



HAL
open science

Le cancer du sein pendant la grossesse : conséquences maternelles, obstétricales, fœtales et néonatales de la prise en charge

Charlotte Trojani

► To cite this version:

Charlotte Trojani. Le cancer du sein pendant la grossesse : conséquences maternelles, obstétricales, fœtales et néonatales de la prise en charge. Gynécologie et obstétrique. 2013. dumas-00874781

HAL Id: dumas-00874781

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00874781>

Submitted on 18 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10



UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine de Paris Descartes

ECOLE DE SAGES-FEMMES BAUDELOCQUE

Mémoire pour obtenir le
Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

le : 3 avril 2013

par

Charlotte TROJANI

Née le 23/04/1988

**Le cancer du sein pendant la grossesse:
conséquences maternelles, obstétricales fœtales et néonatales de
la prise en charge.**

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

Dr MARCELLIN Louis

Chef de clinique assistant, Port-Royal

CO-DIRECTRICE :

MESNIL Nicole

Sage-femme enseignante, Ecole Baudelocque

JURY :

Mr le Pr CABROL Dominique

Directeur technique de l'école de sages-femmes Baudelocque

Mme DIEUDONNE Cécile

Représentante de la directrice le l'école de sages-femmes Baudelocque

Mme MESNIL Nicole

Co-directrice du mémoire, sage-femme enseignante

Mme SAUVEGRAIN Priscille

Sage-femme anthropologue, Paris

Mme CAUBIT Lucille

Sage-femme, Port-Royal

N° 2013PA05MA25

Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement Mr Louis Marcellin, qui en tant que Directeur de mémoire, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de ce travail. Sans sa confiance, son aide et sa rigueur, ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Je voudrais aussi remercier Mme Nicole Mesnil, ma co-directrice, pour ses conseils, son attention et son soutien dans ce projet.

Un grand merci à mes amies de promotion : Marion, Adrienne, Clémence, Béatrice et Charlotte. Merci d'avoir été là tout au long de ces quatre années d'étude, sans elles, le chemin menant à ce diplôme serait resté semé d'embûches.

Je nous rêve déjà toutes jeunes diplômées à fêter ça !

Je remercie particulièrement ma grand-mère maternelle, Abuelita, un exemple de femme combative, une main de fer dans un gant de velours. Merci de m'avoir toujours soutenue et accompagnée de tes paroles réfléchies et... souvent humoristiques !

Je suis fière de te ressembler.

Merci à Taratata pour sa relecture, une chasseuse hors pair et disponible.

Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à l'élaboration de ce travail.

Enfin, j'ai une pensée particulière pour toutes celles qui se sont battues ou se battent contre le cancer du sein, ainsi et surtout, celles qui ne sont plus là pour en parler mais n'ont jamais baissé les bras : Anne, Sylvie, Dominique et... Maman.

Jamais je n'arrêterai d'en parler. Jamais je n'oublierai.

Table des matières

Liste des tableaux.....	I
Liste des figures.....	II
Liste des annexes.....	III
Lexique.....	IV
<u>INTRODUCTION</u>	<u>1</u>
<u>PREMIERE PARTIE</u>	<u>4</u>
<u>Le cancer du sein pendant la grossesse</u>	<u>4</u>
<u>I) Généralités</u>	<u>4</u>
<u>1.1) Définition et épidémiologie</u>	<u>4</u>
<u>1.2) Facteurs de risques et facteurs protecteurs</u>	<u>5</u>
<u>1.2.1) Facteurs de risques.....</u>	<u>5</u>
<u>1.2.1.1) Facteurs hormonaux endogènes</u>	<u>5</u>
<u>1.2.1.2) Facteurs hormonaux exogènes</u>	<u>5</u>
<u>1.2.1.3) Facteurs génétiques</u>	<u>6</u>
<u>1.2.1.4) Antécédents personnels.....</u>	<u>6</u>
<u>1.2.1.5) Facteurs environnementaux</u>	<u>6</u>
<u>1.2.1.6) Statut socio-économique</u>	<u>7</u>
<u>1.2.2) Facteurs protecteurs.....</u>	<u>7</u>
<u>1.2.2.1) Facteurs liés à la reproduction</u>	<u>7</u>
<u>1.2.2.2) Facteurs environnementaux</u>	<u>8</u>
<u>1.3) Le sein pendant la grossesse.....</u>	<u>8</u>
<u>1.4) Cancérogenèse</u>	<u>9</u>
<u>II) Diagnostic et prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse</u>	<u>10</u>
<u>2.1) Diagnostic.....</u>	<u>10</u>
<u>2.1.1) Suspicion diagnostique</u>	<u>10</u>
<u>2.1.2) Interrogatoire et examen clinique.....</u>	<u>10</u>
<u>2.1.2.1) Interrogatoire.....</u>	<u>10</u>
<u>2.1.2.2) Examen clinique.....</u>	<u>11</u>
<u>2.1.3) Examens d'imagerie</u>	<u>11</u>
<u>2.1.4) Diagnostics histologique et cytologique</u>	<u>12</u>
<u>2.1.5) Différents types de cancer du sein</u>	<u>13</u>
<u>2.1.6) Bilan d'extension.....</u>	<u>14</u>
<u>2.1.7) Classification pré-thérapeutique</u>	<u>14</u>

2.2) <i>Prise en charge thérapeutique</i>	15
2.2.1) Objectifs des traitements	15
2.2.2) Chirurgie	16
2.2.3) Traitements médicaux	17
2.2.3.1) Chimiothérapie	18
2.2.3.2) Hormonothérapie	18
2.2.4) Radiothérapie	19
2.2.5) Thérapie ciblée: Trastuzumab	19
III) Conséquences de la prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse	19
3.1) <i>Influence de la grossesse sur le cancer du sein</i>	19
3.1.1) Caractéristiques des cancers du sein diagnostiqués en cours de grossesse et pronostic des femmes	19
3.2) <i>Influence du cancer du sein sur la grossesse : conséquences materno fœtales s et déroulement de la grossesse</i>	20
3.2.2) Pathologies maternelles associées	21
3.2.2.1) Pronostic de la grossesse.....	21
3.2.2.1.1) Interruption médicale de grossesse	21
3.2.2.1.2) Pronostic obstétrical et indication d'extraction fœtales	21
3.2.2) Pathologies fœtales associées.....	22
3.2.2.1) Tératogénicité des traitements et conséquences fœtales	22
3.2.2.2) Suivi échographique	24
3.2.3) Les pronostics fœtal et néonatal	24
3.2.3.1) Les pathologies néonatales.....	24
3.2.3.2) Le risque de métastases fœtales et placentaires	25
3.2.3.4) Le devenir des enfants de mère traitées pendant la grossesse	25
DEUXIEME PARTIE :	27
Problématique et méthodologie	27
I) Problématique	27
II) Objectifs	27
III) Hypothèses	28
IV) Méthodologie	29
3.1) <i>Type d'étude</i>	29
3.2) <i>Outils utilisés</i>	29
3.3) <i>Population étudiée</i>	29
3.3.1) Critères d'inclusion	29
3.3.2) Critères d'exclusion	29
3.4) <i>Facteurs étudiés</i>	30
3.4.1) Caractéristiques générales des patientes	30
3.4.2) Critères histologiques de la tumeur diagnostiquée.....	31

3.4.3) Impact maternel, foetal et néonatal de la prise en charge thérapeutique sur le développement foetale et néonatal	31
3.4.4) Pronostic obstétrical	32
TROISIEME PARTIE	33
Résultats	33
I) Description des patientes et des tumeurs	33
1.1) Caractéristiques des patientes	33
1.2) Caractéristiques histologiques des tumeurs	34
II) Les stratégies thérapeutiques de prise en charge des cancers du sein pendant la grossesse et les conséquences foetales et néonatales	37
2.1) Traitements du cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse	37
2.1.1) La chimiothérapie	37
2.1.2) Traitement chirurgical	39
2.2) Conséquences foetales et néonatales du traitement du cancer du sein pendant la grossesse	40
III) Pronostic obstétrical des patientes traitées pour un cancer du sein pendant leur grossesse	42
QUATRIEME PARTIE	44
Discussion	44
I) Rappel des résultats principaux	44
II) Forces et limites de l' étude	45
III) Confrontation des résultats aux hypothèses de recherche	45
3.1) Les cancers du sein diagnostiqués en cours de grossesse sont plus agressifs.....	45
3.2) Le traitement du cancer du sein pendant la grossesse a un impact maternel, foetal et néonatal	50
3.4) Lorsqu'un cancer du sein est diagnostiqué en cours de grossesse, la prise en charge obstétrico-pédiatrique diffère	55
IV) Propositions	58
4.1) Sensibiliser les professionnels de santé au dépistage	58
4.2) Une prise en charge pluridisciplinaire	59
4.3) Un dépistage ciblé.....	60
4.3.1) Le programme français de dépistage des cancers du sein	60
4.3.2) Le dépistage ciblé	60
4.4) La création d'un registre pour les femmes atteintes de cancer du sein pendant la grossesse	61
V) Le rôle de la sage-femme	62
5.1) Le rôle de la sage-femme dans la prévention et le dépistage	62
5.2) La place de la sage-femme dans l'équipe pluridisciplinaire.....	63

<u>CONCLUSION</u>	<u>64</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>66</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>74</u>

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Bilans pratiqués selon les caractéristiques tumorales	14
<u>Tableau 2</u> : Influence des facteurs pharmacocinétiques pendant la grossesse.....	18
<u>Tableau 3</u> : Caractéristiques des 12 patientes présentant un cancer du sein découvert en cours de grossesse	34
<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques détaillées des tumeurs mammaires chez les 12 patientes	35
<u>Tableau 5</u> : Caractéristiques histologiques des tumeurs malignes du sein découvertes en cours de grossesses chez 12 patientes... ..	36
<u>Tableau 6</u> : Le traitement chimiothérapique du cancer du sein chez 12 patientes diagnostiquées pendant leur grossesse	38
<u>Tableau 7</u> : Le traitement chirurgical des 12 femmes pour lesquelles un cancer du sein a été diagnostiqué en cours de grossesse	40
<u>Tableau 8</u> : Conséquences fœtales et néonatales des traitements du cancer du sein pendant la grossesse	41
<u>Tableau 9</u> : Issues obstétricales des 12 patientes traitées pour un cancer du sein pendant leur grossesse	43

Liste des figures

<u>Figure 1</u> : <i>Flow-chart des patientes</i>	31
---	----

Liste des annexes

<u>Annexe I : Facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein.</u>	<u>76</u>
<u>Annexe II : Mécanismes de la cancérogenèse</u>	<u>77</u>
<u>Annexe III : L'examen clinique des seins</u>	<u>78</u>
<u>Annexe IV : Tableau de référence pour l'examen clinique des seins selon l' OMS.....</u>	<u>79</u>
<u>Annexe V: Technique de l'autopalpation.....</u>	<u>81</u>
<u>Annexe VI : Classification ACR</u>	<u>83</u>
<u>Annexe VII : Classification TNM</u>	<u>85</u>
<u>Annexe VIII : Compte rendu de biopsie.....</u>	<u>88</u>
<u>Annexe IX : Classifications PEV et SBR.....</u>	<u>90</u>
<u>Annexe X : Classification anatomique et facteurs pronostics</u>	<u>91</u>
<u>Annexe XI : Algorithme pour la prise en charge d'un cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse [18].....</u>	<u>93</u>
<u>Annexe XII : Prise en charge du cancer du sein découvert avant 14 SA [17][19].....</u>	<u>94</u>
<u>Annexe XIII : Prise en charge du cancer du sein découvert après 14 SA [17][19]</u>	<u>95</u>
<u>Annexe XIV : Recommandations pour la pratique du dépistage ciblée chez les patientes à risques [52]97</u>	
<u>Annexe XV: Effets secondaires des traitements chimiothérapeutiques employés chez les 12 patientes en cours de grossesse et médicaments de soutien</u>	<u>98</u>
<u>Annexe XVI : Principaux effets des chimiothérapies employées pendant la grossesse</u>	<u>99</u>
<u>Annexe XVII : Recueil des données patientes</u>	<u>100</u>
<u>Annexe XVIII : Fonctionnement du centre [56] [53].....</u>	<u>104</u>
<u>Annexe XIX : Feuille de recueil pour la déclaration d'un cas de cancer du sein découvert en cours de grossesse [45]</u>	<u>105</u>
<u>Annexe XX : Proposition d'un protocole de prise en charge et feuille de relais patiente</u>	<u>106</u>

Lexique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

IMG : interruption médicale de grossesse

MFIU : mort fœtale in utéro

RCIU : retard de croissance intra-utérin

AG : âge gestationnel

SA : semaines d'aménorrhées

BRCA1/BRCA2: *Breast Cancer 1/ Breast Cancer 2*

IMC : indice de masse corporel

PABC : cancer du sein associé à la grossesse (diagnostiqué pendant la grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement)

BC : cancer du sein en dehors de toute grossesse

CIS : carcinome in situ

CCIS/CLIS : carcinome canalaire in situ/ carcinome lobulaire in situ

CI : carcinome infiltrant

CCI/CLI : carcinome canalaire infiltrant/carcinome lobulaire infiltrant

ADN : acide desoxyribo-nucléique

TNM : *Tumor, Node, Metastasis*

ACR : *American College of Radiology*

ACE : antigène carcino-embryonnaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

SBR : grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson

RO/RP : récepteur à l'œstrogène/récepteur à la progestérone

HER2/neu : *human epidermal growth factor receptor 2*

IARC : Agence Internationale de Recherche sur le Cancer

CTA : chimiothérapie adjuvante

CTNA : chimiothérapie néo-adjuvante

THS : traitement hormonal substitutif

RR : risque relatif

INTRODUCTION

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire et sa fréquence est en augmentation. Il est la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec 10 à 11 000 décès par an en France [1].

Si nous nous intéressons de plus près aux femmes en âge de procréer, nous constatons que l'occurrence simultanée grossesse-cancer est une situation assez rare mais non exceptionnelle.

L'incidence de l'association cancer et grossesse est estimée à environ 1/1000, avec essentiellement des cancers gynécologiques (col utérin, sein, ovaires), des lymphomes, des mélanomes, des tumeurs cérébrales et des leucémies.

Le cancer du sein associé à la grossesse se définit par un cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement.

C'est la tumeur maligne la plus fréquemment associée à la grossesse, avec 8% des cancers du sein chez les femmes de moins de 45 ans et 18% chez les femmes de moins de 30 ans [2].

Du fait de l'augmentation de l'incidence globale et du recul de l'âge à la première grossesse, les professionnels de santé, peuvent y être confrontés un jour.

Ce mémoire a pour ambition d'analyser les conséquences maternelles, obstétricales et néonatales de la prise en charge d'un cancer du sein en cours de grossesse.

Afin d'atteindre cet objectif, nous avons mené une étude rétrospective sur douze dossiers de patientes chez qui avait été diagnostiqué un cancer du sein pendant la grossesse, et suivies à la Maternité de Port-Royal, à Paris.

Il conviendra, dans un premier temps, de revenir sur la description générale du cancer du sein en détaillant les facteurs de risques qui lui sont associés, son diagnostic, sa prise en charge et les spécificités qu'induit un tel diagnostic en cours de grossesse. Ce rappel nous permettra de présenter le cadre conceptuel, pour mieux exposer et comprendre les prises en charge et leurs conséquences maternelles, obstétricales et néonatales.

Les bases ainsi posées, nous présenterons le protocole et les modalités de réalisation de l'étude, ainsi que les résultats.

Enfin, il sera nécessaire d'analyser et d'interpréter ces différentes données, afin de vérifier les hypothèses émises.

Cette analyse doit être menée en tenant compte du contexte actuel de la prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse, afin d'évaluer les bonnes applications des dernières recommandations.

PREMIERE PARTIE

Le cancer du sein pendant la grossesse

I) Généralités

1.1) Définition et épidémiologie

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme et touche près de 53 000 femmes chaque année (nombre de nouveaux cas estimés en 2011).

Il constitue, en proportion, plus d'un tiers (33,4%) de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins. Il est responsable de près de 11500 décès par an [1].

Près d'une femme sur dix aura un cancer dans sa vie [3].

L'âge moyen au diagnostic de cancer du sein est de 55 ans. Néanmoins, 10% des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes en âge de procréer, avant 40 ans.

Le cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse ou dans la première année qui suit l'accouchement complique 1/10000 à 1/3000 grossesses et concerne 0,2% à 3,8 % des femmes atteintes de cancer du sein.

Ces chiffres tendent à augmenter en raison de l'augmentation de l'âge à la première grossesse d'une part, et de l'augmentation globale d'incidence du cancer du sein d'autre part.

1.2) Facteurs de risques et facteurs protecteurs

Les principaux facteurs de risque et l'augmentation du risque relatif sont rappelés dans le tableau en annexe I.

1.2.1) Facteurs de risques

Le cancer du sein touche majoritairement les femmes (seulement 1% des cancers du sein concerne les hommes).

L'œstrogène est la principale hormone associée au développement du cancer du sein car les cellules de la glande mammaire y sont sensibles. Sécrétée par les ovaires et les adipocytes, elle stimule le développement du tissu mammaire et favorise ainsi la prolifération de cellules tumorales.

1.2.1.1) Facteurs hormonaux endogènes

Une ménarche précoce (avant 13 ans) et une ménopause tardive (après 55 ans) augmentent la durée d'exposition globale aux œstrogènes durant la période d'activité génitale. Elles sont associées à une augmentation du risque de développer un cancer du sein. [4]

Une méta-analyse publiée en 2012 portant sur 117 études et incluant une population de 118 964 femmes avec un cancer du sein invasif comparée à une population de 306 091 femmes sans cancer du sein, retrouve une augmentation significative du risque de cancer du sein de 1,05 pour chaque année d'avance sur la ménarche et de 1,029 pour chaque année de retard sur la ménopause [5].

1.2.1.2) Facteurs hormonaux exogènes

L'impact de la contraception hormonale sur la survenue de cancer du sein est controversé.

Une méta-analyse publiée en 1996 portant sur 54 études et incluant une population de 53 297 femmes avec un cancer du sein comparée à 100 239 femmes sans cancer du sein, montre un risque relatif augmenté de développer un cancer du sein (RR=1,24) pendant la durée du traitement œstroprogestatif et ce jusqu'à 10 ans après son arrêt. Néanmoins, ce risque redevient celui de la population générale 10 ans après l'arrêt de la contraception [6] [7].

Le traitement hormonal substitutif (THS) prescrit chez les femmes ménopausées est en relation avec une augmentation du risque de développer un cancer du sein par rapport aux femmes non traitées et le risque augmente avec la durée de la prise [6].

1.2.1.3) Facteurs génétiques

Le risque familial :

L'antécédent familial de cancer du sein est un facteur de risque majeur de cancer du sein [4] [8].

Selon la méta-analyse de Pharoah qui porte sur 74 études [9], le risque relatif est maximal lorsque le cancer du sein est survenu chez une apparentée au premier degré (mère, fille, sœur), avec un risque relatif de 4. Lorsque l'antécédent familial concerne une personne apparentée au second degré (cousine, grand-mère, tante), le risque relatif est de 1,5. Enfin, le risque familial est d'autant plus élevé que la maladie est de survenue précoce.

Le risque génétique :

Une femme sur 500 serait porteuse d'une anomalie au niveau d'un ou plusieurs gènes de prédisposition familiale au cancer du sein.

Les cancers d'origine génétique liés aux mutations des gènes BRCA 1 ou BRCA 2 représentent environ 5% des cancers du sein, soit environ 1500 à 2000 cas par an en France [8]. Ces gènes sont des gènes suppresseurs de tumeur et ont un rôle dans le contrôle du développement des cellules malignes [10].

La transmission de la mutation est autosomique dominante. Elle doit être recherchée lorsque plusieurs cas de cancer du sein sont diagnostiqués dans une même famille.

1.2.1.4) Antécédents personnels

Un antécédent personnel de cancer du sein et/ou la présence de lésion(s) histologique(s) à risque de cancer du sein augmentent le risque de survenue de cancer du sein (augmentation du risque de 1,5 à 4).

Le risque relatif est maximum ($RR > 4$) lorsqu'il existe pour une patiente, un antécédent de cancer du sein et un antécédent de mastopathie de type hyperplasie épithéliale atypique (canalaire ou lobulaire) [8].

1.2.1.5) Facteurs environnementaux

L'alcool :

La consommation d'alcool augmente le risque de cancer du sein de façon linéaire avec la quantité absorbée [10].

La prise d'alcool est associée à une augmentation du taux d'œstrogène et réduit la disponibilité de certains éléments nutritionnels essentiels connus pour avoir un rôle protecteur dans la survenue de lésions cellulaires, tels que la vitamine A, B et C.

Le tabac :

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein.

Le tissu adipeux :

La proportion de cancers du sein liés à la sédentarité était évaluée à 11% par l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) en 2002 et à 15,7% en 2008 chez les femmes ménopausées. La sédentarité est étroitement liée à une augmentation du tissu adipeux et elle croît dans les pays industrialisés.

Or la concentration d'œstrogène augmente linéairement avec l'importance du tissu adipeux. En effet, l'aromatase, enzyme produite par le tissu adipeux, intervient dans la chaîne des réactions transformant le cholestérol en œstrogène. La production d'aromatase, et donc d'œstrogène, devient plus importante lorsque la patiente présente une hyperandrogénie ou une obésité.

Un indice de masse corporelle élevé (IMC>25) serait associé à une augmentation du risque de survenue et de récurrence de cancer du sein [11].

1.2.1.6) Statut socio-économique

Le risque est légèrement plus élevé chez les femmes aux conditions socio-économiques favorables. En effet, d'une part elles ont plus fréquemment des grossesses tardives, et d'autre part elles ont plus recours à un traitement hormonal substitutif post-ménopausique [10].

Il est admis que le mode de vie nord-américain (sédentarité, alimentation riche en graisses) comparé à des modes de vie plus traditionnels est responsable d'une augmentation de l'incidence du cancer du sein.

1.2.2) Facteurs protecteurs

1.2.2.1) Facteurs liés à la reproduction

La grossesse:

Le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaire et inversement lié à leur degré de différenciation [6].

Or, la grossesse entraîne une différenciation accélérée du tissu mammaire : les cellules perdent leur potentialité à répondre aux mécanismes carcinogènes et le blocage ovarien pendant la grossesse limite la production d'œstrogène.

Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par les grossesses ultérieures [12].

L'allaitement maternel:

L'allaitement maternel aurait un effet protecteur, mais, uniquement, lorsque celui-ci est prolongé.

Selon la méta-analyse de de Beral V. and al en 2002, regroupant 47 études épidémiologiques réalisées dans 30 pays, le risque de développer un cancer du sein décroît significativement de 4,3% ($p < 0,0001$ CI :2,9-5,8) pour un allaitement d'une durée minimal de 12 mois [12].

1.2.2.2) Facteurs environnementaux

Le rôle protecteur de l'activité physique régulière a été démontré.

L'étude de cohorte de la Nurses Health Study en 2003, portant sur 116 608 infirmières avec 550 cancers du sein pré-ménopausiques, retrouve un bénéfice à la pratique de l'activité sportive régulière (une baisse de 23% du risque de cancer du sein pour une activité physique modérée ou vigoureuse) [13].

1.3) Le sein pendant la grossesse

Il existe plusieurs modifications structurales et fonctionnelles du sein pendant la grossesse, ce qui rend son examen clinique et para-clinique difficile [6].

Ces changements pourraient être en rapport avec une augmentation importante de la sécrétion d'œstrogène et de progestérone, d'insuline et de prolactine.

La progestérone et l'œstrogène peuvent stimuler la croissance tumorale et la dissémination.

Le rôle de l'insuline n'est pas connu mais il s'agit d'un marqueur qui est associé au risque démontré de cancer du sein.

La prolactine -dont le rôle est encore mal connu- serait aussi impliquée dans la cancérogenèse.

La glande mammaire se développe durant la grossesse en prévision d'une éventuelle lactation et est associée à une augmentation des canaux galactophores et des acini glandulaires.

Par ailleurs, l'immunotolérance de la grossesse est une adaptation nécessaire à l'implantation et le développement du fœtus chez la mère.

Cette modulation immunitaire de la grossesse pourrait être associée à une baisse de l'activité anti-tumorale des lymphocytes T [14].

1.4) Cancérogenèse

L'ensemble des mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du sein relève de facteurs individuels et environnementaux qui affectent des mécanismes moléculaires à l'origine d'un gain ou d'une perte de fonctions cellulaires. Ces dysfonctionnements cellulaires sont à l'origine d'une prolifération cellulaire anormale.

Le dysfonctionnement cellulaire dépend de plusieurs mécanismes [15] :

- ✦ l'activation ou la dé-répression d'un oncogène (gène responsable de la synthèse d'oncoprotéines pouvant provoquer une prolifération cellulaire désordonnée)
- ✦ la perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur (gène régulateur négatif de la prolifération cellulaire, relatif à l'apoptose)
- ✦ l'inactivation de gène de réparation (gène codant pour des molécules capables de détecter et de réparer les lésions de l'ADN susceptibles d'affecter des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeur)

Ces mécanismes sont rappelés en annexe II.

