gynecol Obstet 1993 ; 88 : 544-9.

13. Berkelmans CT, Sey Naevc C, Bartles CC.

Effectiveness of breast cancer. Surveillance in BRCA1/2 gene mutation.

J Clin Oncol 2001 ; 19 : 924-30.

14.Berry DL, Theriault RL, Holmes FA.

Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol.

J Clin Oncol 1999 ; 17: 855-61.

15.Bessenay F, Bonnier P, Lejeune C.

Impact des grossesses sur l'évolution des cancers du sein.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998 ; 27 : 643.

16.Body G, Gailler B, Chapiron C, Bougnoux A.

Tumeurs du sein.

Rev Prat 2005 ; 55 : 303-13.

17.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.

18.Bottles K, Taylor RN.

Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration Cytology.

J Obstet Gynecol 1985 ; 66 : 77-8.

19.Brahmi R, Ferhati D.

Cancer du sein associé à la grossesse.

Rev Esp Med 1995 ; 2 : 209-12.

20.Bunker ML, Peters MV.

Breast cancer associated with pregnancy or lactation.

Am J Obstet Gynecol 1963 ; 85: 312-321.

21.Cabarrot E.

Histoire naturelle des cancers du sein.

Encycl Méd Chir, Paris, Elsevier, Gynécologie, 2000, 865-A-10, 17p.

22.Clark R, Reid J.

Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation.

Int J Rad Oncol Biol Phys 2000 ; 4 : 693-8.

23.Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA.

The role of prolactin in mammary carcinoma.

Endocr. Rev 2003 ; 24 : 1-27.

24.Clevenger CV.

Role of prolactin/prolactin receptor signalling in human breast cancer.

Breast Dis 2003 ; 18 : 75-86.

25.Collins J, Lia S, Wile A.

Surgical management of breast masses in pregnant women.

J Reprod Med 1995 ; 40 : 785-8.

26.Contesso G, Bertin F, Mathieu MC.

Anatomie pathologique des cancers mammaires.

Encycl Méd Chir (Paris - France) Gynécologie 1991 ; 865 : 17-25.

27.Crivellari D, Lombardi D, Scuderi C.

Breast cancer and pregnancy.

Tumori 2002 ; 88 : 187-92.

28.Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM.

Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation.

JAMA 1994 ; 271: 1905-6.

29.Dargent D.

Cancer du sein et grossesse. Traité d'obstétrique : Pathologie Médicochirurgicale de la Grossesse.

Paris : Masson, 2001, 210-20.

30.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.

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

Cancer du sein et grossesse.

Gynecol Obstet Fertil 2001 ; 29 : 9-14.

32.Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW.

Antineoplastic agents and pregnancy.

Semin Oncol 1989 ; 16 : 337-46.

33.Donnegan W.

Breast cancer with pregnancy. In : Ariel IM, Cahan AC (eds) Treatment of pre-cancerous lesions and early breast cancer.

Baltimore : Williams and Wilkins, 1993 : 214-22.

34.Duncan P, Pope W, Cohen M, Greer N.

Foetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy.

Anesthesiology 1986 ; 64: 790-4.

35.Ebert U, Loffler H, Kirch W.

Cytotoxic therapy and pregnancy.

Pharmacol Ther 1997 ; 74 : 207-20.

36.Egan KM, Stampfer, Rosner BA.

Risk factors for breast cancer in women with breast cancer family history.

Cancer Epidemiol Press 1998 ; 7 : 359-64.

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

Cancer du sein et grossesse.

Maroc Med 2003 ; 25(3) : 176-9.

38.ESCULAPEPRO.COM.

Oncogénétique.

Source : le médecin généraliste n°1786. MAJ : Lettre Circan n°23 et 24

Septembre 1998 (<http://www.esculape.com/fmc/oncogenetique.html>).

39.Espié M, Gorins A.

Le sein : du normal au pathologique : état de l'art.

