

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2016

N° DE THÈSE : 2016/TOU3/2016

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Anne-Sophie PERRIER

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN PENDANT LA GROSSESSE

Date de soutenance
Le 25 mars 2016

Directeur de thèse : Docteur Fabienne THOMAS

JURY

Président : Professeur Bettina COUDERC

1^{er} assesseur : Docteur Fabienne THOMAS

2^{ème} assesseur : Docteur Florence DALENC

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAEEVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

Remerciements

Au Professeur Bettina COUDERC,

Vous me faites l'honneur d'accepter avec gentillesse la présidence du Jury de cette Thèse, je vous en remercie très sincèrement.

Au Docteur Fabienne THOMAS,

Vous avez accepté de m'accompagner dans ce travail et vous me faites l'honneur de le juger. Pour vos précieux conseils, vos encouragements et votre disponibilité, pour votre enseignement et votre gentillesse, je tiens à vous remercier sincèrement. Trouvez ici l'expression de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Florence DALENC

Vous m'avez fait l'immense honneur d'accepter de participer à ce Jury de Thèse. Je vous remercie pour vos conseils et votre disponibilité durant la préparation de ce travail. Puissiez-vous trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements les plus respectueux.

A mes parents,

Je vous dédie ce travail, vous avez toujours été à mes côtés à chaque étape importante de ma vie. Je vous remercie de m'avoir donné le goût du travail et l'envie de toujours mieux faire, d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue pendant ces nombreuses années d'études. Sans vous et votre affection, je n'en serai pas là aujourd'hui.

A ma petite sœur,

Je suis fière d'avoir une petite sœur comme toi, tu as toujours été présente et eu confiance en moi. Je te remercie de m'avoir accompagnée (et supportée) durant ces nombreuses années.

A toute ma famille,

A tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir. Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements sans faille tout au long de ces années.

A ma belle-famille,

Je vous remercie pour l'accueil que vous me faites depuis le premier jour au sein de votre famille et pour votre soutien.

A tous mes amis et notamment,

- Aux filles pharma : Vanessa, Caroline, Lucie, Fanny et Camille

Je vous remercie pour les excellents moments que nous avons partagés durant ces années d'études, j'en garderai à jamais le souvenir, Et pour votre soutien et vos encouragements durant la préparation de cette thèse. A notre amitié qui j'espère sera longue.

- A Marie-Charlotte, Agathe et Elsa

Je vous remercie pour votre présence, vos encouragements, vos conseils et votre écoute durant la préparation de cette thèse. Et pour tous les bons moments que nous avons passés et que nous passerons.

Et enfin un grand merci à Benjamin,

Pour ton amour, ta gentillesse, ta patience, ton soutien, ta confiance en moi durant ces six dernières années. Je te remercie de ta précieuse aide et de surtout tes encouragements pour la réalisation de ce travail. Sans toi, je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES TABLEAUX	5
TABLE DES FIGURES.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
 INTRODUCTION.....	 8
 PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LA GROSSESSE	
I.1. LE DIAGNOSTIC	10
I.2. LA DUREE DE LA GROSSESSE	11
I.3. LE COMPLEXE FCETOMATERNEL.....	13
I.4. LES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES.....	13
I.5. LE SUIVI DE LA GROSSESSE.....	14
I.6. LES MEDICAMENTS ET LA GROSSESSE.....	15
 DEUXIEME PARTIE : LE CANCER DU SEIN	
II.1. LE SEIN : DESCRIPTION	20
II.2. EPIDEMIOLOGIE.....	22
II.3. LES FACTEURS DE RISQUE.....	23
II.4. LA PHYSIOPATHOLOGIE	26
II.5. LE DIAGNOSTIC	27
II.5.1. La clinique.....	27
II.5.2. Les examens d'imagerie	29
II.5.3. L'histologie.....	29
II.5.4. La biologie	29
II.5.5. Les différents stades du cancer du sein.....	30
II.5.6. Les différents grades du cancer du sein	34
II.6. LES TRAITEMENTS.....	35
II.6.1. La chirurgie.....	35
II.6.2. La radiothérapie	37
II.6.3. La chimiothérapie	38
 TROISIEME PARTIE : LE CANCER DU SEIN PENDANT LA GROSSESSE	
III.1. EPIDEMIOLOGIE.....	45
III.2. LA PHYSIOPATHOLOGIE	46
III.3. LE DIAGNOSTIC.....	48
III.3.1. La clinique.....	49
III.3.2. La radiologie.....	49
III.3.3. L'histologie.....	52
III.3.4. Le bilan d'extension	53
III.3.5. La génétique.....	53
III.3.6. La biologie.....	54
III.4. LA PRISE EN CHARGE	54
III.5. LES TRAITEMENTS.....	55

III.5.1. La chirurgie	56
III.5.2. La radiothérapie.....	57
III.5.3. La chimiothérapie.....	58
III.6. ASPECTS OBSTETRICAUX	66
III.7. LE PRONOSTIC	68
III.8. L'ALLAITEMENT	70
III.9. SERIES DE CAS DANS LA LITTERATURE.....	70
III.9.1. Etude Cardonick et al. (2010)	72
III.9.2. Etude Hahn et al. (2006)	75
III.9.3. Etude Peccatori et al. (2009).....	78
III.9.4. Etude Ring et al. (2005)	79
III.9.5. Etude Azim et al. (2008)	81
III.9.6. Etude Gentilini et al. (2004)	82
III.10. CAS CLINIQUE	87
III.10.1. 1 ^{er} cas clinique.....	87
III.10.2. 2 ^{ème} cas clinique.....	92
 CONCLUSION.....	 97
 REFERENCES.....	 98
 ANNEXE 1 : CONTENU DES VISITES DE SUIVI AU COURS DE LA GROSSESSE (13).....	 105
ANNEXE 2 : RESUME DES RECOMMANDATIONS DE L'ESMO POUR LA PRISE EN CHARGE D'UN CANCER PENDANT LA GROSSESSE (15)	108
ANNEXE 3 : LISTE DES POINTS A VERIFIER POUR PRENDRE EN CHARGE UNE FEMME ENCEINTE AYANT UN CANCER DU SEIN (106)	111
ANNEXE 4 : TYPE DE CANCER DU SEIN, TAILLE MOYENNE DE LA TUMEUR, RECEPTEURS ET STADES DANS L'ETUDE DE CARDONICK 2010 (16).....	112

Table des tableaux

Tableau 1 : Niveau de conduite à tenir au cours de la grossesse en fonction des données disponibles (62)	16
Tableau 2 : Classification de la FDA des risques de tératogénicité pour le fœtus (3)	17
Tableau 3: Les risques du cancer du sein en fonction de l'âge et des altérations génétiques (5)	26
Tableau 4 : Classification TNM du cancer du sein, 6ème édition, 2002 (63)	31
Tableau 5 : Classification TNM du cancer du sein, 6ème édition, 2002 (63)	32
Tableau 6 : Classification TNM du cancer du sein, 6ème édition, 2002 (63)	33
Tableau 7 : Les différents stades du cancer du sein (28)	33
Tableau 8 : Grades histopronostiques d'Elston et Ellis (28)	34
Tableau 9 : Incidence des cancers pendant la grossesse (27)	45
Tableau 10 : Effets et risques après une exposition aux radiations ionisantes <i>in utero</i> et la fréquence spontanée sans exposition (32)	58
Tableau 11 : Recommandations « ESMO clinical practice guidelines » sur l'utilisation de chimiothérapie systémique chez des femmes enceintes ayant un cancer du sein en fonction de l'âge gestationnel et du type de cancer du sein (15)	59
Tableau 12 : Taux de survie à 5 et 10 ans chez les femmes ayant eu un cancer du sein pendant la grossesse et les autres femmes ayant eu un cancer du sein (16, 22, 33, 42-55)	69
Tableau 13 : Résumé des conclusions et classification des preuves significatives (104)	71
Tableau 14 : Complications néonatales dans l'étude de Cardonick 2010 (16)	74
Tableau 15 : Suivi néonatal chez les enfants exposés à la chimiothérapie <i>in utero</i> vs la population générale, étude de Hahn 2006 (23)	77
Tableau 16 : Suivi postnatal chez les enfants exposés à la chimiothérapie <i>in utero</i> , étude de Hahn 2006 (23)	77
Tableau 17 : Chimiothérapie reçue dans l'étude de Ring 2005 (24)	80
Tableau 18 : Tableau résumant les résultats de plusieurs études de cas (16, 23-26, 103)	86

Table des figures

Figure 1 : Phases sensibles du développement de l'embryon et du fœtus (65)	12
Figure 2 : Schéma du terme d'une grossesse (9)	12
Figure 3 : Structure du sein (5)	21
Figure 4 : Les ganglions lymphatiques (5)	22
Figure 5 : Description du cancer canalaire <i>in situ</i> et infiltrant (5)	26
Figure 6 : Doses de radiation fœtales absorbées (en mGy) en fonction des tests diagnostiques, de l'exposition aux radiations annuelles environnementales et du seuil pour les effets indésirables fœtales (73)	50
Figure 7 : Doses d'irradiation et techniques d'imagerie autorisées et interdites pendant la grossesse (104)	52
Figure 8 : Différentes méthodes de prise en charge d'un cancer du sein au cours de la grossesse en fonction de l'âge gestationnel au moment du diagnostic (104)	66

Liste des abréviations

- ADN : Acide DésoxyRibonucléique
- AJCC : American Joint Committee
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé
- BRCA1 et BRCA2 : BReast CANcer 1 et BReast Cancer 2
- CA 15-3 : Carbohydrate Antigen 15-3
- CCIS : carcinome canalaire *in situ*
- CLIS : carcinome lobulaire *in situ*
- CT : computed tomography
- EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
- ESMO : European Society for Medical Oncology
- FDA : US Food and Drug Administration
- Gy : Gray
- hCG : hormone gonadotrophine chorionique
- HER2 : human epidermal growth factor receptor 2
- INVS : Institut National de Veille Sanitaire
- IRM : Imagerie de Résonnance Magnétique
- MIRD : Medical internal radiation Dose Committee
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PABC : pregnancy a breast cancer
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RH : Récepteurs Hormonaux
- RTK : Récepteurs tyrosine Kinase
- SA : semaine d'aménorrhée
- TNM : tumor, nodes, metastasis
- UICC : Union internationale contre le cancer

Introduction

L'association entre le cancer du sein et la grossesse est définie comme tel : diagnostic d'un cancer du sein pendant la grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement. Le cancer est la 2ème cause de mortalité chez les femmes âgées de 25 à 44 ans, ce qui rend l'association du cancer et de la grossesse, bien que rare, possible du fait du hasard. C'est une situation de plus en plus courante car les grossesses après 30 ans sont de plus fréquentes.

Les cancers du sein représentent les cancers les plus fréquemment diagnostiqués lors de la grossesse. En effet, ils ont une incidence de 1 pour 3000 à 10000 grossesses. Un cancer du sein, diagnostiqué durant la grossesse, est un événement qui génère un stress considérable pour la patiente, sa famille et l'équipe médicale. Une prise en charge multidisciplinaire dans un centre d'expertise est indispensable du fait de la complexité de la situation et doit impliquer le couple.

Depuis les événements dramatiques liés au thalidomide dans les années 60, l'exposition d'un agent exogène lors d'une grossesse suscite de vives inquiétudes partagées par le grand public et le corps médical. De plus, peu de données sont disponibles concernant les traitements utilisés pendant la grossesse, et celles qui le sont résultent de reports de cas ou de registres rétrospectifs.

La prise en charge d'un cancer du sein pendant la grossesse est donc un challenge considérable et doit être optimale pour la future maman tout en minimisant les risques pour le fœtus (ou l'embryon).

Première partie :

Généralités sur la grossesse

La grossesse, ou gestation, est l'état d'une femme enceinte : c'est un événement naturel. En effet elle résulte de la fusion, appelée fécondation, entre un ovule et un spermatozoïde. Elle dure en moyenne neuf mois. Seuls 2 spécialistes sont à même de suivre une femme enceinte jusqu'à l'accouchement : la sage-femme et le gynécologue-obstétricien. Ce suivi, tout au long de la grossesse, est nécessaire afin d'éviter d'éventuelles complications et d'améliorer le confort des futures mères.

I.1. Le diagnostic

Le diagnostic de grossesse est tout d'abord posé cliniquement puis confirmé biologiquement. Lorsque la grossesse est très récente ou que la symptomatologie est atypique, il est nécessaire, pour affirmer le diagnostic de grossesse, d'utiliser les tests de grossesse et /ou l'échographie.

➤ La clinique

Dans la majorité des cas, le diagnostic de grossesse est positif devant (10) :

- un retard de règles : aménorrhée secondaire de 6 à 10 semaines. Cependant il n'est pas facile à mettre en évidence lorsque les cycles sont longs ou irréguliers ou si la patiente vient d'interrompre une contraception orale ou un allaitement ;
- une augmentation de la taille de l'utérus ;
- l'existence de signes sympathiques de grossesse : état nauséux, somnolence, envies fréquentes d'uriner (néanmoins ces signes sont inconstants et peu spécifiques) ;
- des seins tendus, sensibles, augmentés de volume avec bombement de l'aréole et saillie des glandes sébacées ;
- la consistance légèrement ramollie du fond de l'utérus à la palpation.

➤ Les tests de grossesse

Il existe deux sortes de test :

- le test urinaire de grossesse : il est basé sur la détection colorimétrique de l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) dans les premières urines du matin. Ce test est fiable s'il est bien utilisé ;
- le dosage plasmatique de bêta-hCG.

➤ L'échographie pelvienne

Le sac ovulaire est visible dès la 5^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) sous la forme d'une image liquidienne intra-utérine, entourée d'une couronne échogène (le trophoblaste). L'embryon et son activité cardiaque sont visibles à partir de la 6^{ème} SA. Cet examen étant couteux, la 1^{ère} échographie doit être réalisée entre la 11^{ème} et la 13^{ème} SA (6). En cas de doute sur la localisation, la vitalité ou la datation de la grossesse (facteurs de risque de grossesse extra-utérine, métrorragies, cycles irréguliers), cet examen peut être fait plus précocement.

I.2. La durée de la grossesse

Une grossesse est divisée en deux grandes périodes :

- la période embryonnaire : elle s'étend jusqu'à dix semaines après la fécondation (ou douze semaine après les dernières règles = 12 SA). Durant cette phase, les différents organes se mettent en place : c'est l'organogenèse (9). Une agression de l'embryon à cette période peut entraîner la mort embryonnaire ou une malformation congénitale qui sera fonction de la nature mais surtout de la date de l'agression (voir figure 1) ;
- la période fœtale : elle débute à partir du 3^{ème} mois de grossesse (10), l'embryon devient un fœtus. Durant cette période, il ne va se dérouler que des phénomènes de croissance et de maturation (voir figure 1).

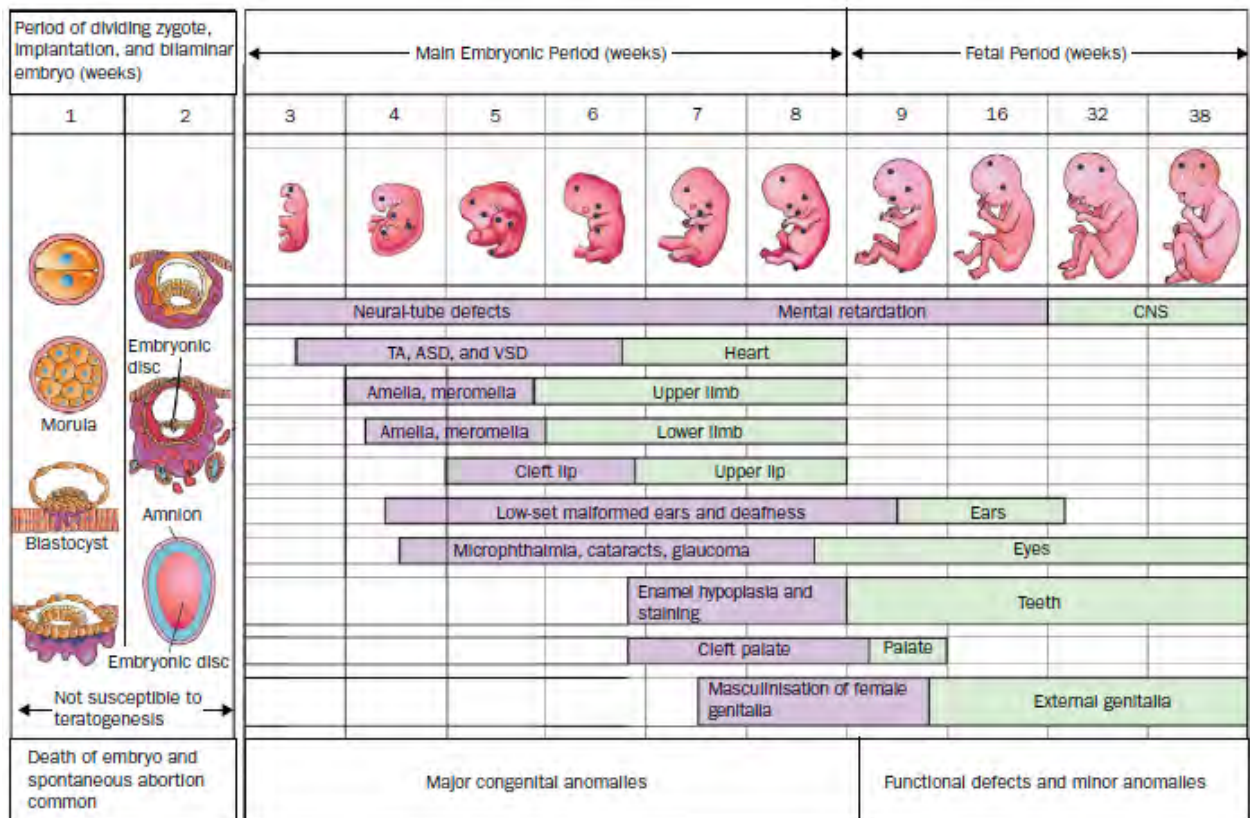


Figure 1 : Phases sensibles du développement de l'embryon et du fœtus (65)

➤ Calcul du terme de la grossesse

C'est au commencement de la grossesse qu'il faut fixer de façon précise la date de son début et de sa fin. La durée de la grossesse est de 285 jours +/- 10 jours. Chez la femme, dont le cycle est de 28 jours, le terme sera donc fixé 39 semaines après l'ovulation soit 41 SA. L'accouchement se fait à terme s'il a lieu entre 37 SA (259 jours) et 41 SA. On considère que le terme est dépassé au-delà de 42 SA soit 295 jours (voir figure 2).

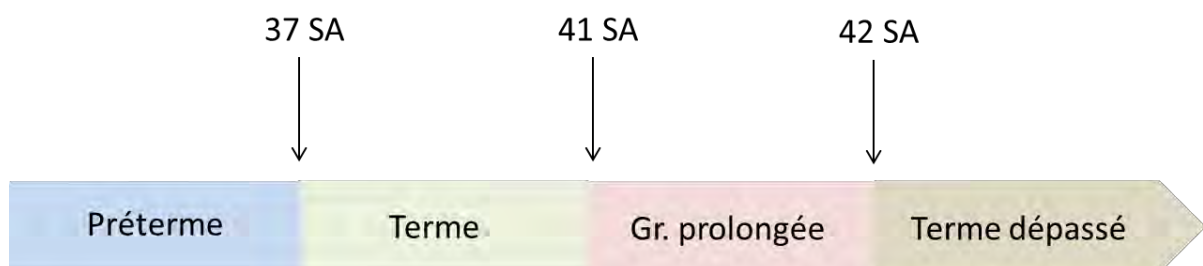


Figure 2 : Schéma du terme d'une grossesse (9)

I.3. Le complexe fœtomaternel

Le fœtus *in utero* vit dans des conditions privilégiées. Certains organes sont au repos comme le poumon ou en semi-repos comme l'appareil digestif et le rein. Le circuit cardiovasculaire fonctionne de façon particulière et le maintien de la température est assuré par le liquide amniotique. C'est le placenta qui permet les échanges métaboliques entre la mère et le fœtus (10).

Le placenta possède sa structure définitive à partir de la fin du 4^{ème} mois. Inséré au fond de l'utérus, ses bords se continuent par des membranes et la face maternelle est formée par les cotylédons (10).