Les cellules tumorales sont caractérisées par [15] :

- ✦ une potentialité de division illimitée (immortalisation de la cellule)
- ✦ une perte de l'induction ou une résistance à l'apoptose
- ✦ une instabilité génomique (déficiência des mécanismes de réparation des lésions de l'ADN)

- ⤴ une autonomie des signaux de croissance cellulaire endogènes
- ⤴ une insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance cellulaire et d'homéostasie (plus de réponse à l'apoptose) tissulaire (perte de l' inhibition de contact, de l'indépendance d'ancrage)
- ⤴ une neoangiogenèse activée et prolongée
- ⤴ une capacité d'invasion tissulaire et de migration cellulaire par voie hématogène/lymphatique (prolifération des métastases)

II) Diagnostic et prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse

2.1) Diagnostic

2.1.1) Suspicion diagnostique

Selon les recommandations de l'HAS de Janvier 2010 [16], un diagnostic de cancer du sein peut être suspecté :

« - en dehors de toute expression clinique, dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel

- devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'une grosseur mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction cutanée ou la découverte d'une adénopathie axillaire. »

Bien que la grossesse et l'allaitement rendent l'examen clinique difficile, en raison des modifications anatomiques et physiologiques du sein, toute anomalie mammaire doit être explorée.

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

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

2.1.2) Interrogatoire et examen clinique

2.1.2.1) Interrogatoire

L'interrogatoire exhaustif est indispensable pour orienter le clinicien vers la nécessité d'investiguer toute suspicion clinique.

Il inclut les antécédents personnels et familiaux de pathologies mammaires, les antécédents médicaux, chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux. Il doit préciser les circonstances de découverte de la lésion, son caractère évolutif, la présence ou non de signes associés (écoulement mammaire, inflammation locale, signes cutanés, douleur) ainsi que l'ensemble de ses traitements médicaux actuels.

2.1.2.2) Examen clinique

Rarement envisagé par le praticien et la patiente, le diagnostic clinique de cancer du sein est perturbé par les modifications anatomiques du sein pendant la grossesse et l'allaitement (augmentation de taille, hypervascularisation, engorgement..) [17].

L'examen clinique doit être bilatéral, en position assise et couchée.

Il se déroule en trois temps : l'inspection (asymétrie, grosseur, tuméfaction, modification cutanée, écoulement), la palpation des deux seins et la palpation des aires ganglionnaires. Il permet de caractériser une masse et de rechercher des atteintes ganglionnaires par la palpation de toutes les aires ganglionnaires qui drainent le sein (axillaires et sus-claviculaires).

Cet examen physique est détaillé dans les annexes III et IV.

Les données recueillies à l'examen physique des seins sont conservées sur un schéma daté et signé.

Des signes d'appel évoquant une évolution métastatique (en particulier osseuse, pleuro-pulmonaire, hépatique et du système nerveux central) seront aussi recherchés. En cas de symptomatologie clinique faisant évoquer une progression métastatique, un bilan d'imagerie doit être prescrit à la patiente.

2.1.3) Examens d'imagerie

L'échographie:

Pendant la grossesse, le diagnostic par imagerie repose sur l'échographie mammaire en première intention.

L'échographie mammaire utilise des ultrasons pour produire des images des tissus à l'intérieur du sein. Elle peut être réalisée à tout moment de la grossesse sans aucun risque pour la mère ou le fœtus.

Celle-ci est particulièrement contributive lorsque la densité des seins ne permet pas d'obtenir une image de qualité satisfaisante en mammographie, comme c'est souvent le cas chez la femme jeune ou enceinte, où la sensibilité de l'examen est moins bonne. Les biopsies de toute anomalie sont pratiquées sous guidage échographique.

La mammographie:

La mammographie est une radiographie des seins : elle permet l'obtention des images des tissus à l'intérieur du sein à l'aide de rayons de faible énergie (entre 20 et 50 keV).

En dehors de la grossesse, la mammographie bilatérale est l'examen de référence des lésions du sein et sa sensibilité est de 80%.

Les images de la mammographie permettent la classification des lésions selon l'ACR (American College of Radiology) en six catégories selon le degré de suspicion de leur caractère pathologique, détaillé en annexe VI.

La dose délivrée au cours de cet examen est inférieure à 0,001 Gy [18].

Pour autant, sa réalisation en cours de grossesse nécessite une protection du ventre par un tablier plombé afin de limiter la pénétration des rayons X.

Elle est pratiquée dans une seule incidence à la recherche de microcalcifications et d'opacités supracentrimétriques.

Sa sensibilité est très faible (un taux de près de 40% de faux négatif a été rapporté) et sa spécificité n'est pas meilleure sauf dans le cas de microcalcifications pathognomoniques ACR 5 [6] [19].

L'IRM :

La place de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) durant la grossesse est discutée et n'est pas recommandée de façon systématique.

Selon Genin et al [20], elle peut être réalisée en cas de lésions multifocales identifiées à l'imagerie conventionnelle, en pré-thérapeutique, avant de choisir entre une chimiothérapie néoadjuvante ou une chirurgie, en cas d'analyse difficile des lésions ou enfin lorsqu'il s'agit d'une patiente ayant déjà eu recours à un traitement chirurgical conservateur.

L'IRM avec injection de gadolinium pendant la grossesse est envisageable et la survenue de complications pendant la grossesse est discutée [21].

L'hypervascularisation du sein pendant la grossesse peut rendre l'interprétation des résultats difficile [22].

2.1.4) Diagnostics histologique et cytologique

La cytoponction :

Le principe de la cytoponction est de prélever dans une zone supposée pathologique, du matériel cellulaire pour réaliser un diagnostic cytologique permettant de détecter la présence de cellules malignes.

Cet examen est sans risque de contamination des tissus avoisinants.

Elle doit être faite après l'échographie et la mammographie afin de ne pas perturber leur interprétation.

Une cytologie positive doit toujours être complétée par une biopsie à visée histologique et/ou par une biopsie chirurgicale [8].

Le diagnostic de cancer du sein se fait uniquement sur l'anatomopathologie. Les examens d'imagerie ou la cytoponction ne sont pas suffisants pour affirmer le diagnostic de cancer du sein.

La biopsie :

La biopsie peut se faire selon trois techniques: la micro-biopsie percutanée, la macro-biopsie percutanée ou l'exérèse chirurgicale.

Sa sensibilité et sa spécificité pendant la grossesse sont autour de 94% qu'elle soit pratiquée sur la tumeur elle-même ou sur une adénopathie axillaire.

Le compte rendu doit être détaillé strictement selon les recommandations de l'HAS, comme précisé dans l'annexe VIII.

C'est le seul examen pouvant poser le diagnostic histopathologique de cancer du sein.

2.1.5) Différents types de cancer du sein

Le carcinome in situ (CCIS/CLIS) :

Le carcinome in situ correspond à la prolifération épithéliale maligne dans la lumière du canal galactophorique (carcinome intra-canalair) ou dans les acini des lobules (carcinome intra-lobulaire).

Il s'agit d'un cancer non invasif. La membrane basale n'est jamais franchie par les cellules tumorales. Un geste axillaire n'est pas nécessaire.

Le carcinome invasif (CI):

Le carcinome invasif est un cancer dont les cellules ont franchi la membrane basale pour envahir le tissu mammaire.

Il est d'évolution locale d'abord puis métastatique ensuite.

Ses premiers relais sont les ganglions axillaires.

Il existe plusieurs types histologiques, le plus fréquent étant l'adénocarcinome canalaire infiltrant (75%).

Plusieurs critères qui conditionnent la stratégie thérapeutique sont importants pour déterminer la sévérité des carcinomes infiltrants : l'envahissement ganglionnaire, la taille de la tumeur primitive et le grade SBR (architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses) [2].

2.1.6) Bilan d'extension

Lorsque le diagnostic de cancer du sein est posé, un bilan d'extension est nécessaire pour évaluer la diffusion du cancer. Il permet d'estimer le pronostic.

Les bilans réalisés sont résumés dans le tableau 1.

Le bilan d'extension comprend la recherche de métastases (tumeurs secondaires résultant d'une dissémination de la maladie).

Il n'est pas systématique et diffère selon les caractéristiques de la tumeur [23] .

Les marqueurs tumoraux (CA 15.3 et ACE), sont habituellement élevés en cours de grossesse et leur interprétation est différente dans ces conditions.

Le bilan d'extension ne doit pas retarder la prise en charge de la patiente en milieu spécialisé.

Caractéristiques de la tumeur	Bilans
Non palpable	Bilan biologique : <ul style="list-style-type: none"> ♣ hémogramme, ♣ bilan hépatique (phosphatases alcalines, gamma GT, 5' nucléotidases), ♣ marqueurs tumoraux
Palpable, opérable, taille<3cm	Bilan biologique Radiographie pulmonaire
Taille > 3cm Forme inflammatoire Adénopathies axillaires fixées	Bilan d' extension : <ul style="list-style-type: none"> ♣ bilan biologique : NFS, bilan rénal, bilan hépatique, marqueurs tumoraux ♣ radiographie pulmonaire ♣ échographie abdominale ♣ scintigraphie osseuse

Tableau 1 : Bilans pratiqués selon les caractéristiques tumorales.

2.1.7) Classification pré-thérapeutique

Les bilans associés à l'examen clinique permettent de classer la tumeur en fonction de la taille (T), de l'invasion ganglionnaire (N) et de la présence de métastase (M). Cette stadification TNM est nécessaire pour définir le projet thérapeutique.

La classification TNM est résumée en annexe VII.

À la clinique s'associe l'ensemble des bilans para-cliniques [24] :

- les résultats de l'analyse histopathologique de la tumeur : stade pT, évolutivité, grade SBR, présence de récepteurs hormonaux et expression de HER2
- le statut de l'invasion ganglionnaire pN (après curage axillaire)
- le bilan d'extension
- le bilan biologique
- le bilan cardiologique (certains traitements sont cardiotoxiques)

Leur étude est détaillée dans les annexes XI et X.

Le grade histopronostique SBR (classification de Scarf, Bloom et Richardson) tient compte de trois critères histologiques: l'architecture des tubes, le degré de pléomorphisme nucléaire et l'activité mitotique. Ces critères définissent trois grades allant de I à III, du pronostic le plus favorable au pronostic le plus sombre.

Au terme de ces résultats, le cancer du sein est classé dans un système qui va permettre de définir son pronostic (annexe X).

2.2) Prise en charge thérapeutique

2.2.1) Objectifs des traitements

Deux avancées récentes ont modifié la prise en charge des patientes traitées atteintes d'un cancer du sein en cours de grossesse :

- le recours aux anthracyclines pendant la grossesse durant le 2ème et le 3ème trimestres dont la sécurité de l'emploi a été démontrée (publication du MD Anderson Cancer Center, 1999)

- le recours à l'échographie Doppler a permis d'améliorer la surveillance du fœtus

L'objectif général est de se rapprocher du protocole proposé en dehors de la grossesse, en limitant les conséquences fœtales d'un traitement, d'indication non formelle ou non urgence. Ainsi, la balance bénéfices (pour la patientes)/risques (pour le fœtus), essentielle dans le projet thérapeutique, est prise en compte.

La prise en charge thérapeutique diffère selon les caractéristiques du cancer [2]:

- caractère in situ ou invasif,
- la taille tumorale,
- l'existence ou non d'une poussée évolutive,
- le grade SBR,
- la présence de récepteurs hormonaux,

- le statut ganglionnaire,
- le terme de la découverte.

En effet, un cancer in situ nécessite un traitement essentiellement local alors qu'un cancer invasif relève d'un traitement général afin de prendre en charge la maladie dans son ensemble.

Les prises en charge se font en fonction du terme et sont résumées dans les annexes XI, XII et XIII [17] [19].

2.2.2) Chirurgie

Le traitement chirurgical vise à réaliser l'exérèse macroscopique et microscopique de la tumeur avec des limites de résection situées en zone saine (au moins 3 mm histologiquement) et des ganglions axillaires.

La prise en compte du statut ganglionnaire est une étape pronostique essentielle.

L'exérèse permet de poser un diagnostic précis, d'avoir une histologie et d'identifier les facteurs prédictifs.

La chirurgie du sein est à distinguer de l'exérèse ganglionnaire.

La chirurgie du sein est dite conservatrice lorsqu'il y a tumorectomie avec remodelage glandulaire (oncoplastie) ou radicale lorsqu'est pratiquée une mastectomie totale (exérèse complète du sein).

Deux techniques pour l'analyse du statut ganglionnaire sont proposées: le curage axillaire complet ou la technique du ganglion sentinelle.

La technique du ganglion sentinelle vise à analyser le premier ganglion en relation avec la tumeur maligne du sein ; lorsqu'il n'est pas atteint, la patiente peut être considérée comme exempte de l'atteinte ganglionnaire. Cette technique permet d'éviter des curages axillaires non sans conséquences à long terme.

Lorsque le diagnostic de cancer du sein est fait pendant la grossesse, le traitement chirurgical ne doit pas être retardé.

Les indications des traitements radicaux sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse et dépendent de la taille, de la situation de la tumeur et de la focalité de la tumeur.

Les techniques chirurgicales sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse et une attention particulière doit être portée à l'hémostase chirurgicale en raison de l'hypervascularisation du sein gestationnel [15].

En revanche, les traitements conservateurs sont réservés aux patientes pouvant bénéficier d'une radiothérapie qui ne devra pas être retardée par la grossesse.

La chirurgie des aires axillaires est inchangée en cours de grossesse.

En revanche, la technique du ganglion sentinelle est discutée en cours de grossesse, elle sera pratiquée au cas par cas même si, en pratique, elle est rarement utilisée face à des tumeurs dont la taille est généralement supérieure à 1 cm [22].

Prise en charge péri-opératoire :

L'intervention chirurgicale se déroule sous anesthésie générale.

Les agents anesthésiques n'ont pas d'effet tératogène sur le fœtus. Cependant, ils peuvent générer des rythmes cardiaques fœtaux de base abaissés et diminuer le ressenti des contractions utérines par la patiente. Une surveillance fœtale per-opératoire (tocométrie et rythme cardiaque fœtal) peut être envisagée [18] [19].

Un traitement thromboprophylactique post-opératoire doit être instauré en raison de l'hyper-coagulabilité due à la grossesse [18].

Les données concernant la reconstruction mammaire en cours de grossesse sont pauvres et il paraît légitime de la proposer à distance de l'accouchement [18].

2.2.3) Traitements médicaux

Il existe des modifications de l'organisme maternel en cours de grossesse : hémodilution, augmentation du métabolisme rénal et hépatique et installation d'un troisième secteur (le liquide amniotique).

Elles perturbent la pharmacocinétique des médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein et notamment celle de la chimiothérapie [17] [25]

Ces modifications sont résumées dans le tableau 2 :

Facteurs pharmacocinétiques	Effet
Volume de distribution	Augmenté
Pic de concentration de la drogue	Diminué
Demi-vie	Augmenté ou diminué
Concentration*Temps (AUC)	Augmenté ou diminué
Absorption du médicament	Augmenté ou diminué
Passage entérohépatique	Augmenté ou diminué
Fixation protéique	Augmenté
Clairance rénale	Augmenté
Clairance hépatique	Augmenté ou diminué

Tableau 2: Influence des facteurs pharmacocinétiques pendant la grossesse. D'après Wiebe, 1994.

2.2.3.1) Chimiothérapie

La chimiothérapie peut être pré-opératoire néo(adjuvante) ou post-opératoire (adjuvante). Elle a pour but de contrer la progression de la maladie dans l'organisme. L'administration de certains agents cytotoxiques est efficace sur le cancer avec un impact foetal limité [2].

Elle peut être effectuée dès le quatrième mois et jusqu'à terme en évitant tout accouchement dans les trois semaines suivant la dernière cure afin de prévenir toutes complications hématologiques maternelles ou fœtales [3].

Pendant la grossesse, les produits de chimiothérapie qui peuvent être utilisés sont [18] [22] :

- les agents alkylants : cyclophosphamide (Endoxan®)
- les anthracyclines : doxorubicine (Adriamycine®) ou épirubicine (Farmorubicine®) qui est l'anthracycline utilisée en France
- les anti-métabolites de type anti-pyrimidiques : 5-fluorouracil (5-FU) (Fluorouracil®)
- les taxanes : paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®)
- les agents tubulo-affins : les vinca-alcaloïdes, la vinblastine
- la navelbine

Les protocoles les plus utilisés en première intention sont les polychimiothérapies :

- ceux de type FEC (5-fluorouracil/epirubicine/cyclophosphamide)
- ceux de type EC (epirubicine/cyclophosphamide)

Leur administration se fait selon des protocoles adaptés à la grossesse, par voie intraveineuse, à raison d'une cure toutes les trois semaines. Il y a en général six à huit cures par protocole : trois ou quatre cures associant le cyclophosphamide et une anthracyclines +/- 5-FU, puis trois ou quatre cure de taxanes [22].

Leurs spécificités sont rappelées en annexe XV et XVI.

L'allaitement est contre-indiqué en cours de chimiothérapie en raison du passage des produits de chimiothérapie dans le lait.

2.2.3.2) Hormonothérapie

L'hormonothérapie ne peut être indiquée qu'en cas de tumeur hormonosensible, exprimant au moins un des deux récepteurs hormonaux (RO, RP).

Deux traitements sont indiqués chez la femme non ménopausée : le tamoxifène® qui est un inhibiteur compétitif des récepteurs aux œstrogènes (prescrit sur une durée de cinq ans) et l'analogue de la LH-RH qui supprime la synthèse ovarienne d'œstrogène et dont les indications sont discutées au cas par cas.

L'hormonothérapie est contre indiquée pendant la grossesse [2] [3].

2.2.4) Radiothérapie

La radiothérapie est en principe contre-indiquée pendant la grossesse et entraîne des risques pour le fœtus à naître à tous les stades de la grossesse.

La décision dépend de l'analyse comparative des bénéfices et des risques d'une irradiation pour la femme et le fœtus.

La Société Européenne de cancers gynécologiques ne proscrit pourtant pas son utilisation aux premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse en raison du risque de récurrence locale augmentée sans ce traitement lorsqu'il est indiqué. La dose utilisée en radiothérapie mammaire (4 à 10 MV) est inférieure aux valeurs associées aux malformations, pour le premier et le deuxième trimestre. Cependant, il est nécessaire d'obtenir davantage de données [18].

En pratique, elle est réalisée dans le post-partum.

La radiothérapie peut être locale, c'est à dire sur le lit tumoral et/ou ganglionnaire.

2.2.5) Thérapie ciblée: Trastuzumab

Les cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse présentent une fréquence plus importante de surexpression d'HER2. Cependant, le trastuzumab (Herceptin®) traverse la barrière placentaire et des cas d'oligoamnios/anamnios ont été rapportés. Son utilisation n'est donc pas compatible avec la grossesse [26].

III) Conséquences de la prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse

3.1) Influence de la grossesse sur le cancer du sein

3.1.1) Caractéristiques des cancers du sein diagnostiqués en cours de grossesse et pronostic des femmes

Les facteurs pronostics sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse avec cependant quelques différences :

- ✦ des stades souvent plus avancés du fait du retard du diagnostic [3] [27]
- ✦ l'âge de la patiente semble être un élément plus déterminant dans la survie que l'association à la grossesse ou au post-partum.

Les mêmes types histologiques de cancer du sein qu'en dehors de la grossesse sont retrouvés: les plus fréquents sont les carcinomes canaux infiltrants (78%), comme cela est observé chez les femmes de moins de 40 ans.

Les cancers lobulaires représentent 9% et les cancers médullaires 4%. La fréquence des cancers inflammatoires est augmentée.

Le grade histopronostique (SBR) est généralement plus élevé et l'envahissement ganglionnaire plus fréquent [2] [28].

Dans l'étude rétrospective cas-témoins conduite par Ali S.A et al, sur 40 patientes avec un cancer du sein traitées en cours de grossesse (CSG) face à 40 patientes traitées pour un cancer du sein non enceintes (CS), le pronostic est significativement plus sombre pour les femmes traitées en cours de grossesse (70% de rechutes à 5 ans pour les CSG contre 42,5% pour les CS, $p=0,01$) [29].

Dans une autre étude, conduite par Murphy et al, davantage de tumeurs non hormonosensibles sont retrouvées chez les 99 patientes traitées pour un cancer du sein associé à la grossesse (59% RE- versus 31% $p < 0,001$ et 72% RP- versus 40% $p < 0,001$) comparé aux patientes traitées pour un cancer du sein non enceintes.

Il y a aussi davantage de stades avancés ($p < 0,0271$), d'atteintes ganglionnaires ($p < 0,0104$) et de grades élevés ($p < 0,015$).

Selon ces deux études, le pronostic du cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse semble plus péjoratif qu'en dehors de la grossesse [30].

Mathelin et al confirment ces résultats dans leur étude prospective qui comparent 40 femmes (18 diagnostiquées pendant la grossesse et 22 dans l'année qui suit l'accouchement) à un groupe de patientes de 61 femmes appareillées sur l'âge et le type de cancer. Ils retrouvent, une survie des patientes moins longue lorsque le cancer du sein était diagnostiqué pendant la grossesse ou dans l'année qui suit ($p < 0,017$) [31].

3.2) Influence du cancer du sein sur la grossesse : conséquences materno fœtales et déroulement de la grossesse

Un cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse est une situation rare mais très difficile pour la patiente et le personnel médical. La prise en charge maternelle est liée au risque fœtal.

3.2.2) Pathologies maternelles associées

Il est important de surveiller attentivement la mère en cours de chimiothérapie en raison du danger que représenterait pour elle et pour l'enfant une aplasie médullaire avec des conséquences infectieuses, anémiques voir hémorragiques (dont les troubles sévères de la coagulation) [22].

Il n'y a pas d'augmentation significative du taux de pathologies spécifiques à la grossesse pour des femmes traitées par chimiothérapie [27].

3.2.1) Pronostic de la grossesse

3.2.1.1) Interruption médicale de grossesse

La place de l'interruption médicale de grossesse (IMG) est discutée dans les cas où le cancer du sein est découvert au cours du premier trimestre de la grossesse. Le fait de différer le traitement de plusieurs semaines peut assombrir le pronostic maternel et la patiente doit en être informée.

De même, une IMG peut être proposée à la patiente dans les cas où celle-ci a été exposée au cours du 1er trimestre de sa grossesse à des radiations ionisantes supérieures à 0,1 Gy [2].

Il ne paraît pas indiqué d'avoir recours à une IMG lorsque le cancer du sein est diagnostiqué plus tardivement en raison de la non-amélioration du pronostic et de l'existence de traitements compatibles avec la poursuite normale de la grossesse [19].

3.2.1.2) Pronostic obstétrical et indication d'extraction fœtales

Il est souvent proposé de déclencher le travail obstétrical aux alentours du terme afin de permettre une prise en charge optimale de la patiente [3].

Si des traitements foeto-toxiques (chimiothérapie contre-indiquée pendant la grossesse, radiothérapie, hormonothérapie) sont nécessaires, l'indication d'une extraction fœtales prématurée peut être décidée. La décision devra tenir compte du terme, de la prématurité induite et du bénéfice maternel attendu [15].

Les modalités d'accouchement ne diffèrent pas des situations habituelles.

En dehors d'une situation nécessitant un traitement foeto-toxique, une extraction fœtales se fera selon les mêmes recommandations qu'une femme non traitée pour un cancer du sein en cours de grossesse.

Cependant, l'accouchement doit être évité dans les trois semaines suivant la dernière cure de chimiothérapie afin de se prémunir des complications en rapport avec les perturbations hématologiques de la chimiothérapie et en particulier le risque d'hémorragie de la délivrance [32].

3.2.2) Pathologies fœtales associées

3.2.2.1) Tératogénicité des traitements et conséquences fœtales

Elle est définie par un effet indésirable potentiel de certains médicaments pouvant avoir la capacité de provoquer des anomalies ou des déformations fœtales.

La tératogénicité dépend de plusieurs facteurs: le terme de l'exposition, la dose, les protéines liées et le transfert du placenta.

La radiothérapie:

La radiothérapie entraîne des risques pour l'enfant à naître à tous les stades de la grossesse car malgré une protection abdominale, les rayons peuvent se disperser au niveau de l'utérus.

Selon Bradley B et al [33], la dose reçue par l'utérus diffère de la dose reçue par le fœtus selon plusieurs facteurs :

- l'âge gestationnel,
- la taille du fœtus et son orientation dans l'utérus,
- la distance séparant le fœtus du champ d'irradiation (distance qui se réduit avec l'avancée de la grossesse),
- les dimensions des champs,
- l'énergie des rayonnements utilisés

▲ Premier trimestre de la grossesse

Pendant les deux premières semaines de grossesse, l'irradiation peut aboutir à une interruption de la grossesse ou à sa poursuite normale selon la loi du « tout ou rien ». Entre la deuxième et la douzième semaine de grossesse, pendant la période d'organogenèse, l'irradiation peut entraîner un retard de croissance in utéro (RCIU) ou des malformations voir des morts fœtales in utéro (MFIU). Les malformations les plus fréquentes concernent le système nerveux (anencéphalie, microcéphalie, spina-bifida), l'appareil oculaire et l'appareil locomoteur [8].

▲ Deuxième et troisième trimestres

Au delà du premier trimestre et jusqu'au cinquième mois, l'irradiation du fœtus peut interférer avec l'organogenèse.

Pendant la période fœtale tardive qui débute à partir du sixième mois, la dose reçue par le fœtus est beaucoup plus conséquente. Durant cette période, on n'observe plus de malformations mais des déplétions cellulaires des différents organes avec possibilité de microcéphalie, microphthalmie, anomalie hématopoïétique et RCIU.

En pratique, la radiothérapie n'est pas réalisée en cours de grossesse, elle est différée après l'accouchement [26].

La chimiothérapie:

L'action des antinéoplasiques consiste à inhiber les cellules en division.