Paris : Eska, 2001, 1380 p.

40.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.

41.Espie M, Cuvier C.

Treating breast cancer during pregnancy. What can be taken safely?

Drug Safety 2000 ; 18 : 135-42.

42.Ewertz M.

Survival on breast cancer patients in relation to factors with affect the risk of developing breast cancer.

Int J Cancer 1991 ; 49 : 526-30.

43.Ferrero M, Namer N.

Cancer du sein. In : Andrieu JM, Colonna P (eds) Cancers : guide pratique d'évaluation, de traitement et de surveillance.

Paris : ESTEM ; 1997 : 498-523.

44.Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C.

Allaitement maternel et cancer du sein.

Gynecol Obstet Fertil 2005 ; 33 : 739–44.

45.Gallenberg M, Loprinzi C.

Breast cancer and pregnancy.

Semin Oncol 1989 ; 16 : 369-76.

46.Garber JE.

Long-term follow-up of children exposed in utero to antineoplastic agents.

Semin Oncol 1989 ; 16 : 437-44.

47.Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J.

Pregnancy associated breast cancer.

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

48.Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al.

Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options.

Eur J Surg Oncol 2005 ; 31 : 232-6.

49.Giacalone PL, Bonnier P, Lafargue F, Dilhuydy MH, Piana L.

Cancer du sein pendant la grossesse. Etude multicentrique à propos de 178 cas.

XVII^{ème} Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Dijon, 1994.

50.Giacalone PL, Laffargue F.

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

Imagerie de la femme, 2004 ; 14 : 153-7.

51.Giacalone PL, Laffargue F, Benos P.

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

Cancer 2000 ; 86 : 2266-72.

52.Goldschmidt RA.

Chapter 5 : histopathology of Malignant Breast Disease. In: Glenn D, Steele JR, Theodore L, et al. (eds) American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology.

Hamilton–London: BC Decker Inc., 2000, 89-99.

53.Guidroz JA, Scott-Corner C, Weigel RJ.

Management of Pregnant Women with Breast Cancer.

J Surg Oncol 2011 ; 103 : 337–40.

54.Guinee VF.

Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer.

Lancet 1994 ; 25 : 343.

55.Gwyn K, Theriault R.

Breast cancer during pregnancy.

Oncol 2001 ; 15 : 39-46.

56.Haagensen CD, Stout AP.

Carcinoma of the breast.

Ann Surg 1943 ; 118 : 859-70.

57.Hahn KME, Johnson PH, Gordon N.

Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero.

Cancer 2006 ; 107 : 1219-26.

58.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 : 305-8.

59.Helewa M, Levesque P, Provencher D.

Cancer du sein et grossesse. Directives cliniques de SOGC.

J Obstet. Gynecol Can 2002 ; 24 : 172-80.

60.Hogge.

Imaging and management.

Breast J 1999 ; 5(4) : 272-83.

61.Holleb AJ, Farrow J.

The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients.

Surg Gynecol Obstet 1962 ; 115 : 65-71.

62.Hoover H.

Breast cancer during pregnancy and lactation.

Surg Clin North Am 2003 ; 70 : 1151-63.

63.Isaacs RJ, Hunter W, Clark K.

Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy: case report and literature review.

Gynecol Oncol 2001 ; 80 : 405-8.

64.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 : 1143-9.

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

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

Lancet 1998 ; 352 : 1359-60.

66.Johansson O, Ranstam J, Borg A.

Survival of BRCA, breast and ovarian cancer patients: a population based study from southern Sweden.

J Clin Oncol 1998 ; 16 : 397-404.

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

Breast cancer in pregnancy, a literature review.

Arch Surg 2003 ; 138 : 91-8.

68.Juret P.

Grossesse et cancer du sein: deux entités aux interférences complexes.
J Chir 1998 ; 111 : 211-30.

69.Kamina P.