Les échanges entre les circulations fœtale et maternelle se font à travers la membrane placentaire, il n'y a jamais de communication directe entre les deux systèmes vasculaires. Ces échanges se font soit par diffusion simple (gaz électrolyte, eau), soit par diffusion facilitée (glucides), soit par transfert actif. Ainsi certaines molécules ne peuvent pas traverser la barrière placentaire car elles sont trop grosses (héparine, insuline, vitamines...), d'autres plus petites pourront passer aisément cette barrière (alcool, certains médicaments) (10).

I.4. Les modifications physiologiques

Les modifications physiologiques observées chez la femme enceinte sont en rapport avec les variations hormonales et la croissance fœtale :

- augmentation du poids maternel : elle est de 12 kg environ et est liée au poids du fœtus, du placenta, du liquide amniotique, de l'eau extracellulaire (œdème) et de l'accumulation de graisses (10) ;
- modifications hématologiques maternelles : elles sont très importantes (10), on observe une augmentation du volume circulant avec une hémodilution relative :
 - augmentation du volume plasmatique de 2600 à 4000 mL,
 - augmentation de la masse des hématies de 1400 à 1600 mL,
 - baisse de la numération des hématies de 4,5 à 3,7 millions/mm³ et de l'hématocrite de 40 à 34%,
 - augmentation des globules blancs et de la vitesse de sédimentation,

- modifications métaboliques maternelles : on observe une élévation du métabolisme de base, du rythme cardiaque et du volume respiratoire pour s'adapter aux besoins du fœtus. Les besoins énergétiques sont estimés à 2500 Kcal/j,
- modifications gastro-intestinales maternelles : des nausées et des vomissements peuvent être observés au cours du 1^{er} trimestre quand le taux d'hCG est élevé. La constipation est fréquente et liée à l'effet relaxant de la progestérone sur les muscles lisses (la mobilité du tractus intestinal et la vitesse du transit sont réduites favorisant l'absorption intestinale) (10),
- modifications cardiovasculaires maternelles : le débit cardiaque augmente de 40% par accroissement du volume d'éjection ventriculaire de 70 à 90 ml. La tension artérielle est un peu affectée et diminue légèrement au 2^{ème} trimestre de 15 à 20 mmHg. La pression sanguine n'augmente qu'au niveau des membres inférieurs en raison de la compression de la veine cave inférieure ce qui entraîne fréquemment le développement d'œdèmes des membres inférieurs et des varices ; et augmente le risque de thrombose veineuse (10),
- appareil respiratoire maternel : la femme enceinte hyper-ventile (augmentation de 50 à 60%) d'où une hypocapnie physiologique. Elle est liée à la progestérone qui diminue la sensibilité des centres respiratoires,
- appareil urinaire maternel : le débit sanguin rénal augmente pendant la grossesse de 25 à 30% ainsi que la filtration glomérulaire mais malgré cela le débit urinaire est inchangé,
- modifications mammaires : les seins se développent, deviennent tendus et augmentent de volume. Le réseau veineux superficiel augmente : les aréoles deviennent plus foncées et les glandes sébacées péri-aréolaires augmentent formant les tubercules de Montgomery (10).

I.5. Le suivi de la grossesse

Au cours de la grossesse, en France, 7 consultations sont obligatoires avec le gynécologue obstétricien (6) :

- La 1^{ère} consultation doit être effectuée au plus tard à la 16^{ème} SA pour confirmer la grossesse, dater son début et le terme théorique, évaluer les facteurs de risque, prescrire les examens complémentaires obligatoires ou recommandés;
- Ensuite la réglementation prévoit une consultation prénatale chaque mois du 4^{ème} au 9^{ème} mois, ainsi qu'une consultation d'anesthésie au 3^{ème} trimestre.

A chaque consultation un examen des seins doit être fait avec une inspection et une palpation quadrant par quadrant.

Au cours de la grossesse, trois échographies sont réalisées : une à la 12^{ème} SA, une à la 22^{ème} SA et une dernière à la 32^{ème} SA (voir annexe 1 : contenu des visites de suivi au cours de la grossesse).

I.6. Les médicaments et la grossesse

Tout médicament doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avant sa commercialisation en France. Elle est délivrée par l'Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé (ANSM). Une évaluation spécifique du risque au cours de la grossesse est conduite dans le cadre de l'AMM. L'information de la rubrique 4.6 « grossesse et allaitement » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) rapporte (62) :

- Les données de sécurité disponibles,
- La conduite à tenir au cours de la grossesse. Ces conseils de conduite sont repris également dans la notice du médicament destinée au patient.

L'ANSM a mis en place un groupe de travail pour évaluer les effets des médicaments sur la reproduction et définir un niveau de conduite à tenir pour l'usage du médicament pendant la grossesse (voir tableau 1).

L'évaluation du risque du médicament lié à sa prise au cours de la grossesse repose sur l'intégration de deux types de données :

- Les données observées dans le cadre des études menées chez l'animal en toxicité de la reproduction avec la substance active (62),
- les données cliniques d'observation relatives à des femmes exposées au produit au cours de leur grossesse (62).

Cinq niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse (62), du plus restrictif au plus ouvert, sont proposés par l'ANSM. Ils résultent de l'appréciation des effets observés chez l'animal et du nombre de grossesses exposées au cours du 1er trimestre sans augmentation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale :

- la contre-indication,
- l'utilisation déconseillée,
- à éviter par prudence,
- l'utilisation envisageable,
- l'utilisation possible.

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	<i>Absence d'effet malformatif</i>	<i>Données non concluantes ou effet tératogène</i>
Effet tératogène ou foeto-toxique démontré	Contre indiqué	Contre-indiqué
Effet tératogène ou foeto-toxique supposé ou suspecté	Déconseillé	Déconseillé
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillé
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Tableau 1 : Niveau de conduite à tenir au cours de la grossesse en fonction des données disponibles (62)

L'agence américaine, la FDA (US Food and Drug Administration), quant à elle propose la classification suivante sur les risques de tératogénicité pour le fœtus :

FDA Classe A : sécuritaire
- Etudes contrôlées humaines ne démontrant aucun risque
FDA Classe B : pas d'évidence de risque chez l'humain
- Etudes animales négatives et pas d'études contrôlées humaines ou ;
- Etudes animales avec tératogénicité, mais non confirmée dans des études contrôlées humaines
FDA Classe C : le risque ne peut pas être exclu
- Pas de données chez l'humain et effet délétère dans des études animales ou ;
- Pas de données animales
FDA Classe D : évidence claire d'un risque
- Evidance claire d'un risque chez l'humain, mais peut être utilisé si la santé ou la vie de la mère en dépend
FDA Classe X : contre indiqué en grossesse

Tableau 2 : Classification de la FDA des risques de tératogénicité pour le fœtus (3)

Depuis le drame lié au thalidomide dans les années 60, l'exposition d'un agent exogène lors d'une grossesse suscite de vives inquiétudes partagées par le grand public et le corps médical. D'une manière générale, l'utilisation des médicaments doit être limitée au cours de la grossesse. Cependant des thérapies peuvent être nécessaires, voire indispensables au bon équilibre de la mère. Dans ce cas c'est le prescripteur qui devra donc évaluer correctement le bénéfice attendu d'une thérapeutique, au regard des risques connus ou potentiels pour le futur enfant, en fonction de l'âge gestationnel au moment du traitement.

Comme vu précédemment, la femme enceinte et le futur nouveau-né sont solidaires sur les plans physiologique et métabolique. A l'exception de grosses molécules (comme l'héparine et l'insuline), tout médicament administré à la mère traverse le placenta (dans des proportions variables). En effet, la plupart des médicaments ont un poids moléculaire entre 200 et 600 kDa, et peuvent avoir des répercussions immédiates ou retardées sur l'embryon, le fœtus et le nouveau-né. Le placenta est aussi une voie d'élimination des traitements pour le fœtus (84). Le placenta lui-même possède de nombreuses variétés d'enzymes et notamment le cytochrome P450 qui contribue au métabolisme de certaines molécules qui le traversent (84). Ainsi l'analyse du risque médicamenteux nécessite la bonne connaissance du calendrier de développement de l'embryon, des paramètres pharmacologiques de chaque

produit et la prise en compte des modifications physiologiques consécutives à l'état de grossesse.

Les expositions intra-utérines à différents médicaments peuvent entraîner quatre types de risques (12) :

- Le risque malformatif appelé aussi tératogène : si l'exposition se produit pendant la période embryonnaire (ou d'organogenèse), c'est-à-dire pendant les deux premiers mois,
- Le risque fœtal : si l'exposition a lieu au cours des sept derniers mois de grossesse. La morphogenèse est pratiquement achevée et l'on assiste au cours de cette longue phase à des phénomènes de croissance, de maturation histologique et enzymatique des organes en place. La conséquence d'une exposition à ce stade du développement intra-utérin sera plus d'ordre fonctionnel que morphologique,
- Le risque néonatal : il s'agit d'un effet pharmacologique direct chez le nouveau-né dû au traitement pris par la mère en fin de grossesse. En effet, à la naissance le bébé doit s'adapter à la vie extra-utérine et éliminer lui-même les médicaments reçus de la mère contrairement à avant la naissance où c'est la mère qui élimine les médicaments via le placenta. Cependant, à la naissance, les fonctions d'élimination du bébé (hépatiques et rénales) sont immatures, par conséquent il peut, dans certains cas, être imprégné par le médicament pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines,
- Le risque retardé : il correspond à l'éventuelle survenue d'une pathologie à distance de la naissance. Il peut correspondre à une exposition quel que soit le terme de la grossesse. Il peut s'agir d'effets fonctionnels (sur les fonctions cognitives et psychomotrices...) ou d'effets mutagènes ou cancérigènes.

Pour une évaluation satisfaisante de ces risques, les études épidémiologiques de méthodologie adaptée au risque recherché constituent la meilleure source de données. Cependant pour de nombreux médicaments, on ne dispose que de séries de patientes, voire de cas isolés (12).

Deuxième partie :

Le cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie qui se développe à partir des cellules qui constituent la glande mammaire. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique pour former une masse, appelée tumeur maligne (30). Avec le temps et en l'absence de traitement, la tumeur se développe, des cellules cancéreuses peuvent s'en détacher et migrer vers d'autres tissus ou organes où elles forment de nouvelles tumeurs appelées métastases.

II.1. Le sein : description

La fonction biologique du sein est de produire du lait afin de nourrir le nouveau-né.

Le sein est constitué (voir figure 3) (5):

- D'une glande mammaire : elle est composée de quinze à vingt compartiments qui sont eux même constitués de lobules et de canaux. Les lobules vont permettre de produire le lait pendant la période d'allaitement et les canaux vont transporter ce lait jusqu'aux mamelons. Cette glande se développe et fonctionne sous l'influence de deux hormones sexuelles fabriquées par les ovaires : les œstrogènes et la progestérone.
- Du tissu de soutien : il contient des vaisseaux,
- Des fibres,
- De la graisse.

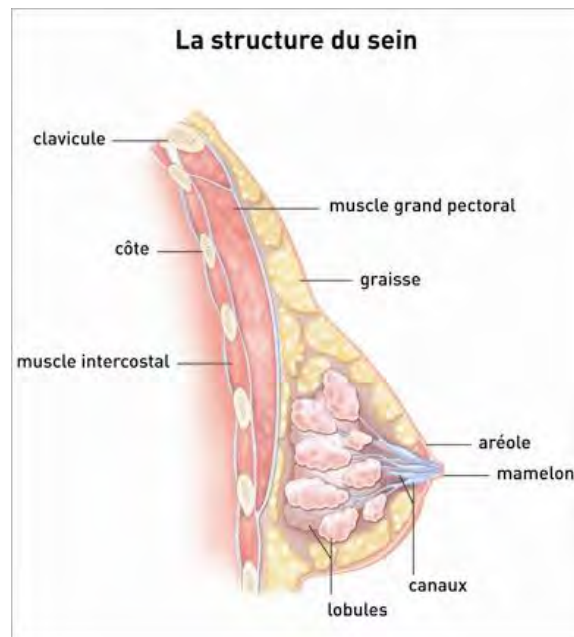


Figure 3 : Structure du sein (5)

Deux types d'hormones sont importants et indispensables pour le développement et le bon fonctionnement des seins (5):

- Les œstrogènes : ils vont permettre le développement des seins au cours de la puberté. Ils vont également jouer un rôle important pendant la grossesse notamment en assouplissant les tissus et en augmentant le volume sanguin nécessaire à l'alimentation du bébé,
- La progestérone : elle joue un rôle important dans la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel notamment en préparant l'utérus à une éventuelle grossesse (densification et développement de la vascularisation de la muqueuse de l'utérus).

Le sein est parcouru de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques constituent le système lymphatique et vont permettre de lutter contre les infections.

Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés (voir figure 4) :

- Au niveau des aisselles : ganglions axillaires,
- Au-dessus de la clavicule : ganglions sus-claviculaires,
- Sous la clavicule : ganglions sous-claviculaires ou infra-claviculaires,
- A l'intérieur du thorax, autour du sternum : ganglions mammaires internes.

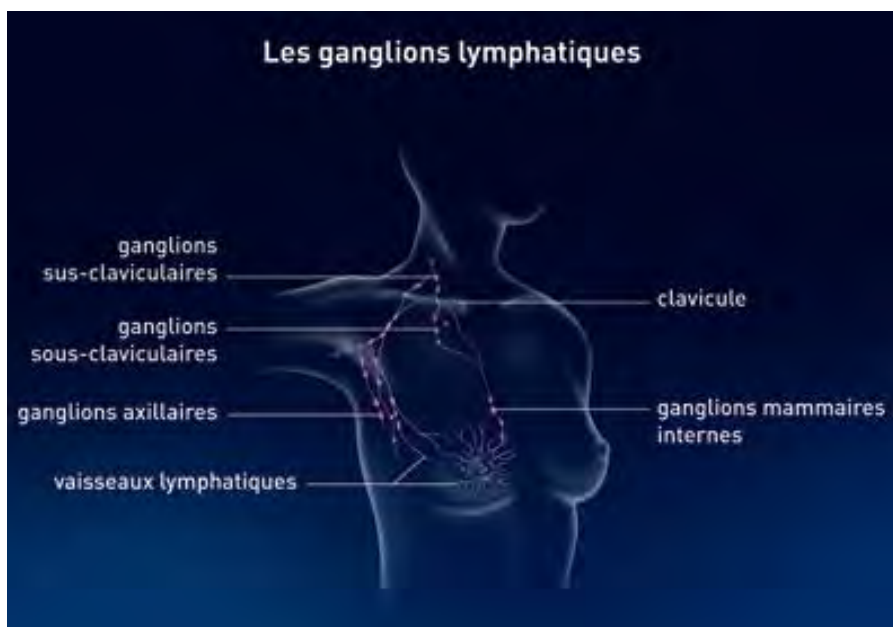


Figure 4 : Les ganglions lymphatiques (5)

II.2. Epidémiologie

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent, il concerne 1/3 des nouveaux cas de cancers chez la femme (28), 48 000 nouveaux cas estimés en 2012 (5). C'est également la 1^{ère} cause de décès chez la femme en France, avec 11 000 décès annuels (28). Le taux d'incidence a fortement augmenté entre 1980 et 2005 avant de marquer une baisse depuis 2005. En revanche le taux de mortalité baisse de manière régulière depuis les années 2000 (11). Ce taux diminue car le pronostic global du cancer du sein s'est considérablement amélioré : aujourd'hui, le taux global de survie relative à 5 ans après le diagnostic d'un cancer du sein est estimé à près de 89% tous types confondus (5). Cette amélioration est due d'une part aux campagnes de dépistage du cancer du sein qui ont permis de diagnostiquer des tumeurs à un stade plus précoce et donc de meilleur pronostic, et d'autre part à une plus grande efficacité des traitements systémiques adjuvants comme l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

Dans plus de 8 cas sur 10, il touche des femmes âgées de 50 ans et plus (5). L'âge médian au moment du diagnostic est de 61 ans.

Dans 5 à 10% des cas, le cancer du sein est lié à une prédisposition génétique qui nécessite une prise en charge spécifique (30).

II.3. Les facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle : de nombreux facteurs de risque du cancer du sein sont connus ou suspectés mais il existe cependant encore des incertitudes quant à l'implication et au poids que peuvent avoir certains de ces facteurs. Une personne ayant un ou plusieurs de ces facteurs de risque peut ne jamais développer un cancer du sein et inversement une personne n'ayant pas ces facteurs de risque peut développer ce cancer.

On distingue deux types de facteurs de risques :

- Les facteurs de risques externes : ils sont liés à l'environnement, aux modes et aux conditions de vie.
 - Le tabac : les femmes exposées au tabagisme passif ont un risque supérieur à celui des femmes qui n'ont jamais été exposées au tabac et un risque inférieur à celui des femmes exposées au tabagisme actif (5).
 - L'alcool : la consommation de boisson alcoolisée augmente indirectement le risque de cancer du sein. En effet, elle augmente le taux d'œstrogène qui lui joue un rôle important dans le développement des cellules du cancer du sein (5).
 - Le surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9) / l'obésité (IMC de 30 ou plus) : la surcharge pondérale augmente le risque chez les femmes ménopausées. En effet, après la ménopause le risque semble plus particulièrement lié à l'adiposité abdominale. En revanche, l'activité physique est un facteur protecteur et notamment lorsque le cancer survient après la ménopause (11).
- Les facteurs de risques internes : ils sont propres aux individus
 - L'âge : c'est le principal facteur de risque du cancer du sein. Le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge même s'il peut atteindre des femmes à des âges différents : environ 10% des cas se manifestent chez les femmes

âgées de moins de 35 ans et près de 20% chez les femmes de moins de 50 ans (5). Le pic d'incidence augmente donc entre 30 et 70 ans puis décroît après 80 ans. Le pic d'incidence est observé entre 60 et 69 ans (11).

- Les antécédents personnels (5) :
 - Antécédents de cancer du sein : une femme, ayant eu un cancer du sein, a un risque 3 à 4 fois plus élevé de développer un nouveau cancer du sein qu'une femme du même âge : ce risque justifie donc un suivi régulier et prolongé.
 - Affections du sein : les femmes atteintes d'une hyperplasie atypique ont 3 à 5 fois plus de risque de développer un cancer du sein, elles doivent donc être suivies par un médecin.
 - Exposition à des radiations médicales : une irradiation du thorax (pour la maladie de Hodgkin par exemple) augmente le risque du cancer du sein. Les radioscopies effectuées pendant l'enfance ou l'adolescence sont associées à un excès de risque, de même que les femmes ayant été traitées par radiothérapie externe au niveau du thorax. Cependant, le niveau de risque est en rapport avec la dose reçue et l'âge de la femme.
- La durée de la vie génitale : un âge des premières règles précoces (avant 12 ans) ainsi qu'une ménopause tardive (après 50 ans) sont des facteurs associés à un sur-risque du cancer du sein (28).
- Une absence ou une grossesse tardive (après 35 ans) : la grossesse entraîne une différenciation au niveau de la glande mammaire qui rend le sein moins sensible à l'action des carcinogènes. Une longue période avant la première grossesse faciliterait l'action des carcinogènes (11).
- Les antécédents familiaux : environ 20 à 30% des cancers du sein se manifestent chez des femmes ayant des antécédents de cancer du sein (facteur de risque génétique). D'une manière générale :
 - Le risque est multiplié par 2 lorsqu'une parente au premier degré (mère, sœur ou fille) a eu un cancer du sein et notamment si le diagnostic a été fait avant la ménopause,

- Le risque est légèrement augmenté lorsqu'une parente de second degré (grand-mère, tante, nièce des deux côtés de la famille) a eu un cancer du sein.

➤ La génétique

Si plusieurs personnes de la même famille sont atteintes du même cancer, il peut s'agir d'un cancer héréditaire dû à une anomalie génétique qui se transmet de génération en génération : 5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires (30). Un certain nombre de mutations génétiques favorisent la survenue d'un cancer du sein en revanche ces mutations ne se traduisent pas systématiquement par l'apparition du cancer mais augmente le risque d'en développer un : on parle alors de prédisposition génétique. Les mutations les plus fréquentes portent sur les gènes *BRCA1* (BReast CAncer 1) et *BRCA2* (BReast CAncer 2). D'après l'Institut National du Cancer, environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une de *BRCA1* ou *BRCA2* (5).

Ces deux protéines participent à la réparation des lésions causées sur l'ADN. La présence d'une mutation sur l'un d'entre eux perturbe cette réparation et fait donc augmenter fortement le risque de cancer du sein et de l'ovaire.