L'unité foeto-placentaire a une capacité de filtration des produits chimiothérapeutiques ; ils peuvent être activés ou inactivés par le rein/le foie fœtal et parfois excrétés dans le liquide amniotique (ayant alors un rôle de troisième secteur) [17] [22]

La chimiothérapie a une toxicité potentielle qui dépend de la nature de l'agent utilisé, de la posologie, des changements dans l'organisme maternel et de l'âge gestationnel. La toxicité peut survenir de façon immédiate ou à long terme.

^ Premier trimestre

Durant le premier trimestre de la grossesse, moment où les cellules fœtales se divisent très rapidement, le fœtus est particulièrement sensible à la chimiothérapie. Il existe donc un risque accru de malformations congénitales et d'avortement spontané, surtout pendant la période tératogène (J7-J 56) [18] [19].

^ Deuxième et troisième trimestres

Une fois l'organogenèse terminée, le risque de malformation fœtale rejoint celui de la population standard mais il persiste un risque augmenté de mort fœtale in utero (MFIU), de retard de croissance intra-utérin (RCIU) et d'accouchement prématuré. En outre, la croissance neuronale se faisant dès le deuxième trimestre, il existe un risque de microcéphalie, avec comme conséquences potentielles sur le long terme des retards mentaux ou des défauts d'apprentissage et/ou du comportement [19] [25].

L'exposition in utero à la cyclophosphamide serait liée à un risque théorique et peu connu de leucémie dans l'enfance [18].

L'hormonothérapie:

L'hormonothérapie par tamoxifène est contre-indiquée pendant la grossesse en raison de ses effets tératogènes et thromboemboliques [2] [3].

3.2.2.2) Suivi échographique

Une consultation de diagnostic anténatal est indispensable pour exposer les risques des différentes thérapeutiques et informer au mieux le couple.

La surveillance fœtale doit être stricte, rapprochée, avec une surveillance clinique, biologique et échographique régulière. Étant donné la toxicité des chimiothérapies (anthracyclines, taxanes), une échocardiographie est justifiée [2] [32].

L'amniocentèse n'a pas d'indication en dehors de celles habituellement retrouvées en cours de grossesse normale [2].

3.2.3) Les pronostics fœtal et néonatal

Il est dominé par deux risques principaux : la prématurité (le plus souvent induite) et l'hypotrophie fœtale.

Plusieurs précautions sont à prendre [3] [33] :

- la dernière cure de chimiothérapie ne doit pas être administrée après 34-35 semaines d'aménorrhées en raison de la proximité du terme et donc de l'accouchement,

- l'accouchement doit être évité entre le 1^{er} et le 14^{ème} jour du dernier cycle de chimiothérapie, afin d'éviter toutes complications néonatales.

Il doit être programmé [33].

La chimiothérapie n'est pas compatible avec l'allaitement puisque la plupart des médicaments cytotoxiques passent dans le lait maternel et sont transmis au fœtus.

3.2.3.1) Les pathologies néonatales

A l'accouchement et du fait des chimiothérapies reçues par la mère en cours de grossesse, le nouveau-né peut être atteint d'une aplasie médullaire d'origine iatrogène et réversible (insuffisance de production par la moelle osseuse de différentes lignées sanguines, secondaire à la raréfaction plus ou moins durable des cellules souches hématopoïétiques).

En effet, les traitements chimiothérapiques peuvent avoir un impact sur la moelle osseuse fœtale, tissu d'index mitotique élevé [3].

Un hémogramme doit être pratiqué chez le nouveau-né afin d'évaluer ce risque.

Il existe aussi un risque d'impact rénal et hépatique puisque le rein et le foie du nouveau-né sont immatures et les molécules administrées à la mère peuvent persister longtemps dans la circulation sanguine du nouveau-né [17] [25] [33].

La survenue de complications digestives (gastro-entérites) et infectieuses (septicémie) ont été rapportées.

Chez l'enfant, une surveillance prolongée, gonadique, endocrinienne (thyroïdienne et surrénalienne), cancérologique et hématologique devra être assurée [14] [22].

3.2.3.2) Le risque de métastases fœtales et placentaires

Les sites métastatiques des cancers mammaires qui surviennent pendant la grossesse sont identiques à ceux observés en dehors de la grossesse.

En outre, il existe un risque de métastases placentaires.

Elles se rencontrent au cours de tumeurs agressives ou à un stade avancé pour lesquelles le pronostic est très sombre.

D'un point de vue physiopathologique, la survenue de métastases relève de plusieurs mécanismes :

- la perte de l'adhésion cellulaire,
- un potentiel de lyse cellulaire
- une mobilité permettant la migration cellulaire,
- une néovascularisation.

Afin de passer la barrière placentaire et envahir la villosité chorale, les cellules tumorales doivent franchir le syncytiotrophoblaste, auquel les capillaires fœtaux sont, par endroit, étroitement accolés.

En 2006, Dessolle et al. ont publié une revue de la littérature portant sur les métastases placentaires: sur 94 cas avérés de métastases placentaires, 14 cas (soit 15%) concernaient les placentas de femmes traitées pour cancer du sein. Il n'y avait pas d'atteinte même si deux cas d'envahissement des villosités chorales ont été rapportés [34].

Ainsi, un examen anatomopathologique systématique du placenta paraît justifié.

3.2.3.4) Le devenir des enfants de mère traitées pendant la grossesse

Les complications à distance de la chimiothérapie administrée pendant la grossesse sont mal connues: le suivi des enfants est souvent court, il y a peu de publication.

Le développement du système nerveux central continue au-delà de la fin de l'organogénèse, après la fin du premier trimestre. Les conséquences neurologiques des agents cytotoxiques administrés en cours de grossesse pourraient être étudiées par l'étude des comportements et la recherche de troubles mentaux ou de l'apprentissage.

Des études de séries de patientes traitées pour d'autres formes de cancers, par des traitement similaires, pendant la grossesse, sont disponibles : dans une étude descriptive portant sur le suivi à long terme de 84 enfants exposés in utéro aux chimiothérapies (cyclophosphamide, doxorubicine) pour traiter des cancers hématologiques (leucémies, maladies d'Hodgkin, lymphomes) à différents trimestres de la grossesse, aucun cas de défauts d'apprentissage ou de comportement n'a été décrit [35].

DEUXIEME PARTIE :

Problématique et méthodologie

I) Problématique

La prise en charge d'un cancer du sein pendant la grossesse est un sujet délicat et son étude est difficile en raison du faible effectif des patientes.

Actuellement, la prise en charge des patientes pour lesquelles un cancer du sein est diagnostiqué pendant la grossesse est presque similaire aux femmes traitées pour un cancer du sein en dehors de la grossesse avec, cependant, des spécificités.

Le traitement du cancer du sein pendant la grossesse relève principalement de la chimiothérapie et de la chirurgie.

Les femmes traitées bénéficient d'un suivi attentif, et en particulier du bon développement foetal et du déroulement de la grossesse.

Peu de risques sont décrits pour le fœtus et l'objectif est d'améliorer le pronostic maternel tout en limitant les complications fœtales.

Ainsi, une collaboration pluridisciplinaire doit être garantie au sein d'un centre de référence.

Dans le cadre de ce mémoire, nous nous sommes principalement intéressés à la prise en charge des femmes chez qui un cancer du sein est diagnostiqué en cours de grossesse.

Quelles sont les caractéristiques de ces cancers du sein ? Est-ce que la prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse est optimale ?

Quelles-en sont les conséquences maternelles, obstétricales fœtales et néonatales ?

II) Objectifs

Afin de répondre à notre problématique, nous allons :

- ✧ Montrer si les caractéristiques des tumeurs diagnostiquées en cours de grossesse sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse.
- ✧ Présenter la prise en charge de ces patientes pendant la grossesse
- ✧ Analyser les modalités et l'issue de l'accouchement

- ⤴ Définir le pronostic foetal et néonatal
- ⤴ Rechercher les consensus et/ou les recommandations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein au cours de la grossesse

III) Hypothèses

- ⤴ **Hypothèse 1** : Les cancers du sein diagnostiqués en cours de grossesse sont plus agressifs avec :

- des patientes plus jeunes au moment du diagnostic
- une taille tumorale plus importante
- un envahissement ganglionnaire plus fréquent
- un grade SBR plus élevé
- une hormonodépendance moins fréquente
- plus de tumeurs « triples négatives »

- ⤴ **Hypothèse 2** : le traitement du cancer du sein pendant la grossesse a un impact maternel et foetal :

Impact maternel:

- pathologies maternelles
- impact de la chirurgie mammaire

Impact foetal:

- des RCIU
- plus de prématurité
- plus de nouveau-nés hypotrophes
- un mauvais état néonatal (Apgar, pH, anémie néonatale)

- ⤴ **Hypothèse 3** : Lorsqu'un cancer du sein est diagnostiqué en cours de grossesse, la prise en charge obstétrico-pédiatrique diffère avec notamment

- un suivi échographique rapproché en cours de grossesse
- un délai à respecter entre la dernière cure de chimiothérapie et l'accouchement et de ce fait, un nombre de déclenchements plus important
- une augmentation du nombre de césariennes
- des complications obstétricales plus fréquentes
- la nécessité de pratiquer une numération formule sanguine au nouveau-né dans les heures qui suivent la naissance

- un examen anatomopathologique du placenta à la recherche de métastases placentaires
- une échographie cardiaque néonatale à programmer au premier mois de vie

IV) Méthodologie

3.1) Type d'étude

Notre étude est une enquête rétrospective descriptive réalisée au sein du service de gynécologie/obstétrique de la maternité de Port-Royal, à Paris, où ont été suivies les patientes chez qui a été porté un diagnostic de cancer du sein pendant la grossesse.

3.2) Outils utilisés

Les patientes ont été identifiées à l'aide de logiciel Diamm, logiciel de gestion des données médicales saisies à l'issue de chaque accouchement. Les données ont été recueillies rétrospectivement à la relecture de tous les dossiers médicaux, à l'aide d'une feuille de recueil spécifiquement établie pour ce travail, et saisies dans une base informatique Mac® OpenOffice.

Les différents items de cette feuille sont disponibles en annexe XVII.

3.3) Population étudiée

L'étude porte sur des femmes dont la grossesse a été suivie à Port-Royal.

3.3.1) Critères d'inclusion

Cette étude inclut les patientes pour lesquelles un cancer du sein ou une récurrence du cancer du sein après rémission a été diagnostiqué et traité en cours de grossesse, entre 2006 et 2011.

Elle inclut également les patientes dont la grossesse a été fortuitement découverte en cours de traitement du cancer du sein.

3.3.2) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont :

- les femmes dont le cancer du sein a été diagnostiqué dans l'année qui suit l'accouchement,
- Les femmes ayant subi une interruption médicale de grossesse.

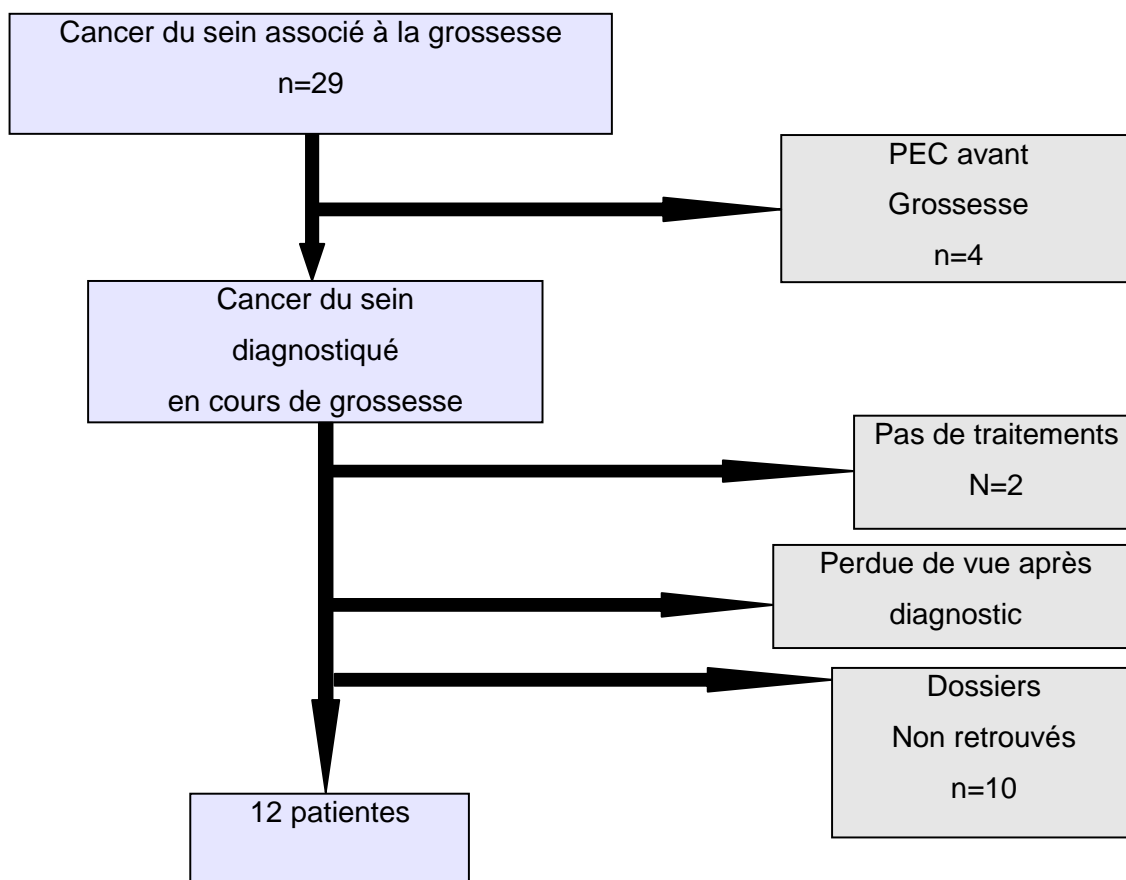


Figure 1 : Flow chart des patientes.

3.4) Facteurs étudiés

3.4.1) Caractéristiques générales des patientes

Les caractéristiques générales étudiées sont :

- l'âge de la patiente au moment du diagnostic,
- l'âge de la patiente à la ménarche, la parité,
- l'âge à la première grossesse,
- la durée de l'allaitement maternel,
- l'indice de masse corporelle (IMC),
- la consommation de produits toxiques (alcool, tabac),
- les antécédents personnels et familiaux de cancer du sein.

3.4.2) Critères histologiques de la tumeur diagnostiquée

Les critères étudiés sont principalement les critères importants pour établir le pronostic maternel de la patiente:

- le type histologique,
- la taille tumorale histologique,
- le grade tumoral SBR,
- la présence d'un envahissement ganglionnaire
- le statut des récepteurs hormonaux (RE : récepteur œstrogène, RP : récepteur progestérone),
- le statut du récepteur HER-2,
- les tumeurs « triples négatives » (RE négatif RP négatif et HER-2 négatif) ;

3.4.3) Impact maternel, fœtal et néonatal de la prise en charge thérapeutique sur le développement fœtal et néonatal

▲ La chimiothérapie

Les caractères étudiés sont:

- l'âge gestationnel lors de la première cure (âge gestationnel en semaines d'aménorrhées),
- la nature des traitements et le protocole utilisé,
- le nombre de cures avant l'accouchement,
- l'âge gestationnel au moment de la dernière cure,
- le temps écoulé entre la dernière cure de chimiothérapie et l'accouchement.

⤴ La chirurgie

Les critères étudiés sont les suivants :

- le mode de chirurgie (tumorectomie ou mastectomie)
- la réalisation d'un curage axillaire,
- l'âge gestationnel au moment de l'intervention.

⤴ Le fœtus et le nouveau-né :

Les critères étudiés sont les suivants:

- la présence de pathologies fœtales (malformations, RCIU, MFIU),
- le terme de naissance,
- le poids de naissance,
- le score d'Apgar,
- le pH,
- le transfert en service de néonatalogie,
- l'examen en salle de naissances et en suites de couches,
- la prescription et la réalisation d'un bilan sanguin,
- la programmation d'une échocardiographie fœtale.

3.4.4) Pronostic obstétrical

Les critères étudiés sont les suivants:

- le mode d'entrée en travail (spontané ou programmé),
- la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne),
- les modalités de la délivrance (délivrance artificielle, révision utérine et prise en charge d'une hémorragie).

TROISIEME PARTIE

Résultats

I) Description des patientes et des tumeurs

1.1) Caractéristiques des patientes

Tableau 3: Caractéristiques des 12 patientes présentant un cancer du sein découvert en cours de grossesse.

Caractéristiques des patientes	N= 12 (%)
Age moyen au moment du diagnostic, (années)	34,8 ± 4,4 (26-40)
Age au diagnostic (extrêmes):	
≤35 ans	6 (50)
36 ≤ âge ≤ 40 ans	6 (50)
Ménarche moyenne (années) (extrêmes)	13,1 ± 1,9 (11-15)
Ménarche (n; %):	
≤13 ans	4 (33)
>13 ans	3 (25)
NR ¹	6 (50)
Parité moyenne (extrêmes)	0,5 (0-3)
Parité (n; %):	
Nullipares	7 (58)
Primipares	4 (33)
Multipares (≥2)	1 (8,3)
Age moyen à la première grossesse, années	32,8 ± 4,4
Durée de l'allaitement maternel, mois n=3	10,5
≤12	1 (8,3)
≥12	1 (8,3)
NR ¹	1 (8,3)
IMC ³moyen, kg/m²	22,2 ± 2,1
IMC ≥ 25	1 (8,3)
Consommation de produits toxiques avant la grossesse	4(33)
tabac	3 (25)
alcool	1 (8,3)
ATCD² familiaux de cancer du sein (n; %)	5 (41,7)
1er degré	1 (8,3)
ATCD familiaux multiples	4 (33))

¹NR : non renseigné ; ²IMC : Indice de masse corporelle ; ³ATCD : antécédent

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 34,9 ± 4,4 ans (26-40). Parmi ces patientes, la moitié avait un âge inférieur ou égal à 35 ans au moment du diagnostic.

La ménarche moyenne était de $13,1 \pm 1,9$ ans (11-15). Parmi elles, 4 patientes (33%) ont eu une ménarche précoce à 13 ans ou moins.

Sept patientes (58%) étaient nullipares, quatre étaient primipares (33%) et une patiente était multipare (8,3%). Parmi les femmes non nullipares, l'âge moyen à la première grossesse était de $32,8 \pm 4,4$ (28-37). Parmi celles qui ont allaité, soit quatre patientes (33%), il n'y en a qu'une seule qui a allaité plus de 12 mois.

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $22,2 \pm 2,1$ (19,97-26,1). Une femme avait un IMC supérieur à 25kg/m^2 .

La consommation de produits toxiques concernait quatre femmes soit un tiers de l'effectif total avec pour trois d'entre elles un tabagisme avant la grossesse (arrêté depuis) et pour l'une d'entre elle, une consommation d'alcool. Ni les quantités ni la fréquence n'étaient renseignées.

Les antécédents familiaux de cancer du sein concernaient cinq femmes (38,5 %).

Parmi ces patientes, une patiente présentait un antécédent familial de cancer du sein au premier degré (cancer du sein chez sa mère à l'âge de 43 ans) et trois présentaient des antécédents familiaux multiples de cancer du sein non au premier degré.

Deux patientes présentaient un antécédent familial unique, non au premier degré, de cancer du sein. Parmi elles, une patiente présentait un antécédent de mastopathie bénigne (adénofibrome).

Une patiente sans antécédents familiaux particuliers présentait un antécédent personnel de cancer du sein traité sept ans avant la grossesse, elle n'était plus traitée pour son cancer lors de l'annonce de sa grossesse.

1.2 Caractéristiques histologiques des tumeurs

Tableau 4 : Caractéristiques détaillées des tumeurs mammaires chez les 12 patientes

Cas (n°)	Année du diagnostic (années)	Age de la patiente (années)	Terme de la grossesse (SA)	Type histologique	Taille (mm)	Statut ganglionnaire	RO/RP/HER
1	2009	40	28	CCI ¹	10	négatif	-/-/-
2	2010	35	17	CCI ¹ + mucineux	25	négatif	+/+/-
3	2009	38	32	CCI ¹	40	NR ³	+/+/-
4	2008	30	8	CCI ¹ quadrifocal+CIS ²	21, 13, 10, 6	Envahissement	+/+/+
5	2010	30	32,28	CCI ¹	30	NR ³	+/+/+

6	2009	39	10	CCI ¹	20	NR ³	-/-/-
7	2008	37	30,56	CCI ¹	30	Envahissement	-/-/-
8	2009	26	18,14	CCI ¹	30	Envahissement	-/-/-
9	2009	33	13	CCI ¹	30	NR ³	-/-/-
10	2006	34	7	CCI ¹ + CIS ²	35	Envahissement	+ / + / -
11	2008	39	17	CCI ¹	50	Envahissement	- / + / +
12	2009	37	NR	CCI ¹ + mucineux	100	Envahissement	+ / + / -

¹CCI : carcinome canalaire infiltrant ; ²CIS : carcinome in situ ; ³NR : non renseigné

Tableau 5 : Caractéristiques histologiques des tumeurs malignes du sein découvertes en cours de grossesse chez 12 patientes

Caractéristiques histologiques des tumeurs	Nombre de patientes (%)
Forme histologique	
Carcinome canalaire infiltrant (CCI¹) (n;%)	12 (100)
CCI ¹ + Carcinome canalaire in situ (CIS ²)	3 (25)
CCI ¹ + Autres formes histologiques	2 (16,7)
Taille tumorale histologique moyenne, mm (extrêmes)	35,08 (10-100)
Taille tumorale histologique (n;%)	
≤20 mm (pT1)	2 (16,7)
21 à 49 mm (pT2)	7 (58,3)
≥50 mm (pT3)	2 (16,7)
Multifocalité	1 (8,3)
Stade pT4	0
Grade tumoral SBR³ moyen (extrêmes)	2,3 (1-3)
Grade tumoral (n;%)	
1	1 (8,3)
2	5 (41,7)
3	6 (50)
Récepteurs hormonaux (RE⁴ et/ou RP⁵) (n;%)	
Positif	7 (58,3)
Négatif	5 (41,7)
Récepteur HER-2/neu6 (n;%)	
Positif	3 (25)
Négatif	9 (75)
Tumeurs « triples négatives » (n;%)	
Oui	5 (41,7)
Non	7 (58,3)
Envahissement ganglionnaire (n;%)	
Oui	6 (50)
Non	2 (16,7)
NR	4 (33,3)

¹CCI : carcinome canalaire infiltrant ; ²CIS : carcinome in situ ; ³SBR : grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson ; ⁴RE : récepteur à l'oestrogène ;

⁵RP : récepteur à la progestérone ; ⁶HER/Neu : *Human epidermal growth factor receptor 2*

La forme histologique diagnostiquée chez toutes ces patientes en cours de grossesse était le carcinome canalaire infiltrant. Pour l'une de ces patientes, il s'agissait d'une récurrence d'adénocarcinome infiltrant traité sept ans auparavant. Pour trois d'entre elles (25%), cette forme était associée à un carcinome canalaire in situ. Deux des trois patientes atteintes de la forme in situ associée au carcinome canalaire infiltrant présentaient un type mucineux.

La taille tumorale histologique moyenne était de 35,1 mm (10-100).

La classification TNM (annexe VII) post-chirurgicale nous a permis de classer ces patientes dans des sous-groupes.

Ainsi, deux d'entre elles, soit 16,7% présentaient une taille tumorale histologique inférieure à 20mm (pT1), huit d'entre elles soit 66,7% présentaient une taille tumorale histologique comprise entre 21mm et 49 mm (pT3), deux d'entre elles soit 16,7% présentaient une taille supérieure à 50 mm (pT3). Il n'y avait aucun stade pT4.

Le grade tumoral SBR (qui permet d'évaluer le pronostic des patientes) avait une moyenne de 2,3 (1 à 3). Une seule patiente, soit 8,3%, pouvait être classée dans le grade SBR 1, cinq patientes soit 41,7% pouvaient être classées dans le stade SBR 2 et six patientes (50%) pouvaient être classées dans le stade SBR3. Le contenu du grade SBR est rappelé en annexe IX.

Les récepteurs hormonaux (RE : récepteurs aux oestrogènes, RP : récepteurs à la progestérone) étaient positifs pour sept patientes (58,3%) et négatifs pour cinq soit 41,7%.

Le récepteur à HER-2/neu était positif chez trois patientes (25%) et négatif chez neuf patientes (27%).

Cinq patientes (41,7%) étaient porteuses de tumeurs dites « triples négatives ».

Un envahissement ganglionnaire était présent au moment du diagnostic histologique chez la moitié des patientes. Pour quatre patientes (33,3%), les données étaient manquantes.

II) Les stratégies thérapeutiques de prise en charge des cancers du sein pendant la grossesse et les conséquences fœtales et néonatales

2.1) Traitements du cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse

2.1.1) La chimiothérapie

Tableau 6 : Le traitement chimiothérapique du cancer du sein chez 12 patientes diagnostiquées pendant leur grossesse.