Anatomie gynécologique et obstétricale.
Paris : Maloine, 1984, 513 p.

70.Khanfir A, Meziou M, Bouzid F.

Cancer du sein et grossesse.
Tunis Med 2005 ; 83(12) : 782-84.

71.King AM, Welch JS, Martin JK, Coulan CB.

Carcinoma of the breast associated with pregnancy.
Surg Gynecol Obstet 1985 ; 160 : 228-32.

72.Klotz HA.

Liber mastitis carcinomatosa gravidarium and lactantium.
These Halle Wittenber 1869.

73.Kroman N, Wohlfart J.

Time since child birth and prognosis in primary breast cancer. Population based study.
BMJ 1997 ; 315 : 851-5.

74.Kuerer HM, Cunningham JD, Bleiweiss IJ, Doucette JT.

Conservative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy.
Breast J 1998 ; 4 : 171-6.

75.Lacour J, Mourali J, Weiler D.

Cancer du sein et grossesse : à propos de 62 cas observés à l'institut Gustave-Roussy de 1949 à 1959.
Rev Prat 1967 ; 17 : 1231-9.

76.Leveque J, Giono A, Poulain P, Broux P.L, Loget PH.

Cancer du sein associé à la grossesse.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1992 ; 21 : 616-24.

77.Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deuch BM, Petreck JA.

Imaging of pregnancy-associated breast cancer.
Radiology 1994 ; 191 : 245-8.

78.Liderean R, Nogues C.

Génétique et cancer : application au sein.
Arch Anat Cyt Path 1995 ; 43 : 1-2.

79.Lishner M.

Cancer in pregnancy.
Annal Oncol 2003 ; 14 : 31-6.

80.Longnecker MP.

Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption.
Narth Cancer Inst 1995 ; 87(12) : 923-9.

81.Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF.

Pregnancy and Breast Cancer: when They Collide.
J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009 ; 14 : 87-98.

82.Marsiglia S, Bock R, Leathers L.

Study finds no association between oral contraceptive use and breast cancer for women 35 and over.

Media Relat 2002.

83.Mathelin C, Gairard B, Brettes JP, Renaud R.

Examen Clinique du cancer du sein.

Encycl Méd Chir, Paris, Elsevier, Gynécologie, 1997, 865-C-10, 8p.

84.Mathelin C, Youssef C, Brettes J-P, Rio M-C.

Effets paradoxaux de la grossesse sur le cancer du sein.

Gynecol. Obstet. Fertil 2007 ; 35 : 449-56.

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

Cancer du sein et grossesse : Revue de littérature.

J. Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31 : 233-42.

86.Mathieu E, Merviel P, Antoine J-M, Uzan S.

Cancer et grossesse : le point de vue de l'obstétricien. Dossier thématique :

Cytogénique oncologique.

Bull Cancer 2002 ; 89 : 758-64.

87.Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J.

Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 ; 55 : 386-91.

88.Mazze R, Kallen B.

Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 case.

Am J Obst Gynecol 1989; 161 : 1178-85.

89.Merviel P.

Cancer et grossesse: aspects obstétricaux.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 : 15-22.

90.Merviel P, Salat-Barroux J.

Cancer du sein pendant la grossesse.

Bull Cancer 1996 ; 83 : 266-72.

91.Meyer-Wittkopf M, Barth H, Emons G, Schmidt S.

Foetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature.

Ultrasound Obstet Gynecol 2001 ; 18:62-6.

92.Middleton L, Amin M, Gwyn K.

Breast carcinoma in pregnant women.

Cancer 2003 ; 98 : 1055-65.

93.Mignot L.

Cancer du sein et grossesse: le point de vue du sénologue.

Bull Cancer 2002 ; 89 : 9.

94.Mignot L.

Grossesse et cancer du sein. In : Espié M, Gorins A (eds) Le sein.

Paris : Eska Ed, 1995, 528-33.