La mutation de ces gènes augmente le risque de développer :

- Un cancer du sein à un âge jeune, habituellement avant la ménopause. Chez une femme porteuse d'une mutation du *BRCA1* ou du *BRCA2*, le risque de cancer du sein varie de 40 % à 80% au cours de la vie, selon les études, le type de gène concerné, l'histoire familiale de cancer du sein, et l'âge ;
- Un cancer dans les deux seins (cancer du sein bilatéral) ;
- Un cancer de l'ovaire, essentiellement à partir de 40 ans. Ce risque varie selon le gène et l'histoire familiale.

Cependant, toutes les femmes ayant une mutation sur l'un des deux gènes ne développeront pas systématiquement un cancer du sein un jour (voir tableau 3).

Altération génétique constitutionnelle de :	BRCA 1	BRCA 2
Risque du cancer du sein avant 70 ans	65 %	45 %
Risque du cancer du sein avant 45 ans	25 %	7 %
Risque du cancer du sein controlatéral	3,8 à 6,4 %	2,1 à 4,2 %

Tableau 3: Les risques du cancer du sein en fonction de l'âge et des altérations génétiques (5)

Ces deux mutations sont les plus fréquentes mais il en existe d'autres, plus rares.

II.4. La physiopathologie

Il existe différents types de cancer du sein selon les cellules à partir desquelles ils se sont développés. 95% des cancers du sein sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire qu'ils se développent à partir de cellules épithéliales (carcinomes) de la glande mammaire (adéno) (5).

On distingue les adénocarcinomes *in situ* et les adénocarcinomes infiltrants (voir figure 5).

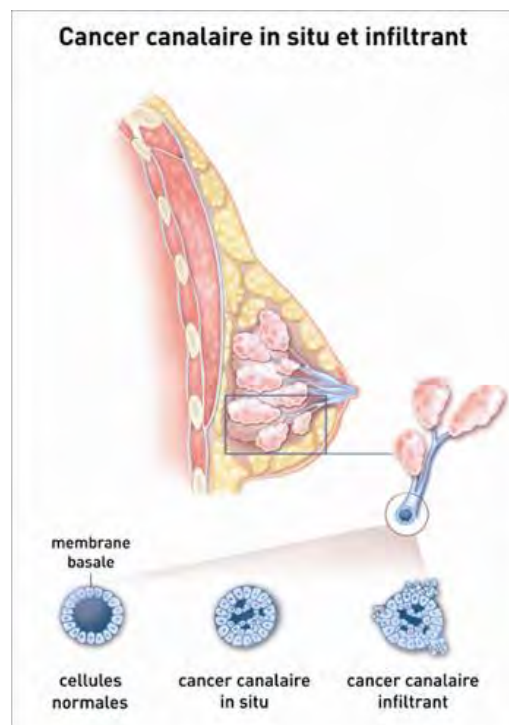


Figure 5 : Description du cancer canalaire *in situ* et infiltrant (5)

➤ Les adénocarcinomes *in situ*

Les formes *in situ* respectent l'intégrité de la membrane basale c'est-à-dire que les cellules cancéreuses vont se trouver uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, la tumeur ne va pas franchir la membrane basale et donc pas infiltrer le tissu voisin.

On distingue deux types d'adénocarcinomes *in situ* :

- Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) : le plus fréquent, il représente 85 à 90% des carcinomes *in situ* (28).
- Le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) : il représente 10 à 15% des cas soit 0,3 à 3,8% de l'ensemble des cancers du sein (28).

➤ Les adénocarcinomes infiltrants

Les formes infiltrantes envahissent le tissu mammaire (tissu qui entoure les canaux et les lobules), évoluent localement puis peuvent se propager dans les ganglions ou d'autres parties du corps : les ganglions axillaires sont le plus souvent atteints (5).

Les cancers infiltrants sont le plus souvent canaux (80%), les cancers lobulaires sont plus rares (10-15%). Il existe de nombreux autres sous types histologiques (5).

II.5. Le diagnostic

Un cancer du sein est évoqué en présence soit d'une symptomatologie mammaire soit d'une image suspecte obtenue lors d'examen de dépistage. Afin d'établir un diagnostic un certain nombre d'exams doivent être réalisés. Le bilan comporte un examen clinique et une mammographie des deux seins ainsi qu'une échographie des deux seins et des aisselles (30). Le diagnostic de certitude du cancer est établi par les résultats de l'examen anatomopathologique des fragments de tissu prélevés dans le sein par biopsie percutanée (30).

II.5.1. La clinique

Les symptômes du cancer du sein se manifestent par une anomalie clinique. Lors d'apparition d'une anomalie, il est recommandé de demander un avis médical sans attendre et de ne négliger aucun signe inhabituel. Cependant, si un de ces symptômes suivants apparaît, il n'implique pas forcément le diagnostic du cancer du sein.

- Une masse dans le sein : en général cette masse est non douloureuse, de consistance dure et de contours irréguliers (5).
- Des ganglions durs au niveau des aisselles : une ou plusieurs masses dures au niveau de l'aisselle signifient parfois que le cancer s'est propagé aux ganglions axillaires. Cependant les ganglions restent indolores (5).
- Des modifications de la peau du sein et du mamelon (5) :
 - La peau peut devenir capitonnée et prendre l'aspect d'une peau d'orange ou plissée,
 - Le mamelon peut pointer vers l'intérieur alors que d'habitude il est vers l'extérieur,
 - Le sein peut se déformer et perdre de son galbe, des rides peuvent apparaître,
 - La peau du sein peut être rouge, écorchée et recouverte de croûtes et la peau du mamelon peut peler,
 - Un écoulement d'un mamelon.
- Un changement de la taille ou de la forme du sein : une rougeur, un œdème, une chaleur importante au niveau du sein peuvent être le signe d'un cancer du sein inflammatoire.
- Les autres symptômes : la tumeur peut se propager vers d'autres parties du corps si elle n'est pas diagnostiquée dès l'apparition des premiers symptômes, ce qui entraîne des symptômes dits tardifs tels que :
 - des douleurs osseuses,
 - des nausées, une perte d'appétit, une perte de poids, un ictère,
 - un essoufflement, une toux, une pleurésie,
 - des maux de tête, une vision trouble, une faiblesse musculaire.

Un interrogatoire, de la patiente, devra préciser les antécédents personnels et familiaux de cancer (en particulier de cancer du sein ou de l'ovaire évoquant une mutation *BRCA 1* ou *2*) (63).

II.5.2. Les examens d'imagerie

En cas d'anomalie clinique, le bilan d'imagerie comprend :

- une mammographie bilatérale : c'est l'examen de référence des lésions du sein réalisé en cas de signes d'appels cliniques ou dans le cadre d'un dépistage (63). Elle comprend au minimum deux incidences par sein.
- une échographie mammaire : associée à la mammographie comprenant l'examen des aires axillaires (63).
- dans certaines circonstances une IRM mammaire, cependant il n'y a pas de données suffisantes pour justifier l'utilisation de l'IRM mammaire dans le bilan initial de tout cancer du sein (63).

II.5.3. L'histologie

Un examen anatomopathologique, sur prélèvement biopsique, permet de poser le diagnostic de certitude de cancer du sein. Il permet aussi d'apprécier les éléments pronostiques et prédictifs de réponse à certains traitements (type histologique, grade, présence ou non de récepteurs hormonaux, surexpression ou non de HER2) (28). Il est recommandé de réaliser le prélèvement par micro ou macrobiopsies percutanées (63).

II.5.4. La biologie

Aucun examen biologique, incluant les marqueurs tumoraux, n'est pratiqué de manière systématique. Les examens biologiques doivent être discutés au cas par cas et sont orientés notamment par la présence éventuelle de points d'appels cliniques métastasiques (63).

Concernant le marqueur CA 15-3 (Carbohydre Antigen 15-3), c'est le marqueur sérique le plus utilisé dans les cancers du sein (106). En revanche, une valeur anormale, au-dessus du seuil, n'est pas spécifique d'un cancer du sein, elle peut être physiologique (grossesse), ou liée à des pathologies non tumorales telles que la tuberculose, la sarcoïdose, une cirrhose, un ulcère gastrique, des maladies auto-immunes... (106). Une étude italienne regroupant 1218 nouveaux cas de cancers du sein a montré que le taux de CA 15-3 possédait une sensibilité de 77% et une spécificité de 97% dans le diagnostic de métastases (106). Le

dosage systématique, lors du bilan d'extension, de ce marqueur n'a d'intérêt que s'il permet une modification du traitement ou de la surveillance (106).

II.5.5. Les différents stades du cancer du sein

Grâce aux examens de diagnostic et notamment à l'examen anatomopathologique, on peut déterminer le stade du cancer c'est-à-dire l'étendue de la maladie au moment du diagnostic. Le stade est déterminé à l'aide de la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Le sigle TNM signifie en anglais « tumor, nodes, metastasis » (en français « tumeur, ganglions, métastases ») (28).

Trois critères sont alors nécessaires pour définir le stade de la tumeur :

- la taille et l'infiltration de la tumeur (T) : au début la tumeur se situe au niveau des canaux et des lobules puis progressivement elle va traverser la membrane basale et devenir donc infiltrante. Ce critère permet d'avoir une indication sur le degré de l'évolution de la maladie (voir tableau 4).

Tx	Tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée
T0	Tumeur primitive non palpable : Tis : carcinome <i>in situ</i> Tis (CCIS) : carcinome canalaire <i>in situ</i> Tis (CLIS) : carcinome lobulaire <i>in situ</i> Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
T2	$2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein. T4c : T4a + T4b T4d : cancer inflammatoire

Tableau 4 : Classification TNM du cancer du sein, 6^{ème} édition, 2002 (63)

- l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, le nombre et leur emplacement (N) : lors de l'examen clinique, le médecin recherche systématiquement les ganglions anormaux en palpant les différents endroits où ils peuvent se trouver (essentiellement dans les aisselles). Pour déterminer ou confirmer si les ganglions sont atteints, il faut dans un second temps les analyser au microscope après les avoir prélevés. Si les ganglions sont atteints alors le cancer s'est disséminé. Le nombre de ganglions envahis par les cellules cancéreuses et leur emplacement permet d'avoir une indication sur la propagation du cancer (voir tableau 5).

pNx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
pN0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées pN0 (i-) : et étude immunohistochimique négative (IHC) pN0 (i+) : et IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire) pN0 (mol-) : et biologie moléculaire négative (RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) pN0 (mol+) : et biologie moléculaire positive (RT-PCR)
pN1mi	Micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm
pN1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique pN1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires pN1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique pN1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI, détecté sur ganglion sentinelle, sans signe clinique (pN1a + pN1b)
pN2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire pN2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm pN2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
pN3	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 pN3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires pN3b : 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 pN3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Tableau 5 : Classification TNM du cancer du sein, 6^{ème} édition, 2002 (63)

- la présence ou non de métastases (M) : les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes et notamment pour le cancer du sein les organes les plus touchés sont le foie, le poumon et les os (5) (voir tableau 6).

Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau 6 : Classification TNM du cancer du sein, 6^{ème} édition, 2002 (63)

En conclusion, l'examen clinique réalisé avant tout traitement permet de déterminer un stade du cancer (voir tableau 7) appelé stade pré-thérapeutique et on parle alors de classification cTNM (c pour clinique).

Après la chirurgie, l'examen anatomopathologique des tumeurs et l'analyse microscopique des ganglions prélevés permet de définir un stade du cancer appelé stade anatomopathologique et on parle alors de classification pTNM (p pour post-chirurgical).

Stades	Tumeur	Ganglions régionaux	Métastases à distance
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1		
Stade IIA	T0	N1	
	T1		
	T2	N0	
Stade IIB	T2	N1	
	T3	N0	
Stade IIIA	T0	N2	
	T1		
	T2		
	T3	N1	
		N2	
Stade IIIB	T4	N0	
		N1	
		N2	
Stade IIIC	Tout T	N3	
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Tableau 7 : Les différents stades du cancer du sein (28)

II.5.6. Les différents grades du cancer du sein

Tous les cancers n'ont pas la même agressivité. On détermine le grade d'un cancer du sein grâce à l'examen anatomopathologique d'un échantillon de tumeur (voir tableau 8).

L'examen anatomopathologique consiste à examiner au microscope la tumeur et à évaluer trois paramètres morphologiques (5) :

- l'architecture tumorale : plus une cellule cancéreuse ressemble à une cellule normale, moins elle est agressive : on dit alors qu'elle est différenciée. Au contraire, plus une cellule cancéreuse s'est modifiée par rapport à une cellule normale, plus elle sera agressive : on dit alors qu'elle est indifférenciée,
- la forme et la taille du noyau de la cellule : le noyau d'une cellule cancéreuse peut changer de forme et de taille,
- l'activité mitotique (le nombre de cellules qui se divisent) : plus une cellule cancéreuse se divise rapidement, plus le risque de propagation du cancer dans l'organisme augmente.

	Score
1. Différenciation tubuloglandulaire : proportion de tubes ou de glande dans la tumeur (en % de surface tumorale)	
> 75 % : tumeur bien différenciée	1
> 75 % : tumeur bien différenciée	2
< 10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléiomorphisme nucléaire : degré d'atypie, apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléiomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme avec nucléoles prédominants	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
Grades	Total
Grade I (tumeurs les moins agressives)	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III (tumeurs les plus agressives)	8, 9

Tableau 8 : Grades histopronostiques d'Elston et Ellis (28)

II.6. Les traitements

Selon les cas, les traitements proposés ont pour but (30) :

- de guérir du cancer en cherchant à détruire la tumeur et les autres cellules cancéreuses éventuellement présentes dans le corps (micrométastases),
- de contenir l'évolution de la maladie,
- de traiter les symptômes afin de d'assurer la meilleure qualité de vie possible.

Plusieurs traitements peuvent être combinés, par exemple une chirurgie suivie d'une chimiothérapie. Le choix des traitements dépend (5) :

- du type de cancer et de l'endroit où il est situé dans le sein,
- du caractère unifocal (un foyer cancéreux) ou multifocal (plusieurs foyer cancéreux),
- du stade et du grade au moment du diagnostic,
- du statut des récepteurs hormonaux et de HER2,
- de la vitesse de prolifération tumorale,
- du grade histo-pronostique,
- de la présence ou pas d'embolies vasculaires,
- de la taille de la tumeur ou de la plus volumineuse des tumeurs (si multifocalité),
- des éventuelles contre-indications aux traitements,
- de l'état de santé général, de l'âge, des antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux.

II.6.1. La chirurgie

La chirurgie est, le plus souvent, réalisée en premier et elle peut être suivie d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie et/ou d'une thérapie ciblée dont l'hormonothérapie. Elle a pour objectif d'enlever les tissus qui sont atteints par les cellules cancéreuses.

Deux types de chirurgies peuvent être pratiquées, le choix dépend de la tumeur et de la patiente (5) :

- la chirurgie mammaire conservatrice appelée tumorectomie : elle consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent de façon à conserver la plus grande partie du sein,
- la chirurgie mammaire non conservatrice appelée mastectomie : elle consiste à retirer la totalité du sein y compris l'aréole et le mamelon.

Dans certains cas la chirurgie peut être précédée d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie qui va permettre de réduire la tumeur et ainsi faciliter l'intervention chirurgicale (traitement néoadjuvant).

En cas de tumeur du sein infiltrante de taille < à 50 mm et en l'absence d'adénopathie maligne détectée, une exérèse du ganglion sentinelle est faite. Cette exérèse consiste à enlever le ou les premier(s) ganglion(s) lymphatique(s) de l'aisselle le(s) plus proche(s) de la tumeur, pour analyse anatomopathologique, pour vérifier s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses.

- Si le ganglion sentinelle ne contient pas de cellules cancéreuses (ganglion négatif), le risque que les cellules cancéreuses soient présentes dans d'autres ganglions de l'aisselle est faible (inférieur à 5%) (5). Les autres ganglions lymphatiques sont donc laissés en place.
- Si le ganglion sentinelle contient des cellules cancéreuses (ganglion positif), le recours à un curage ganglionnaire peut être envisagé. Ce curage consiste à retirer un ensemble de ganglions lymphatiques de l'aisselle afin d'enlever toutes les cellules cancéreuses qui auraient pu se propager et permet de réduire le risque de récurrence de la maladie. Ces ganglions seront ensuite analysés à l'aide d'un examen anatomopathologique pour déterminer combien de ganglions sont atteints par les cellules cancéreuses.

L'analyse anatomopathologique peut être faite immédiatement au cours de l'intervention et le chirurgien adapte le type de chirurgie (curage axillaire ou non) en fonction de ceux-ci ; sinon l'analyse se fait après l'intervention et si les ganglions sont atteints par les cellules cancéreuses, une seconde intervention sera programmée (5).

II.6.2. La radiothérapie

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier et en les dirigeant sur la zone à traiter tout en préservant les tissus sains et les organes autour (cœur et poumon).

Il existe deux types de radiothérapies:

- La radiothérapie externe : elle consiste à utiliser une source externe de rayonnements dirigés de l'extérieur vers la zone à traiter. Ces rayonnements sont produits par un accélérateur de particules. C'est la méthode la plus fréquemment utilisée dans les cancers du sein. En cas de radiothérapie complémentaire d'une chirurgie conservatrice, le traitement en lui-même dure en moyenne 5 semaines (une séance par jour, 5 jours par semaine). Une dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy est délivrée (5,63).
- La curiethérapie : elle consiste à utiliser une source radioactive (le radio-isotope utilisé est l'iridium 192) placée à l'intérieur du corps directement au contact de la zone à traiter. L'iridium est inséré à l'aide de cathéters ou de tubes vecteurs dans la région du sein où la tumeur a été retirée. Il va alors dégager une faible énergie sous forme de rayonnement et il est rapidement absorbé par les tissus avoisinants (5).

Dans le cas du cancer du sein, quatre zones peuvent être traitées par la radiothérapie (5):

- La glande mammaire (après chirurgie conservatrice),
- Le lit tumoral : il correspond à la région du sein où se trouvait la tumeur avant la chirurgie,
- La paroi thoracique (après chirurgie conservatrice),
- Les ganglions de la chaîne mammaire interne et ceux situés au-dessus de la clavicule.

Dans le cas des cancers du sein *in situ* et infiltrants, la radiothérapie peut être utilisée en complément de la chirurgie, on parle alors de radiothérapie adjuvante. Dans ce cas elle a pour but de détruire les cellules qui pourraient rester après l'intervention et diminuer le risque de récurrence (5).

- Après une chirurgie conservatrice : une radiothérapie des glandes mammaires est quasiment toujours réalisée. En présence de facteurs de risque de récurrence, une dose additionnelle peut être administrée. Cependant pour les cancers infiltrants, l'irradiation des ganglions est dépendante de l'envahissement ganglionnaire, de la localisation de la tumeur dans le sein mais aussi de plus en plus de l'histologie (5).
- Après une chirurgie non conservatrice : une irradiation de la paroi thoracique est indiquée lors de cancers infiltrants avec des facteurs de risque de récurrence locale (5).

Pour le cas des cancers métastatiques, une radiothérapie peut être envisagée pour freiner l'évolution de la tumeur. Elle peut être également utilisée pour traiter des métastases osseuses ou cérébrales (5).

II.6.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement à base de médicaments pouvant avoir différents types de mécanismes d'actions.

➤ Les antinéoplasiques cytotoxiques

Ils agissent sur les mécanismes de la division cellulaire (5). Le traitement est débuté dans les 3 à 6 semaines après la chirurgie. Ces médicaments sont le plus souvent administrés par perfusion ou par voie orale (comprimés).

Voici les médicaments utilisés dans le traitement des cancers du sein (5,28) :

- **Famille des anthracyclines** : ce sont des inhibiteurs de topo-isomérases II. Celles disposant d'une AMM dans le cancer du sein sont la doxorubicine ainsi que l'épirubicine. La doxorubicine et l'épirubicine sont indiquées dans les carcinomes du sein. Il existe, plus récemment, les doxorubicines liposomales qui ont des indications plus précises (Caelyx® en monothérapie dans le cancer du sein métastatique en cas de risque cardiaque augmenté ; Myocet® en association avec le cyclophosphamide dans le cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne). La cardiotoxicité est commune aux anthracyclines, mais moindre avec l'épirubicine.

- **Famille des taxanes** : ce sont des agents anti microtubules. Ils stimulent l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilisent les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. Ils appartiennent au groupe des poisons du fuseau. Parmi eux, le paclitaxel est indiqué dans le cancer du sein en situation adjuvante en cas d'envahissement ganglionnaire et après un traitement initial par une association anthracycline-cyclophosphamide (AC) : il représente une alternative à la prolongation du traitement par AC. Le paclitaxel est également indiqué devant un carcinome mammaire localement avancé ou métastatique, en association soit avec une anthracycline (lorsqu'elle est indiquée), soit avec le trastuzumab en cas de surexpression HER2. Il est par ailleurs indiqué en monothérapie dans le cancer du sein métastatique chez les patientes en échec ou non, candidates à un traitement à base d'anthracycline.