Caractéristiques de la chimiothérapie (CT)	Nombre de patientes (pourcentage) n=12
Terme moyen de début, SA	21,9 ± 8,2 (13,3-35,3)
Terme (n;%)	
Premier trimestre ≤14SA	2 (16,7)
Deuxième trimestre <28 SA	6 (50)
Troisième trimestre 28 SA - 41 SA	4 (33,3)
Terme moyen du dernier cycle, SA (extrêmes)	33,9 ± 2,4 (27,84-36,84)
Chimiothérapie adjuvante (CTA)	3 (25)
Chimiothérapie néo-adjuvante (CTNA)	9 (75)
CTNA	
Age gestationnel moyen à la première cure, SA (extrêmes)	27,5 (14-33,3)
Nombre de cycles moyen (extrêmes)	3,7 (1-7)
Molécules, protocoles :	
→ FEC	1 (8,3)
→ EC	6 (50)
→ FEC + Taxol	2 (16,7)
CTA	
Age gestationnel moyen à la première cure, SA	21,2 (13,3-33,8)
Nombre de cycles moyen (extrêmes)	3,7 (2-6)
Molécules, protocoles :	
→ EC	2 (16,7)
→ FEC + Taxotère	1 (8,3)

Toutes les femmes incluses dans l'étude étaient traitées par chimiothérapie pendant leur grossesse.

Le terme moyen de début de la chimiothérapie en cours de grossesse était de 21,87 ± 8,2 SA, avec des extrêmes allant de 13,3 SA à 35,3 SA.

Parmi ces femmes, deux (16,7%) avaient débuté leur chimiothérapie avant la fin du premier trimestre, six patientes (50%) l'avaient débutée au deuxième trimestre et pour quatre patientes (33%) la chimiothérapie avait commencé au dernier trimestre de la grossesse.

Pour une patiente, le traitement a débuté très tôt (13,3 SA), la patiente ne se sachant pas enceinte.

Le terme moyen du dernier cycle de chimiothérapie en cours de grossesse avant l'accouchement était de 33,9 ± 2,4 SA (27,8-36,8).

Trois femmes (25%) avaient reçu une chimiothérapie adjuvante alors que pour les autres, la chimiothérapie était néoadjuvante, avant le traitement chirurgical.

Neuf patientes (75%) avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante. L'âge gestationnel moyen à la première cure était de 27,5 SA (14-35,3). Parmi elles, six patientes (50%) traitées par chimiothérapie néoadjuvante, avaient reçu un protocole EC (épirubicine, cyclophosphamide). Une seule patiente avait été traitée par le protocole FEC (épirubicine, cyclophosphamide et 5-FU) et deux avaient été traitées par une association FEC et Taxol®.

La chimiothérapie adjuvante concernait trois patientes (25%). L'âge gestationnel moyen à la première cure était de 21,2 SA (13,3-33,8). Parmi elles, deux patientes, soit plus de 60% étaient traitées par un protocole EC et une par un protocole associant FEC et Taxotère®.

2.1.2) Traitement chirurgical

Tableau 7: Traitement chirurgical des 12 femmes pour lesquelles un cancer du sein a été diagnostiqué en cours de grossesse.

Caractéristiques de la chirurgie	Nombre de patientes (pourcentage) n=12
▲ Chirurgie en cours de grossesse	4 (33,3)
Terme moyen de la chirurgie, SA (extrêmes)	13,9 ± 10,3 (7,7-29,3)
Mode de chirurgie	
Tumorectomie	0
Mastectomie	4
Curage axillaire (CA ¹)	4
▲ Chirurgie en post-partum	8 (67)
Mode de chirurgie	
Tumorectomie	2
Mastectomie	4
NR	2
Curage axillaire	
Oui	6
NR ²	2

¹CA : curage axillaire ; ²NR : non renseigné

Un tiers des patientes ont été opérées pendant leur grossesse. Le terme moyen de la chirurgie était de 13,9±10,3 SA (7,7-29,28). Pour toutes ces patientes la chirurgie était une mastectomie totale avec curage axillaire.

La chirurgie a été réalisée en post-partum pour huit d'entre elles (67%). Parmi elles, 50% des patientes étaient traitées par mastectomie totale et deux (25%) par tumorectomie. Pour deux d'entre elles, les données n'étaient pas renseignées.

Un curage axillaire a été réalisé chez six patientes opérées en post-partum soit 75% d'entre elles. De même, les données étaient manquantes pour deux dossiers.

La radiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées ne sont pas étudiées de manière approfondie en raison de leur contre-indication pendant la grossesse.

2.2) Conséquences fœtales et néonatales du traitement du cancer du sein pendant la grossesse

Tableau 8: Conséquences fœtales et néonatales des traitements du cancer du sein pendant la grossesse.

Caractéristiques fœtales et néonatales	Nombre de fœtus (pourcentage)
Traitements débutés pendant la grossesse	12 (100)
^ Pendant la grossesse	
Pathologies maternelles	12 (100)
Anémie :Hb ¹ <12g/dL, <u>extrême</u>	12 8,3 (100)
Leucopénie :GB ² <5000 éléments/mm ³ , <u>extrême</u>	3 3200 (25)
Autres	2 (16,7)
Présence de pathologies fœtales (malformation, MFIU ³ , RCIU ⁴)	1 (8,3)
^ Accouchement	
Terme moyen de naissance, SA ⁵ (extrêmes)	37,2 (31,7–39,9)
<37 SA	3 (25)
Temps :dernière CT ⁶ -accouchement, semaines (extrêmes)	3,3 (0,7–4,4)
Score d'Apgar à 5 min	10 (100)
pH au cordon moyen (extrêmes)	7,2 (7,1–7,3)
Normal	7 (58,3)
<7,25	5 (41,7)
→ pH<7,15	2 (16,7)
Poids de naissance moyen fille, grammes (extrêmes)	2373,3 (1280–3000)
Poids de naissance moyen garçon, grammes(extrêmes)	3266,7 (2760–3480)
Hypotrophie	3 (25)
^ Examen anatomopathologique du placenta	
oui	3
non	9
^ Suivi néonatal et pédiatrique	
Examens pédiatriques (en SDN ⁷ et à J2)	
Normal	12 (100)
Échocardiographie néonatale programmée	
Oui	9 (75)
Non	3 (25)
Transfert en service de Néonatalogie	
Oui	1 (8,3)
Non	11 (91,7)
Numération formule sanguine programmée (SDN ⁷ ou SDC ⁸)	
Anormale	11 (91,7)
NR ⁹	2(16,7)
	1(8,3)

¹Hb : hémoglobine ; ²GB : globules blancs ; ³MFIU : mort foétales in utéro ; ⁴RCIU : retard de croissance intra-utérin ; ⁵SA : semaines d'aménorrhées ; ⁶CT : chimiothérapie ; ⁷SDN : salle de naissances ; ⁸SDC : suites de couches

Toutes les patientes incluses dans l'étude étaient traitées pendant leur grossesse.

Toutes les patientes de l'étude étaient anémiées.

Trois patientes (25%) ont été en aplasie au cours de la grossesse.

Parmi ces trois patientes, une a développé une aplasie fébrile nécessitant une hospitalisation et une prise en charge adaptée à un terme de 32 SA et six jours.

Elle n'a pu mener sa grossesse à terme et a accouché prématurément à un terme de 36 semaines d'aménorrhées et six jours.

Une autre patiente a été hospitalisée pour une menace d'accouchement prématuré à un terme de 32 semaines d'aménorrhées et six jours.

Un des fœtus a présenté un retard de croissance intra-utérin (RCIU) diagnostiqué à 30 semaines d'aménorrhées et trois jours, à la suite d'une suspicion de pré-éclampsie maternelle. Ce RCIU était associé à une redistribution cérébro-placentaire et une extraction foétales a été décidée en urgence à 31+5 SA pour des anomalies du rythme cardiaque foétales.

Le terme moyen de naissance était de 37,2 SA (31,7-39,8). Pour trois patientes (25%), l'accouchement était prématuré (avant 37 SA).

Le temps moyen entre la dernière cure de chimiothérapie et l'accouchement était de 3,3 semaines avec des extrêmes allant de 0,7 à 4,4 semaines.

Tous les enfants avaient un Apgar à l'accouchement de 10.

Le ph au cordon était en moyenne de 7,24 avec des extrêmes allant de 7,10 à 7,34. Parmi ces résultats, cinq pH (40%) étaient inférieurs à 7,25 et deux (16,7%) étaient inférieurs à 7,15.

Il est important de relier ces pH<7,25 au déroulement de l'accouchement : deux des pH inférieurs à 7,25 correspondent avec une césarienne en urgence pour anomalie du rythme cardiaque foétales alors que l'accouchement s'est fait par voie basse sans aucune complication pour les autres nouveau-nés

Un examen anatomopathologique du placenta a été pratiqué pour 3 accouchements et aucune particularité n'a été rapportée. Aucune prescription n'a été retrouvée dans les dossiers pour les 9 autres.

Le poids moyen des nouveau-nés de sexe masculin était de 3266,7 grammes avec des extrêmes allant de 2760 grammes à 3400 grammes. Aucun n'était hypotrophe pour son terme de naissance.

Le poids moyen des nouveau-nés de sexe féminin était de 2373,3 avec des extrêmes allant de 1280 grammes à 3000 grammes.

Parmi ces six nouveau-nés de sexe féminin, trois, soit 50%, étaient hypotrophes pour le terme de naissance et une était née prématurément avec un RCIU.

Tous les nouveau-nés avaient un examen en salle de naissance et dans les jours suivants du post-partum. Aucune anomalie neuro-morphologique majeure n'a été décelée en salle de naissance ou lors de l'examen pratiqué par le pédiatre durant l'hospitalisation.

Une échographie cardiaque néonatale était programmée dans le mois suivant la naissance pour neuf des nouveau-nés, soit 75%.

Un seul nouveau-né a été transféré en service de réanimation néonatale pour prématurité et RCIU.

La grande majorité des nouveau-nés (90%) ont eu un bilan sanguin (numération formule sanguine et plaquettes) pendant l'hospitalisation et deux d'entre eux, soit 16,7%, présentaient une anémie.

III) Pronostic obstétrical des patientes traitées pour un cancer du sein pendant leur grossesse

Tableau 9 : Issues obstétricales des 12 patientes traitées pour un cancer du sein pendant leur grossesse.

Caractéristiques	Nombre de patientes (%)
Terme moyen d'accouchement, semaines d'aménorrhée (extrêmes)	37,22 ± 2 (31,7–39,8)
Terme moyen d'accouchement prématuré, SA (extrêmes)	34,9 (31,7–36,7)
Mode d'entrée en travail	
Spontanée :	2 (16,7)
→ T<37 SA	1 (8,3)
→ T>37 SA	1 (8,3)
Déclenchement :	8 (66,7)
→ Terme moyen au moment du déclenchement, SA (extrêmes)	37,6 (36,7–39)
Voie d'accouchement	
Voie basse	6 (50)
Césarienne :	6 (50)
→ programmée	1 (8,3)
→ en urgence, en dehors de travail	1 (8,3)

→ en urgence, en cours de travail	3 (25)
→ échec de déclenchement	1 (8,3)
Délivrance	
Dirigée	5 (41,7)
Manuelle	6 (50)
Artificielle	0
Post-partum immédiat	
Hémorragie de la délivrance	2 (16,7)

Le terme moyen d'accouchement prématuré était de 34,9 semaines d'aménorrhées (31,7-36,7).

L'accouchement à un terme prématuré concernait trois patientes, soit 25% de l'effectif total. Par ailleurs, les trois quarts des patientes ont accouché à terme.

Le mode d'entrée en travail était spontané pour deux patientes avec parmi elles un accouchement prématuré à un terme de 36,1 SA.

Pour huit patientes (66,7%), l'accouchement avait été déclenché pour raison maternelle à un terme moyen de 37,6 SA (37,7-39).

La moitié des femmes ont accouché par voie basse et l'autre moitié par césarienne. Parmi les femmes qui ont accouché par césarienne, la moitié (25% de l'effectif total) était réalisée en urgence en cours de travail en raison d'anomalies du rythme cardiaque fœtales (ARCF) après un déclenchement artificiel du travail. Une césarienne était programmée à terme en raison d'un utérus cicatriciel et des conditions locales défavorables, une autre faite avant le début de travail en raison d'ARCF d'un fœtus ayant un RCIU à 31,7 SA. Enfin, une patiente a été césarisée pour une stagnation de la dilatation après un déclenchement.

Pour les femmes qui ont accouché par césarienne, la délivrance était manuelle en cours d'intervention et il n'y a eu aucune complication.

Il y a eu une délivrance dirigée pour presque toutes les patientes ayant accouché par voie basse (seulement une patiente n'a pu en bénéficier).

Parmi les femmes ayant accouché par voie basse, deux femmes ont fait une hémorragie de la délivrance : une après une délivrance dirigée incomplète, l'autre après une délivrance naturelle complète. Pour ces deux femmes, les suites ont été simples et la prise en charge immédiate n'a pas nécessité de traitement de deuxième ligne, ni d'hospitalisation supplémentaire.

QUATRIEME PARTIE

Discussion

1) Rappel des résultats principaux

Notre étude porte sur les données pouvant influencer les pronostics maternel, foetal et néonatal mais aussi obstétrical : les données recensées sont celles qui ont pu être étudiées dans des publications antérieures.

L'âge moyen des patientes au moment du diagnostic était de 34,8 ans. Il s'agissait, pour la majorité, d'un diagnostic fait au cours de leur première grossesse.

Plusieurs d'entre elles présentaient des antécédents familiaux.

Au moment du diagnostic, la taille moyenne des tumeurs étaient de 35,1 mm avec au moins la moitié des patientes présentant un grade SBR élevé avec un envahissement ganglionnaire. La plupart avait des récepteurs hormonaux positifs mais pas de surexpression du récepteur HER-2/neu. Plus de 40% des patientes présentaient une tumeur de type « triple négative ».

Aucune ne présentait de forme métastatique d'emblée.

Toutes les patientes ont reçu au moins un cycle de chimiothérapie pendant leur grossesse, qu'elle soit néoadjuvante ou adjuvante.

Un tiers des patientes ont été opérées pendant leur grossesse sans complications particulières.

Toutes ont souffert d'anémie, et trois cas d'aplasie ont été attribués à la chimiothérapie. Concernant le développement foetal, un RCIU a été diagnostiqué pendant la grossesse. Tous les nouveau-nés allaient bien à la naissance avec un Apgar à 10. Un quart d'entre eux étaient hypotrophes pour le terme de naissance et 40% des pH étaient inférieurs à 7,25 (deux pH<7,15).

Les deux tiers des femmes ont été déclenchées à terme pour pathologie maternelle afin de permettre la poursuite du traitement. La moitié des femmes ont accouché par césarienne avec pour raison majoritaire des anomalies du rythme cardiaque foetal.

II) Forces et limites de l'étude

Cette étude comporte plusieurs limites.

Tout d'abord, le nombre de patientes incluses dans l'étude est de 12, ce qui constitue un faible effectif.

En effet, le diagnostic du cancer du sein et sa prise en charge en cours de grossesse est rare avec près d'un cas pour 1000 à 3000 grossesses. Ce faible nombre nous a contraint à une approche seulement descriptive. Néanmoins, elle donne un aperçu de la prise en charge d'une pathologie rare.

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono centrique.

Ensuite, l'accès aux dossiers était limité à ceux datant d'après 2006 (centralisés par le logiciel Diamm®). De plus, le codage des dossiers dans le logiciel Diamm® est parfois incertain et des patientes ont pu échapper à la requête informatique.

Par ailleurs, les données du suivi de grossesse, de l'accouchement et des suites de couches ont été directement recueillies dans les dossiers papiers Audipog.

Même si certaines données manquent le recueil des données directement dans les dossiers a permis d'en limiter leur nombre.

Les données concernant la prise en charge du cancer du sein ont été colligées grâce aux courriers de suivi.

Les données consultables concernant les nouveau-nés ne concernent que celles de la période néonatale immédiate (temps de séjour maternel en maternité), car les dossiers pédiatriques ne sont pas adaptés au suivi à moyen et long terme des enfants dont les mères ont été traitées pour un cancer du sein en cours de grossesse. Ce manque de données rend difficile l'appréciation du pronostic réel à moyen et long terme de ces nouveau-nés.

III) Confrontation des résultats aux hypothèses de recherche

3.1) Les cancers du sein diagnostiqués en cours de grossesse sont plus agressifs

Toutes les patientes de notre étude présentaient une forme canalaire invasive de cancer du sein. Afin de répondre à notre hypothèse selon laquelle les cancers du

sein diagnostiqués en cours de grossesse sont plus agressifs, nous avons étudié les paramètres liés au pronostic.

Les patientes sont plus jeunes au moment du diagnostic.

Le cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse touche la femme non ménopausée, en âge de procréer.

Dans leur étude publiée en 2012, Murphy et al [30] ont étudié le pronostic des femmes traitées pour un cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse (36 patientes), ou dans l'année qui suit l'accouchement (63 patientes), entre 1992 et 2007. Cette étude rétrospective a comparé le groupe PABC (cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement) avec un groupe contrôle BC (femmes atteintes d'un cancer du sein en dehors de toute grossesse) de 186 patientes. L'âge moyen des femmes au moment du diagnostic du groupe PABC était de 35 ans (24-48) et de 34,9 ans (26-40) dans notre étude.

Nos résultats sont similaires.

L'étude de cohorte menée par Fredholm et al [36] sur 22 017 femmes atteintes d'un cancer du sein âgées de 20 à 69 ans a permis d'établir des groupes de pronostic, selon l'âge au moment du diagnostic. Le pronostic est plus sombre, pour les patientes âgées de moins de 35 ans au moment du diagnostic, avec 74,8 % des femmes entre 20 et 34 ans et 84,1 % des femmes entre 35 et 39 ans encore en vie 5 ans après le diagnostic, alors que près de 90% des femmes entre 40 et 69 ans étaient encore en vie 5 ans après le diagnostic. De plus, le RR ajusté (par rapport à l'année du diagnostic et le stade de la tumeur) de mortalité chez les femmes atteintes d'un cancer du sein était de 1,63 (CI : 1.32-2.01) pour celles qui avaient entre 20 et 34 ans au moment du diagnostic et de 0,84 (CI : 0,75-0,94) pour celles qui avaient un âge supérieur à 40 ans.

Les cancers du sein pendant la grossesse surviennent chez des patientes plus jeunes que dans la population générale et sont donc de plus mauvais pronostic [37].

Un cancer du sein chez une femme jeune doit inciter le professionnel à orienter la patiente vers une consultation d'oncogénétique.

La taille tumorale histologique chez les femmes diagnostiquées en cours de grossesse pour un cancer du sein est plus importante

La taille tumorale moyenne au diagnostic, dans notre étude, était de 3,5 cm (1-10).

Une femme présentait des lésions quadri focales.

Près de 17% des femmes présentaient une lésion de taille inférieure 2 cm et près de 17% des femmes avaient une lésion de taille supérieure à 5 cm.

La tumeur mesurait entre 3 et 5 cm pour la majorité des femmes.

Nos résultats ne sont pas exactement similaires, mais, suivent la même tendance que ceux de l'étude de cohorte de Fredholm et al [36] qui a retrouvé 30% de femmes enceintes avec une lésion de taille inférieure à 2 cm et 16% avec une lésion de taille supérieure à 5cm. Chez ces auteurs, les témoins appariés avaient une lésion de taille inférieure, avec 40% des femmes avec une lésion de taille inférieure à 2 cm et seulement 8,5 % des femmes avec une lésion de taille supérieure à 5 cm ($p < 0,001$). Les femmes enceintes présentent une taille tumorale histologique au moment du diagnostic plus importante.

L'envahissement ganglionnaire chez les femmes diagnostiquées en cours de grossesse pour un cancer du sein est plus fréquent

La moitié des femmes de notre étude présentaient un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic. Cependant, pour quatre patientes (33%), le statut ganglionnaire n'a pu être récupéré.

Dans leur étude de cohorte multicentrique qui portait sur 447 femmes pour lesquelles un cancer du sein a été diagnostiqué pendant la grossesse, Loibl et al [38] ont déterminé que plus de la moitié des femmes (58%) présentait une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic.

Ces résultats rejoignent les nôtres avec un envahissement ganglionnaire touchant plus d'une femme sur deux.

Récemment, l'étude menée par Murphy et al [30] a retrouvé un envahissement ganglionnaire de stade N2³ ou N3⁴ significativement plus fréquent ($p = 0,014$) pour le groupe PABC¹ (30%) que pour que groupe témoin BC² (26%). Par ailleurs, les auteurs n'ont retrouvé aucune différence entre les femmes atteintes d'un cancer du sein pendant la grossesse par rapport à celles diagnostiquées dans l'année qui suit leur accouchement.

Nous pouvons donc conclure que l'envahissement ganglionnaire, et donc l'extension locale de la maladie, est plus fréquent chez les femmes enceintes.

Le grade SBR est plus élevé chez les femmes diagnostiquées en cours de grossesse pour un cancer du sein

Dans notre étude, 8% des femmes présentaient un grade SBR⁵ I, 42% des femmes présentaient un grade SBR II et 50% des femmes présentaient un grade SBR III. On observe donc que le grade histopronostique est généralement élevé chez nos patientes.

Plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que le grade histopronostique est plus élevé chez les femmes atteintes d'un cancer du sein associé à la grossesse.

Ainsi, l'étude de cohorte multicentrique de Loibl et al [38], qui portait sur 115 centres, entre 2003 et 2011, a identifié 22% des femmes avec un grade SBR II et 75% des femmes avec un grade SBR III.

De même, Cordoba et al [39], dans leur étude rétrospective sur 25 femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse, ont identifié 46% des femmes avec un grade SBR II et 50% des femmes avec un grade SBR III.

Nos résultats suivent la même tendance : la grande majorité des femmes diagnostiquées pour un cancer du sein pendant leur grossesse présentent un grade SBR élevé.

Si plusieurs études s'accordent sur la prévalence d'un grade SBR élevé, une étude récente a permis d'identifier 99 cancers associés à la grossesse et de les comparer à 186 témoins [30]. Le grade histopronostique était significativement plus élevé pour le groupe PABC que pour le groupe BC avec respectivement 95% et 90% de lésions de grade SBR II ou III ($p=0,0115$).

Malgré le faible effectif de notre étude et l'exclusion des femmes diagnostiquées un an après leur accouchement, nos résultats suivent le même penchant.

Certains auteurs expliquent cette tendance par le fait que les cancers chez les femmes jeunes sont plus agressifs et présentent souvent un grade SBR élevé, facteur de mauvais pronostic [37] [40].

Les cancers du sein diagnostiqués chez la femme enceinte sont moins fréquemment hormonodépendants

Plus de la moitié des femmes de notre étude (58%) présentaient au moins un récepteur hormonal positif et trois femmes (25 %) présentaient une surexpression du récepteur HER2/Neu.

Néanmoins, dans la littérature, plusieurs études s'accordent sur le fait que les cancers du sein associés à la grossesse (diagnostiqués en cours de grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement) sont moins hormonodépendants que les cancers diagnostiqués en dehors la grossesse [30] [41] [42].

Nos résultats ne sont pas en accord avec cette étude et cela peut s'expliquer par le faible effectif de ce travail et par l'exclusion des diagnostics de cancer du sein dans l'année qui suit l'accouchement.

Pour certains, la faible expression des récepteurs hormonaux serait spécifique des femmes enceintes, Genin et al [41] ont rapporté une différence significative ($p=0,032$) concernant le RE avec 45% de tumeurs positives chez les femmes enceintes contre 77% chez les femmes appariées. Il était impossible de conclure sur les statuts des récepteurs RP et HER2/Neu.

Pour d'autres, il s'agirait d'une caractéristique des cancers des femmes jeunes [40].

La tumeur mammaire diagnostiquée en cours de grossesse est plus souvent « triple négative »

Dans notre étude, cinq patientes soit plus de 40% de l'effectif total avaient des tumeurs dites « triples négatives » c'est à dire ne surexprimant pas le récepteur HER2/Neu ni les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone.

Les données de la littérature sont pauvres concernant la prévalence de ces tumeurs pendant la grossesse.

Dans une étude rétrospective conduite à Tenon, entre 2004 et 2010, Genin et al [41] ont comparé les caractéristiques des tumeurs mammaires découvertes en cours de grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement à des tumeurs mammaires chez des femmes non enceintes. Dans leur population de femmes diagnostiquées pour un cancer du sein en cours de grossesse ($n=11$), les auteurs ont retrouvé trois femmes porteuses d'une tumeur mammaire dite « triple négative », soit 27% de l'effectif total alors qu'il n'y en avait seulement 17% chez les femmes atteintes d'un cancer du sein en dehors de la grossesse ($p=0,373$). Il semblerait que les tumeurs triples négatives soient plus nombreuses pendant la grossesse, d'autant plus lorsque la femme est âgée de moins de 35 ans ($p=0,631$).

L'impact des tumeur triples négatives sur le pronostic a été étudié par Rhee et al [37], avec un taux de survie sans rechute à quatre ans significativement abaissé ($p=0,001$) chez les femmes porteuses de tumeur triple négative (85,5%) par rapport aux autres (94,2%). Les auteurs ont pu montrer un impact sur la survie des femmes, faisant de la tumeur triple négative, un facteur pronostic.

Il est donc impossible de conclure sur la prévalence des tumeurs triples négatives en cours de grossesse même s'il semblerait qu'elles soient plus fréquentes.

Conclusion

Le cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse est de moins bon pronostic et les revues de la littérature se rejoignent à ce sujet.

Mathelin et al [31] ont étudié le pronostic maternel et ont retrouvé des différences significatives chez les femmes pour lesquelles un cancer du sein avait été diagnostiqué et traité pendant la grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement par rapport aux femmes diagnostiquées et traitées non enceintes .