95.Moore HC, Fosters RS.

Breast cancer and pregnancy.

Semin Oncol 2000 ; 27: 646-53.

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

Cancers du sein et grossesse.

Med Maghreb 2001 ; 88 : 41-5.

97. Mousseau M, Garnier C.

Cancer du sein : épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques.

Med Nucl 2002 ; 26 : 1-15.

98. Mucklow JC.

The fate of drugs in pregnancy.

Clin Obstet Gynecol 1986 ; 13 : 161-75.

99. Murray CL, Reicher JA, Anderson J, Twiggs LB.

Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy.

JAMA 1984; 252 : 2607-8.

100. Nakopoulen LL, Alexiadon A, Theodoropoulos.

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

J Pathol 1996 ; 179 : 31-38.

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

Cancer du sein.

Paris : Springer 2006 ; 436 p.

102. Namer M, Héry M, Serein D, Spielmann M.

Cancer du sein. In : Guinebretière J-M (ed) Cancers canalaires et lobulaires :

Quelles sont les différences pour l'anatomo-cyto-pathologiste ?

Paris : Springer–Varlag, 2006, p 199.

103. Netter MD, Frank H.

Atlas d'anatomie humaine, 2^{ème} ed.

Paris : Maloine, 1999, Planche 167.

104. Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R.

Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay.

Obstet Gynecol 1996 ; 87 : 414-8.

105. Nicholson HO.

Cytotoxic drugs in pregnancy: review of reported cases.

J Obstet Gynecol Br Commonw 2001 ; 75 : 307-12.

106. Nkoua-Mbon JB, Moubie SS, Buambo S, et al.

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

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

107. Novotny D, Maygarden S, Shermer R, Frable W.

Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy.

Acta Cytol 1991 ; 35 : 676-86.

108. Nugent P, O'Connell TX.

Breast cancer and pregnancy.

Arch Surg 1985 ; 120 : 1221-4.

109. Olson S.

Relation of the time since last birth and parity to survival of young women with breast cancer.

Epidemiol. 1998 ; 6 : 669-71.

110. Pautier P, Lhomme C, Morice P.

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

Bull Cancer 2002 ; 89 : 779-85.

111. Pavlidis N, Pentheroudakis G.

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

Cancer Treat Rev 2005 ; 31: 439-47.

112. Pavlidis NA.

Coexistence of pregnancy and malignancy.

Oncologist 2002 ; 7 : 279-87.

113. Pentheroudakis G, Pavlidis N.

Cancer and pregnancy.

Eur J Cancer 42 2006 ; 126-40.

114. Petrek J, Dukoff R, Rogatko A.

Prognostics of pregnancy associated breast cancer.

Cancer 1991 ; 67 : 869-72.

115. Petrek JA.

Breast cancer during pregnancy.

Cancer 1994 ; 74 : 518-27.

116. Polyak K.

Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin.

Cancer Cell 2006; 3 : 151-3.

117. Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments (PGTM)-Québec.

Trastuzumab (Herceptin®) dans le traitement adjuvant du cancer du sein.
INESSS–Canada, septembre 2006.

118. Puckridge PJ, Saunders CM, Ives AD, Semmens JB.

Breast cancer and pregnancy: A diagnostic and management dilemma.
ANZJ Surg 2003; 73: 500-3.

119. Ramon JME, Scriba JM, Casas I, Benet.

Age at first full term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case control study in spain.
Eur J Epidemiol 1996 ; 12 : 449-53.

120. Ramsey-Goldman R.

The risk of cytotoxic drugs during pregnancy.
Scand J Rheumatol 1998 ; 27 : 133-5.

121. Ribeiro G, Palmer MK.

Breast carcinoma associated with pregnancy: a clinician dilemma.
Br Med J 1977 ; 2: 1524-7.

122. Ribeiro G, Jones D.A, Jones M.

Carcinoma of the breast associated with pregnancy.
Br J Surg 1986 ; 73 : 607-9.