Autres taxanes, le docétaxel, il est indiqué, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, en situation adjuvante après chirurgie en cas d'envahissement ganglionnaire. Il a également l'AMM, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire mais, dans cette situation, la Haute Autorité de Santé ne recommande pas l'utilisation du protocole TAC (Taxotère®, Adriamycine®, Cyclophosphamide) en raison de sa toxicité (avis de la commission de la transparence, HAS, 18 février 2015). En cas de tumeur localement avancée ou métastatique, il est indiqué en association à la doxorubicine chez les patientes naïves de traitement antérieur, en monothérapie après échec d'un premier traitement ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant, ou en association avec la capécitabine après échec d'un traitement ayant comporté une anthracycline. Enfin, en cas de cancer métastatique surexprimant HER2, le docétaxel peut être associé au trastuzumab et au pertuzumab en l'absence de traitement antérieur.

- **Les anti-pyrimidiques** : Ils interrompent la synthèse des acides nucléiques. Parmi eux, le 5-fluorouracile (5-FU) a une indication dans les adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes. La capécitabine, prodrogue du 5-

FU, est indiquée dans les tumeurs mammaires localement avancées ou métastatiques, soit en monothérapie après échec d'un traitement antérieur par taxanes et par chimiothérapie basée sur une anthracycline (ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée), soit en association avec le docétaxel après échec d'une première ligne de chimiothérapie ayant comporté une anthracycline. La gemcitabine est utilisée dans le cancer du sein métastatique, en association avec le paclitaxel, chez les patients en rechute après une chimiothérapie première (néoadjuvante) ou postopératoire (adjuvante) ayant comporté une anthracycline.

- **Les agents alkylants** : dans cette catégorie on retrouve le groupe des moutardes azotées dont le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le melphalan. Ils agissent par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Cette action entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN, ainsi que la formation de ponts intrabrins ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante. Le cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires. L'ifosfamide est indiqué dans le cancer du sein métastatique. Le melphalan IV, seul ou en association, est indiqué dans l'intensification du traitement de l'adénocarcinome mammaire. Sous forme orale, il est indiqué dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.
- **Les alcaloïdes de la pervenche ou vinca-alcaloïdes** : ils appartiennent au groupe des poisons du fuseau. Parmi eux, la vinorelbine, la vinblastine, la vindésine et la vincristine ont une AMM dans le traitement du cancer du sein métastasé. Les effets indésirables des alcaloïdes de la pervenche sont la neurotoxicité (polyneuropathie distale, symétrique, sensorimotrice), particulièrement avec la vincristine mais moins avec la vinorelbine, un ralentissement du transit intestinal pouvant aller jusqu'à un iléus paralytique (arrêt du transit), une rétention d'urine, une hypertension orthostatique, une hyper ou une hypotension artérielle.

- **Le méthotrexate** : c'est un agent antifolique indiqué dans les adénocarcinomes mammaires en traitement adjuvant ou après rechute. Cependant, ce traitement n'est plus utilisé en adjuvant.

En l'absence de contre-indications, la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein, non métastatiques, est réalisée avec des molécules appartenant à la classe des anthracyclines et des taxanes.

Le plus souvent, plusieurs médicaments sont associés, on parle alors de protocole. Par exemple le protocole FEC : associe le 5-FU, l'épirubicine et le cyclophosphamide administrées en 4 à 6 séances de perfusion espacées de 3 semaines (5,63).

➤ L'hormonothérapie

Certains cancers du sein ont pour caractéristique d'être hormonosensibles, c'est-à-dire que les hormones féminines (œstrogènes, progestérone), naturellement produites par l'organisme, stimulent leur croissance. L'hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulante de ces hormones sur les cellules cancéreuses (5).

Pour déterminer si les cellules cancéreuses sont porteuses ou non de récepteurs hormonaux, un examen anatomopathologique est réalisé sur un fragment de la tumeur. Plus le taux des récepteurs est élevé (résultats positifs), plus la tumeur réagit à une hormonothérapie. Un cancer du sein est dit hormonodépendant lorsqu'au moins 10% des cellules de la tumeur possèdent des récepteurs hormonaux aux oestrogènes et/ou à la progestérone (5). Si les résultats sont négatifs (peu de récepteurs hormonaux) l'hormonothérapie ne sera pas efficace. Les tumeurs de femmes, âgées de moins de 40 ans, expriment un peu moins souvent les récepteurs hormonaux que les cancers du sein diagnostiqués après la ménopause pour lesquels la présence de ces récepteurs sur les cellules cancéreuses est plus fréquente (33).

L'indication de l'hormonothérapie dépend du stade du cancer :

- Dans le cas de cancer infiltrant et non métastatique hormonosensible : une hormonothérapie est presque toujours proposée en complément de l'intervention chirurgicale, on parle alors d'hormonothérapie adjuvante. Elle est habituellement prescrite pour une période de 5 ans (voire plus) et a pour objectifs (5) :

- de réduire le risque de récurrence locale dans le sein opéré,
 - de diminuer le risque de second cancer du sein (cancer du sein contre-latéral),
 - de diminuer le risque d'avoir une évolution générale sous forme de métastase à distance.
- Une hormonothérapie peut aussi être proposée avant la chirurgie, chez les femmes ménopausées uniquement : on parle alors d'hormonothérapie néoadjuvante. Elle a pour objectif de réduire la taille trop volumineuse de la tumeur avant d'être opérée (5).
 - Dans le cas de cancer hormonosensible présentant des métastases, l'objectif de l'hormonothérapie est de traiter ou stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie (5).

Il existe deux types d'hormonothérapie :

- Les traitements médicamenteux : ils agissent par voie générale sur toutes les cellules sensibles aux hormones, on parle alors de traitement systémique (5). Il existe trois types de médicaments administrables par voie orale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée (5) :
 - Les SERM (Selective Œstrogène Receptor Modulator) : ils empêchent les œstrogènes de stimuler les cellules cancéreuses. Celui utilisé pour le cancer du sein est le tamoxifène.
 - Les anti-aromatases (ou inhibiteur de l'aromatase) : ils empêchent la fabrication des œstrogènes chez la femme ménopausée (létrozole, anastrozole, exémestane).
 - Les SERD (Selective Œstrogène Receptor Destructor) tel que le Fulvestrant® (AMM uniquement en situation métastatique).
 - Les analogues de la LH-RH : ils suppriment la production des œstrogènes et de la progestérone par les ovaires chez la femme non ménopausée (gosérelène, leuproréline).
- Les traitements non médicamenteux : ils stoppent la production d'œstrogènes par les ovaires en les retirant par une intervention chirurgicale (ovariectomie) ou en les irradiant (radiothérapie).

➤ Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des médicaments qui bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses (5).

Celles qui ont une AMM pour traiter le cancer du sein sont :

- Le trastuzumab : il fait partie de la famille des anticorps monoclonaux et bloque spécifiquement la protéine HER2 (homodimères HER2) qui est située à la surface des cellules du sein et qui a la propriété de favoriser la croissance des cellules. Cet anticorps est utilisé dans les cancers du sein dits HER2 positifs c'est-à-dire qui surexpriment la protéine HER2 et/ou amplifient le gène HER2, ce qui représente 15 à 18% des cancers du sein (5). C'est l'examen anatomopathologique qui va permettre de déterminer le statut HER2.
- Le pertuzumab qui bloque les hétérodimères HER2/HER1 ou HER2/HER3.
- Le bévacicumab : il fait également parti de la famille des anticorps monoclonaux et se lie au facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF A) ce qui va empêcher la croissance des vaisseaux sanguins et ainsi ralentir la croissance de la tumeur en privant les cellules cancéreuses d'oxygène et de nutriments (5).
- Le lapatinib : il fait partie de la famille des inhibiteurs de récepteurs tyrosine kinase (RTK). En bloquant les RTK HER2 et EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), à la surface des cellules cancéreuses il va limiter la division et le développement de ces cellules. Il est utilisé dans les cancers du sein dits HER2 positifs (5).
- L'évérolimus qui est un inhibiteur du mTOR 1 inhibiteur. Il inhibe la croissance et la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires. Il dispose d'une AMM dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif

Troisième partie :

Le cancer du sein pendant la grossesse

Un cancer du sein, diagnostiqué pendant la grossesse, est un événement considérable et stressant pour la patiente, sa famille et les équipes médicales. Peu de données sont disponibles et celles disponibles résultent de reports de cas ou de registres rétrospectifs. De plus, les données prospectives sur le traitement du cancer pendant la grossesse ainsi que les effets à long terme sur l'enfant, qui a été exposé *in utero* aux traitements, sont également peu connus (16).

III.1. Epidémiologie

Le cancer est la 2^{ème} cause de mortalité chez les femmes âgées de 25 à 44 ans (27). Il est diagnostiqué environ 1 fois sur 1000 grossesses et 3500 cas estimés annuellement (8,16,20). Jusqu'à 3% des cancers du sein sont diagnostiqués pendant la grossesse entre 23 et 47 ans (104). L'âge des patientes dans la majorité des cas reportés se situe entre 26 et 49 ans avec une majorité de cancer du sein diagnostiqué entre 30 et 40 ans (8).

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués pendant la grossesse sont (voir tableau 9) :

- le mélanome malin,
- le cancer du sein,
- le cancer du col de l'utérus : les fréquents examens gynécologiques durant la grossesse augmente la probabilité de faire un diagnostic précoce d'un cancer du col de l'utérus (27). En effet un stade 1 est trois fois plus fréquent chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes.

Les cancers les moins fréquents sont les lymphomes, les leucémies, le cancer des ovaires, le cancer gastro-intestinal et le cancer génito-urinaire (voir tableau 9).

Cancers	Incidence (par nombre de grossesses)
Mélanome malin	1 : 1000 – 10 000
Cancer du sein	1 : 3000 – 1 : 10 000
Cancer du col de l'utérus	1 : 2000 – 10 000
Lymphome	1 : 1000 – 1 : 6000
Leucémie	1 : 75 000 – 1 : 100 000
Cancer des ovaires	1 : 10 000 – 1 : 100 000
Cancer du colon	1 : 13 000

Tableau 9 : Incidence des cancers pendant la grossesse (27)

L'association « cancer du sein » et « grossesse » se définit comme la découverte d'un cancer du sein pendant la grossesse et jusqu'à un an après l'accouchement. Cette situation est rare mais elle risque de se rencontrer plus fréquemment puisque l'incidence du cancer du sein augmente et que la grossesse survient de plus en plus tard (1,8,23). En effet la moyenne d'âge de la première grossesse en Europe est passée de 26,2 ans en 1970 à 29,8 ans en 2005 et la moyenne d'âge du diagnostic du cancer du sein pendant la grossesse est de 33 ans (33,77). Une grossesse est considérée pour avoir un effet protecteur contre le cancer du sein à long terme, cependant, une première grossesse tardive est un facteur de risque pour le cancer du sein (8,14,16). En effet, il a été observé qu'une grossesse tardive augmentait le risque du cancer du sein dans les 15 années qui suivent l'accouchement puis à un effet protecteur au-delà des 15 ans (14,20).

Comme vu précédemment, le cancer du sein fait partie des cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez la femme enceinte avec une incidence de 1 pour 3000 à 1 pour 10000 grossesses. En France, annuellement 350 à 750 femmes présentent un cancer du sein pendant leur grossesse (1,20). Cette incidence est inférieure dans les pays en voie de développement car l'âge des grossesses est plus précoce (20). En 2005 en France, d'après l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), 5% des patientes atteintes de cancer du sein avaient moins de 40 ans et 1,8% moins de 35 ans (1). Dans le registre européen, l'âge moyen des femmes au moment du diagnostic se situe autour de 33 ans (24-43 ans) et l'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic est de 21 semaines (1). L'âge au moment de la première grossesse reculant, l'association cancer du sein et grossesse est rare mais non exceptionnelle (1). Les premières publications sur ce sujet recommandaient de mettre un terme à la grossesse lorsqu'un cancer était diagnostiqué pendant celle-ci. Aujourd'hui un cancer peut être pris en charge durant la grossesse avec de bons résultats chez la mère et le nouveau-né (8).

III.2. La physiopathologie

Le cancer du sein chez la femme enceinte est souvent agressif et peu différencié (14,27). La plupart des tumeurs chez la femme enceinte n'expriment pas les récepteurs hormonaux (RH), de même que les jeunes patientes non enceintes (16,24). Deux explications ont été

proposées pour expliquer cette incidence faible des récepteurs hormonaux durant la grossesse : la première, les récepteurs œstrogènes peuvent être saturés à cause du fort taux d'œstrogènes circulant durant la grossesse ; la deuxième il existe peut-être un rétro contrôle des récepteurs hormonaux dû à un fort taux d'œstrogènes circulant (105). Concernant le récepteur HER2 il est souvent surexprimé, ce qui est similaire chez la femme enceinte et les femmes non enceintes âgées de moins de 35 ans (56-59).

La majorité des cancers du sein (75 à 90% des cas) pendant la grossesse sont des carcinomes canaux infiltrants (1,33,56,104) suivi par les formes lobulaires invasives (1). Les formes inflammatoires sont relativement rares : 1,5 à 4% des cas (1,19,20).

La majorité des cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse sont de grade élevé (II ou III) (33,104). En général les cancers du sein pendant la grossesse sont très prolifératifs et sont diagnostiqués à un stade localement plus avancé, 65 à 90 % des cas sont diagnostiqués en stade II et III contre 45 à 66% chez des témoins non enceintes (1,20).

Les métastases ganglionnaires seraient plus fréquentes chez la femme enceinte : 56 à 89% chez des femmes enceintes contre 38 à 54% chez des femmes non enceintes. Le diamètre moyen de la tumeur serait de 3,5 cm chez la femme enceinte et de 2 cm chez la femme non enceinte (1,20).

Les cancers du sein chez la femme enceinte sont similaires, sur le plan histopathologique et immunohistochimique, que les femmes jeunes non enceintes ayant un cancer du sein (74). Ainsi il est plus probable que les caractéristiques biologiques de la tumeur soient liées au jeune âge plutôt qu'à la grossesse (74).

Concernant la génétique, le cancer du sein chez la femme enceinte est également souvent associé à des conditions génétiques prédisposant à une transformation maligne (mutations *BRCA1/2*, *p53*, *PTEN*).

Dans l'étude rétrospective de Genin et al. (14), 276 patientes âgées de 20 à 43 ans, ayant eu une chirurgie mammaire pour un cancer du sein, entre janvier 2004 et décembre 2010 ont été inclus. Sur les 282 tumeurs étudiées, 41 (14,5%) étaient associées à une grossesse (diagnostiquées pendant la grossesse ou dans l'année suivant l'accouchement).

- Les patientes ayant un cancer du sein associé à la grossesse étaient significativement plus jeune que les patientes non enceintes (âge moyen : 34,9 versus 38,5 ans, $p < 0,0001$).
- Les critères histologiques étaient similaires dans les 2 groupes, la majorité des patientes avaient un carcinome canalaire infiltrant.
- Les cancers du sein associés à la grossesse avaient un stade plus avancé au moment du diagnostic : 27% des cancers associés à la grossesse étaient T3-T4 versus 12% chez les femmes non enceintes ($p=0,0021$).
- Aucune différence n'a été observée concernant le grade de la tumeur : 58% des cancers associés à la grossesse étaient un grade III versus 47% chez les femmes non enceintes.
- Les RH étaient négatifs dans 42% des cancers associés à la grossesse versus 21% chez les femmes non enceintes ($p=0,005$). Cependant, chez les femmes âgées de moins de 35 ans, les RH étaient négatifs dans 38% des cancers associés à la grossesse versus 34% chez les femmes non enceintes ($p=0,68$), la différence n'est donc pas significative. Concernant le récepteur HER2, il était surexprimé dans 31% des cancers associés à la grossesse versus 16% chez les femmes non enceintes ($p=0,038$). Cependant, chez les femmes âgées de moins de 35 ans, le récepteur HER2 était surexprimé dans 31% des cancers associés à la grossesse versus 18% chez les femmes non enceintes ($p=0,221$), la différence n'est donc pas significative.

III.3. Le diagnostic

Le diagnostic du cancer du sein pendant la grossesse est difficile et peut-être différé en raison des changements physiologiques pendant la grossesse (augmentation de la vascularisation des seins, taux d'hormones élevé... voir première partie) et aux limitations des investigations (le médecin et la patiente n'envisagent pas cette situation) (77) ; l'âge moyen de la patiente au moment du diagnostic est de 33-34 ans et l'âge gestationnel moyen est entre 17-25 SA (77). Le cancer du sein pendant la grossesse est souvent diagnostiqué à un stade avancé (stade II ou III) à cause du retard du diagnostic (8,16). En moyenne un retard de 2 à 6 mois est observé chez les femmes enceintes (1,8). Un retard d'un mois dans le diagnostic augmente le risque de métastases des nodules axillaires lymphatiques de 0,9%,

en trois mois de retard un risque de 2.6% et en six mois, un risque de 5,1% (33). En Europe, l'âge moyen de la grossesse au moment du diagnostic du cancer du sein est de 21 semaines : il est posé dans 21,6% des cas au 1^{er} trimestre, dans 43,3% des cas au cours du 2^{ème} trimestre et dans 35,1% des cas au cours du 3^{ème} trimestre (1). Le dosage radio immunohistochimique des récepteurs est difficile en raison de la saturation des récepteurs par le taux élevé des hormones circulantes durant la grossesse (12).

La démarche diagnostique doit être la même qu'en dehors de la grossesse, c'est-à-dire : examen clinique, échographie, mammographie et histologie (8).

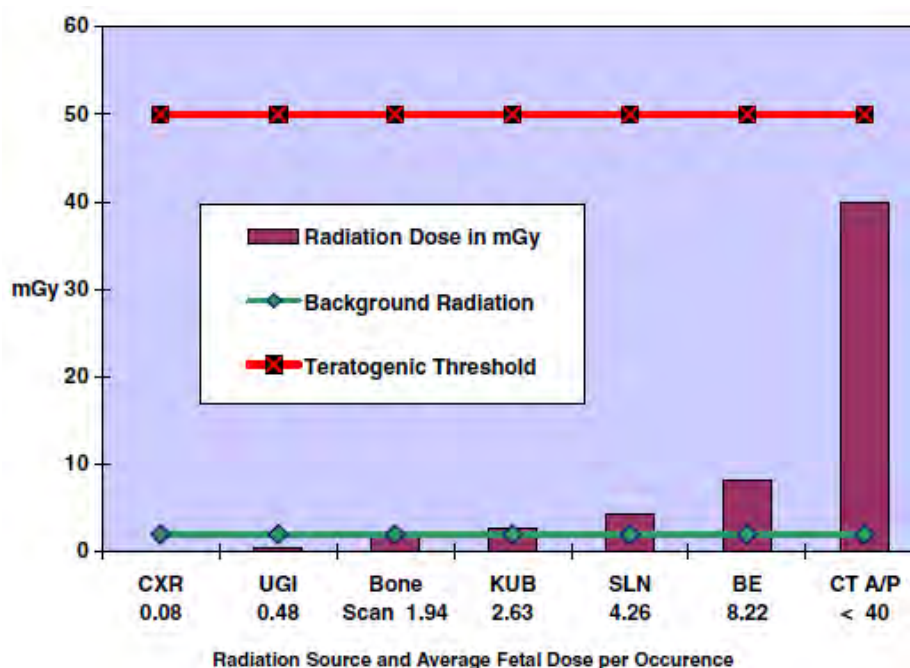
III.3.1. La clinique

La manifestation clinique du cancer du sein pendant la grossesse, la plus commune, est la masse indolore qui est le plus souvent détectée par l'auto palpation du sein ou durant l'examen clinique de la visite prénatal (8). L'examen des seins doit donc être systématique en début de grossesse (12). Cependant, la grossesse entraîne plusieurs changements au niveau mammaire : augmentation de la taille, modifications des glandes mammaires, augmentation de la densité du tissu mammaire... tous ces changements peuvent masquer une masse et rendre l'examen des seins difficile lors de la grossesse mais aussi lors de l'allaitement (3). Souvent les nodules ou densités chez la femme enceinte sont considérés comme des modifications bénignes, cependant, toutes les masses détectées lors de la grossesse ou pendant la période de post partum doivent être évaluées rapidement afin d'éviter des retards de diagnostic, bien que 80% des masses au niveau des seins soient bénignes (16,79,105-106).