Il y avait plus de métastases à distance (32% contre 13%), moins de femmes vivant avec leurs métastases (0% contre 75%), moins de survie à 5 ans (87,5% contre 98%) et à 10 ans (70% contre 97%) et en définitif, une survie globale abaissée (67,5% contre 97%).

Ces résultats rejoignent ceux d'autres auteurs qui ont aussi constaté des taux de survie significativement abaissés pour les femmes atteintes d'un cancer du sein pendant leur grossesse par rapport aux femmes atteintes d'un cancer du sein en dehors de toute grossesse [43] [44].

La plupart des études soulignent que les cancers se présentent à un stade plus avancé lorsqu'ils sont liés à une grossesse. De plus, il est probable et confirmé par plusieurs études que le pronostic d'une femme atteinte d'un cancer du sein pendant sa grossesse soit en réalité plus néfaste du fait du retard de diagnostic [43]

Rodriguez et al [42], ont ajusté leurs résultats sur l'âge des femmes, le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur et le traitement chirurgical et ont retrouvé un pronostic significativement plus sombre pour les femmes atteintes d'un cancer du sein associé à la grossesse ($p=0,049$).

La grossesse serait donc, elle aussi, un facteur de mauvais pronostic.

Il est nécessaire d'établir d'autres études ajustées sur tous les facteurs pronostics connus afin d'étudier le réel impact de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein.

3.2) Le traitement du cancer du sein pendant la grossesse a un impact maternel, fœtal et néonatal

Les patientes de notre étude étaient toutes traitées par chimiothérapie pendant leur grossesse. Le protocole utilisé était majoritairement de type FEC ou EC, avec un nombre moyen de 3,7 cures, qu'elles soient néo-adjuvantes ou adjuvantes.

Nous avons voulu étudier les conséquences maternelles et fœtales de l'administration des chimiothérapies pendant la grossesse.

Les effets des produits de chimiothérapie sont rappelés en annexes XV et XVI.

Les pathologies maternelles

Toutes les patientes présentaient une anémie bien tolérée en cours de grossesse (taux fixé pour une hémoglobine inférieure à 12 g/dL) sans présenter aucun facteur de risque associé. Aucune patiente n'a été transfusée pour son anémie.

L'anémie secondaire à l'aplasie médullaire est une complication connue des traitements tels que les agents antitumoraux (cyclophosphamide)[36] (annexe XVI).

D'après l'OMS, l'anémie touche 25% des femmes enceintes en Europe.

Il est donc probable que ces anémies soient majoritairement dues aux produits de chimiothérapie.

Il n'existe pas de recommandation concernant la prise en charge de l'anémie aplasique causée par la chimiothérapie chez la femme enceinte. Néanmoins, avant chaque cycle de chimiothérapie, un bilan sanguin doit être prélevé à la patiente. Les bilans n'étaient pas disponibles pour toutes les patientes or il paraît judicieux qu'il puissent être accessibles dans les dossiers obstétricaux afin de ne pas retarder la prise en charge de l'anémie.

Concernant les pathologies maternelles liées à la grossesse, Loibl et al [38] n'ont pas rapporté d'augmentation significative de ces pathologies (hypertension, pré-éclampsie, diabète, pathologie placentaire, chorioamniotite, cholestase ou pyélonéphrite) chez les femmes traitées par chimiothérapie.

Pour autant, Massey Skatulla et al, dans leur revue de la littérature sur une patiente ayant développé une pré-éclampsie après avoir été traitée par chimiothérapie au premier trimestre, discutent de l'impact de la chimiothérapie au premier trimestre sur l'invasion trophoblastique. La perturbation de la fonction endothéliale pourrait être due aux agents antinéoplasiques [45].

Un cas de maladie polymétastatique est rapporté dans la littérature avec des métastases hépatiques et pulmonaires évoquant les signes cliniques et para-cliniques du HELLP [46].

Quatre patientes, soit $\frac{1}{3}$ des patientes ont souffert de leucopénie sans thrombopénie associée et deux d'entre elles ont été hospitalisées en raison d'une infection sous-jacente et mises sous antibiothérapie (l'une pour infection urinaire, l'autre pour neutropénie fébrile). Néanmoins, il est impossible de conclure sur l'implication de la

chimiothérapie étant donné le faible effectif de nos patientes et l'absence de population comparable.

Finalement, il semblerait que le traitement chimiothérapique en cours de grossesse augmente le taux d'anémies maternelles et la susceptibilité aux infections.

Des études de cohorte rétrospectives de grande envergure sont nécessaires afin d'évaluer le réel impact de la chimiothérapie.

Impact de la chirurgie mammaire en cours de grossesse

Quatre femmes ont été opérées en cours de grossesse, sans aucune complication opératoire. Le terme moyen des interventions était de 12,9 SA (7,7 SA-29,3) et toutes ont subi une mastectomie.

Trois patientes soit les $\frac{3}{4}$ des patientes opérées en cours de grossesses l'ont été au premier trimestre, avant 14 SA.

La chirurgie mammaire peut se faire à tous les termes de la grossesse et doit suivre les mêmes indications qu'en dehors de la grossesse [47].

La littérature est pauvre au sujet des complications post-opératoires liées à la grossesse après une chirurgie mammaire : il semblerait qu'elles soient similaires.

Une attention particulière est portée sur la surveillance fœtales et les recommandations préconisent une surveillance cardiaque fœtales tout au long de l'intervention ainsi qu'une surveillance par tocométrie externe en post-opératoire.

Cependant, il n'existe pas de recommandation sur la prise en charge en cas d'anomalies du rythme cardiaque en cours d'opération.

La douleur de la femme doit aussi être bien soulagée afin d'éviter tout risque de contractions [18].

Dans les dossiers des patientes qui ont été opérées en cours de grossesse, il n'y avait pas de renseignements concernant une surveillance fœtale particulière au cours ou au décours de la chirurgie mammaire.

La prévalence des RCIU des femmes traitées par une chimiothérapie pendant la grossesse

Dans notre étude, un cas de RCIU avec oligoamnios est rapporté chez une patiente pour laquelle une suspicion de pré-éclampsie a été infirmée à 30 SA. La présence d'une redistribution cérébro-placentaire liait le RCIU à une pathologie vasculaire placentaire. Cette patiente était non fumeuse et l'amniocentèse (pratiquée en raison d'un âge supérieur à 38 ans et une pathologie maternelle) était normale.

Cette patiente avait débuté la chimiothérapie par FEC à 13 SA, ignorant sa grossesse et avait donc eu une cure de chimiothérapie au premier trimestre. Or, la chimiothérapie est contre-indiquée au premier trimestre de la grossesse en raison du risque tératogène pour le fœtus [18] [19].

Loibl et al [38] n'ont pas retrouvé de différence significative ($p=0,069$) pour le RCIU entre les fœtus exposés in utero à la chimiothérapie et ceux non exposés. Ces résultats sont à prendre avec prudence car le terme moyen de début de chimiothérapie n'est pas précisé dans cette étude.

Il est donc difficile de conclure sur la cause de ce RCIU et l'impact de la chimiothérapie sur la croissance fœtale.

Plus de prématurité

Dans notre étude, trois femmes (25%) ont accouché prématurément. Une femme a été déclenchée à 36,7 SA en raison de la nécessité de poursuivre son traitement, une a accouché spontanément à 36,3 SA et une a été césarisée en urgence à 31,7 SA en raison d'anomalies cardiaques fœtales.

Selon Loibl et al [38], la menace d'accouchement prématurée incluant la rupture prématurée des membranes et les contractions utérines anormales est significativement plus fréquente ($p=0,012$) chez les femmes traitées par chimiothérapie pendant leur grossesse (14 femmes sur 179) par rapport à celles non traitées (1 femme sur 164).

Dans cette étude, près de 50% des femmes traitées par chimiothérapie pendant la grossesse ont accouché prématurément.

L'augmentation de la prématurité peut s'expliquer par l'augmentation de la prématurité induite dans le groupe des femmes ayant un cancer du sein pendant leur grossesse en raison de la nécessité de débiter rapidement le traitement carcinologique. De plus, l'impact réel de la chimiothérapie sur les mécanismes qui contrôlent le maintien de la grossesse est encore inconnu et la susceptibilité aux infections due à l'aplasie médullaire est peu étudiée.

Selon Amant et al [48], le traitement du cancer du sein pendant la grossesse permet de diminuer le nombre d'accouchement prématuré : il n'est plus nécessaire de provoquer l'accouchement pour pouvoir soigner la femme.

Plus d'hypotrophie

L'hypotrophie est définie par un poids de naissance inférieure au 10ème percentile pour l'âge gestationnel.

Dans notre étude, trois nouveau-nés soit 25% de l'effectif total, étaient hypotrophes pour l'âge gestationnel avec un poids moyen, sexes confondus, de 2820 grammes.

Loibl et al [38] ont constaté un poids moyen de naissance de 2770 grammes et un plus petit poids de naissance pour les nouveau-nés exposés à la chimiothérapie in utéro ($p=0,018$), soit 15 nouveau-nés sur 175 (9%) comparés aux nouveau-nés non exposés à la chimiothérapie in utéro, soit 5 nouveau-nés sur 139 (4%).

Néanmoins, le poids de naissance n'était ni influencé par le nombre de cycles de chimiothérapie avant la naissance ni par le type d'anthracycline utilisée (epirubicine ou doxorubicine).

La chimiothérapie pendant la grossesse a un impact sur la croissance fœtales avec plus d'enfants hypotrophes à la naissance.

Un mauvais été néonatal

Dans notre étude, tous les nouveau-nés exposés in utéro à la chimiothérapie présentaient un bon état néonatal avec un score d'Apgar calculé à cinq minutes égales à 10.

Deux nouveau-né présentaient des $ph < 7,15$. Onze nouveau-nés ont eu un bilan sanguin pendant la durée de l'hospitalisation et deux présentaient une anémie.

Parmi les nouveau-nés présentant une anémie, un était né seulement une semaine après la dernière cure de chimiothérapie (dernière cure à 36,7 SA et accouchement à 37,4 SA). Cette anémie néonatale pourrait donc être due à une chimiothérapie trop proche de l'accouchement.

Loibl et al [38] n'ont pas retrouvé de différence significative entre l'état néonatal chez les nouveau-nés exposés à la chimiothérapie in utéro et les nouveau-nés non exposés, durant les quatre semaines du post-partum. Cependant, le temps séparant le dernier cycle de chimiothérapie de l'accouchement n'était pas renseigné.

Le manque de données néonatales et pédiatriques à distance de l'accouchement ne nous permet pas de conclure même si les nouveau-nés de notre étude n'ont pas nécessité de prise en charge particulière (en dehors de celle de la prématurité).

Conclusion

Le traitement du cancer du sein pendant la grossesse n'est pas sans conséquences. Les données de la littérature sont pauvres concernant la survenue de pathologies maternelles ou d'éventuelles complications de la chirurgie mammaire.

En outre, concernant le fœtus, les traitements chimiothérapeutiques peuvent influencer la croissance fœtales avec l'apparition de RCIU et d'hypotrophies.

Le rôle de la chimiothérapie dans la menace d'accouchement prématuré est encore peu étudié et même s'il semblerait que le taux d'accouchement prématuré soit augmenté, des études de plus grande envergure sont nécessaires.

L'état néonatal ne semble pas affecté par les traitements maternels, quand ceux-ci sont pratiqués au moins 3 semaines avant l'accouchement.

3.4) Lorsqu'un cancer du sein est diagnostiqué en cours de grossesse, la prise en charge obstétrico-pédiatrique diffère

Un suivi échographique plus rapproché

Dans notre étude, la majorité des femmes ont bénéficié des échographies de surveillance d'une grossesse normale, à tous les trimestres de la grossesse.

Une échographie supplémentaire à 30 SA a été réalisée chez une femme présentant une suspicion de pré-éclampsie.

Les RCP¹ publiées par la Société Européenne des cancers gynécologiques [18] recommandent une surveillance échographique avant chaque cure de chimiothérapie afin d'apprécier la morphologie, la croissance, le bien-être fœtal ainsi que les dopplers fœtaux si nécessaire (dopplers ombilical et cérébral) et ainsi d'instaurer un dépistage et une prise en charge précoce de toute anomalie.

Loibl et al [38] ont retrouvé plus d'effets secondaires, de malformations et de complications néonatales chez les nouveau-nés prématurés exposés in utero à la chimiothérapie (15% versus 4% ; p=0,00045).

Un suivi échographique rapproché des patientes est donc nécessaire, en dehors des échographies normales de la grossesse, avant chaque cycle de chimiothérapie [18][49].

Un délai de prudence est nécessaire entre la chimiothérapie et l'accouchement, ce qui impose un déclenchement pour pathologie maternelle

¹ RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

Dans notre étude, l'âge gestationnel moyen au diagnostic était de 19,34 SA. Toutes les patientes ont débuté une chimiothérapie pendant la grossesse avec un terme moyen de début à 21,9 SA et un terme moyen pour le dernier cycle à 33,9 SA. En moyenne, il y avait 3,3 semaines entre le dernier cycle et l'accouchement (0,7-4,4). Pour quatre patientes (33%) la dernière cure de chimiothérapie était après 35 SA.

Huit femmes (66,7%) ont été déclenchées pour pathologie maternelle afin de poursuivre leur traitement sans délai. Parmi ces huit femmes, deux (16,7%) ont été déclenchées alors que le dernier cycle de chimiothérapie datait de moins de trois semaines. Il n'y a pas eu de complications hémorragiques lors de l'accouchement. Dans l'étude d'Alistair et al [39], l'âge gestationnel moyen au diagnostic était de 17 SA, l'âge gestationnel moyen au premier cycle était de 20 SA et l'intervalle entre le dernier cycle et l'accouchement de 4 semaines.

Nous retrouvons presque les mêmes résultats, même si dans notre population, le délai entre le dernier cycle et l'accouchement est moins important.

Or, il est recommandé de ne pas faire de cycle de chimiothérapie après 34-35 SA afin d'éviter que l'accouchement ait lieu dans les trois semaines suivantes [3] [33].

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

Un nombre de césariennes augmenté

La moitié des patientes de notre étude ont accouché par césarienne. Parmi ces patientes, une césarienne était programmée pour utérus cicatriciel et pathologie maternelle (traitement du cancer du sein) alors que les autres césarienne ont été pratiquées selon les recommandations habituelles.

Il n'existe aucune recommandation sur la voie d'accouchement pour les femmes enceintes traitées pour un cancer du sein pendant la grossesse, la décision de la voie d'accouchement se fait sur les mêmes indications obstétricales que pour les femmes enceintes non atteintes de cancer du sein (en dehors d'une dégradation de l'état général maternel). De plus, la voie basse permet un rétablissement maternel plus rapide et ainsi, la poursuite des traitements dès que possible [3] [18].

Selon Loibl et al [38], le nombre de césariennes serait expliqué en partie par le déclenchement de l'accouchement de manière prématurée selon les

recommandations de certains pays (l'Allemagne recommande un accouchement avant 35 SA dans cette étude).

La plupart des césariennes dans notre étude ont été pratiquées en urgence, pour des raisons fœtales : le nombre important de césariennes serait donc plus une réponse à une souffrance fœtale qu'une conséquence obstétricale du cancer du sein ou de sa prise en charge pendant la grossesse.

Des complications obstétricales

Dans notre étude, deux femmes (16,7%) ont nécessité une prise en charge secondaire de la délivrance (délivrance artificielle, révision utérine) sans traitements de deuxième ligne ni hospitalisation supplémentaire. Ces deux patientes ont accouché par voie basse et ne présentaient pas de facteurs de risques ni un bilan de coagulation perturbé (en dehors de l'anémie).

Selon Loibl et al [38], l'administration d'une chimiothérapie pendant la grossesse augmente de manière significative ($p=0,027$) la fréquence des complications obstétricales (17% versus 9%). Néanmoins, cette étude ne précise pas la nature des complications obstétricales et la littérature est pauvre sur ce sujet : il n'y a pas de relation établie entre la prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse et les complications obstétricales lors de l'accouchement.

La nécessité de pratiquer une numération formule sanguine au nouveau-né

La dernière cure de chimiothérapie ne doit pas être administrée après 34-35 SA et l'accouchement doit être évité entre le 1er et le 14ème jour du dernier cycle, afin d'éviter la naissance d'un enfant neutropénique.

De plus, le métabolisme des médicaments passe d'un métabolisme placentaire à celui des reins et du foie du nouveau-né alors immatures.

Dans notre étude, la grande majorité des nouveau-nés ont eu un examen sanguin au cours de leur hospitalisation, deux présentaient une anémie qui n'a pas nécessité de traitement particulier après contrôle. Parmi les deux nouveau-nés présentant une anémie, un était né moins d'une semaine après le dernier cycle de chimiothérapie. Ce résultat, même s'il est isolé peut être relié à un accouchement trop proche du dernier cycle de chimiothérapie [17] [25] [33]. Il n'existe pas d'étude portant sur l'organisation de l'accouchement des femmes traitées par chimiothérapie en cours de grossesse (déclenchement de l'accouchement ou au contraire tocolyse).

Il est donc nécessaire de surveiller l'hémogramme du nouveau-né de mère traitée par chimiothérapie, par un bilan durant l'hospitalisation, afin de ne pas retarder la prise en charge.

La nécessité de réaliser un examen anatomopathologie du placenta

Dans notre étude, un examen anatomopathologique a été pratiqué pour trois placentas, soit pour 25% des patientes. Les examens n'ont rapporté aucune particularité.

Dans la littérature, aucun cas de transmission de la maladie au fœtus n'est rapporté malgré la présence de métastases placentaires [34].

Cependant, il est recommandé de pratiquer un examen anatomopathologique du placenta afin de dépister la présence de métastases placentaires, signes d'un stade avancé de la maladie maternelle [18].

La prescription d'une échographie cardiaque pour le nouveau-né dans le mois qui suit la naissance

Dans notre étude, 9 échographies cardiaques étaient prescrites pendant l'hospitalisation, à réaliser dans le mois qui suit l'accouchement. Pour 3 nouveau-nés (25%) cette prescription n'a pas été retrouvée.

La toxicité de l'anthracycline sur la fonction cardiaque est connue (annexe XIII et XIV), la femme doit pratiquer une échographie cardiaque afin d'évaluer sa fonction cardiaque avant et régulièrement au cours du traitement. L'anthracycline passe la barrière placentaire et peut donc toucher la fonction cardiaque fœtale.

Une échocardiographie fœtale avec un référent est recommandé en cours de grossesse [32].

Conclusion

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

IV) Propositions

4.1) Sensibiliser les professionnels de santé au dépistage

La physiologie des seins change pendant la grossesse, ils se préparent à la lactation et l'examen des seins est plus difficile en fin de grossesse.

L'examen des seins fait partie de l'examen clinique de la première consultation. Il doit être systématique et ne doit pas être négligé. Il est à répéter en fin de grossesse.

Sa réalisation en fin de grossesse permet non seulement de dépister toute anomalie qu'elle soit physiologique ou pathologique (bouts de seins ombiliqués par exemple) mais aussi d'aborder la question de l'allaitement maternel.

Par ailleurs, les femmes doivent être sensibilisées à la pratique de l'autopalpation (annexe V).

4.2) Une prise en charge pluridisciplinaire

Le sein est lié à la sexualité, à la féminité mais aussi à la maternité. Il est important dans l'image que la femme se fait de son corps. La relation mère/enfant peut alors être bouleversée puisque ces femmes peuvent s'interroger sur l'origine de leur maladie et se demander ce qu'elles risquent de transmettre à leur enfant.

Les femmes enceintes atteintes d'un cancer du sein se retrouvent face à un sentiment d'ambivalence : le cancer représente la mort à affronter alors que la grossesse symbolise une nouvelle vie en devenir.

Il est important de soutenir la femme malade et de penser à toutes les répercussions possibles de sa maladie, elle n'est pas seulement un « contenant » pour l'enfant ou un « sein malade » pour sa pathologie.

De la même manière que son corps souffre, son esprit est torturé.

Par ailleurs, les traitements, plus que la maladie elle-même, peuvent avoir des effets secondaires lourds, difficiles à vivre, pour la patiente comme pour ses proches.

Tous les traitements de soutien possibles chez la femme enceinte doivent être prescrit afin de soulager les effets secondaires (annexe XV).

Il est important que la prise en charge soit multidisciplinaire : oncologue, chimiothérapeute, chirurgien, radiothérapeute, gynécologue, obstétricien mais aussi psychologues, psychiatres ou assistantes sociales si nécessaire et si la femme en ressent le besoin.

Chaque professionnel de santé doit adapter son discours à la compréhension de la patiente, lui donner une place maitresse, au centre de son traitement et des décisions qui la concernent. Yves Pélicier disait « Les malades gardent l'espoir, donnez leur l'espérance », chaque patiente attend avant tout d'être une femme soutenue et impliquée dans ce combat contre la maladie.

4.3) Un dépistage ciblé

4.3.1) Le programme français de dépistage des cancers du sein

Le programme français de dépistage des cancers du sein a été généralisé début 2004, 15 ans après les premières expériences pilotes. C'est un programme unique, basé sur les structures de radiologie existantes, dans un pays où le système de santé est libéral. Il concerne toutes les femmes entre 50 et 75 ans. Elles sont, soit contactées par le programme soit adressées par leur médecin référent ou suite à leur demande. Le dépistage a lieu tous les deux ans et est entièrement pris en charge par la Sécurité Sociale. Il consiste en un examen clinique attentif suivi d'une mammographie de référence sous deux incidences qui sera interprétée par deux radiologues formés au dépistage et compétents (l'un des radiologues est celui qui réalise les clichés et l'autre appartient à un centre de référence). En cas d'anomalie décelée, la femme sera prise en charge dès l'instant du rendu de ses examens afin de minimiser toute anxiété ou tout retard à la prise en charge.

Les radiologues ont un rôle de premier plan face à la qualité nécessaire des mammographies permettant le dépistage efficace de pathologie du sein. La deuxième lecture des clichés permet de garantir une interprétation optimale.

Les pratiques des radiologues sont auditées par le programme de dépistage.

La participation des femmes atteint 45% et devrait augmenter, mais le taux de dépistage par prescription individuelle est encore élevé, en particulier dans les régions urbaines [50] [51].

L'analyse des données de mortalité française suggère que la mortalité par cancer du sein a amorcé sa décroissance.

Le plan cancer aura permis de mobiliser des moyens supplémentaires, tant financiers qu'humains pour notamment assurer la diffusion du dépistage organisé du cancer du sein.

4.3.2) Le dépistage ciblée

Aujourd'hui, dans certaines situations familiales bien identifiées, des tests génétiques sont proposés. Le principal enjeu est d'identifier précocement les personnes à risque afin de mettre en place une surveillance régulière adaptée (dès l'âge de 30 ans).

Deux défis restent à relever : l'identification de nouveaux gènes de prédisposition et la caractérisation éventuelle d'une interaction entre le risque familial et les risques hormonaux.

Devant l'importance des nouveaux cas de cancers du sein ces dernières années, il est crucial de repérer les facteurs qui, liés au mode de vie, ont un impact important sur la population générale et probablement sur les personnes prédisposées.

L'indication du dépistage mammographique et échographique précoce est portée lorsque le risque pour une femme devient égal à celui que présente une femme à partir de 50 ans (2,52%). Le modèle de Gail permet de calculer un score de risque pour les femmes âgées de plus de 35 ans selon plusieurs critères.

Concernant le rythme de surveillance, il est retenu, compte tenu de l'évolutivité plus rapide des lésions chez les femmes jeunes, de mettre en place une surveillance annuelle [38].

Le tableau situé en annexe XIV reprend certaines de ces recommandations [52].

4.4) La création d'un registre pour les femmes atteintes de cancer du sein pendant la grossesse

Plusieurs centres sont référencés pour la prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse et l'association entre les professionnels de la santé se fait à travers toute la France.

La création d'un registre à l'hôpital Tenon en 2008 [53], sur les femmes diagnostiquées et traitées pour un cancer en cours de grossesse ou dans la première année du post-partum va dans le sens d'une prise en charge active de ces femmes, fondées sur des données récentes et fiables. Le fonctionnement du centre est rappelé en annexe XVIII.

On peut mesurer toute la difficulté liée à l'enregistrement des données ainsi que la rigueur nécessaire à la mise à jour du registre.

Cependant, un registre complet permettrait d'avancer des observations concrètes sur une population plus importante que les effectifs actuels des études portant sur ce sujet. Des connaissances plus approfondies permettraient, non seulement

d'améliorer la prise en charge des patientes, mais aussi d'améliorer la qualité de l'information qui leur est délivrée.

De plus, les spécificités de la grossesse (pharmacocinétique des traitements, impact sur la survie maternelle) ne peuvent être prises en compte par manque de données. Ceci justifie l'enregistrement de données épidémiologiques, pharmacologiques et biologiques.

Le centre se donne pour objectif de réaliser quatre projets qui sont détaillés sur le site officiel :

- « - nécessité d'un registre,
- nécessité de prélèvements sériques afin de déterminer la pharmacocinétique des drogues cytotoxiques chez la femme enceinte,
- nécessité d'évaluer la pharmaco-distribution fœtale et placentaire,
- nécessité d'explorer l'oncogénèse spécifique lors de l'association cancer et grossesse. »

C'est dans ce sens qu'il apparaît important d'informer les professionnels de santé afin que chacun participe à ce projet et permette son accomplissement. L'enregistrement d'une nouvelle patiente se fait grâce à un formulaire disponible sur le site officiel (annexe XIX) [53]. Une structuration et un réseau national labellisé pourraient assurer la mise en place de référentiels validés, et donc une prise en charge optimale selon les données actuelles de la littérature scientifique.