123. Ring A.

Breast cancer and pregnancy.
Breast 2007 ; 16 : S155-S8.

124. Ring AE, Smith IE, Ellis PA.

Breast cancer and pregnancy.

An Oncol 2005 ; 16 : 1855-60.

125. Russo J, Moral R, Balogh GA.

The protective role of pregnancy in breast cancer.

Breast Cancer Res 2005 ; 7 : 131-42.

126. Saunders CM.

Breast cancer in pregnancy. In : Shaugh O'Brien P, MacLean A (eds) Hormones and cancer.

London : Royal College of Obstet Gynecol Press 1999, 312-21.

127. Schaffer P.

Faut-il généraliser le dépistage du cancer du sein ?

J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997 ; 26 : 750-4.

128. Schannon J, Douglas-Jones A.G, Dallimore NS.

Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results.

J Clin Pathol 2001 ; 54 : 762-5.

129. Schapira DV, Chudley AE.

Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy.

Cancer 1984 ; 54 : 800-3.

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

Breast cancer during pregnancy: cases and review of treatment and prognosis.

Acta Clin Belg 2000 ; 55 : 102-9.

131. Semine A, Cronin C.

Imaging of pregnancy associed breast cancer.

Sexuality, Reproduction and Menopause 2006 ; 4(2) : 60-65.

132. Serin D.

Qualité de vie et cancer du sein. Du dépistage au diagnostic aux traitements et au retour au domicile et confronté au risque de rechute : paradoxe ou réalité ?

Rev Fr Gynecol Obstet 1999 ; 94 : 123-4.

133. Shen T, Vortmeyer AO, Zhuang Z, Tavassoli FA.

High frequency of allelic loss of BRCA2 gene in pregnancy associated breast carcinoma.

J Natl Cancer Inst 1999 ; 91: 1686-7.

134. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C.

Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin[®]) use during pregnancy-case report and update literature review.

Reprod Toxicol 2007 ; 23 : 611-3.

135. Sianesi M, Del Rio P, Arcuri MF.

Breast cancer in pregnancy.

G Chir 2001 ; 2 : 169-70.

136. Singletary E, Allred C, Ashley P.

Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer.

J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3628-36.

137. Smith CS, Deacon JM, Chirlers.

Alcohol,smoking,passive smoking and cafterine in relation to breast cancer risk in young women.

Br J Cancer 1994 ; 70 : 112-9.

138. Sobol H.

Génétique et cancer du sein : hérédité liée à BRCA1 et BRCA2.

Rev Prat 1998 ; 48 : 25.

139. Sorosky F, Sood A, Buekers T.

The use of chemotherapeutic agents during pregnancy.

Obstet Gynecol Clin North Am 1997 ; 24 : 591-9.

140. Souadka A, Zouhal A.

Cancer du sein et grossesse.

Rev Fr Gynecol Obstet 1994 ; 89(2) : 67-72.

141. 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 : 166-9.

142. Swanson C.A.

Alcohol consumption and breast cancer risk among women under age 45 years.

Epidemiology 1997 ; 8 : 231-7.

143. Tavassoli FA, Devilee P.

Chapter 1 tumours of the breast. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and, Female Genital Organs.

Lyon : IRAC Press, 2003.

144. Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C.

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

J Medl Imag Radiation Oncol 55(2011) : 33–42.

145. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM.

Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero.

Lancet 1997 ; 350 : 183.

146. Trojani M, Grogang GM.

Anatomie pathologique du sein.

Encycl Méd Chir, Paris, Elsevier, Gynécologie, 1998, 819-B-10, 18p.

147. Tworoger SS, Hankinson SE.

Prolactin and breast cancer risk.

Cancer Lett 2006 ; 243(2):160-9.

148. Ursin G.

Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women.

Breast Cancer Res Treat 1998 ; 50 : 175-84.