III.3.2. La radiologie

Les seuils et les doses admissibles de radiations ont été fixés à partir d'études animales et d'études épidémiologiques sur les survivants d'explosions nucléaires (1). La dose seuil entraînant des effets sensibles (malformations) est de 0,1-0,2 Gy (1,15,78,106). Durant l'implantation ou la période juste après celle-ci, les radiations peuvent causer la mort du fœtus (104). Pendant l'organogenèse (jusqu'à la 8^{ème} SA), une dose d'irradiation de plus de 0,05 Gy peut causer des malformations majeures, des microcéphalies, des retards de

croissance intra-utérine et des retards mentaux (33,34,35,104). Entre la 15^{ème} et 25^{ème} SA, une dose d'irradiation de plus de 0,28 Gy peut causer des retards mentaux (104). La dose d'irradiation reçue par le fœtus est évaluée à 0,2% à 2% de la dose maternelle malgré des mesures de protection. Cependant, une plus faible dose peut également causer des cancers chez l'enfant ou une stérilité (15). Chez la femme enceinte, si l'abdomen est protégé, les radiations thoraciques exposent le fœtus à moins de 0,0001 Gy, ce qui est tolérable (33,37) (voir figure 6).



CXR : chest x-ray ; UGI : upper gastrointestinal fluoroscopy ; KUB : abdominal x-ray ; SLN : sentinel lymph node ; BE : barium anema ; CT A/P : computed tomography of abdomen and pelvis

Figure 6 : Doses de radiation fœtales absorbées (en mGy) en fonction des tests diagnostiques, de l'exposition aux radiations annuelles environnementales et du seuil pour les effets indésirables fœtales (73)

➤ L'échographie

L'échographie est l'examen de première intention chez la femme enceinte (8). En effet, elle peut être réalisée à tous les trimestres de la grossesse sans risque pour la mère ou le fœtus (voir figure 7) et elle est plus sensible que la mammographie (20). Elle est la première méthode qui doit être utilisée pour évaluer une masse afin de distinguer des structures solides à des lésions kystiques (3,8).

➤ La mammographie

La mammographie, qui doit être réalisée avec une protection abdominale, peut être faite pendant la grossesse avec un risque minimal (voir figure 7). Une dose de 0,2-0,4 Gy est délivrée lors d'une mammographie bilatérale standard (56,74), et l'exposition fœtale, due à ces radiations, est estimée entre 0,001 et 0,004 Gy (33,36,56,77). Cependant, l'augmentation de la densité des seins pendant la grossesse rend l'interprétation de la mammographie difficile, la sensibilité est de 86% (8). Par conséquent, la mammographie n'est pas contre indiquée chez les femmes enceintes mais elle n'est pas réalisée en première intention contrairement à la femme non enceinte (20). Elle présente néanmoins un intérêt dans le dépistage des microcalcifications (8,12).

Comme chez les femmes non enceintes, dans le cas d'une masse palpable et d'une mammographie négative, il est recommandé de faire une biopsie (8).

➤ L'IRM

L'utilisation de l'IRM est controversée dans la littérature. En effet, l'IRM requiert l'utilisation d'un agent de contraste appelé gadolinium pour une meilleure image du sein (3,8,79). Or des études chez l'animal montrent que le gadolinium passe la barrière placentaire et cause des malformations chez la souris (1,3,8,39). En présence de peu de données disponibles, l'utilisation du gadolinium pour faire l'IRM doit attendre après l'accouchement (3). Il est donc recommandé d'éviter les IRM pour le diagnostic et l'évaluation d'un cancer du sein pendant la grossesse et surtout au 1^{er} trimestre (1,8). Une IRM sans gadolinium peut être réalisée en cas de forte présomption de métastases hépatiques, osseuses et cérébrales (1,15,38).

Pour exclure le diagnostic de métastases pulmonaires, une radiographie du thorax peut être faite en toute sécurité (0,0001 Gy) avec une protection abdominale (8). Une échographie du foie est recommandée pour détecter des métastases hépatiques (8). L'incidence des métastases osseuses étant faible dans le stade précoce de la maladie (3-7%), la scintigraphie osseuse peut attendre après l'accouchement (8). Seulement si le patient est symptomatique et des métastases osseuses sont suspectées, alors l'IRM ou une scintigraphie osseuse peuvent être réalisées (8).

	8 weeks	15 weeks	25 weeks
	0.05 Gy	0.06-0.31 Gy	0.28 Gy
Imaging techniques allowed	Chest Radiogram Upper Abdominal CT Mammography Ultrasound	Chest Radiogram Upper Abdominal CT Mammography Ultrasound	Chest Radiogram Upper Abdominal CT Mammography Ultrasound
Imaging techniques forbidden	Lower Abdominal CT	Lower Abdominal CT	Lower Abdominal CT

Figure 7 : Doses d'irradiation et techniques d'imagerie autorisées et interdites pendant la grossesse (104)

III.3.3. L'histologie

Pour l'étude de l'histologie, la biopsie d'un nodule sera privilégiée, car la ponction cytologique est trop souvent faussement positive en raison de l'hyperplasie épithéliale physiologique (1). Le pathologiste sera averti de la grossesse pour tenir compte des modifications histologiques de la grossesse dans son interprétation (1,8). Le prélèvement histologique, sous anesthésie locale, est l'examen clé du diagnostic du cancer, il peut être fait à tout moment de la grossesse (8). Il a une sensibilité et une spécificité de 94% (12,106).

La biopsie du ou des ganglion(s) sentinelle(s) peut être faite en toute sécurité, les indications de la biopsie du ganglion sentinelle sont les mêmes que chez les femmes non enceintes (66). L'identification du ou des ganglion(s) sentinelle(s) se fait par l'intermédiaire d'un traceur injecté dans la peau qui parcourt le réseau lymphatique et se concentre au niveau du ou des ganglion(s) sentinelle(s). Le traceur utilisé est un colorant (bleu patenté, bleu isosulfan ou bleu de méthylène), un radio-isotope marqué au technetium 99 ou les 2. La dose de radiation reçue par le fœtus due à l'utilisation du technetium est faible. En revanche, l'utilisation du colorant n'est pas recommandé pendant la grossesse car il n'est pas approuvé par la FDA et des anaphylaxies ont été observées (1,56,74). Concernant les doses de radiopharmaceutiques utilisées lors des biopsies des ganglions sentinelles, les doses absorbées par le fœtus sont, la plupart, inférieures à 20 μ Gy pour 10-20 MBq (soit 1 μ Gy/MBq) d'après les résultats expérimentaux et des modèles du MIRD (Medical Internal

Radiation Dose Committee) (66-70). Cette dose de 20 μGy correspond à 1/5000 de la dose seuil pour les malformations et autres anomalies, et elle est associée à un risque d'induction de cancer, ou de défauts génétiques, inférieur à 10^{-6} , ce qui est inférieur à l'incidence naturelle (8×10^{-4} et $1,6 \times 10^{-2}$ respectivement) (71-72).

Une étude publiée par Gentilini et al. (66) a reporté 12 cas de femmes enceintes, entre avril 2001 et septembre 2007, ayant un cancer du sein et ayant eu une lymphoscintigraphie à faible dose (10 MBq en moyenne) utilisant le technetium 99 et sans utiliser de colorant bleu. Sur les 12 patientes, 10 avaient un ganglion sentinelle négatif. Une patiente a eu des micrométastases dans un des quatre ganglions sentinelles et une autre patiente a eu des métastases au niveau du ganglion sentinelle et a eu recours à un curage axillaire. Sur les 12 naissances, 11 bébés sont nés sans malformations et avec un poids normal. Un nouveau-né, dont la mère a eu recours à la lymphoscintigraphie à la 26 SA, a été opéré à l'âge de 3 mois pour une communication interventriculaire. Cependant, cette anomalie avait été détectée lors de l'examen à la 21^{ème} SA. A l'âge moyen de 32 mois (6-83 mois), tous les bébés se portaient bien. Cette étude a donc montré que la biopsie du ganglion sentinelle chez la femme enceinte ayant un cancer du sein peut être faite en sécurité par lymphoscintigraphie à faible dose (66).

III.3.4. Le bilan d'extension

Le bilan d'extension doit comporter une radiographie pulmonaire et une échographie abdomino-pelvienne (1). Le cliché du thorax de face et de profil expose le fœtus à 0-0,0001 Gy lorsque l'abdomen est correctement protégé (1). La scintigraphie, les radiographies abdominales ou tomodensitométries osseuses doivent être faites après l'accouchement (1,12).

III.3.5. La génétique

Les cancers liés à une mutation délétère de *BRCA1* ou de *BRCA2* surviennent à un âge plus précoce que les cancers sporadiques (20). Ainsi, certains cancers du sein associés à la grossesse peuvent logiquement être en rapport avec une telle mutation.

Dans une étude de population réalisée en Suède, les femmes enceintes porteuses d'une mutation *BRCA1* avaient un risque significativement plus grand d'avoir un cancer du sein associé à la grossesse : odds ratio 3,9 (IC 95% : 1,4-10,8) que les femmes porteuses d'une mutation *BRCA2* : odds ratio 1,9 (IC 95% : 0,5-7,0) (21,33).

Dans une étude cas témoin multicentrique réalisée au Japon, des antécédents familiaux de cancer du sein étaient retrouvés 3 fois plus souvent chez les femmes avec un cancer du sein associé à la grossesse par rapport à des patientes non enceintes ayant un cancer du sein (22).

Il est donc recommandé de proposer une consultation d'oncogénétique aux patientes ayant un cancer du sein pendant leur grossesse dû fait de leur âge (106).

III.3.6. La biologie

Comme vu précédemment, pendant la grossesse, il a été observé une variation importante dans l'évaluation des marqueurs tumoraux sériques, particulièrement pour le CA-125 et le CA-15.3 (voir partie II.5.4. La biologie). Par conséquent, ils ne pourront pas être utilisés dans la prise en charge du cancer (12,15).

III.4. La prise en charge

La prise en charge d'une femme enceinte ayant un cancer du sein est un challenge considérable et nécessite une approche individuelle afin de préconiser le meilleur traitement tout en respectant et protégeant la grossesse en cours (voir annexe 3 : liste des points à vérifier pour prendre en charge une femme enceinte ayant un cancer du sein). Lorsque le diagnostic du cancer du sein est posé, il est recommandé d'adresser la patiente à un centre ayant déjà rencontré ce cas. Lors du processus de la prise en charge, le partenaire ainsi que la famille doivent être impliqués. La prise en charge des cancers du sein associés à une grossesse reste donc délicate et doit être gérée par une équipe multidisciplinaire associant gynécologues-obstétriciens, cancérologues, radiosénologues et pharmaciens dans le but d'évaluer les bénéfices potentiels pour la mère, tout en minimisant les risques pour le fœtus (15,17,74). De plus, un cancer durant la grossesse est une situation stressante, des

psychologues doivent donc faire partie de l'équipe médicale, et un support psychologique pour la patiente, ainsi que pour la famille, doit être disponible tout le long de la grossesse ainsi qu'à l'accouchement (74).

Le but de prise en charge d'un cancer du sein chez une femme enceinte est le même que celui chez une femme non enceinte : contrôler le cancer localement et prévenir la propagation systémique (16). Cependant, les modalités des traitements doivent être modifiées à cause des effets indésirables potentiels sur le fœtus (74). Pour prendre en charge un cancer du sein pendant la grossesse, il est important de bien connaître et de prendre en compte les modifications physiologiques lors de la grossesse (voir première partie).

III.5. Les traitements

Une fois que le diagnostic du cancer du sein est établi et confirmé, le traitement peut être entrepris. Toutefois, ce traitement doit être optimal pour la future maman tout en minimisant les risques pour le fœtus (ou l'embryon).

Le protocole de traitement du cancer du sein chez la femme enceinte doit être le plus proche possible de celui proposé aux femmes non enceintes. Cependant, il faut tenir compte de l'âge gestationnel, du stade du cancer, des options thérapeutiques et du désir de la patiente (1,2). La date de l'accouchement doit être planifiée en fonction des traitements prévus et de la maturation du fœtus (2).

L'interruption de grossesse a longtemps été considérée comme améliorant le pronostic (1). Elle reste médicalement justifiée si la grossesse est une gêne pour utiliser sans risque les thérapeutiques indispensables (1). Ces situations correspondent aux cancers diagnostiqués à un stade tardif (IV) au 1^{er} trimestre ou lorsque la survie estimée est inférieure à la durée de la grossesse (1).

III.5.1. La chirurgie

La résection chirurgicale est le pilier des traitements pour les cancers du sein diagnostiqués précocement chez les femmes enceintes (2). Elle sera identique à celle de la femme non enceinte. Cependant, elle est souvent plus complexe du fait de l'hypervascularisation du sein pendant la grossesse. La décision de procéder à une tumorectomie ou à une mastectomie dépend de la présentation clinique et histologique de la tumeur de chaque patiente (2). Si une chirurgie conservatrice est faite alors une radiothérapie est nécessaire après afin d'éviter les récives locales (104). Elle ne devrait jamais être reportée si elle est primordiale dans la prise en charge, néanmoins une surveillance attentive de la mère et du fœtus, en particulier après la 25^{ème} SA, est nécessaire (15). Cette chirurgie se fera sous anesthésie générale, comme dans la prise en charge d'une patiente non enceinte, et l'anesthésiste évaluera les risques liés à l'anesthésie en prenant compte des antécédents médicaux et chirurgicaux.

Comme chez la femme non enceinte, si une chirurgie n'est pas possible d'emblée, une chimiothérapie adjuvante peut être faite pendant la grossesse à partir du 2^{ème} trimestre pour conserver le sein ensuite.

Suite à la chirurgie, la prise en charge de la femme enceinte dépend du stade de la grossesse (33) :

- Si elle est au 1^{er} trimestre de sa grossesse : si la chimiothérapie est indiquée, elle ne devra être initiée qu'à partir du 2^{ème} trimestre,
- Si elle est au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de sa grossesse : la chimiothérapie pourra être initiée si elle est indiquée,
- Si la chirurgie a été faite proche du terme de la grossesse, la chimiothérapie devra être initiée après l'accouchement.

La chirurgie présente un risque potentiel pour la mère dû à l'augmentation du volume sanguin, l'hypercoagulation, la diminution de la capacité pulmonaire, un ralentissement de la vidange gastrique et une hypotension. Le risque, d'avoir un poids à la naissance plus faible, est augmenté, soit à cause d'un accouchement prématuré ou d'un retard de croissance intra-utérine, bien que la cause de ces complications ne sont pas clarifiées (liées à la

procédure de chirurgie, à l'anesthésie ou à des maladies sous-jacentes) (33,40,104). Néanmoins, le taux de complications après la chirurgie du sein et axillaire n'est pas augmenté chez la femme enceinte suite à une chirurgie nécessitant une anesthésie générale (33,40). Durant la chirurgie, une surveillance du fœtus, en fonction de l'âge gestationnel, doit être mise en place et maintenue tout au long de l'intervention (56,74).

La majorité des femmes enceintes ont recours à la mastectomie, probablement à cause des problèmes liés aux radiations pendant la grossesse (74). La chirurgie conservatrice du sein, avec curage du ganglion axillaire, peut être possible notamment pour les femmes qui ont été diagnostiquées au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse (74).

III.5.2. La radiothérapie

Les doses de radiation utilisées lors de la radiothérapie sont plus importantes que celles utilisées en radiologie pour faire le diagnostic (77).

Comme vu précédemment, la dose seuil entraînant des effets sensibles est de 0,1-0,2 Gy (1,15,106). La dose d'irradiation reçue par le fœtus est évaluée à 0,2% à 2% de la dose maternelle malgré des mesures de protection. Cependant, une plus faible dose peut également causer des cancers chez l'enfant ou une stérilité (15). La dose reçue par le fœtus est proportionnelle à l'âge gestationnel (1). En effet, pendant les 8 premières semaines de l'organogenèse, l'irradiation au niveau de la poitrine va exposer le fœtus au minimum à 0,15 Gy pour une irradiation de 50 Gy. Vers la fin de la grossesse, avec le même traitement, le fœtus recevra 2 Gy.

Entre 2 et 8 SA le risque fœtal est malformatif et après 8 SA le fœtus est à risque de retard psychomoteur et l'enfant à naître aurait un risque accru de présenter un cancer durant sa vie (1,2,15,76). Le système nerveux central est spécialement sensible aux radiations après 8 SA (32). Entre 8 et 15 SA, une dose fœtale reçue de 0,1 Gy peut diminuer le quotient intellectuel et une dose de 1 Gy peut entraîner un retard mental sévère (32). Une exposition *in utero* augmente le risque de cancer et de leucémie chez l'enfant : en effet dans la population normale le risque de cancer et de leucémie chez l'enfant est de 2-3 pour 1000

alors qu'avec une irradiation fœtale de 0,01 Gy augmente ce risque de 40% (3-4 pour 1000) (voir tableau 10) (32).

Time after conception (weeks)	Effect	Risk per 0,01 Gy	Spontaneous frequency
0-2	Prenatal death*	0,01 - 0,001	0,3 - 0,6
3-8	Malformation*	0,005**	0,06
8-15	Mental retardation IQ decrease ***	0,004	0,005
16-25	Mental retardation IQ decrease ****	0,001	0,005
0-38	Leukaemia, solid tumors in childhood	0,003 - 0,004	0,002 – 0,003

*based on experimental data ** above threshold dose of 0,1 - 0,2 Gy *** reduction of 21 IQ points per 1 Gy above threshold of about 0,05 Gy, threshold dose for mental retardation about 0,06 Gy **** reduction of 13 IQ points per 0,1 Gy above threshold of about 0,05 Gy, threshold dose for mental retardation about 0,25 Gy

Tableau 10 : Effets et risques après une exposition aux radiations ionisantes *in utero* et la fréquence spontanée sans exposition (32)

La radiothérapie n'est donc pas favorable pendant la grossesse en raison de ces effets tératogènes sur le fœtus (2). Le recours à la radiothérapie doit être reporté après l'accouchement (1,2,15). Néanmoins, lorsqu'une chirurgie conservatrice est planifiée durant le 1^{er} trimestre de la grossesse et donc que la radiothérapie est reportée après l'accouchement, soit plus de 6 mois après la chirurgie, le risque de récurrence locale augmente (15). Dans ce cas une discussion doit être initiée entre la patiente et l'équipe multidisciplinaire et notamment l'oncologue-radiologue pour évaluer les risques et bénéfices de la chirurgie et prévoir la radiothérapie (76). En revanche, certains oncologues recommandent une interruption de grossesse si les doses reçues par le fœtus dépassent 0,05-0,1 Gy (32).

III.5.3. La chimiothérapie

La décision de recourir à la chimiothérapie et du type de chimiothérapie systémique pendant la grossesse dépend du stade du cancer, des caractéristiques de la tumeur et de l'âge de la grossesse (voir tableau 11, recommandation ESMO) (1,15). Généralement ce sont les mêmes indications que chez la femme non enceinte. La plupart des chimiothérapies sont classées dans la catégorie D car traiter un cancer pendant la grossesse est une situation rare (3,84). Les données disponibles sont limitées et consistent en des reports de cas, des séries

de cas et des registres rétrospectifs, en revanche tous les cas non déclarés ne sont pas connus (3).

Type du cancer du sein	Recommandations
<u>RH positif</u>	Les agents hormonaux (LHRH, tamoxifène) sont contre-indiqués pendant la grossesse. <u>Non métastatique</u> (ex. adjuvant, néoadjuvant) : - Si ganglion positif, et/ou si signes de maladie agressive, attendre le 2^{ème} trimestre et débuter une chimiothérapie à base d'anthracyclines. Les patientes diagnostiquées pendant le 3^{ème} trimestre seront conseillées au cas par cas, et pour certaines le traitement pourra être différé après l'accouchement. - Si le ganglion négatif, maladie faiblement proliférative, surveiller jusqu'à l'accouchement et ensuite débuter le traitement hormonal. <u>Métastatique</u> : - Attendre le 2^{ème} trimestre et débuter une chimiothérapie à base d'anthracyclines.
<u>HER2 positif</u>	Les agents ciblant HER2 sont contre-indiqués pendant la grossesse. <u>Non métastatique</u> (ex. adjuvant, néoadjuvant) : - Attendre le 2^{ème} trimestre et débuter une chimiothérapie à base d'anthracyclines jusqu'à l'accouchement. Les taxanes peuvent être rajoutées en séquence pendant la grossesse si nécessaire. - Initier le trastuzumab après l'accouchement. - Les patientes diagnostiquées pendant le 3^{ème} trimestre peuvent débuter la chimiothérapie jusqu'à la 34^{ème} SA et accoucher à terme. <u>Métastatique</u> : - Si la chimiothérapie et/ou le trastuzumab doit être urgemment débuté pendant le 1^{er} trimestre, l'avortement doit être discuté. - Sinon suivre les procédures dans le cadre précédant.
<u>Triple négatif</u>	<u>Non métastatique</u> (ex. adjuvant, néoadjuvant) : - Attendre le 2^{ème} trimestre et débuter une chimiothérapie à base d'anthracyclines jusqu'à l'accouchement. Les taxanes peuvent être rajoutées en séquence pendant la grossesse si nécessaire. - Les patientes diagnostiquées pendant le 3^{ème} trimestre peuvent débuter la chimiothérapie jusqu'à la 34^{ème} SA et accoucher à terme. <u>Métastatique</u> : - Si la chimiothérapie doit être urgemment débutée pendant le 1^{er} trimestre, l'avortement doit être discuté. - Sinon suivre les procédures dans le cadre précédant.