V) Le rôle de la sage-femme

5.1) Le rôle de la sage-femme dans la prévention et le dépistage

L'acquisition de nouvelles compétences dans le domaine de la gynécologie entraîne des nouvelles responsabilités : le rôle de la sage-femme en première ligne face à la prévention et au dépistage est crucial.

Tout d'abord, la grossesse est pour certaines femmes le moment de se recentrer sur elles et de prendre soin de leur corps, il en va de leur santé mais aussi de celle de leur enfant à venir.

Elles sont prêtes à entendre un message adapté et clair, elles font confiance à la sage-femme.

Selon la loi d'Aout 2004 (article L.4151-1 du Code de la santé publique), la sage-femme peut réaliser le premier examen prénatal nécessaire à la déclaration de la grossesse.

Ainsi, lors d'une première consultation à la maternité, les antécédents personnels, familiaux, chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux sont renseignés, la sage-femme doit être capable de dépister toute situation à risque et doit savoir orienter la patiente.

Même si l'examen clinique des seins est plus facile au cours du premier trimestre de la grossesse, avant l'engorgement mammaire liée à l'imprégnation hormonale, il doit être répété en fin de grossesse ou devant tout signe d'appel évoqué par la patiente. La palpation est aussi un moment favorable pour donner des conseils en vue de l'allaitement maternel.

Le rôle de la sage-femme pendant la grossesse est aussi un rôle de prévention qui consiste à s'assurer que la femme entamera ou poursuivra son suivi gynécologique en sortant de la maternité.

Ensuite, le dépistage est important pendant la grossesse mais aussi, tout au long de la vie d'une femme.

Dans la loi n°2009-879 du 21 Juillet 2009 qui révisé l'article L.4151-1 du Code de la santé publique, la sage-femme peut réaliser le suivi gynécologique de prévention sous réserve de transmettre le dossier à un gynécologue en cas de pathologie.

Il est important de réaliser un examen clinique complet et régulier des seins (annexes III et IV) ainsi que d'enseigner et d'encourager l'autopalpation.

Avant 50 ans il n'existe pas d'attitude systématique pour le dépistage et la mise en place d'une mammographie de référence est discutée selon les spécificités de chaque patiente.

En tant que professionnelle de la santé, la question de la compétence de la sage-femme face au dépistage des anomalies mammaires se pose. Beaucoup de sages-femmes se disent insuffisamment formées au dépistage des anomalies mammaires et une formation continue est souhaitée par la plupart d'entre elles [54]

5.2) La place de la sage-femme dans l'équipe pluridisciplinaire

Les femmes traitées pour un cancer du sein en cours de grossesse sont suivies par plusieurs professionnels de santé et il est certain que la sage-femme a toute sa place.

Lors d'une hospitalisation en service de grossesses pathologiques, lors d'un suivi à domicile, lors de séances de préparation à la naissance, lors de l'accouchement ou en suites de couches, ces femmes sont amenées à rencontrer des sages-femmes.

Le métier de sage-femme est médical et technique mais il est aussi relationnel et l'hospitalisation d'une patiente constitue un contexte encore plus propice à son rôle de soutien, d'accompagnement et d'écoute.

CONCLUSION

Les recommandations de la Société Européenne des cancers gynécologiques permettent de compléter celles du CNGOF, relatives à la prise en charge d'un cancer du sein en cours de grossesse [17] [18]. Celles-ci constituent un outil primordial pour l'amélioration des pratiques professionnelles lors de sa survenue.

A l'issue de notre travail de recherches, plusieurs tendances se dégagent.

Tout d'abord, les cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse le sont souvent à un stade plus avancé que ceux découverts en dehors de la grossesse et il semblerait que le jeune âge des patientes ne soit pas le seul facteur mis en cause.

De plus, les traitements mis en œuvre pendant la grossesse ne sont pas sans conséquence, même si les études n'ont pas tout mis en évidence plus de pathologies maternelles, fœtales et néonatales.

Par ailleurs, la prise en charge obstétricale de ces femmes ne diffère pas, même si l'on retrouve un taux important de césarienne.

Enfin, certains examens spécifiques à la prise en charge du cancer du sein et à ses conséquences probables sur la mère et l'enfant sont recommandés mais leur exécution reste réduite.

Afin que la prise en charge des femmes atteintes d'un cancer du sein associé à la grossesse soit optimale, les professions médicales doivent insister sur deux

versants : la prévention et le dépistage. Un retard de diagnostic ainsi qu'un risque métastatique élevé chez ces patientes, diminuent les chances de survie pour la mère et assombrit l'avenir de ces enfants.

Les recommandations de 2010 sont encore peu connues et leur application n'est pas généralisée. Nous proposons donc un protocole pour ces femmes suivies en maternité afin de pas négliger la prise en charge globale et pluridisciplinaire. Celui-ci est disponible en annexe XX.

L'identification de centres de référence, comme la maternité Port-Royal, pour les femmes enceintes atteintes de cancer du sein, doit permettre une standardisation des pratiques qui pourront être évaluées et mettre en place des protocoles spécifiques visant à optimiser la prise en charge de cette pathologie.

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Institut national du cancer. [19/01/2013], <https://lesdonnees.e-cancer.fr/les-indicateurs/29-incidence-mortalite/84-cancer-sein/1-epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite/1-incidence-et-mortalite-france-metropolitaine-femme-2011.html>
- [2] MATHIEU E, MERVIEL P, BARRANGER E, UZAN S. Prise en charge du cancer du sein découvert au cours et au décours de la grossesse, *Cancers et grossesses*, John Libbery eurotext, 2002, 135p
- [3] FOURCHOTTE V, RACCAH-TEBEKA B. Dossier : Grossesse et cancer du sein. *La lettre du sénologue*. 2012, n°55, p 6-38
- [4] SANCHO-GARNIER H. Epidémiologie et facteurs de risque des cancers du sein. Ln : ROUËSSE Jacques, MARTIN Pierre-Marie, CONTESSO Geneviève, *Le praticien face au cancer du sein*. Arnette, 2007, 340p.
- [5] Collaboration group on hormonal factors in breast cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk : individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 2012, n°13, p 1141-1151
- [6] NKONDJOCK André, GHADIRIAN Parviz. Facteurs de risque du cancer du sein, *Medecine/Science*, 2005, n°21, p 175-180
- [7] Collaboration group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individuals data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 1996, vol 347,n°9017, p 1713-1727
- [8] SAGLIER J, BEUZEBOC P, POMMEYROL A, TOLEDANO A. Diagnostic. *Cancer du sein*. Paris, France : Elsevier Masson, 2003, 194p

- [9] PHAROAH Paul D.P, DAY Nicolas E, DUFFY Stephen, EASTON Douchlas F, PONDER Buce A.J. Family history and the risk of breast cancer : a systemati review and meta-analysis. *International union against cancer*, 1997, n°71, p 800-8009
- [10] Encyclopédie canadienne du cancer. [07/01/2013], http://info.cancer.ca/cce-ecc/default.aspx?cceid=185&Lang=F#Antécédents_personnels
- [11] SPARANO Joseph A et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer*, 2012, n°118, p 5937-5946
- [12] BERAL V, BULL D, DOLL R, PETO R, REEVES G. Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological study in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 without disease, *The Lancet*, 2002, n° 360, p 187-195
- [13] MAITRE C. De l'importance de l'activité physique dans la prévention du cancer du sein, *Bulletin du cancer*, n° 96, p 543-551
- [14] MOUNZIL C, NEJJAR H, GUELZIM K, CHRAIBI C, DEHAYNI M, EL FEHRI S, ALAOUI M. T. Cancer du sein et grossesse : à propos de 12 cas. *Médecine du Maghreb*, 2001, n°88, p 41-45
- [15] BRETTE Jean-Philippe, MATHELIN Carole, GAIRARD Béatrice, BELLOCQ Jean-Pierre. *Cancer du sein*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2007, 356, p 38
- [16] Guide : affection longue durée. Cancer du sein. [20/11/2012], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
- [17] ROUZIER Roman, MIR Olivier, UZAN Catherine, DELALOGUE Suzette, BARRANGER Emmanuel, DESCAMPS Philipe et Al. *Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse*. Recommandations publiées le 16 Décembre 2008.

- [18] AMANT Frédéric et al. Breast cancer in pregnancy : recommendations of an international consensus meeting. *European journal of cancer*, 2010, n°46, p 3158-3168
- [19] ROUZIER R, BOURDET-TREFOUX A, GENIN A.S, MIR O, UZAN S. SELLERET L. Cancer du sein en cours de grossesse, *32èmes journées de la SFSPM, Strasbourg, Novembre 2010*, p 335-345
- [20] GENIN A-S., BOURDET-TRÉFOUX A.,MIR O., SELLERET L., UZAN S., ROUZIER R. *Cancer du sein associé à la grossesse*, [en ligne], Elsevier Masson, 2010, [12/01/2013],www.em-premium.com/article/261839/resultatrecherche/7
- [21] WEBB J , THOMSON H, MORCOS S. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*, n°15, p 1234-1240
- [22] NAMER, Moïse. Cancer du sein et grossesse. Ln : SERIN D, ESCOUTE M. *Cancer du sein*. Clamecy, France : Springer, 2001, 361p
- [23] MOUSSEAU M, GARNIER C. Cancer du sen : épidémiologie, bilan d' extension, modalités thérapeutiques. *Médecine nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 2002, vol 26, n°1, p 7-21
- [24] LACOUT Alexis. Radiologie. Pratique courante en dépistage du cancer du sein. VG médecine, 2009, 137p.
- [25] PAUTIER P, LHOMME C, MORICE P. Cancer et grossesse : chimiothérapie pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol*, 2002, n°33, p 24-28
- [26] AMANT F et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *European Journal of cancer*, 2010
- [27] MOREIRA W.B, BRANDAO E. C, SOARES A. N, MURTA DE LUCENA C. E, FIGUEIREDO ANTUNES C. M, Prognosis for patients diagnosed with pregnancy-associated breast cancer: a paired case-control study. *Sao-Paulo Med*, 2010, n°128, p 119-124

- [28] DARGENT D et al. Cancer du sein et grossesse : à propos de 96 cas. *Journal Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1976, n°5, p783-803
- [29] ALI S.A, GUPTA S, SEHGAL R, VOGEL V, Survival outcomes in pregnancy associated breast cancer : a retrospective case control study, *The breast journal*, 2012, n°18, p 139-144
- [30] MURPHY G et al. Current or recent pregnancy associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer*, 2012, n°118, p 3254-3259
- [31] MATHELIN Carole et al, Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer research*, 2008, n°28, p 2447-2452
- [32] BARRANGER E, MATHIEU E, UZAN S, DARAI E. Cancer du sein et grossesse. *Médecine thérapeutique endocrinologie et reproduction*, 2004, n°6, p160-164
- [33] VINATIER D, COLLINET. Cancer du sein de la femme jeune : cancer du sein découvert pendant la grossesse, *28èmes journées de la SFSPM, Lille, Novembre 2006*, p 260-266
- [34] DESSOLLE L, DALMON C, ROCHE B, DARAI E. Métastases placentaires de cancers maternels : revue de la littérature. *Journal de gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2007, n° 36, p 344-353
- [35] AVILÉS A, NERI N, Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero, *Clinical Lymphoma*, 2001, vol 2, n°3, p 173-177
- [36] FREDHOLM H, EAKER S, FRISSELL J, HOLMBERG L, FREDRIKSSON I, LINDMAN H. Breast cancer in young women : poor survival despite intensive treatment, *PloS ONE*, 2009, vol 4, n°11
- [37] RHEE et al. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer. *BMC Cancer*, 2008, n°8

- [38] LOIBL et al, Treatment of breast cancer during pregnancy : an observational study, *Lancet Oncol*, 2012, n°13, p887-896
- [39] CORDOBA Octavi, LLURBA Elisa, SAURA Cristina, RUBIO Isabel, FERRER Queralt, CORTES Javier, XERCAVINS Jordi. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *The breast*, 2012 [<http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.10.005>]
- [40] KOTHARI Ashutosh, BEECHEY-NEWMAN Nicolas, D'ARRIGO Corrado, HANBY Adrew M, RYDER Ken, HAMED Hisman, FENTIMAN Ian S, Breast carcinoma in women age 25 years or less, *Cancer*, 2002, vol 94, n°3, p 606-614
- [41] GUENIN Anne-Sophie, LESIEUR Bénédicte, GLIGOROV Joseph, ANTOINE Martine, SELLERET Lise, ROUZIER Roman, Pregnancy-associated breast cancers : do they differ from other breast cancers in young women ?, *The breast*, 2012, n°21, p 550-555
- [42] RODRIGUEZ Anne O, CHEW Helen, CRESS Rosemary, XING Guibo, MCELVY Sherrie, DANIELSEN Beate, SMITH Lloyd. Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstetrics and gynecology*, 2008, vol 112, n° 1, p 71-78
- [43] BONNIER et al, Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer : a case control study. *Int J Cancer*, 1997, n°72, p 720-727
- [44] ISHIDIA T. et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation : analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res*, 1992, n°83, p 1143-1149
- [45] MASSEY SKATULLA L, LOILB S, SCHAUF B, MÜLLER T. Pre-eclampsia following chemotherapy for breast cancer during pregnancy : case report and review of the literature, *Gynecol Obstet*, 2012, n°286, p89-92

- [46] LEHNER Rainer, STROHMER Heinz, JIRECEK Stefan, GOHARKHAY Nima, TRINGLER Barbara, BARRADA Monir. Placental insufficiency and maternal death caused by advanced stage of breast cancer in third trimester, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2001, n°99, p272-273
- [47] LOIBL Sibylle , HAN N. Sileny, AMANT Frederic. Being pregnant with breast cancer, *Breast Care*, 2012, n°7, p 204-209
- [48] AMANT Frédéric, LOIBL Sibylle, NEVEN Patrick, VAN CALSTEREN. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*, 2012, n°379, p 570-579
- [49] VINATIER Edouard, MERLOT Benjamin, PONCELET Edouard, COLLINET Pierre, VINATIER Denis. Breast cancer during pregnancy. *European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*, 2009, n°147, p 9-14
- [50] ESPIÉ Marc, GORINS André. Le sein, du normal au pathologique :état de l' art. Paris : Editions ESKA, 2007, 1424p
- [51] STOPPA-LYONNET D, GAUTHIER-VILLARS M, COUPIER I, THOS P, ANDRIEU N. Diagnostic des patientes à risque de cancer du sein. NAMER Moïse, HERY Michel, SERIN Daniel, SPIELMANN Marc. *Cancer du sein*. France : Springer-Verlag France, 2006, 475p
- [52] BONNETERRE Jacques, DIERAS Véronique. *Cancéro guide*. Paris: Editions Margaux, 2007, 246p
- [53] ROUZIER R. et al. Structuration nationale pour la prise en charge des cancers en cours de grossesse – Réseau CALG (Cancers associés à la grossesse), Trente-deuxièmes journées nationales, Paris, 2008. Rouzier & Coll, p 387-390
- [54] DABROWIECKI V, VANLEMMENS L, Cancer du sein et grossesse : prise en charge et place de la sage-femme dans le diagnostic. *La revue sage-femme*, 2010, n°9, p 264-278
- [55] Centre de référence sur les agents tératogènes. [10/02/2013], www.lecrat.org

[56] Cancer et grossesse. [28/02/2013], www.cancer-et-grossesse.fr

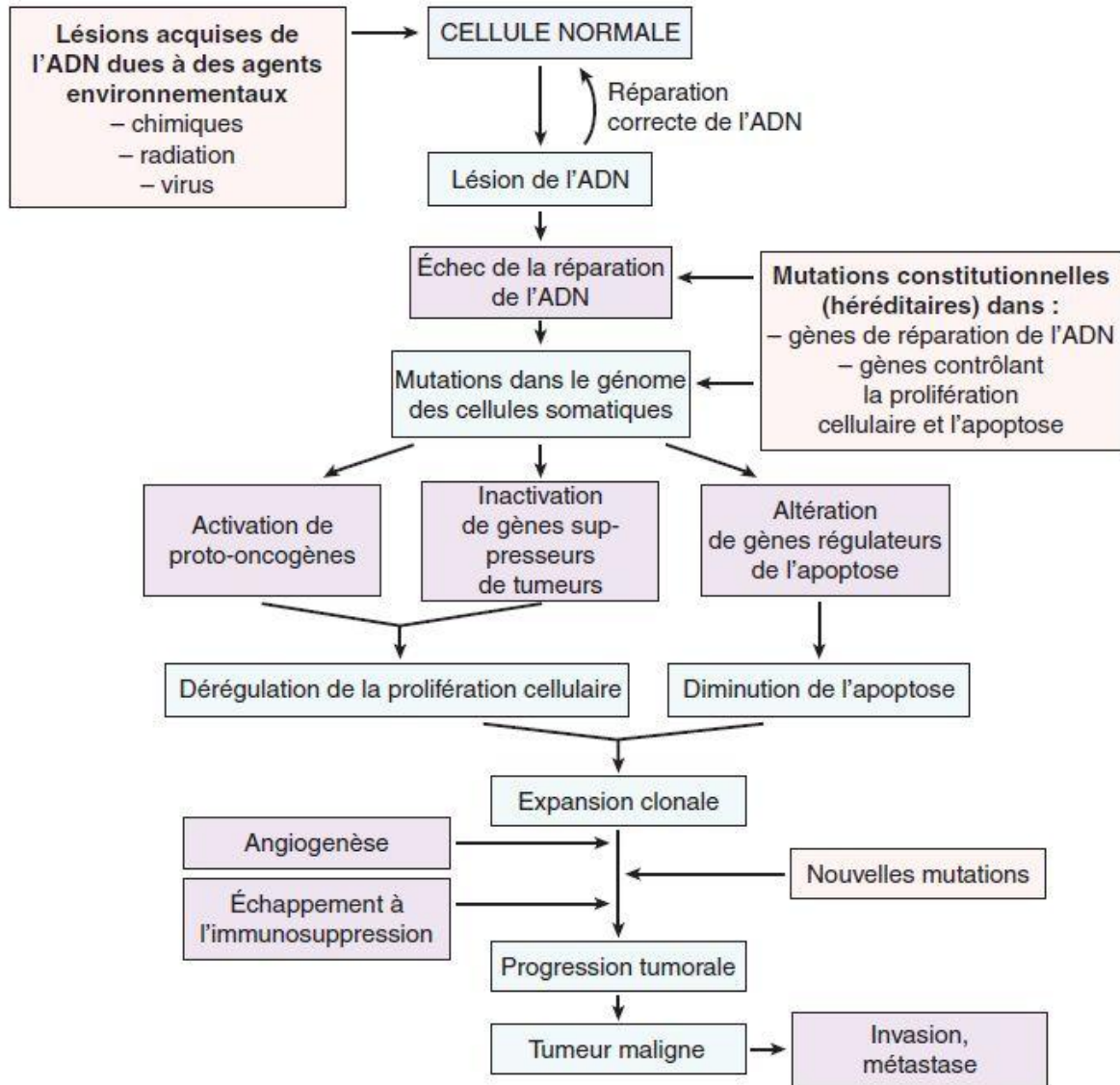
Annexes

ANNEXES

Annexe I : Facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein.



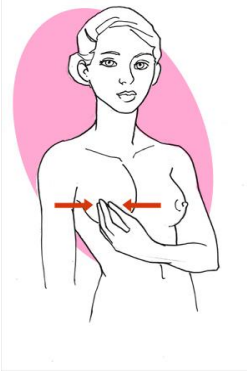

RISQUE RELATIF < 2	RISQUE RELATIF 2-4	RISQUE RELATIF >4
Ménarche précoce <13 ans Ménopause tardive >50 ans Nulliparité Première grossesse >30 ans Grossesse > 35 ans Obésité Alcool Hyperplasie épithéliale	ATCD familiaux 1er degré Exposition aux radiations ATCD personnel cancer du sein Seins denses Age au premier enfant >30ans Maladie fibrokystique	2 ATCD familiaux au 1er degré Cancer du sein bilatéral, pré-ménopausique, familial Mutation BRCA1/BRCA2 Carcinome lobulaire in situ Carcinome canalaire in situ Hyperplasie + atypies

Annexe II : Mécanismes de la cancérogenèse



Annexe III : L'examen clinique des seins

	INSPECTION	PALPATION DU OU DES NODULES	PALPATION DES AIRES GANGLIONNAIRES AXILLAIRES ET SUS- CLAVICULAIRES
MODE D'EXAMEN	<p>Position assise, bras le long du corps puis bras levés, buste droit puis penché en avant.</p> <p>→Observation</p>	<p>Position debout puis couchée, les deux mains à plat, quadrant par quadrant, le mamelon est exprimé. Palpation également en abduction contractée</p> <p>→Palpation</p>	<p>Position assise, les doigts en crochet</p> <p>→Palpation</p>
SIGNES RECHERCHÉS	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Voussure ⤴ Simple ride ⤴ Rétraction ⤴ Attraction ⤴ Méplat ⤴ Inflammation ⤴ Ulcération d'un mamelon ⤴ Peau d'orange 	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Localisation ⤴ Taille ⤴ Caractéristique (dure, indolore, régulière) ⤴ Adhérence cutanée ou profonde au muscle grand pectoral ⤴ Atteinte du mamelon ou de l'aréole <p>(écoulement uni/bilatéral, uni /multipores spontané/provoqué, aspect séreux/sanglant/séro- sanglant/lactescent)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Adénopathies homo ou controlatérales <p>(nombre et caractéristiques : mobiles ou fixées, dures, douloureuses)</p>

	INSPECTION	PALPATION DU OU DES NODULES	PALPATION DES AIRES GANGLIONNAIRES AXILLAIRES ET SUS- CLAVICULAIRES
 <p data-bbox="57 779 233 882">TECHNIQUE D'AUTO- PALPATION</p>			

Annexe IV : Tableau de référence pour l'examen clinique des seins selon l' OMS

Tableau de référence pour l'examen clinique du sein

Modifications des mamelons



18
Écoulement sanglant par le mamelon



19
Mamelon dévié dû à la présence d'un nodule induré sous l'aréole du sein droit. Le nodule semble entraîner avec lui le mamelon.



20
Mamelon du sein gauche partiellement rétracté dû à la présence d'un nodule cancéreux dans le quadrant supéro-interne. Remarquez l'asymétrie des deux seins, qui se traduit par un mamelon gauche plus haut que le mamelon droit.



21
Rétraction complète du mamelon provoquée par la présence d'un nodule dur sous-jacent.



22
Rougisement du mamelon et apparition de croûtes en raison de la présence d'un cancer infiltrant. La palpation et la mammographie ont permis de visualiser un nodule induré au niveau du quadrant externe.



23
Eruption eczémateuse accompagnée de croûtes, de saignement et d'une sensation de démangeaison du mamelon, causée par la maladie de Paget.



24
Détérioration complète et plissement du mamelon et de l'aréole en raison de la présence d'un cancer.



25
Eczéma et détérioration complète du mamelon provoquée par une lésion cancéreuse significative responsable du changement de volume et d'aspect du sein droit.

Modification de la texture de la peau



26
Rétraction de la peau dans le quadrant inféro-externe du sein gauche provoquée par la présence d'un nodule cancéreux.



27
Nodule localisé dans la partie inférieure du sein gauche avec atteinte de la peau et d'une partie de l'aréole et du mamelon. La peau adhère au nodule.



28
Lésion cancéreuse ulcéreuse accompagnée de mycose localisée au niveau du quadrant externe du sein droit.



29
Remarquez le changement frappant de volume et d'aspect du sein droit, l'aspect rougeâtre et inflammé de la peau, la présence d'eczéma, d'un motif en peau d'orange et d'un nodule dur.



30
Nodule dur localisé au niveau du sillon inframammaire avec atteinte de la zone environnante. Ce nodule pourrait passer inaperçu en position debout.

Si vous rencontrez une ou plusieurs des caractéristiques suivantes lors de votre auto-examen des seins, consultez immédiatement votre médecin :

- un nodule dur et discret au niveau du sein
- des signes hautement évocateurs de cancer comme :
 - une rétraction ou une distorsion du mamelon d'apparition récente
 - un pli cutané ou une rétraction
 - un changement de volume et d'aspect des seins
 - un nodule cutané
 - une atteinte ulcéreuse
 - un eczéma du mamelon
 - un écoulement sanglant par le mamelon
 - la présence de ganglions dans la région axillaire

Si l'examen ne révèle rien d'anormal, on montrera à chaque patiente comment détecter nodules mammaires et changements de texture de la peau, de l'aréole et du mamelon. On leur conseillera d'auto-examiner leurs seins à un rythme mensuel et de signaler sans délai à leur médecin ou à un professionnel de la santé formé à cet effet toute grosseur ou anomalie correspondant à l'une des caractéristiques énumérées ci-dessus.

Les caractéristiques correspondant aux cas 7, 8, 9, 10, 19, 20, 22, 23, 26 ont donné lieu à un diagnostic de cancer du sein débutant.

Cancer inflammatoire



31
Nodule induré diffus s'étendant sur la quasi-totalité du sein droit. La peau est rougeâtre, inflammée. Les plissements du mamelon et de l'aréole lui confèrent un aspect en peau d'orange.



32
Sein gauche inflammé, gonflé et rouge en raison de la présence d'un cancer inflammatoire.



33
Épaississement de l'aréole et aspect en peau d'orange en raison de la présence d'un carcinome inflammatoire au niveau du sein gauche.