149. Uzan S.

Cancer et grossesse. DU Pathologie Mammaire.

Centre René-Huguenin, Saint-Cloud, 2000.

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

Cancer du sein et grossesse.

Gynecol Obstet Fertil 2009 ; 37 : 495–503.

151. Vitte E, Chvellier JM, Barnaud A.

Nouvelle anatomie humaine. Atlas médical pratique.

Paris : Ed Vuibert–Pippa, 2006, 94-195.

152. Volkmann R.

Beitrage zur chirurgie-Bericht über die tahdgkeit des chirurgischen universitates klinic zy tale in jahre 1983.

Leipzig-Druck: Breitkopf und harlel Verlag, 1875.

153. Von Schoultz E, Johansson H, Wilking N.

Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis.

J Clin Oncol 1995 ; 13 : 430-4.

154. Waterston AM, Graham J.

Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy.

J Clin Oncol 2006 ; 24 : 321-2.

155. Watson WJ.

Trastuzumab (Herceptin®) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios.

J Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 642-3.

156. White T.

Carcinoma of the breast in the pregnant and the nursing patient.

Am J Obstet Gynecol 1955; 69: 1277-86.

157. Wiebe VJ, Sipila PE.

Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy.

Crit Rev Oncol Hematol 1994 ; 16 : 75-112.

158. Willemse PH, Van Der Sijde R, Sleijfer DT.

Combination chemotherapy and radiation for stage IV breast cancer during pregnancy.

Gynecol Oncol 1990 ; 36 : 281-4.

159. Williams SF, Schilsky RL.

Antineoplastic drugs administered during pregnancy.

Semin Oncol 2000 ; 27 : 618-22.

160. Wittekind CH, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sabin LH.

Atlas de TNM : guide illustré de la classification TNM/pTNM des tumeurs malignes.

Paris : Springer, 2006, 182-94.

161. Young TB.

A case control study of breast cancer and alcohol consumption habits.

Cancer (Phila) 1989 ; 64 : 552-3.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque ! »

RESUME

L'association d'un cancer du sein et d'une grossesse est définie par la présence d'un cancer du sein pendant la grossesse ou durant l'année suivant l'accouchement. A cette définition classique, la plupart des équipes ajoutent également les cancers qui sont vus après un avortement ou une grossesse extra-utérine. C'est le premier cancer associé à la grossesse.

Objectifs de l'étude

Décrire le profil épidémiologique, diagnostic et pronostique des patientes et évaluer leur prise en charge thérapeutique.

Méthodologie

Etude rétrospective portant sur 28 patientes porteuses d'un cancer du sein découvert pendant la grossesse ou l'année qui suit l'accouchement ou l'avortement, colligés à l'Institut Joliot Curie de l'Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar durant la période allant du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2007.

Résultats

La fréquence de l'association était de 2,9 %, l'âge moyen de 33,7 ans.

L'âge moyen de la grossesse était de 4 mois avec des extrêmes de 1 et 8 mois.

Les grandes multipares prédominaient (42,9%).

La circonstance de découverte la plus fréquente était celle du nodule du sein (35,7%), la taille clinique T4 était la plus fréquente (64,3%), le statut ganglionnaire N2 était le plus fréquemment retrouvé (42,9%) et le stade IIIB était le plus présent (57,1%).

Une image hypoéchogène hétérogène a été retrouvée chez 3 cas. Le carcinome canalaire infiltrant était retrouvé chez 8 patientes (28,6%).

En chimiothérapie néo-adjuvante L1, le protocole CMF était le plus prescrit (39,3%). Une chirurgie mammaire a été effectuée chez 42,9% de nos patientes.

L'interruption thérapeutique de la grossesse a été nécessaire pour démarrer le traitement médical dans 3 cas. La tumeur était de grade SBR II dans 25% des cas. La survie globale à 5 ans était de 18%.

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 survie globale à 5 ans.