Tableau 11 : Recommandations « ESMO clinical practice guidelines » sur l'utilisation de chimiothérapie systémique chez des femmes enceintes ayant un cancer du sein en fonction de l'âge gestationnel et du type de cancer du sein (15)

Une des principales considérations à prendre en compte est l'effet de la chimiothérapie sur le développement fœtal et les complications au long-terme après une exposition *in utero* des anticancéreux (2). La chimiothérapie est généralement contre-indiquée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, période d'organogenèse, car le risque de malformations congénitales est d'environ 10 à 20%, et diminue à 1,3% pendant le 3^{ème} trimestre, ce qui est similaire à la population générale (1,2,15,25,84). Si un traitement par chimiothérapie est requis pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, une interruption de grossesse doit être envisagée (15). Néanmoins, la chimiothérapie après le 1^{er} trimestre n'est pas sans risque : le fœtus continue son développement et grandit, et certains organes, notamment le système nerveux et les gonades, se développent pendant cette période fœtale (17). Le passage du traitement à travers le placenta dépend des propriétés chimiques et physiques de la molécule, cependant, la surexpression de la glycoprotéine P au niveau du placenta peut réduire l'exposition fœtale de certaines molécules (17). Les complications fœtales souvent observées à la suite d'une exposition *in utero* à la chimiothérapie sont : une restriction de la croissance utérine, un accouchement prématuré, un poids de naissance plus faible et une leucopénie transitoire (79).

Les modifications physiologiques de la grossesse, en particulier l'augmentation du métabolisme hépatique et la clairance rénale modifient la pharmacocinétique de certains médicaments cytotoxiques (1,15,17,79). Il est donc difficile d'être certain que la dose optimale de chimiothérapie arrive jusqu'aux cellules tumorales (17). De plus, l'élimination des molécules peut être retardée du fait de la présence du liquide amniotique qui est considéré comme un 3^{ème} secteur (1,17,77). Ces effets peuvent donc amener à une toxicité maternelle et à des effets néfastes sur le développement du fœtus (17). La grossesse est une situation particulière au cours de laquelle le calcul des posologies ne repose pas que sur le poids et la surface corporelle mais intègre les paramètres spécifiques de la grossesse (1). Il est donc très important de bien connaître et prendre en compte les modifications physiologiques qui ont lieu lors de la grossesse (voir première partie).

➤ Les anthracyclines et les dérivés d'anthracyclines

Ce sont les agents les plus utilisés pour le traitement des cancers du sein pendant la grossesse. Ils sont associés à un profil de sécurité favorable : peu ou pas de toxicité fœtale

(2,15,25). De multiples séries de cas ont été reportées sur l'utilisation des dérivés d'anthracyclines pendant la grossesse (4). Les enfants et les adultes recevant ces traitements sont à risque de développer une cardiotoxicité (65). Cependant à ce jour, aucune étude n'a montré une augmentation du risque de cardiotoxicité fœtale secondaire à une exposition *in utero* de dérivés d'anthracyclines (15).

Concernant la doxorubicine, Meyer-Wittkopf et al. (80) ont réalisé des échocardiogrammes des fœtus toutes les 2 semaines chez des femmes enceintes recevant de la doxorubicine et du cyclophosphamide à partir de la 24^{ème} SA. Des fœtus âgés entre 20 et 40 SA, non exposés à la chimiothérapie, ont été pris pour « témoins ». Les ventricules gauche et droit des fœtus exposés, se sont développés progressivement en fonction de l'avancée de la grossesse, de même que ceux des « témoins ». Il n'a pas été observé de différence significative entre les fœtus exposés et les témoins sur la fonction systolique. Des échocardiogrammes postnataux ont été réalisés jusqu'à l'âge de 2 ans et aucune lésion myocardique n'a été observée.

Concernant l'idarubicine, c'est une molécule plus lipophile que les autres anthracyclines, qui traverse donc plus facilement la barrière placentaire. De plus ses métabolites actifs ont une longue demi-vie. Par conséquent, il ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse (65,81).

Concernant l'épirubicine, sur 13 femmes ayant eu recours à ce traitement, 3 fœtus ont été affectés : un fœtus est mort après une exposition à l'épirubicine, vincristine et prednisone au 2^{ème} trimestre, un autre après exposition à l'épirubicine avec du cyclophosphamide, et un nouveau-né est mort à 8 jours après une exposition à l'épirubicine, cyclophosphamide et 5-FU (protocole FEC) au 3^{ème} trimestre (65,82,83). Cependant l'épirubicine est un stéréoisomère de la doxorubicine et est un peu plus lipophile mais a une demi-vie plus courte à cause de la glucuronidation par le foie et par le placenta lors de la grossesse (81). De plus, cliniquement l'épirubicine a un meilleur index thérapeutique et moins d'effets cardiaques que la doxorubicine. L'administration de l'épirubicine, une fois par semaine, permet des doses cumulatives effectives avec moins d'effets toxiques qu'un schéma de traitement toutes les 3 semaines, probablement dû à un pic de concentration moins élevé d'épirubicine et de métabolites actifs dans le plasma (81).

(voir partie III.9.3-Etude Peccatori)

Selon Cardonick et al. (65), la doxorubicine est l'anthracycline de préférence à utiliser pendant la grossesse. Selon Peccatori et al. (81), c'est l'épirubicine qui serait l'anthracycline de préférence lors de la grossesse.

Les associations d'adjuvants les plus utilisées sont (2,15) :

- Le 5-fluorouracile combiné avec la doxorubicine (5-FU-A) ;
- L'épirubicine ou la doxorubicine combiné avec le cyclophosphamide (E ou AC).

Une polychimiothérapie de type FAC (5 FU-doxorubicine-cyclophosphamide) ou FEC (5 FU-épirubicine-cyclophosphamide) est possible aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse sans risque majeur pour le fœtus, à condition d'effectuer le minimum de cures et d'éviter une aplasie médullaire en fin de grossesse autour de l'accouchement (1). Cependant quelques considérations doivent persister, particulièrement sur le risque d'accouchement prématuré et de l'effet cardiaque à long-terme sur le nouveau-né (25).

➤ Les taxanes

Peu de données sont disponibles et la FDA a classé le docétaxel et le paclitaxel dans la catégorie D c'est-à-dire que ces agents peuvent être administrés pendant la grossesse si nécessaire (2,31). Les données des études chez l'animal ont montré que le passage transplacentaire de ces 2 produits est minime, probablement en lien avec la surexpression des p-glycoprotéine dans le placenta (15,64). En effet, les taxanes sont substrats de la p-glycoprotéine (Pgp/MDR1/ABCB1) et sont métabolisés par le cytochrome 3A4 qui est augmenté de 50-100% au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse, ce qui explique le profil de sécurité plus favorable des taxanes durant la grossesse que chez la femme non enceinte (64). Il n'est pas nécessaire d'avoir recours à une prémédication de haute dose de corticoïdes ou l'utilisation prophylactique de facteur de croissance des granulocytes (15). Les études chez l'animal ont aussi montré que ces molécules pouvaient être toxiques pour le fœtus et l'embryon car elles peuvent causer une mort intra-utérine, une réduction du poids et des problèmes d'ossification (31). Souvent l'utilisation des taxanes est reportée après l'accouchement car l'utilisation des anthracyclines est fréquemment initiée pendant la grossesse (4). Les taxanes sont utilisés lorsque qu'ils sont cliniquement indiqués ou quand les anthracyclines sont contre-indiqués (15). L'addition de taxanes, après une chimiothérapie

standard à base d'anthracyclines, a montré un bénéfice dans les cancers du sein avec présence de nodules (31).

Concernant le paclitaxel, sur 9 reports de cas d'utilisation de paclitaxel pendant la grossesse, aucune malformation n'a été observée (31,86-94). L'âge maternel médian était de 36 ans. 5 cas reportés étaient pour le traitement d'un cancer ovarien et les 4 autres cas étaient pour le cancer du sein. Le paclitaxel avait été initié durant le 2^{ème} trimestre dans 4 cas et durant le 3^{ème} trimestre pour les 5 autres cas. Il a été administré comme agent seul dans 2 cas sur 9. Les nouveau-nés exposés *in utero* au paclitaxel étaient en bonne santé à un suivi moyen de 16 mois (3-36 mois).

Concernant le docétaxel, 6 cas ont été reportés pour son utilisation pendant la grossesse pour traiter le cancer du sein (46,86,95-98). Le traitement a été initié durant le 2^{ème} trimestre dans 3 cas et durant le 3^{ème} trimestre dans les 3 autres cas. Le docétaxel a été administré comme un agent seul dans seulement 1 cas sur les 6. Un fœtus a développé une hydrocéphalie avant d'avoir commencé le traitement avec le docétaxel. L'enfant a eu un développement normal à la naissance et a été considéré en bonne santé à 28 mois. Sinon aucune autre malformation n'a été reportée.

➤ Les agents alkylants

Le cyclophosphamide fait partie intégrante des protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer du sein. Des malformations incluant des absences d'orteils, des anomalies au niveau des yeux, des oreilles basses, des fentes palatines, ont été reportées avec l'utilisation du cyclophosphamide durant le 1^{er} trimestre de la grossesse (65). Cependant son utilisation pendant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre est plus sécurisée (65).

➤ Les antimétabolites

Le méthotrexate : il n'est pas utilisé pendant la grossesse (33). Le méthotrexate peut causer des malformations similaires à ceux du syndrome de l'aminoptérine (défini par une dysostose crânienne avec un retard d'ossification, une hypertélorisme, une arête nasale large, une micrognathie et des anomalies de l'oreille) si la dose est supérieure à 10 mg par semaines pendant le 1^{er} trimestre (65). De plus il peut induire des fausses couches (79).

➤ Les traitements hormonaux

La majorité des cancers du sein pendant la grossesse ont des récepteurs œstrogènes négatifs. Les données animales montrent que le tamoxifène peut être potentiellement tératogène (17). En effet, le tamoxifène et ses métabolites interagissent avec le développement des tissus embryonnaires et fœtaux. Cet agent est donc associé à des malformations, essentiellement des anomalies craniofaciales et des ambiguïtés génitales dans 20% des expositions (1,4). Il est donc contre-indiqué pendant la grossesse (1,2,15). Le recours au tamoxifène doit être reporté après l'accouchement en respectant les indications habituelles (1,2). Il faut noter aussi que les inhibiteurs de l'aromatase, bien qu'étant tératogènes chez l'animal, n'ont pas d'intérêt dans ces cancers puisqu'ils ne sont efficaces que chez la femme ménopausée (1,2).

➤ Les thérapies ciblées

Les anticorps monoclonaux sont de plus en plus utilisés dans les traitements de plusieurs types de tumeurs. Les évaluations sur la reproduction et les toxicités sur le développement sur des modèles animaux sont assez limitées (75). Cependant, le passage transplacentaire des immunoglobulines-G1, observé lors d'études chez les animaux, rend les traitements anti-HER2 théoriquement contre indiqués pendant la grossesse (1,17). En effet les anticorps monoclonaux, actuellement disponibles, sont pour la plupart des immunoglobulines-G1 qui sont hydrophiles avec une masse moléculaire de plus de 100 kDa, ils passent donc la barrière placentaire via un transporteur actif (75). Ce transport est initié avec la liaison entre la région Fc de l'IgG et le récepteur Fc dans le syncytiotrophoblaste (75). Cependant, ce récepteur Fc est difficilement détectable avant la 14^{ème} SA, ce qui suggère que le transfert materno-fœtal des IgG durant le 1^{er} trimestre est minimal (75). La concentration d'IgG fœtale augmente doucement jusqu'à la 18^{ème} SA (75).

Concernant le trastuzumab, des études ont montré que certains cancers du sein chez la femme enceinte surexprimaient les récepteurs HER2, son utilisation est alors envisagée (17). Néanmoins, plusieurs tissus embryonnaires tels que le cœur, les reins et l'appareil neurologique, expriment ce récepteur (1,17). Son utilisation pendant la grossesse est limitée à quelques reports de cas, cependant des problèmes d'oligohydramnios (quantité insuffisante de liquide amniotique par rapport à l'état d'avancement de la grossesse) et

anamnios (absence de liquide amniotique) ont été reportés lors de son utilisation au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre (1,4,15,23). En effet l'HER2 est exprimé au niveau du rein du fœtus qui produit le liquide amniotique, l'inhibition de ce récepteur diminue la production de liquide amniotique (75). L'oligohydramnios semble réversible à l'arrêt du trastuzumab pendant la grossesse (75). Sur 6 cas reportés d'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse pour traiter un cancer du sein, l'anhydramnios a été observé dans 3 cas (86,90,98-102). Dans un cas, l'anhydramnios reporté a été réversible à l'arrêt du trastuzumab. Aucune malformation néonatale n'a été reportée.

De façon générale, l'utilisation d'agents ciblant l'HER2 doit être reportée après l'accouchement chez les patientes ayant un cancer du sein HER2 positif (15). Si l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse est nécessaire, alors une surveillance du liquide amniotique, de la croissance fœtale et de la fonction rénale doit être faite (1,75).

Concernant le lapatinib, peu de données sont disponibles, il est donc préférable de ne pas l'utiliser pendant la grossesse et attendre après l'accouchement (4).

Concernant le bevacizumab, c'est un anticorps monoclonal qui vise le VEGF qui joue un rôle clé dans l'angiogenèse (processus complexe jouant un rôle critique dans l'embryogenèse) (75). De plus, le VEGF est impliqué dans la production et la réabsorption du liquide amniotique produit par les reins du fœtus, par conséquent l'inhibition du VEGF peut conduire à des complications majeures (75).

➤ Les traitements supports

Les anti-émétiques et les stéroïdes peuvent être administrés durant la grossesse en complément de la chimiothérapie sans effet indésirable. Cependant, les corticostéroïdes sont généralement évités lors du 1^{er} trimestre (17,56). Aucune malformation n'a été reportée lors d'utilisation des antagonistes 5-HT3 (ondansétron) (17). Les études animales ne montrent pas que le facteur de stimulation des granulocytes (G-CSF) est tératogène (17) et plusieurs cas reportés ont montré une bonne sécurité d'emploi de ce traitement chez la femme enceinte ainsi que l'érythropoïétine (ce facteur de stimulation permet de stimuler la granulopoïèse dans la moelle osseuse pour pallier à la neutropénie induite par la chimiothérapie) (65,66,74).

Il est recommandé que les patientes ne reçoivent pas de chimiothérapie 3 à 4 semaines avant l'accouchement pour éviter des problèmes liés à la suppression hématopoïétique (saignement, infection, anémie) chez la future maman et le bébé, et également pour prévenir du phénomène d'accumulation chez le fœtus (1,2,15). Ce délai de 3 à 4 semaines permet également l'excrétion des traitements par fœtus via le placenta (65).

Pour conclure et résumer ce paragraphe sur les traitements du cancer du sein durant la grossesse, la figure 8 reprend et résume les différentes méthodes de prise en charge en fonction de l'âge gestationnel au moment du diagnostic.

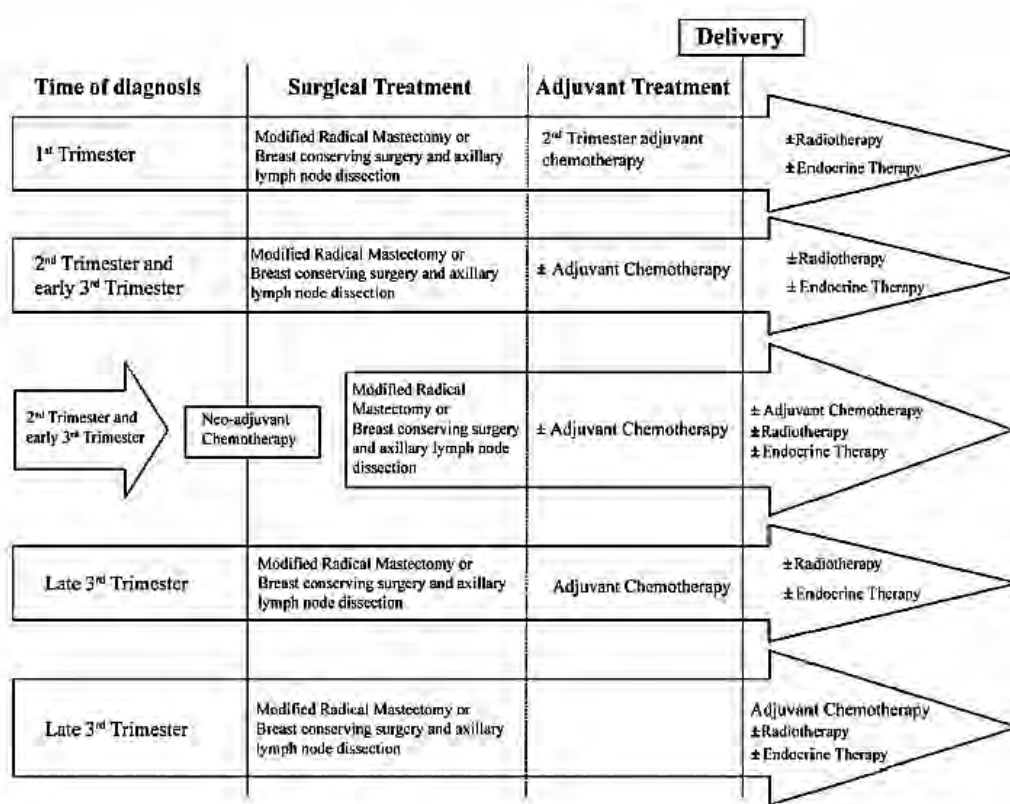


Figure 8 : Différentes méthodes de prise en charge d'un cancer du sein au cours de la grossesse en fonction de l'âge gestationnel au moment du diagnostic (104)

III.6. Aspects obstétricaux

Avant d'entreprendre un traitement, l'âge gestationnel et l'état du fœtus doivent être évalués (1,79). La surveillance étroite du fœtus permettra d'intervenir rapidement en cas d'anomalie, et notamment la croissance fœtale doit être évaluée avant chaque cycle de

chimiothérapie (1,74). Aucune preuve ne supporte l'affirmation que la chimiothérapie induit un accouchement prématuré (1).

La date de l'accouchement devra être planifiée en tenant compte des besoins de traitement pour la mère et l'avancée du développement du fœtus (1). Le déclenchement du travail ne doit pas être systématique, mais il est recommandé dans 2 cas :

- Quand la mère refuse la chimiothérapie pendant la grossesse, alors l'accouchement sera provoqué entre les 32 et 34^{ème} SA afin de réduire l'intervalle sans chimiothérapie (1,104),
- Quand les patientes nécessitent une chimiothérapie durant le dernier mois de grossesse (1,104).

La voie d'accouchement préférable est la voie vaginale qui présente moins de risque pour la mère et de retard à la mise en route d'une éventuelle chimiothérapie (1). Une propagation métastatique au niveau du placenta est extrêmement rare (19). Des lésions métastatiques au niveau du placenta a été décrit dans 60 cas dans le monde entier, le placenta doit être analysé après l'accouchement (1,19). Quelques cas de métastases fœtales ont été observés (56).

Une interruption de grossesse peut être conseillée à une femme enceinte ayant un cancer du sein s'il est estimé que son espérance de vie ne peut pas être plus longue que la gestation (3). Avant, il a été souvent supposé que ce choix était justifié dans tous les cas (3). Depuis quelques années, le nombre d'interruption de grossesse diminue car de plus en plus de données sont disponibles sur le pronostic et sur la sécurité de la chirurgie et de la chimiothérapie pendant la grossesse (3,8). De plus, l'interruption de grossesse n'a pas montré une amélioration dans la survie (3,16,20,23).