Organisation mondiale de la santé (OMS) - Centre international de recherche sur le cancer (CIIRC)
Société indienne de cancérologie, Bombay, Inde
International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR)
Union internationale contre le cancer (UICC)

Sources: A. Kulkarni, E. Lucas, R. Sankaranarayanan. Atlas numérique du sein
<http://scrscreening.iarc.fr>

Tableau de référence pour l'examen clinique du sein

Poitrine normale



1
Seins normaux: remarquez la similitude de volume et d'aspect des seins, les mamelons sont symétriques, les mamelons, l'aréole et la texture de la peau sont d'apparence normale.

2
Vue latérale de seins normaux: remarquez la similitude de volume et d'aspect des seins, les mamelons sont symétriques, les mamelons, l'aréole et la texture de la peau sont d'apparence normale.

3
Seins normaux: remarquez la similitude de volume et d'aspect des seins, les mamelons sont symétriques, les mamelons, l'aréole et la texture de la peau sont d'apparence normale.

4
Mamelon et aréole normaux.

5
Mamelon inversé, la fente horizontale n'a rien d'anormal. On ne doit pas poser un diagnostic de mamelon rétracté dans la mesure où aucun nodule sous-jacent ni autre signe de cancer n'a été détecté.

Nodule



7
Nodule unique, indolore, dur, à mobilité réduite situé dans le quadrant inféro-externe du sein droit, immédiatement sous l'aréole.

8
Nodule unique, indolore et dur situé au niveau des quadrants inférieurs du sein gauche provoquant un gonflement de l'aréole. Remarquez la présence de croûtes et la déviation du mamelon.

9
Nodule indolore et dur à mobilité réduite situé au niveau du quadrant supéro-externe du sein gauche. Le nodule est plus saillant les bras levés.

10
Nodule dur d'aspect lobulé situé dans le quadrant supéro-externe du sein droit.

11
Important nodule induré d'aspect lobulé adhérent à la peau situé dans la moitié supérieure du sein gauche.

Changement de volume et d'aspect



13
Augmentation de volume du sein gauche. Le mamelon gauche est plus haut que le droit. Remarquez l'aspect rougeâtre et inflammé de la peau, causé par la présence d'un carcinome inflammatoire.

14
Nodule dur de grande étendue occupant la moitié de la zone latérale du sein droit et provoquant une augmentation de volume du sein, de même qu'un changement de taille et d'aspect.

15
Nodule localisé sur le sein gauche qui adhère à la peau avec rétraction du mamelon entraînant un changement de taille et d'aspect.

16
Nodule localisé dans la zone latérale du sein gauche adhérent à la peau. La mammographie ne permet pas toujours de visualiser de telles lésions.

17
Présence d'une masse indurée sur le sein gauche. Celle-ci s'accompagne d'une rétraction du mamelon et de la peau, entraînant un changement de volume et d'aspect du sein.

L'examen clinique des seins
comprend le recueil minutieux de l'histoire de la patiente, l'inspection visuelle, la palpation des deux seins, de la région sus-claviculaire, de même que la réalisation de l'auto-examen par la patiente, plus particulièrement, à la détection des nodules mammaires.
L'anamnèse doit inclure : l'âge de la patiente, de ses premières règles, son état civil, le nombre d'enfants qu'elle a eus, son statut de première grossesse, ses antécédents de lactation et à l'allaitement, son âge à la ménopause, les antécédents familiaux de cancers du sein et de l'ovaire de la patiente, le premier degré (mère, sœurs, tante, grand-mères), la prise ou non de contraceptifs hormonaux, si oui, sa durée, et le suivi ou non d'un traitement hormonal substitutif (THS), d'un traitement de l'infertilité ou contre le tabagisme.
Une fois l'anamnèse réalisée, les seins doivent être inspectés visuellement en position assise puis couchée, les bras le long du corps puis levés, de façon à détecter toute asymétrie, un gosseur, un changement de volume, d'aspect des seins, la présence de croûtes, d'une rétraction, un épaissement cutané, un nodule ou une ulcération cutanée, une asymétrie ou une rétraction de l'aréole, un écoulement par le/les mamelon(s), un eczéma de l'aréole et du mamelon, une augmentation de ganglions dans la région axillaire et la région claviculaire.
Une fois l'inspection visuelle terminée, les seins seront palpés en position assise, puis en position couchée, du corps, puis les mains placées sur les hanches. Ensuite, la patiente sera invitée à se tenir debout, le dos les mains derrière la tête, et l'examen sera répété. À ce moment, vous procéderez au même examen. À l'aide de la pulpe de vos doigts, vous rechercherez une petite grosseur de consistance dure, en examinant de façon systématique les quadrants externes et internes, les mamelons et les sous-aréoles des deux seins. Vous examinerez l'ensemble de la poitrine avec la main afin de vous assurer qu'il n'y a pas de nodule. Vous évalueriez le caractère dur ou non du nodule en demandant à la patiente d'appuyer fortement ses mains sur ses cuisses. Vous palperez la région axillaire et la région claviculaire afin de détecter toute augmentation nodulaire de consistance dure.

Annexe V: Technique de l'auto-palpation



cancer du sein

1. Debout devant le miroir, les deux bras le long du corps ou les mains placées sur les hanches, observer vos seins de face puis de profil. Recommencer l'inspection des seins en levant les bras au dessus de la tête. Presser doucement le mamelon et vérifier qu'il n'y ait pas d'écoulement de liquide qui sort par le mamelon.



2. Avec les 3 doigts (de la main droite pour le sein gauche et inversement pour le sein droit) bien à plat parcourez votre sein de la partie externe à la partie interne et vice versa, en sentant la glande rouler sous vos doigts.



3. Parcourez votre sein par des mouvements circulaires.



4. Parcourez votre sein de bas en haut et vice-versa. Vérifier également la zone entre le sein et l'aisselle.

Annexe VI : Classification ACR

ACR 0	<p>Des investigations complémentaires sont nécessaires :</p> <p>Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographies etc...</p> <p>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 ne soit obtenu ou que le bilan de l'imagerie soit complété et qu'il permette une classification définitive.</p>
ACR 1	<p>Mammographie normale</p>
ACR 2	<p>Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> ⤴ 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 grasseuse 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 anulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques ; ⤴ calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.
ACR 3	<p>Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée</p> <ul style="list-style-type: none"> ⤴ 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 liquidienne(s) en

	<p>échographie ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.
ACR 4	<p>Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ 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 liquidienne(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	<p>Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ 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.

Titre : La classification ACR

C'est une 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). Il existe une correspondance avec le système BIRADS de l' American College of Radiology.

La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque. La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification de l' image.

Annexe VII : Classification TNM

TUMEUR PRIMAIRE (T)	<p>T_x : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée</p> <p>T₀ : la tumeur primitive n'est pas palpable</p> <ul style="list-style-type: none">⤴ T_{is} : carcinome in situ⤴ T_{is (DCIS)} : carcinome canalaire in situ⤴ T_{is (CLIS)} : carcinome lobulaire in situ⤴ T_{is (Paget)} : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente <p>NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur</p> <p>T₁ : tumeur ≤ 2cm dans sa plus grande dimension</p> <p>T_{1mic} : micro-invasion ≤ 1mm dans sa plus grande dimension</p> <ul style="list-style-type: none">⤴ T_{1a} : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension⤴ T_{1b} : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension⤴ T_{1c} : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension <p>T₂ : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>T₃ : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>T₄ : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)</p> <ul style="list-style-type: none">⤴ T_{4a} : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral⤴ T_{4b} : oedème (y compris peau d' orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
----------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ <u>T4c</u> : T4a + T4b ⤴ <u>T4b</u> : cancer du sein inflammatoire
<p>GANGLIONS LYMPHATIQUES RÉGIONAUX (pN)</p>	<p>Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne pas être évalué</p> <p>N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées</p> <ul style="list-style-type: none"> ⤴ <u>N0(i-)</u> : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC) ⤴ <u>N0(i+)</u> : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire) ⤴ <u>N0(mol-)</u> : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR) ⤴ <u>N0(mol+)</u> : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR) <p>N1mi : micrométastastes > 0,2 mm et ≤ 2 mm</p> <p>N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> ⤴ <u>N1a</u> : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ⤴ <u>N1b</u> : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ⤴ <u>N1c</u> : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté(s) sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b) <p>N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d' envahissement ganglionnaire axillaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ⤴ <u>N2a</u> : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

	<p>⤴ N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire</p> <p>N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p> <p>⤴ N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires</p> <p>⤴ N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détectés sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <p>⤴ N3c : envahissement dans ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p>
<p>MÉTASTASES À DISTANCE (M)</p>	<p>⤴ Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance</p> <p>M0 : absence de métastases à distance</p> <p>M1 : présence de métastase(s) à distance</p>
<p>CLASSIFICATION PAR STADE UICC</p>	<p>0: Tis N0 M0</p> <p>I: T1 N0 M0</p> <p>IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0</p> <p>IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0</p> <p>IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0</p> <p>IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0</p>

IIIC : Tous T N3 M0

IV : Tous T Tous N M1

Titre : La classification TNM

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté « cTNM » et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté « pTNM ».

Annexe VIII : Compte rendu de biopsie

BIOPSIES	Description de la biopsie (sous la responsabilité du préleveur)	Type de biopsie : microbiopsie / macrobiopsie / autre Organe/région anatomique : sein Côté : droit / gauche Localisation dans l'organe : QSE/QIE/QSI/QII/UQS/UQE/UQInt/UQInf/mamelon/central/prolongement axillaire/sillon sous-mammaire/autre
	Description histopathologique	Type histologique et grade histopronostique (une ou plusieurs des lésions suivantes) : ⤴ lésion bénigne ⤴ atypies épithéliales de type canalaire : métaplasie cylindrique atypique / hyperplasie canalaire atypique ⤴ néoplasie lobulaire in situ (LIN) / (CLIS) sans lésion infiltrante associée : LIN1(HLA)/LIN2/LIN3(CLIS) ⤴ carcinome canalaire in situ (CCIS) sans lésion infiltrante associée : - grade nucléaire : bas grade / intermédiaire / haut grade - avec micro-invasion : oui/non ⤴ carcinome(s) infiltrant(s) (CI) : - type : canalaire/lobulaire/autre - grade SBR ⤴ autre Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs : ⤴ statut des récepteurs hormonaux (oestrogènes et

		<p>progestérone) ▲ statut HER 2</p>
<p>PIECES OPÉRATOIRES</p>	<p>Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur)</p>	<p>Type de prélèvement : chirurgie conservatrice/mastectomie/biopsie chirurgicale /autre</p> <p>▲ Si chirurgie conservatrice : pyramidectomie/tumorectomie/tumorectomie large-mastectomie partielle/chirurgie oncoplastique/autre</p> <p>▲ Localisation du prélèvement dans l'organe (hors mammectomie) :</p> <p>Organe/région anatomique : sein</p> <p>Côté : droit/gauche</p> <p>Localisation de la/des tumeur(s) dans l'organe, en cas de mammectomie</p>
	<p>Description histopathologique</p>	<p>Type histologique (une ou plusieurs des lésions suivantes) :</p> <p>▲ lésion bénigne</p> <p>▲ atypies épithéliales de type canalaire (métaplasie cylindrique atypique / hyperplasie canalaire atypique)</p> <p>▲ néoplasie lobulaire in situ (LIN)/(CLIS) sans carcinome infiltrant associé: LIN1(HLA)/LIN2/LIN3 (CLIS)</p> <p>▲ carcinome canalaire in situ (CCIS) sans carcinome infiltrant associé :</p> <p>- taille (mm),</p> <p>- grade nucléaire : bas grade / intermédiaire / haut grade</p> <p>- avec micro-invasion : oui/non</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ⤴ carcinome infiltrant (CI) : canalaire (SAI) / lobulaire / autre <p>Grade histopronostique : grade SBR</p> <p>Extension tumorale :</p> <ul style="list-style-type: none"> ⤴ foyers infiltrants multiples : oui/non/non évaluable ⤴ Marges d' exérèse (en mm) : non évaluable/saines/atteintes
--	--	--

Annexe IX : Classifications PEV et SBR

CLASSIFICATION PEV	
PEV 1	Doublement en moins de 6 mois
PEV 2	Inflammation limitée à une partie du sein (cancer inflammatoire)
PEV 3	Inflammation diffuse du sein (cancer inflammatoire diffus)

Source : LACOUT Alexis, Pratique courante en dépistage du cancer du sein, VG, 2009

CLASSIFICATION SBR (Scarff-Bloom-Richardson)	
Différentiation tubulo-glandulaire (proportion de tubes ou glandes dans la tumeur)	<ol style="list-style-type: none"> 1. > 75% : tumeur bien différenciée 2. 10-75% : tumeur moyennement différenciée

	3. <10% : tumeur peu différenciée
Degré d'atypie nucléaire (apprécié sur la population tumorale prédominante)	1. Noyaux petits, réguliers, uniformes 2. pléomorphisme modéré 3. variations marquées de taille, de forme, nucléoles prédominants
Nombre de mitoses (sur 10 champs de 0,48mm, grossissement*400)	1. 0 à 6 mitoses 2. 7 à 12 mitoses 3. >12 mitoses
TOTAL : ▲ grade I : 3 à 5 ▲ grade II : de 6 et 7 ▲ grade III : de 8 et 9 NB : un SBR élevé est de mauvais pronostic	

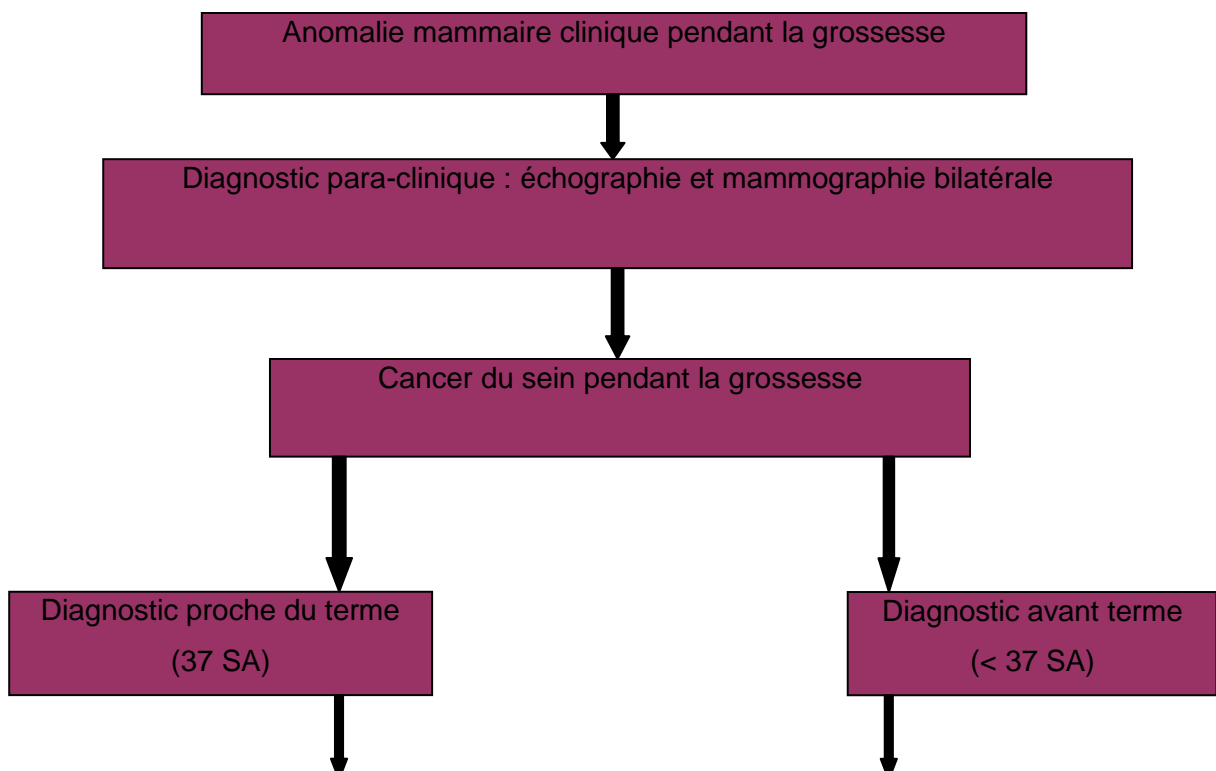
Annexe X : Classification anatomique et facteurs pronostics

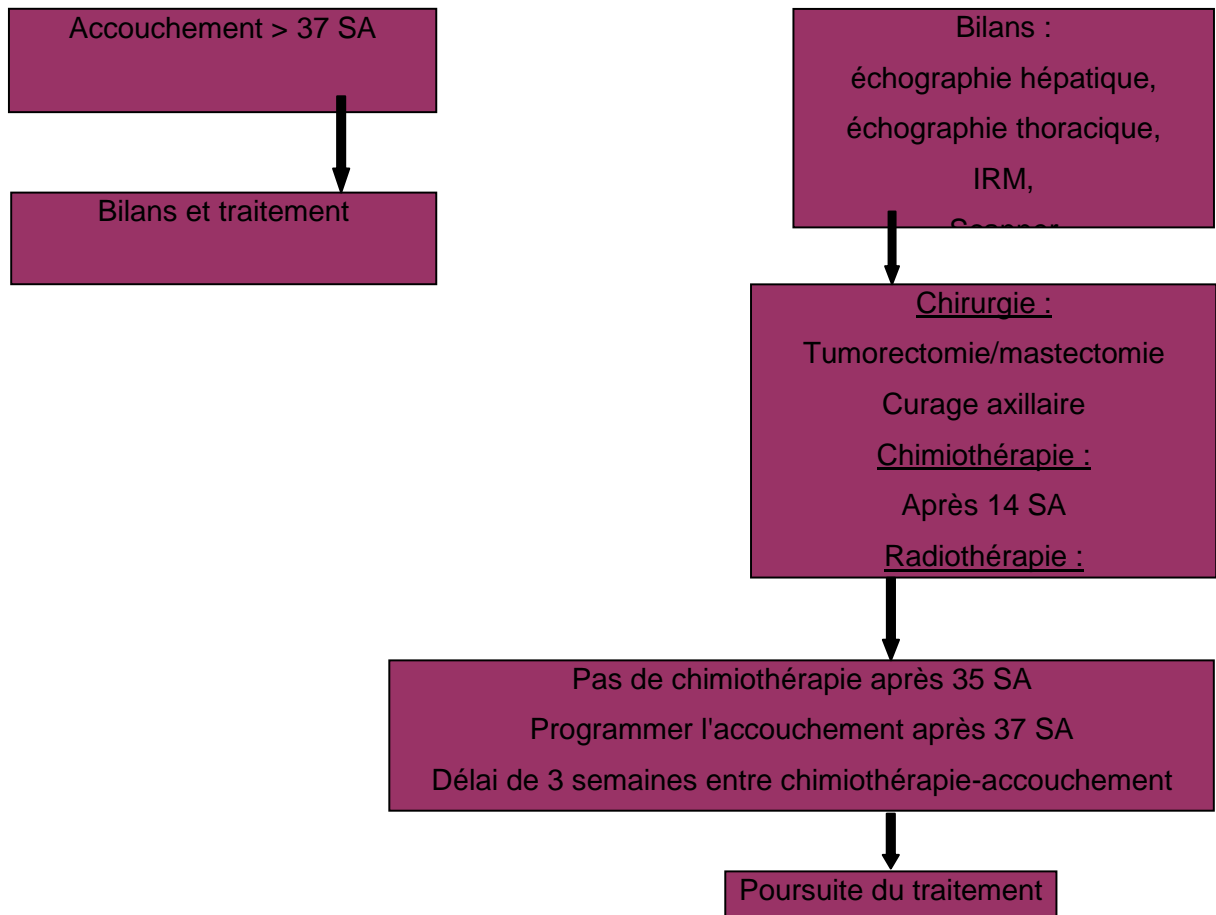
CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE	Classification TNM-UICC	▲ Examen clinique ▲ Recherche : - taille tumorale - adénopathies axillaires - existence de métastases
	Classification PEV	▲ Examen clinique ▲ Recherche : - potentiel évolutif de la tumeur
	Classification pN	▲ Examen anatomopathologique ▲ Recherche : - métastases dans les ganglions mammaires internes homolatéraux, les ganglions axillaires ou les ganglions sus-claviculaires
	L'âge	▲ Âge<35 ans, 4 fois plus de récidives locales que pour âge>55

FACTEURS PRONOSTIQUES		ans
	Le statut ganglionnaire histologique (pN)	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Sur examen de la pièce du curage axillaire (au moins 9 à 10 ganglions axillaires) : - le nombre total de ganglions prélevés - le nombre total de ganglions envahis <ul style="list-style-type: none"> ⤴ - l'importance de l'envahissement, le nombre de ganglions en rupture capsulaire
	La taille tumorale	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Choix de la chirurgie : <ul style="list-style-type: none"> - tumorectomie - mastectomie <ul style="list-style-type: none"> ⤴ Taille corrélée au risque d'invasion axillaire ⤴ Choix de la chimiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> - adjuvante - néoadjuvante
	Le grade SBR	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Prélèvement d'anatomopathologie ⤴ Indice d'activité proliférative de la tumeur (de I à III) ⤴ Selon trois critères : <ul style="list-style-type: none"> - pauvreté en structures glandulaires bien définies - irrégularité des noyaux - richesse en mitoses
	Les récepteurs hormonaux	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ RO: marqueur de la différenciation tumorale ⤴ RP : témoin de la fonctionnalité du R0 ⤴ Présence des récepteurs liée à l'hormonosensibilité
	Le statut HER2/c-erbB2 (facteur de croissance cellulaire)	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Technique d'immunohistochimie ⤴ Amplification → mauvais pronostic : <ul style="list-style-type: none"> - résistance à la chimiothérapie

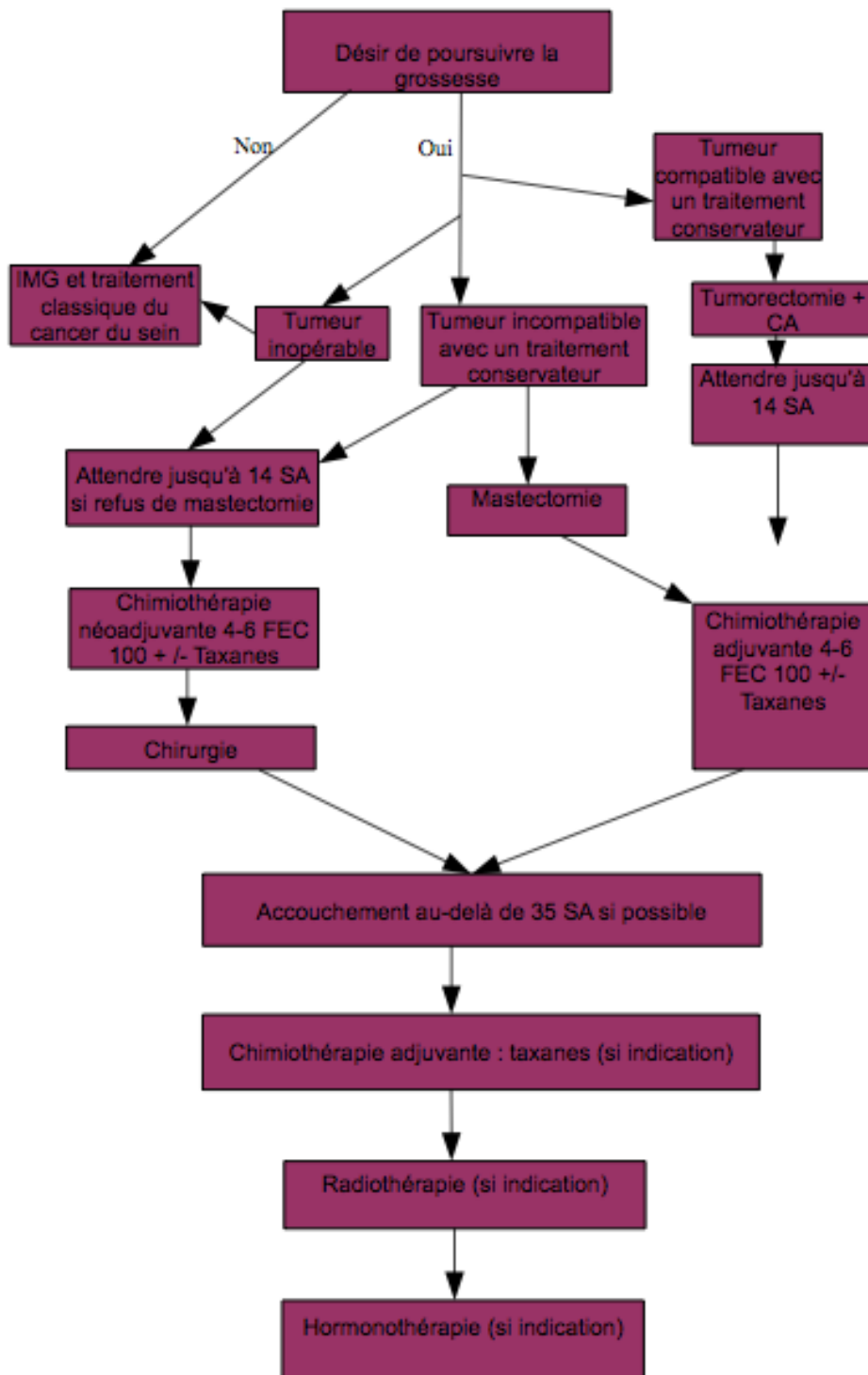
		- résistance à l'hormonothérapie
	L'index mitotique	⤴ Etude de la prolifération
	Les embolies vasculaires	⤴ Facteur de mauvais pronostic