Comme vu précédemment, les molécules de bas poids moléculaires ainsi que les molécules lipophiles peuvent traverser facilement la barrière placentaire, ce qui est le cas de la plupart des traitements de chimiothérapie (84). Le foie fœtal est capable de métaboliser les substrats par oxydation et les reins fœtaux peuvent être impliqués dans l'élimination des traitements. Cependant, il est possible que la molécule excrétée dans le liquide amniotique

soit ingérée par le fœtus et réabsorbée par le tractus gastro-intestinal (84). Ce mécanisme peut alors potentialiser l'effet de l'exposition au traitement si la molécule ou ses métabolites sont excrétés sous leur forme active (84).

Un traitement par chimiothérapie systémique pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (période d'organogenèse) est associé à un haut risque de fausse couche, et dans certains cas de malformations congénitales (15). Cette situation est moins problématique lorsque le traitement est initié pendant le 2^{ème} trimestre. Comme vu précédemment, le risque de malformations congénitales, lorsque la chimiothérapie est administrée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, est d'environ de 10 à 20%, et diminue à 1,3% pendant le 3^{ème} trimestre, ce qui est similaire à la population générale (1,2,15,25,84). Les données cliniques disponibles ne montrent pas de complications significatives à long-terme lorsque la chimiothérapie est débutée au 2^{ème} trimestre. Néanmoins, ces grossesses doivent être considérées comme à haut risque et doivent bénéficier d'une surveillance fœtale particulière et régulière pendant toute la durée de la grossesse (15).

Actuellement peu de données sur les effets à long terme sur l'enfant, exposé *in utero* à la chimiothérapie, sont disponibles. En effet, le suivi des nouveau-nés dans les cohortes sont souvent d'une courte durée et ne permettent pas d'avoir des données sur les effets au long terme. De larges cohortes sont donc nécessaires pour suivre ces effets sur les enfants.

III.7. Le pronostic

Longtemps les cancers du sein associés à une grossesse étaient considérés comme d'évolution rapide et incurable (1). En effet, des revues anciennes décrivaient un taux de survie à 5 ans inférieur à 20% (77). A présent, plusieurs études ne montrent pas de différence significative dans la survie entre une femme enceinte et une femme non enceinte selon l'état gravidique lorsqu'elles sont stratifiées sur l'âge, le stade et l'année du diagnostic (1,29). Le taux de survie global chez les femmes ayant un cancer du sein pendant leur grossesse est de 40-73% contre 48-97% chez les autres. Le pronostic, plus réservé chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte de même âge, est probablement dû au stade avancé au moment du diagnostic ou la prise en charge moins standardisée (74,79). En

effet, le risque d'avoir un stade avancé au moment du diagnostic est 2,5 fois plus grand chez les femmes enceintes que les autres (33). Ce retard du diagnostic, estimé à 6 mois, expliquerait pourquoi la survie sans métastase et la survie globale à 5 ans seraient moins bonnes lorsque le cancer est diagnostiqué pendant la grossesse (1). Le risque d'invasion ganglionnaire augmente de 0,028% par jour (1,79) lors d'un retard de diagnostic. Cependant, le retard du diagnostic ne serait pas le seul facteur impliqué dans ce mauvais pronostic et les raisons sont encore en débat.

Les taux de survie de 5 et 10 ans des femmes ayant un cancer du sein pendant leur grossesse et les femmes non enceintes, tirés d'études rétrospectives et prospectives, sont présentés dans le tableau 12 (33, 16, 22, 42-55).

	Year	Number of patient cases/control (n)	PABC Survival rate		Other breast cancer Survival rate	
			5 years (%)	10 years (%)	5 years (%)	10 years (%)
Nugent ve O'Connel	1985	19/157	56	-	56	-
King et al	1985	63	75 ^b /33 ^c	-	-	-
Pertek et al	1991	63	61	45	73	62
Ishida et al ^a	1992	192/191	-	55	-	79
Zemlickis et al	1992	118/269	-	40	-	48
Chang et al	1994	21/199	57	-	70	-
Guinee et al ^a	1994	66	40	-	70	-
Anderson et al	1996	22/205	-	73 ^d /17 ^e	-	74 ^d /47 ^e
Bonnier et al	1997	114/280	61	-	75	-
Kuerer et al	1996	26	60 ^b /45 ^c	-	-	-
Bladstrom et al ^a	2003	94/7799	52	44	80	69
Whiteman et al	2004	60	-	38 ^f	-	65 ^f
Mathelin et al ^a	2008	40/61	-	72 ^g /63 ^h	-	97
Beadle et al	2009	104/668	-	63 ^g /65 ^h	-	65
Stensheim et al	2009	105	-	56 ⁱ	-	69 ⁱ
Cardonick et al	2010	130	100 ^j /86 ^k /0 ^l	-	-	-

^aStatistically significant survival difference (p<0.01), ^bLymph node involvement negative, ^cLymph node involvement positive, ^dStage I-IIa, ^eStage IIb-III, ^f15 years survival, ^gGroup includes only pregnant patients, ^hGroup includes only postpartum patients, ⁱSurvival rate of 60th years, ^{j,k}After 3.14+/-2.5 years follow up survival rate according to stage, ⁱStage I, ^kStage II and III, ^lStage IV, PABC : pregnancy associated breast cancer

Tableau 12 : Taux de survie à 5 et 10 ans chez les femmes ayant eu un cancer du sein pendant la grossesse et les autres femmes ayant eu un cancer du sein (16, 22, 33, 42-55)

III.8. L'allaitement

L'allaitement est interdit pendant la chimiothérapie (1,3). Il n'est pas recommandé chez les femmes ayant reçu un traitement de chimiothérapie ou de la radiothérapie (33). Il a été montré que la production de lait diminuait lorsque la chimiothérapie était terminée avant l'accouchement (3). Les concentrations dans le lait sont dépendantes des doses reçues et du délai entre l'arrêt du traitement et l'accouchement (1). Si la patiente le souhaite et si la lactogenèse est maintenue, un délai d'au moins 4 semaines après la dernière cure est conseillé avant le retour à l'allaitement (1,33).

III.9. Séries de cas dans la littérature

Avant de passer à une revue de séries de cas reportés dans la littérature, voici un résumé de ce qui a été abordé dans cette troisième partie sur l'épidémiologie, la pathologie, le diagnostic, le traitement et le pronostic, basé sur des preuves classées de niveau III (preuves obtenues à partir des études descriptives non expérimentales bien conçues) et IV (preuves obtenues à partir de rapports de comités d'experts et/ou de l'expérience clinique des autorités) (voir tableau 13).

Cancer du sein associé à la grossesse (CSAG)	Niveau de preuve clinique
<u>Epidémiologie</u>	
Il y a une augmentation transitoire du risque de cancer du sein après la grossesse. Ce risque est particulièrement marqué chez les femmes ayant une grossesse tardive.	III
Les CSAG se présentent habituellement comme une maladie avancée.	III
<u>Pathologie</u>	
La majorité des CSAG sont de grade II et III.	III
Les récepteurs œstrogènes et progestérone sont souvent négatifs dans les CSAG	III
<u>Diagnostic</u>	
L'examen clinique, la mammographie et la cytologie sont faiblement moins sensible pendant la grossesse et l'allaitement.	III
Les biopsies sont les méthodes recommandées pour l'examen histologique.	III
L'échographie mammaire est supérieure à la mammographie pour le diagnostic des CSAG.	III
<u>Radiologie</u>	
La radiographie abdominale basse est interdite pendant la grossesse.	III
La radiographie abdominale haute et thoracique est permise pendant le 1 ^{er} trimestre avec une bonne protection de l'abdomen.	III
L'IRM doit être évitée pendant la grossesse.	IV
<u>Traitement</u>	
<u>Chirurgie</u>	
La chirurgie est effectuée comme chez les femmes non enceintes.	III
<u>Radiothérapie</u>	
La radiothérapie est interdite pendant la grossesse et doit être initiée après l'accouchement.	III
<u>Chimiothérapie et thérapie hormonale</u>	
La chimiothérapie peut être effectuée après le 1 ^{er} trimestre.	III
La thérapie hormonale n'est pas recommandée pendant la grossesse.	III
<u>Pronostic</u>	
Le pronostic est considéré comme mauvais.	III

Tableau 13 : Résumé des conclusions et classification des preuves significatives (104)

De plus en plus de données dans la littérature sont disponibles, notamment des séries rétrospectives et des reports de cas. Six publications sur des séries, rétrospectives et/ou prospectives, décrivant les caractéristiques ainsi que la prise en charge de femmes enceintes ayant un cancer du sein vont être revues à présent.

III.9.1. Etude Cardonick et al. (2010)

Le registre du cancer et de la grossesse est un registre volontaire établi en 1996 afin de suivre le cours et le traitement des femmes enceintes ayant un cancer du sein pendant leur grossesse ainsi que les résultats péri et néonatal de leur enfant.

130 femmes diagnostiquées avec un cancer du sein pendant la grossesse ont été reportées dans ce registre entre 1996 et 2009. Cardonick et al. (16) ont publié les issues maternelles et fœtales des patientes suivies prospectivement et rétrospectivement dont voici les résultats :

- Concernant la démographie :
 - L'âge moyen de la femme enceinte au moment du diagnostic était de 34,8 ans (+/- 4,2 ans).
 - L'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic était de 13,2 SA (+/- 8,1 SA).
 - 50 patientes (39%) ont reporté des antécédents familiaux de cancer du sein.
- Concernant la physiopathologie :
 - 42% avaient des récepteurs œstrogènes positifs et 35% des récepteurs à la progestérone positifs. Quant au récepteur HER2, il était positif chez 25% des patientes (voir annexe 4).
 - Les ganglions lymphatiques étaient positifs chez 53% des patientes.
 - 23 patientes ont été diagnostiquées au stade I, 55 au stade II, 25 au stade III et 4 au stade IV (le stade n'a pas été documenté chez 13 patientes) (voir annexe 4).
- Concernant le traitement :
 - Sur 113 patientes en cours de grossesse, 9 patientes ont eu recours à la chirurgie seule, 77 patientes ont eu de la chirurgie et de la chimiothérapie adjuvante, 27 patientes ont reçu de la chimiothérapie seule et 3 patientes n'ont pas reçu de traitement pendant leur grossesse.
 - La chirurgie : 95 patientes y ont eu recours pendant leur grossesse (38 patientes pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, 48 pendant le 2^{ème} trimestre et 9 pendant le 3^{ème} trimestre). 54 patientes ont une mastectomie et 34 patientes une tumorectomie. L'âge gestationnel moyen au moment de la chirurgie est de 14,7 +/- 7,7 SA. Le délai moyen entre le diagnostic et la

chirurgie est de 52,2 jours. La biopsie du ganglion sentinelle a été faite chez 30 patientes avec utilisation de radioactif dans la majorité mais sans injection du colorant bleu. Dans ce groupe, 2 patientes ont fait une fausse couche pendant le 1^{er} trimestre.

- La radiothérapie : aucune patiente n'a reçu des radiations jusqu'à l'accouchement.
- La chimiothérapie : 104 patientes ont reçu une chimiothérapie pendant leur grossesse. Le début de cette chimiothérapie a été donné à l'âge gestationnel moyen de 20,4 +/- 5,4 SA. La majorité des patientes, 69%, ont reçu de l'adriamycine® (doxorubicine) et cytoxan® (cyclophosphamide) pendant la grossesse. Pour les autres traitements on retrouve le protocole 5-FU, adriamycine® et cytoxan® (protocole FAC); 5-FU, épirubicine et cytoxan® (protocole FEC); adriamycine® ou navelbine® (vinorelbine) seul. Dans 11 cas le paclitaxel ou docétaxel ont été donnés. Le nombre moyen de jours entre le dernier jour de traitement reçu et l'accouchement était de 39,6 jours +/- 26,7. Pour les patientes ayant le récepteur HER2 positif, aucune n'a reçu du trastuzumab pendant la grossesse.
- Concernant les aspects obstétricaux :
 - Le nombre d'interruptions de grossesses conseillées n'a pas changé entre 1996 et 2003 en revanche il diminue les 5 dernières années. 10 patientes ont eu recours à une interruption de grossesse volontaire et 6 patientes ont fait une fausse couche dont 3 ont fait une fausse couche dans le mois qui a suivi la chirurgie pendant le 1^{er} trimestre. Aucune chimiothérapie n'avait été donnée avant les fausses couches. Le taux de fausses couches de 7% ne diffère pas de celui de la population générale (15% dans les 12 premières semaines de gestation).
 - Sur 113 patientes ayant continué la grossesse jusqu'à terme, 116 enfants sont nés, dont 3 jumeaux. 75 nouveau-nés sont nés par voie basse, 37 par césariennes et 4 où le mode d'accouchement n'était pas connu.
 - L'âge gestationnel moyen au moment de l'accouchement était de 35,8 +/- 1,9 SA. Cet âge moyen est inférieur à 37 semaines ce qui est considéré comme « préterme ». Cet âge moyen peut s'expliquer par le fait que plusieurs

patientes ont accouché volontairement entre la 34 et 36^{ème} SA pour avoir recours plus rapidement au paclitaxel/docétaxel ou à la radiothérapie suite à l'accouchement après avoir fini le traitement par anthracyclines durant la grossesse.

- Le poids moyen à la naissance des nouveau-nés exposés *in utero* à la chimiothérapie était de 2836 +/- 1075 g. 3 nouveau-nés (10%) avaient un poids à la naissance inférieur à 10% pour l'âge gestationnel au moment de l'accouchement.
- Des malformations congénitales ont été reportées chez 4 nouveau-nés (3,8%) incluant sténose du pylore, fistule artérielle pulmonaire asymptomatique, une encéphalopathie, un pied bot et un hémangiome. Néanmoins le taux de malformations congénitales ne diffère pas du celui de la population générale.
- 93 pédiatres ont inscrit dans le registre le suivi à long terme des enfants avec un âge moyen de suivi de 41,8 +/- 32 mois. Les problèmes médicaux observés chez les enfants exposés à la chimiothérapie *in utero* ont été : des reflux gastro-œsophagiens, des pneumonies, une abrasion de la cornée, des déficits en Ig A, des retards de la parole dans 2 cas et des otites moyennes (voir tableau 14).

	N
Exposed to chemotherapy	
Reactive airway disease	2
Recurrent otitis media	2
Recurrent otitis media and upper respiratory infections	1
Selective IgA deficiency	1
Speech delay	2
Recurrent otitis media and myringotomy tubes and minor hearing loss	1
Hypocapnia at birth, hypotonia, and periventricular leukomalacia	
Autoimmune disorder resulting in death at 13 mo	1
Gastroesophageal reflux disease and anemia of prematurity	1
Unexposed to chemotherapy	
Spontaneous mutation for neurofibromatosis	1
Expressive speech deficit	1

Tableau 14 : Complications néonatales dans l'étude de Cardonick 2010 (16)

- Concernant le pronostic : dans cette cohorte, on ne retrouve pas de différence significative de survie entre les patientes ayant eu une interruption de grossesse, celles ayant eu une fausse couche et les patientes ayant continué leur grossesse et accouché.
- Concernant l'allaitement : si le traitement par chimiothérapie n'est pas fini avant l'accouchement et doit être poursuivi après l'accouchement, alors l'allaitement n'est pas autorisé. Dans cette étude, 38 femmes, ayant terminé la chimiothérapie avant l'accouchement, ont tenté l'allaitement ; ce dernier a été un succès chez seulement 55% des patientes. 17 patientes (45%) ont reporté une faible production de lait ; cette diminution, après une exposition à la chimiothérapie pendant la grossesse, n'avait jamais été reportée auparavant.

III.9.2. Etude Hahn et al. (2006)

Hahn et al. ont publié une étude prospective faite à l'Université du Texas avec le M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) (23). Dans cette étude, 57 patientes enceintes, au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse avec un cancer du sein, ont été inclus et ont reçu le protocole de chimiothérapie FAC suivant : 5-fluorouracil 500 mg/m² en bolus aux jours 1 et 4, doxorubicine 50 mg/m² en injection continue sur 72 heures, cyclophosphamide 500mg/m² en intraveineux seulement au jour 1, administrés toutes les 3-4 semaines jusqu'à 35 SA. Des échographies abdominales, pour surveiller le fœtus, ont été faites toutes les 3-4 semaines avant chaque cycle de chimiothérapie. Les parents ainsi que les enfants exposés *in utero* à la chimiothérapie ont été suivis après l'accouchement par mail ou par téléphone.

- Concernant la démographie :
 - L'âge moyen de la femme enceinte au moment du diagnostic était de 33,5 ans (24-45 ans).
 - L'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic était de 17,4 SA (2-33 SA).
 - La majorité des patientes (77,2%) n'avaient pas d'antécédents familiaux de cancer du sein ou ovarien.

- Concernant la physiopathologie :
 - La majorité des patientes présentait un cancer du sein invasif canalaire (85%), peu différencié (82%), HER2/neu négatif (71%) et récepteurs œstrogène et progestérone négatifs (69% et 83% respectivement).
- Concernant le traitement :
 - La chirurgie : la plupart des patientes y ont eu recours pendant le 2^{ème} trimestre (35,1%), bien que beaucoup de chirurgie aient eu lieu après l'accouchement (33,3%). L'âge gestationnel moyen au moment de la chirurgie était de 16 SA (4,29-29 SA). Aucune complication fœtale n'a été notée suite aux chirurgies. Les patientes, ayant eu une chirurgie avant de recevoir la chimiothérapie, étaient à un stade avancé de la maladie, presque 70% avaient des nodules lymphatiques au moment du diagnostic.
 - La chimiothérapie : sur les 32 patientes qui ont reçu de la chimiothérapie adjuvante : environ 53% avaient un stade II et presque 38% avaient un stade III au moment du diagnostic. L'âge gestationnel moyen au moment où la chimiothérapie a été initié était de 23 SA (11-34 SA), donc la plupart des enfants ont été exposés à la chimiothérapie durant le 2^{ème} trimestre de la grossesse. Le nombre moyen de cycles donné à la femme enceinte était de 4.
- Concernant les aspects obstétricaux :
 - L'âge gestationnel moyen au moment de l'accouchement était de 37 SA (29-42 SA). La majorité des patientes ont accouché au moins à 34 SA sauf 3 patientes qui ont accouché prématurément. Le poids moyen à la naissance était de 2890 g (1389-3977 g). 60% des accouchements ont été fait par voie basse et les autres par césarienne.
 - Aucune fausse couche, bébé né-mort ou mort-né n'a été noté dans cette cohorte de patientes ayant reçu le protocole FAC pendant leur 2^{ème} et /ou 3^{ème} trimestre de grossesse.
 - Au moment de la publication, l'âge, des enfants suivis, allait de 2 à 157 mois. La majorité des enfants ne présentait pas de complication néonatale significative et semblait être similaire à la population générale. La complication néonatale la plus rapportée était la difficulté de respiration avec 10% des néonataux qui ont eu recours à de la ventilation. Un enfant était né

avec le syndrome de Down, la mère était âgée de 32 ans (voir tableau 15). Concernant les enfants en âge d'aller à l'école (18 enfants), 2 enfants ont requis une attention particulière à l'école dont l'enfant ayant le syndrome de Down. La plupart des enfants ont eu des problèmes de santé non significatifs (voir tableau 16).

Outcome (n=40)	Percent	Reported incidence among the general population
Neonatal complications		
None	63	
Breathing difficulties: (requiring ventilation)	28 (10)	21% of infants at a tertiary hospital had respiratory distress
Subarachnoid hemorrhage	2,5	0,8/1000 births in a large Canadian series
Congenital or chromosomal abnormalities		
Down syndrome	2,5	1:700 births born to mothers 30-34 years old
Clubfoot	2,5	1:1000 births
Congenital bilateral ureteral reflux	2,5	3-4% of newborns have some abnormality of kidneys/ureters

Tableau 15 : Suivi néonatal chez les enfants exposés à la chimiothérapie *in utero* vs la population générale, étude de Hahn 2006 (23)

Outcome	%
"Normal development" compared to siblings or other children, per child's family or guardian (n=39)	97
Requires special attention in school (n=18)	11
Reported to have no health problems	43
Allergies/eczema	20
Upper respiratory infections: ear, sinus, bronchiolitis	13
Asthma/breathing difficulties	10
Attention deficit disorder	5
Hypercholesterolemia with obesity	3
"Eye problems", not otherwise specified	3
Heart murmur (resolved by age 1 year) and "lazy eye"	3

Tableau 16 : Suivi postnatal chez les enfants exposés à la chimiothérapie *in utero*, étude de Hahn 2006 (23)

- Concernant le pronostic : à un suivi moyen de 38,5 mois (1-189 mois), la majorité des patientes étaient en vie et en rémission (n=40). 3 patientes ont eu un cancer du sein récurrent, et une patiente des métastases à plusieurs endroits dont le cerveau. 12 patientes étaient décédées de leur cancer du sein métastatiques dont 10 avaient un stade III et 2 avaient un stade II avec des ganglions positifs.