Annexe XI : Algorithme pour la prise en charge d'un cancer du sein diagnostiqué en cours de grossesse [18]

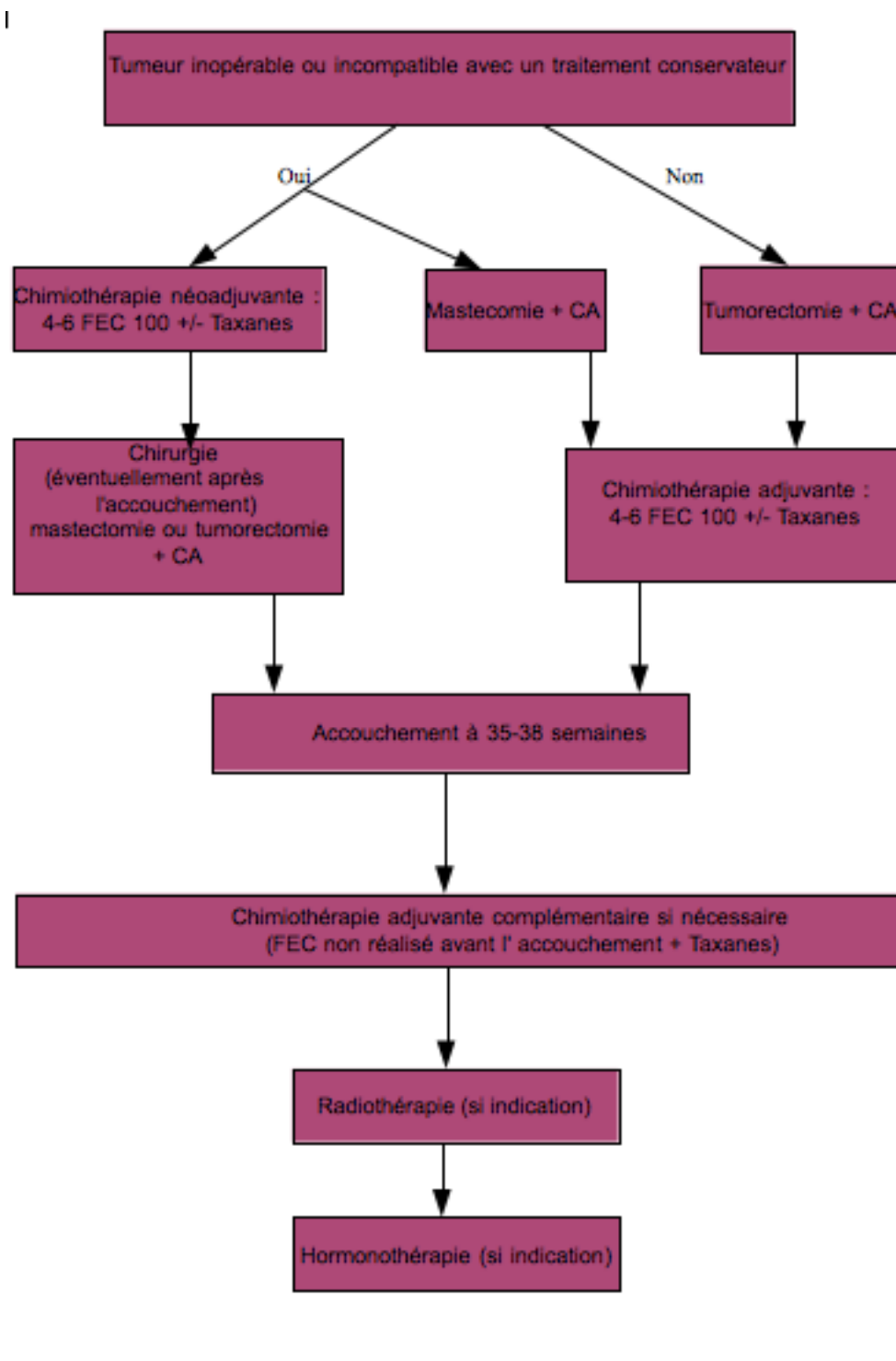




Annexe XII : Prise en charge du cancer du sein découvert avant 14 SA [17] [19]



Annexe XIII : Prise en charge du cancer du sein découvert après 14 SA [17] [19]



Annexe XIV : Recommandations pour la pratique du dépistage ciblée chez les patientes à risques

[52]

INSTITUTION	TYPE DE POPULATION	RECOMMANDATIONS
USPSTF ¹ et NCI ²	A risque, sans précisions	Consultation d'expert pour évaluer l'âge de début et la fréquence du dépistage
NCCN ³	Radiothérapie antérieure Risque à 5 ans de cancer du sein > 1,7% chez une femme de plus de 35 ans Histoire familiale de cancer du sein ou prédisposition génétique confirmée	Age<25 ans : examen clinique annuel/auto-palpation encouragée Age>25 ans : mammographie annuelle et examen clinique tous les 6 à 12 mois, à débiter environ 8-10 ans après l'irradiation ou à partir de 40 ans <hr/> Mammographie annuelle et examen clinique tous les 6 à 12 mois Auto-palpation encouragée Considérer des stratégies de réduction du risque <hr/> Age<25 ans : examen clinique annuel/auto-palpation encouragée Age>25 ans : mammographie annuelle et examen clinique tous les 6 à 12 mois A partir de 25 ans en cas de mutation BRCA1 prouvée, 5 à 10 ans avant le cas index le plus jeune, en cas de prédisposition génétique (mutation BRCA2, p53..) ou d'histoire familiale : auto-palpation encouragée, considérer l'IRM mammaire annuelle en complément de la mammographie et de l'examen clinique, considérer les stratégie de réduction de risque
France	Histoire familiale de cancer du sein ou prédisposition génétique confirmée	Examen clinique conseillé à partir de 20-25 ans et tous les 4-6 mois en cas de mutation BRCA ou probabilité d'avoir une mutation >5-15% Biologie non validée Mammographie annuelle (2 incidences, double lecture) dès 30 ans Echographie mammaire recommandée en cas de densité BIRADS 3-4, voire 2 IRM à envisager dans un contexte d'évaluation des pratiques

¹USPSTF : United States Preventive Service Task Force, ²NCI : National Cancer Institute,

³NCCN : National Comprehensive Cancer Network

Annexe XV: Effets secondaires des traitements chimiothérapeutiques employés chez les 12 patientes en cours de grossesse et médicaments de soutien

PROTOCOLES	FEC 100	EC	
RYTHME D'ADMINISTRATION	1 cure/3 semaines	1 cure/3 semaines	
SCHÉMA D'ADMINISTRATION	J1 : - 5-FU : 500 mg/m ² (IV) - Epirubicine : 100mg/m ² (IV) Surveillance : absence extravasion, perfusion. >15 min - Cyclophosphamide : 500mg/m ² (IV)	J1 : - Epirubicine : 100 mg/m ² (IV) Surveillance : absence extravasion, perfusion. >15 min - Cyclophosphamide : 500mg/m ²	
RISQUES ET PREVENTION	Alopécie grade 2	Risque majeur Diminution du risque avec utilisation d'un casque réfrigéré	Risque majeur Diminution du risque avec utilisation d'un casque réfrigéré
	Nausées grade 3	42% des femmes J1 : Aprépitant* (Emend®)125 mg Séctrons(Zophren®) J2-J3 : Aprépitant 80 mg	42% des femmes J1 : Aprépitant* (Emend®)125 mg Séctrons(Zophren®) J2-J3 : Aprépitant 80 mg
	Neutropénie grade 3-4	33% des femmes (8,4% neutropénie fébrile, 11% en cas de 3 FEC 100) Pas de G-CSF en prévention primaire	33% des femmes Pas de G-CSF en prévention primaire
PRECAUTIONS PARTICULIÈRES ET EFFETS SECONDAIRES	- Insuffisance cardiaque : évaluation de la FEVf au préalable (cyclophosphamide) - Coronaropathie (5-FU) - Cystite hémorragique (épirubicine)	- Insuffisance cardiaque : évaluation de la FEVf au préalable - Cystite hémorragique	

* Aprépitant (Emend®) : n'est pas recommandé en cours de grossesse ou d'allaitement [55]

MÉDICAMENTS	CONTRE-INDICATIONS PENDANT LA GROSSESSE	EFFETS SUR LE FOETUS
Antalgiques	non	
Corticoïdes	non	
AINS	Oui au T1 et T3	Fermeture brutale du canal artériel
Biphosphonates	oui	Trouble du métabolisme calcique
Antiémétique	non	
Facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et erythropoïétine	Non	

Annexe XVI : Principaux effets des chimiothérapies employées pendant la grossesse

DCI	PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES	PARTICULARITES D'ADMINISTRATION	SURVEILLANCE
ALKYLANS : CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN®)	<ul style="list-style-type: none"> - Cystite hémorragiques - Alopécie - Modérément émétisant - Toxicité hématologique : neutropénie, thrombopénie, anémie 	Association avec l'urometexan* (Mesna®) si dose > 600mg/m ² /j	
ANTIMETABOLITE : 5 FLUORO-URACILE (FLUOROURACIL®)	<ul style="list-style-type: none"> - Mucite - Diarrhées - Syndrome main-pied - Faiblement émétisant - Toxicité hématologique 		<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indication en cas d'insuffisance coronarienne instable - Modulation de l'activité en cas d'association avec de la warfarine, l'INF alpha, le méronidazole, l'acide folinique
INHIBITEURS DES TOPO-ISOMÉRASES : EPIRUBICINE (FARMORUBICINE®)	<ul style="list-style-type: none"> - Alopécie - Modérément émétisant - Toxicité gonadique - Insuffisance cardiaque - Hypoplasie médullaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Extravasation dangereuse - Dose maximale cumulée : 900mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> - Echographie cardiaque tous les 3-6 cycles - Réduction des doses en cas de cholestase ou d'insuffisance hépatique sévère

* Urometexan* (Mesna®) : n'est pas recommandé en cours de grossesse ou d'allaitement.

Annexe XVII : Recueil des données patientes

NIP :

NOM /PRENOM :

Date de naissance :

GESTITE :

PARITÉ :

FACTEURS DE RISQUES :

- ✧ AGE
- ✧ MENARCHE : RÉGULARITÉ DES CYCLES :
- ✧ CONTRACEPTION ANTÉRIEURE :
- ✧ GESTITE : PARITÉ :
- ✧ AGE À LA PREMIÈRE GROSSESSE : ALLAITEMENT : DURÉE :
- ✧ IMC :
- ✧ TABAC : ALCOOL :
- ✧ ATCD FAMILIAUX :
- ✧ ATCB PERSONNELS :
- ✧ MUTATION BRCA1 BRCA2 :

GROSSESSE :

- ✧ DG :
- ✧ PROJET DE GROSSESSE :

DIAGNOSTIC :

- ✧ TERME :
- ✧ EXAMENS PRATIQUÉS :
- ✧ Examen clinique:
- ✧ Echographie :
- ✧ Cytologie :
- ✧ Mammographie :
- ✧ Radiographie pulmonaire:
- ✧ Radiographie abdominale:
- ✧ Scanner thoraco-abdomino-pelvien :
- ✧ Scintigraphie:
- ✧ Echographie cardiaque :
- ✧ IRM mammaire :
- ✧ Bilans sanguins (CA 15.3) :

CARACTÉRISTIQUES TUMORALES :

- ⤴ ACR
- ⤴ TNM
- ⤴ BIOPSIE :
- ⤴ CYTOLOGIE :

Précisions :

TRAITEMENTS :

- ⤴ CHIMIOTHÉRAPIES : Ajuvante / Néoadjuvante

Protocole :

Terme de début :

Nombre de cures :

Terme de fin :

Précisions :

- ⤴ CHIRURGIE : Conservatrice / Mastectomie :

Terme :

Précisions :

- ⤴ RADIOTHÉRAPIE :

Terme :

Précisions :

BILANS DE GROSSESSE

Date					
Terme					
Hb					
Plq					
GR					
GB					
TP					
TCA					
Fibri					

Précisions :

PATHOLOGIES MATERNELLES ASSOCIÉES :

⤴ HTA :

Précisions :

⤴ PE :

Précisions :

⤴ DG :

Précisions :

⤴ CHOLESTASE :

Précisions :

⤴ MAP :

Précisions :

⤴ Autres :

Précisions :

HOSPITALISATIONS :

Terme	Motif	Durée	Examens complémentaires	Traitements	Suivi

PATHOLOGIES FŒTALES S INDUITES :

⤴ ECHOGRAPHIES FŒTALES S :

T1 : BIP :__ LF :__ CN :__ LCC :__

Terme :

Trophoblaste:

MST21 :

T2: BIP :__ PC :__ PA :__ LF :__ EPF : Terme :

placenta __: La :__

DO :__ Morphologie :__

T3: BIP :__ PC :__ PA :__ LF :__ Terme :

DO :__ EPF :

Précisions :

- ⤴ AMNIOCENTESE :
- ⤴ MFIU :
- ⤴ INFECTIONS :
- ⤴ PREMATURITE : Terme :

Précisions :

ACCOUCHEMENT : le __/__/__

- ⤴ TERME :
- ⤴ VOIE D'ACCOUCHEMENT :
- ⤴ DECLENCHEMENT :
- ⤴ SUITES DE COUCHES IMMÉDIATES :

NOUVEAU-NÉ :

- ⤴ APGAR :
- ⤴ PH :
- ⤴ POIDS :
- ⤴ Contexte infection :
- ⤴ REANIMATION :
- ⤴ TRANSFERT EN SERVICE DE NÉONATOLOGIE :
- ⤴ EXAMENS EN SDN/ À J2 : normal / anormal

Précisions :

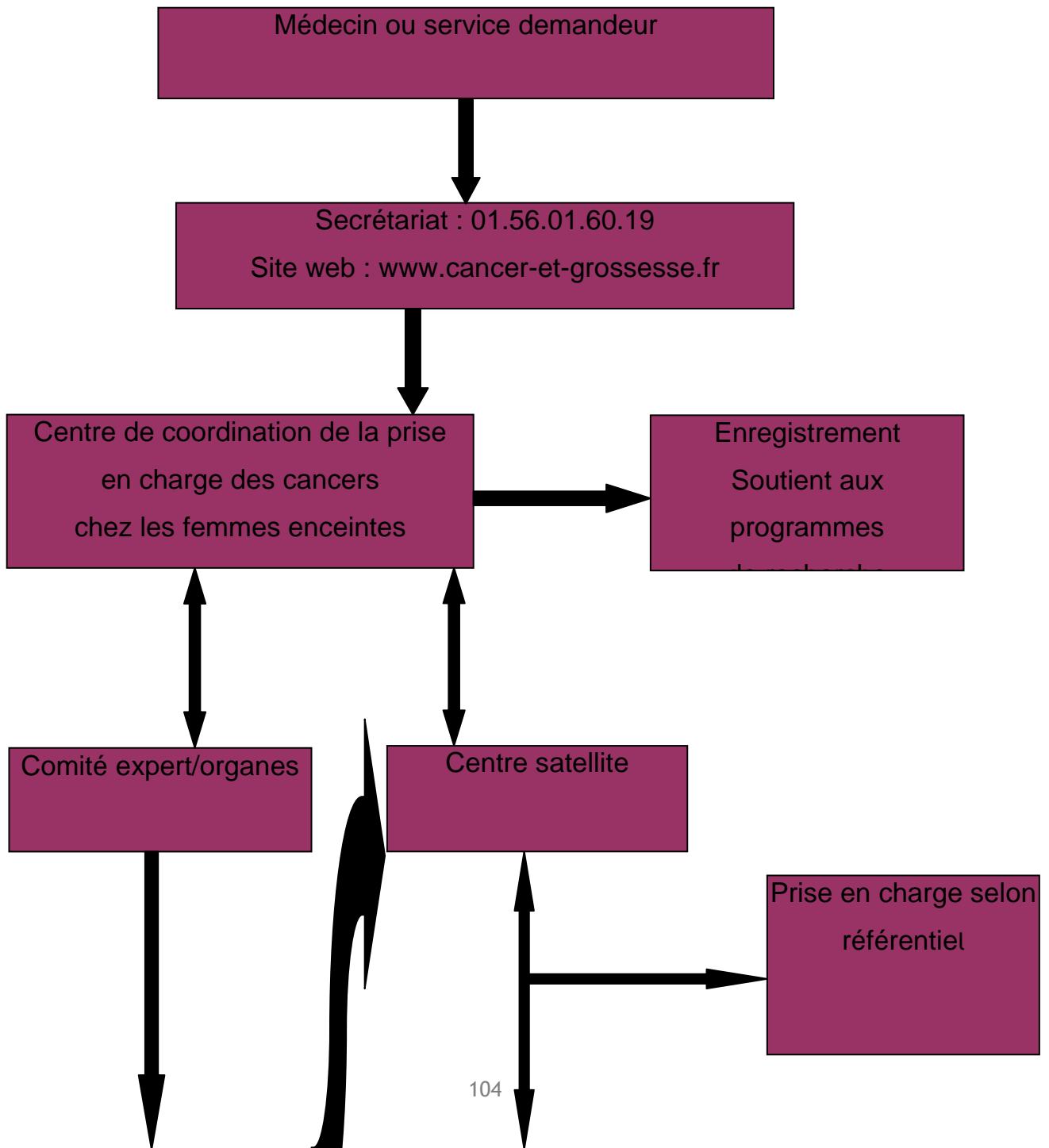
Date			
Hb			
GR			
Plq			
GB			

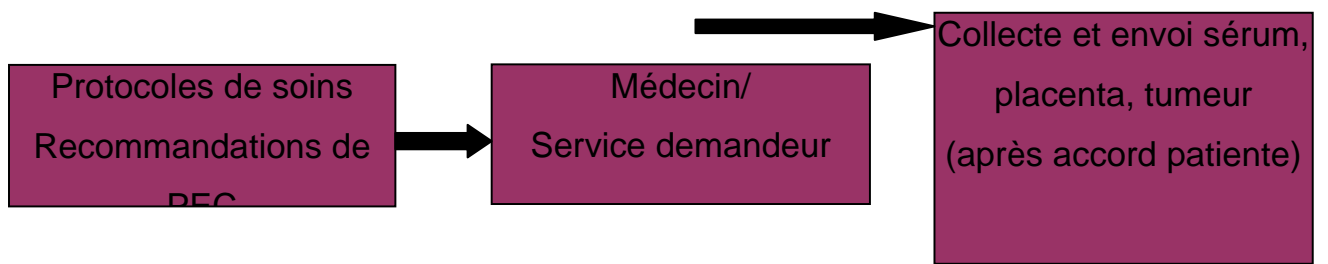
Hte			
réticulocytes			
CRP			

▲ ECHOGRAPHIE CARDIAQUE :

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU PLACENTA :

Annexe XVIII : Fonctionnement du centre [56] [53]





Annexe XIX : Feuille de recueil pour la déclaration d'un cas de cancer du sein découvert en cours de grossesse [45]

FICHE DE RECUEIL/LIAISON CANCER ET GROSSESSE

Transmettre par fax au 0156016062 ou par email: cancer.grossesse@tnn.aphp.fr

NOM : ___

PRENOM : ___

DDN : __ / __ / __

Premières règles :

GESTITE :

PARITE :

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

ANTECEDENTS PERSONNELS :

PATHOLOGIE TUMORALE :

STADE DE LA TUMEUR :

DEBUT DE GROSSESSE :

DATE DE DECOUVERTE DE LA TUMEUR :

DATE D'ENREGISTREMENT :

BILAN D'EXTENSION REALISE :

PRISE EN CHARGE PROPOSEE :

AVIS RCP CANCER-ET-GROSSESSE :

Annexe XX : Proposition d'un protocole de prise en charge et feuille de relais patiente

Au diagnostic:

- ✦ Confirmer par échographie une grossesse intra-utérine évolutive
- ✦ Dater la grossesse
- ✦ Exclure la présence de malformations fœtales s avant de poursuivre les investigations ou de débiter la prise en charge
- ✦ Consultation au DAN + Consultation avec un pédiatre
- ✦ Proposer une prise en charge avec un psychologue, des assistantes sociales

Suivi de grossesse (TOUJOURS obtenir les CR du suivi oncologique)

Chirurgie (possible à tous les trimestres) :

- ✦ surveillance externe du rythme cardiaque foetal durant l'intervention (dès 24-26 SA selon le protocole du service)
- ✦ surveillance par tocométrie externe de la survenue de contraction en période post-opératoire

Chimiothérapie (possible au deuxième et au troisième trimestres):

- ✦ Récupérer les bilans sanguins maternels avant chaque cycle
- ✦ Surveillance mensuelle: échographie obstétricale, dopplers
- ✦ échocardiographie par un référent
- ✦ Risques principaux: MAP, RCIU
- ✦ Pas de chimiothérapie après 35 SA

Radiothérapie (possible au premier et au deuxième trimestre):

- ✦ Surveillance mensuelle : échographie obstétricale, dopplers
- ✦ Risques : MAP, RCIU

Accouchement :

Voie d'accouchement selon des indications exclusivement obstétricales

Terme d'accouchement :

- ✦ A terme si possible
- ✦ 3 semaines après la fin du dernier cycle de chimiothérapie
- ✦ Penser à la maturation pulmonaire (CELESTENE chronodose 12mg IM*2/48h) en cas d'accouchement prématuré (<34 SA)

Post-partum

- ✦ Pédiatre sur place

- ✦ Examen anatomopathologique du placenta
- ✦ Si accouchement <3 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie
- NFS du nouveau-né en SDN
- ✦ Allaitement maternel à voir avec le pédiatre
- ✦ Prévoir échographie cardiaque dans le mois qui suit l'accouchement

Adresses utiles

www.cancer-et-grossesse.fr

www.ligue-cancer.net

Institut Curie : 26, rue d'Ulm 75005 Paris

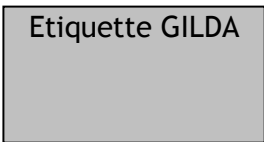
01.56.24.55.00

Institut Gustave Roussy : 114 Rue Édouard Vaillant Villejuif

01.42.11.42.11

Nom : _____

Prénom : _____



DDN: __/__/__ Age :

Gestité : Parité :

DDG : __/__/__

AP : __/__/__

Coordonnées du médecin-relais à contacter :

adresse mail : _____

téléphone du service : _____

Age gestationnel au diagnostic : __ SA

Intitulé de la lésion : _____

Protocole de chimiothérapie envisagé : _____

Dates des cycles/Contrôles échographiques:

^ _____ AG : __ → _____

Échocardiographie fœtales : __ SA

^ _____ AG : __ → _____

^ _____ AG : __ → _____

AG à la première cure : ____ SA

^ _____ AG : __ → _____

AG à la dernière cure : ____ SA

^ _____ AG : __ → _____

^ _____ AG : __ → _____

Chirurgie mammaire :

Date de l'intervention : __/__/__

RDV surveillance : _____

Bilan d'anesthésie :

AG	Hb	Hématocrite	Plaquettes	GB	TP	TCA	Fibrinogène

Accouchement le : __/__/__ **au terme de** __ SA

NFS du nouveau-né :

	HB	Hématocrite	Plaquettes	GB
--	----	-------------	------------	----

SND				
SDC				

Examen anatomopathologique du placenta : _____

Echographie cardiaque, le : __/__/__ à _____

Le cancer du sein pendant la grossesse : conséquences maternelles, obstétricales, fœtales et néonatales de la prise en charge.

CONTEXTE : Le cancer du sein est le plus fréquemment retrouvé en cours de grossesse avec environ 1 cas pour 3000 grossesses. L'incidence du cancer du sein pendant la grossesse est amenée à augmenter du fait de l'augmentation de l'âge à la première grossesse.

METHODE : Nous avons mené une étude rétrospective auprès de 12 femmes atteintes d'un cancer du sein pendant leur grossesse, suivies à la maternité de Port-Royal.

RESULTATS : Bien que nous n'ayons pas de résultats significatifs, il semblerait que : les tumeurs soient plus agressives, que les femmes soient plus anémiées et qu'il y ait plus d'hypotrophie à la naissance.

CONCLUSION : Le traitement du cancer du sein chez les femmes enceintes devrait se rapprocher tant que possible des nouveaux traitements proposés aux femmes non enceintes et les décisions devraient être prises suite à une réunion pluridisciplinaire. Les essais randomisés étant impossibles, il est nécessaire de suivre sur le long terme ces femmes afin de répondre à certaines incertitudes.

Mots-clés : grossesse, tumeurs du sein, pronostic de la grossesse, développement foetal

Breast cancer during pregnancy: maternal, obstetrical, fetal and neonatal outcomes

CONTEXT: Breast cancer is the most common malignancy occurring during pregnancy with approximately 1 in 3000 pregnancies associated with breast cancer. The diagnosis of breast cancer in pregnancy is expected to become more frequent since there is an increasing trend for women to delay childbearing.

METHODS: We led a retrospective study, on 12 women with breast cancer diagnosed during pregnancy followed in the maternity hospital Port-Royal.

RESULTS: Even if we didn't find significative results, it seems that: tumors are more aggressive, women have more anemia and newborns have lower birth weighth.

CONCLUSION: Cancer treatment should adhere as much as possible to the newest treatment for breast cancer in non-pregnant women and should also be discussed in a multidisciplinary setting. Since randomised trials are almost impossible, only long-term follow-up registry studies can elucidate important uncertainties

Keywords: pregnancy, breast neoplasms, pregnancy outcome, fetal development