III.9.3. Etude Peccatori et al. (2009)

Peccatori et al. (25) ont reporté une série rétrospective de 20 femmes, enceintes de 16 à 30 SA, avec un cancer du sein métastatique ou localement avancé ou avec un haut risque de récurrence post chirurgie. Ces patientes ont été traitées à l'institut Européen d'Oncologie à Milan avec seulement de l'épirubicine (35 mg/m² en intraveineux) une fois par semaine à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse entre Janvier 2002 et Décembre 2007.

- Concernant la démographie :
 - o L'âge moyen de la femme enceinte était de 37 ans (23-42).
 - o L'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic du cancer du sein était de 12 SA (5-30 SA).
- Concernant la physiopathologie :
 - o Sur 13 patientes, 5 avaient des nodules axillaires positifs.
 - o 6 patientes sur les 20 avaient un stade localement avancé, et une patiente avait un stade localement avancé avec des métastases hépatiques.
 - o 10 patientes étaient positives aux récepteurs hormonaux et 4 surexprimaient le récepteur HER2.
- Concernant le traitement :
 - o La chirurgie : 13 patientes ont été traitées après avoir eu recours à la chirurgie.
 - o La chimiothérapie : toutes les patientes ont donc reçu de l'épirubicine seule, à une dose de 35 mg/m² par intraveineuse une fois par semaine. L'âge gestationnel moyen au moment de l'administration du traitement était de 19 SA (16-30 SA). La dose moyenne d'épirubicine totale donnée aux patientes était de 420 mg/m². Pas de toxicité de grade 3-4, ni de changement des

échocardiogrammes n'ont été observés. Les nausées et vomissements ont été de grade moyen. Aucune stomatite n'a été reportée.

- Concernant les aspects obstétricaux :
 - La chimiothérapie a été administrée sous une surveillance stricte du fœtus par échographie, et aucun évènement indésirable fœtal n'a été observé sauf un accouchement prématuré à 28 SA. Aucune pré-éclampsie ou d'hypertension maternelle n'a été reportée.
 - 12 accouchements ont été faits par césarienne à un âge gestationnel moyen de 35 SA (28-40 SA). 2 nouveau-nés ont requis des soins intensifs néonataux mais aucune complication pulmonaire, cérébrale ou infectieuse. Aucune malformation néonatale n'a été observée sauf pour un nouveau-né avec une polykystose rénale.
 - A l'âge moyen de 2 ans, le développement neurologique et immunologique, reporté par les parents des 20 enfants, était normal.
- Concernant le pronostic : après un suivi moyen de 38 mois, 17 patientes (85%) étaient en vie dont 14 (70%) en rémission.

III.9.4. Etude Ring et al. (2005)

Une étude rétrospective (24) a été faite par cinq hôpitaux londoniens afin d'identifier les femmes ayant reçu de la chimiothérapie pour traiter un cancer du sein pendant la grossesse entre 1986 et 2003.

- Concernant la démographie :
 - 28 femmes ont été identifiées.
 - L'âge maternel moyen au moment du diagnostic était de 33 ans (28-42 ans).
 - L'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic était de 17 SA (4-33 SA).
- Concernant la physiopathologie :
 - 24 patientes ont été diagnostiquées avec un stade I-III B : 2 stade I, 11 stade II et 11 stade III. Les 4 autres patientes ont été traitées pour une maladie métastatique (stade IV).
 - La majorité des tumeurs étaient des carcinomes canalaire (19/24). 74% des patientes avaient un grade histologique III, 88% avaient une invasion

lymphovasculaire et 42% avaient une tumeur négative aux récepteurs œstrogènes.

- Concernant le traitement :

- La chirurgie : 17 patientes ont eu recours à la chirurgie pendant la grossesse. 10 patientes ont eu recours à la mastectomie et 7 à une chirurgie conservatrice. L'âge gestationnel moyen au moment de la chirurgie était de 16 SA (5-29 SA).
- La chimiothérapie : 7 patientes ont reçu de la chimiothérapie néoadjuvante, 17 de la chimiothérapie adjuvante et 4 de la chimiothérapie palliative. 16 patientes ont reçu un protocole de chimiothérapie à base d'anthracyclines et 12 ont reçu le protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU) (voir tableau 17). 22 patientes ont débuté la chimiothérapie pendant le 2^{ème} trimestre de leur grossesse et 5 pendant leur 3^{ème} trimestre. L'âge gestationnel moyen au moment de l'initiation de la chimiothérapie était de 20 SA (15-33 SA). 116 cycles de chimiothérapie ont été administrés pendant la grossesse dans cette cohorte. Le nombre moyen de cycles administrés pendant la grossesse a été de 4 (1-6 cycles). La chimiothérapie a été tolérée sans complication. Trois épisodes de neutropénie fébrile ont été reportés, mais tous les patients ont répondu aux antibiotiques sans complication. Les toxicités de grade 3 ou 4 reportées ont été la léthargie (2 patientes) et l'alopécie. L'intervalle moyen entre le dernier cycle de chimiothérapie et l'accouchement a été de 28 jours (14-70 jours).

	No. of patients			
	Adjuvant	Neoadjuvant	Palliative	Total
Doxorubicin and cyclophosphamide*	5	4	2	11
Epirubicin and cyclophosphamide **	3	0	2	5
Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil***	9	3	0	12
Total	17	7	4	28

*Doxorubicin 50-60 mg/m² iv day 1, cyclophosphamide 600 mg/m² iv day 1 every 3 weeks

**Epirubicin 60-100 mg/m² iv day 1, cyclophosphamide 600 mg/m² iv day 1, every 3 weeks

***Cyclophosphamide 100-150 mg orally days 1-14, methotrexate 40 mg/m² iv days 1 and 8, fluorouracil 600 mg/m² iv days 1 and 8, every 4 weeks

Tableau 17 : Chimiothérapie reçue dans l'étude de Ring 2005 (24)

- Concernant les aspects obstétricaux :
 - L'âge gestationnel moyen au moment de l'accouchement est de 37 SA (30-40 SA).
 - 6 patientes ont eu un accouchement par césarienne.
 - Le poids moyen à la naissance était de 3,0 kg (1,4-3,5 kg) sur 17 nouveau-nés. Chez le bébé né à 1,4 kg, il a été observé une insuffisance au niveau du placenta qui a entraîné des retards de croissance intra-utérine et un accouchement, par césarienne, déclenché volontairement à 32 SA. Cependant aucun des nouveau-nés n'avait un poids à la naissance inférieur à 10% en fonction de l'âge gestationnel.
 - Dans cette cohorte aucun des 27 nouveau-nés, exposés *in utero* à la chimiothérapie pendant le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse, n'a eu de malformations congénitales. Seulement 2 nouveau-nés ont eu une détresse respiratoire et au total 5 nouveau-nés ont été transférés dans l'unité de haute dépendance néonatale.
 - Une patiente a reçu du cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse ? cependant la patiente ne savait pas qu'elle était enceinte au moment de l'initiation de la chimiothérapie. Elle a donc avorté avant son 2^{ème} cycle de chimiothérapie.
- Concernant le pronostic : après un suivi moyen de 40,5 mois (7-159 mois), 2 patientes avec un stade IV sont décédées dans les 3 ans suivant le diagnostic et les 2 autres patientes de stade IV étaient toujours en vie après 1 an de suivi. De plus, le taux de survie combiné pour les patientes ayant un stade I à IIIB était de 67%.

III.9.5. Etude Azim et al. (2008)

Azim et al. (26) ont reporté les effets d'un protocole de chimiothérapie à base d'anthracyclines, sur le cours et les issues de la grossesse, chez 26 patientes enceintes ayant un cancer du sein entre 1998 et 2007.

- Concernant la démographie : L'âge maternel moyen au moment du diagnostic était de 35,5 ans (23-42 ans).

- Concernant le traitement :
 - La chimiothérapie : 23 patientes ont reçu de l'épirubicine et 3 patientes de la doxorubicine. 61% des patientes ont reçu de la chimiothérapie adjuvante, 35% en néoadjuvante et 4% en métastatique. La chimiothérapie a été initiée durant le 2^{ème} trimestre chez toutes les patientes avec un nombre moyen de 4 cycles (2-5 cycles).
- Concernant les aspects obstétricaux :
 - L'âge gestationnel moyen au moment de l'accouchement était de 35 SA (28-40 SA) avec 2 accouchements pré-terme.
 - 19 patientes ont eu recours à la césarienne pour l'accouchement et 7 patientes ont accouché par voie basse.
 - Aucune pré-éclampsie, oligohydramnios ou restriction de croissance intra-utérine n'a été observé. Aucune anomalie congénitale n'a été reportée excepté 1 nouveau-né avec une polykystose rénale.
 - Après un suivi moyen de 27 mois, tous les enfants avaient un développement normal, reporté par les parents.

III.9.6. Etude Gentilini et al. (2004)

Gentilini et al. (103) ont publié une étude rétrospective sur 38 patientes ayant un cancer du sein invasif diagnostiqué, soit au cours de la grossesse (21 patientes), soit dans l'année qui suit l'accouchement (17 patientes), et traitées entre Novembre 1996 et Novembre 2003.

Parmi le groupe des 21 patientes diagnostiquées avec un cancer du sein pendant la grossesse :

- 6 patientes ont été diagnostiquées durant leur 1^{er} trimestre de la grossesse (âge gestationnel moyen de 5 SA) : toutes ces patientes ont interrompu leur grossesse suite à des discussions sur les différentes options pour prendre en charge leur cancer.
- 6 et 9 patientes ont été diagnostiquées respectivement durant leur 2^{ème} trimestre et 3^{ème} de la grossesse (âge gestationnel moyen respectif de 17 et 33 SA).
- 5 patientes ont reçu un traitement de chimiothérapie à base d'anthracyclines durant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre sans complication pour la mère et le fœtus.

- Des métastases au niveau des ganglions axillaires ont été retrouvées chez 10 patientes sur 21. 6 patientes avaient une tumeur négative aux récepteurs hormonaux et huit surexprimaient les récepteurs œstrogènes et progestérone. Concernant le récepteur HER2, il était surexprimé chez 5 patientes.
- 15 patientes ont eu recours à la chirurgie conservatrice du sein et 3 à la biopsie du ganglion sentinelle.
- 19 patientes ont eu un cancer du sein infiltrant canalaire.
- Après une période de suivi moyen de 25 mois, 7 patientes ont développé des métastases à distance avec 5 décès.

Parmi le groupe des 17 patientes diagnostiquées avec un cancer du sein l'année suivant l'accouchement :

- Des métastases au niveau des ganglions axillaires ont été retrouvées chez 11 patientes. 9 patientes avaient une tumeur négative aux récepteurs hormonaux et 6 surexprimaient les récepteurs œstrogènes et progestérone. Concernant le récepteur HER2, il était surexprimé chez 3 patientes.
- Toutes les patientes ont été diagnostiquées avec un cancer de sein infiltrant canalaire.
- Après une période de suivi moyen de 24 mois, 2 rechutes au niveau des ganglions (une après 60 mois au niveau axillaire et l'autre après 29 mois au niveau sous claviculaire) et une avec des métastases à distance ont été observées mais sans décès.

Etude	Nombre de patientes	Âge moyen de la femme enceinte + gestationnel au moment du diagnostic	Physiopathologie	Chimiothérapie	Début chimiothérapie (âge gestationnel)	Âge gestationnel + poids à la naissance	Anomalies congénitales	Pronostic
Cardonick et al. (2010)	130	- 34,8 ans (+/- 4,2) - 13,2 SA (+/- 8,1)	Récepteurs positifs : - œstrogènes : 42% - progestérone : 35 % - HER2 : 25 % Ganglions lymphatique positifs : 53% des patientes	104 patientes ont reçu de la chimiothérapie : - 69% ont reçu doxorubicine et cyclophosphamide - les autres traitements : protocole FAC, FEC, doxorubicine , navelbine. Des taxanes dans 11 cas.	20,4 SA (+/- 5,4)	- 35,8 SA (+/-1,9) - 2836g (+/-1075) 66% des accouchements par voie basse	4 cas (3,8%) : - sténose du pylore - pied bot et hémangiome - fistule artérielle pulmonaire asymptomatique - encéphalopathie	Pas de différence significative entre patientes ayant une interruption de grossesse, une fausse couche et celle ayant continué leur grossesse et accouché
Hahn et al. (2006)	57	- 33,5 ans (24-45) - 17,4 SA (2-33)	Récepteurs positifs : - œstrogènes : 31% - progestérone : 17% - HER2 : 29 % Cancer invasive canalaire : 85%	FAC (5-FU, doxorubicine, cyclophosphamide)	Au cours 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre de grossesse moyenne : 23 SA (11-34)	- 37 SA (29-42) - 2890g (1389-3977) 60% des accouchements par voie basse	- complication néonatale : 10% ont eu des difficultés de respiration avec recours à la ventilation - anomalies congénitales : syndrome de Down, reflux urétéral, pied bot	Suivi moyen de 38,5 mois : majorité des patientes en vie et en rémission

Etude	Nombre de patientes	Âge moyen de la femme enceinte + gestationnel au moment du diagnostic	Physiopathologie	Chimiothérapie	Début chimiothérapie (âge gestationnel)	Âge gestationnel + poids à la naissance	Anomalies congénitales	Pronostic
Peccatori et al. (2009)	20	- 37 ans (23-42) - 12 SA (5-30)	Récepteurs positifs : - hormonaux : 50% - HER2 : 20 % Sur 13 patientes : 5 avaient des nodules axillaires positifs	Epirubicine, 35mg/m ² , 1 fois toutes les semaines, à partir du 2 ^{ème} trimestre de la grossesse	19 SA (16-30) Administration du traitement sous surveillance stricte du fœtus : aucun évènement indésirable fœtal	- 35 SA (28-40) Un accouchement prématuré à 28 SA	1 cas : polycystique rénale	Suivi moyen de 38 mois : 85% en vie dont 70% en rémission
Ring et al. (2005)	28	- 33 ans (28-42) - 17 SA (4-33)	Récepteurs positifs - œstrogènes : 46% - HER2 : 21 % Cancer invasive canalaire : 79% Invasion lymphovasculaire : 88%	- 57% des patientes ont reçu de la chimiothérapie à base d'anthracyclines - 43% ont reçu le protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU)	20 SA (15-33) 78% des patientes ont commencé le traitement pendant le 2 ^{ème} trimestre	- 37 SA (30-40) - 3,0 kg (1,4-3,5) 21% des accouchements par césarienne	Aucune malformation congénitale	Taux de survie combiné pour les patientes ayant un stade I à IIIB était de 67%

Etude	Nombre de patientes	Âge moyen de la femme enceinte + gestationnel au moment du diagnostic	Physiopathologie	Chimiothérapie	Début chimiothérapie (âge gestationnel)	Âge gestationnel + poids à la naissance	Anomalies congénitales	Pronostic
Azim et al. (2008)	26	- 35,5 ans (23-42)		Antracyclines : - 88% des patientes ont reçu de l'épirubicine - 12% ont reçu de la doxorubicine	Chimiothérapie initiée pendant le 2ème trimestre chez toutes les patientes	- 35 SA (28-40) Avec 2 accouchements pré-terme et 27% accouchements par voie basse	1 cas : polycystique rénale	
Gentilini et al. (2004)	21 patientes diagnostiquées durant la grossesse	- 28,5% durant le 1er trimestre - 28,5% durant le 2ème trimestre - 43% durant le 3ème trimestre	Récepteurs positifs - hormonaux : 71% - HER2 : 24 % Cancer invasive canalaire : 90% Ganglions lymphatique positifs : 47% des patientes					Après suivi moyen de 25 mois : 33% des patientes ont développé des métastases avec 24% de décès

Tableau 18 : Tableau résumant les résultats de plusieurs études de cas (16, 23-26, 103)

III.10. Cas clinique

A présent, les deux cas cliniques suivants vont permettre d'illustrer deux prises en charge totales de deux cancers du sein chez deux femmes enceintes à l'Institut Claudius Regaud Oncopôle de Toulouse.

III.10.1. 1^{er} cas clinique

- Données démographiques : ce cas clinique concerne une femme enceinte dont le début de sa grossesse était estimé au 13 mars 2011 pour un terme théorique au 13 décembre 2011. Cette patiente était âgée de 33 ans et mère de 2 enfants âgés de 7 et 14 ans, avec un allaitement maternel pendant un an et demi pour le deuxième enfant. Cette patiente a découvert, au cours de sa grossesse à 20 SA, un nodule de l'union des quadrants supérieurs du sein droit par autopalpation. La patiente ne prenait pas de contraception hormonale et ne bénéficiait pas d'un suivi gynécologique régulier.

- Antécédents familiaux : le principal antécédent de cette patiente était familial, avec un cancer du sein chez sa sœur diagnostiqué à l'âge de 26 ans, traité par chirurgie conservatrice du sein, chimiothérapie et radiothérapie externe.

➤ A la 21^{ème} SA : la patiente a eu sa première visite avec un oncologue

- Examen clinique : il a révélé un volumineux nodule de l'union des quadrants supérieurs du sein droit, sans aspect inflammatoire de la peau, ni de méplat cutané. Les aires ganglionnaires étaient libres de manière bilatérale.

- Examens radiologiques :

- L'échographie mammaire, réalisée la semaine avant, a permis de mettre en évidence 3 lésions : une dans le quadrant supéro-externe droit de 29 mm associé à une autre dans le quadrant supra-aréolaire de 17 mm et d'une dernière de 9 mm entre les deux premières.
- Une IRM mammaire pour effectuer un bilan loco-régional précis notamment au niveau du sein controlatéral n'a pu être réalisée après consultation d'un radiosénologue car elle ne pouvait pas être réalisée pendant la grossesse.

- La scintigraphie osseuse ne pouvait pas non plus être réalisée pendant la grossesse.
- Diagnostic : La biopsie sous échographie était revenue positive avec un carcinome canalaire infiltrant de grade III, triple négatif avec un index mitotique très élevé de l'ordre de 70% pour le Ki 67.
- Traitement : le dossier a alors été présenté en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) national du cancer du sein et grossesse. L'indication d'une chimiothérapie première a été retenue car la patiente était au 2^{ème} trimestre de sa grossesse : au moins 3 cycle de FEC 100 en cours de grossesse pourront être réalisés, le bilan d'extension associera une radiographie pulmonaire avec tablier de plomb et une échographie abdomino-pelvienne puis une chirurgie avec certainement une mastectomie avec curage axillaire homolatéral.
- Sur le plan obstétrical, la grossesse était d'évolution normale.
- A ce stade, la patiente a été informée de la nécessité d'un accouchement prématuré dont le terme sera à définir en fonction des différents cycles de chimiothérapie. Une consultation d'oncogénétique a également été proposée à la patiente au vue des antécédents familiaux.

➤ A la 22^{ème} SA

- Examen clinique : il a été retrouvé un syndrome de masse qui occupait l'union des quadrants supérieurs du sein droit et le quadrant supéro-externe. Cette masse mesurait 6 x 6,5 cm de diamètre sans signe cutané inflammatoire (pas d'érythème ni d'œdème). Les aires ganglionnaires étaient toutes libres d'adénopathie y compris le creux axillaire droit.
- Examens radiologiques, bilan d'extension :
 - Le cliché du thorax réalisé avec un tablier de protection était normal.
 - L'échographie hépatique était normale sans aucune lithiase vésiculaire.
- Traitement :
 - Il a été décidé de réaliser 4 cycles de FEC 100. La patiente a été informée que les anthracyclines pouvaient être utilisées sans risque de malformation pour l'enfant puisqu'elle était au-delà du premier trimestre de la grossesse puis suite à l'accouchement l'administration du Taxotère® (docétaxel) serait

envisagée car celui-ci ne pouvait pas être administré en toute sécurité pendant la grossesse par manque de données. Ensuite il sera envisagé une chirurgie sous forme d'une mastectomie suivie d'une radiothérapie de la paroi et des chaînes ganglionnaires internes.

- En l'absence de données concernant l'utilisation de l'Emend® pendant la grossesse, le Zophren® a été prescrit en cas de nausées avec des ordonnances de bains de bouche et de prothèse capillaire.

➤ A la 23^{ème} SA : 1^{ère} séance de chimiothérapie (FEC 100), bilan à la 26^{ème} SA

- Revue des trois semaines après la 1^{ère} séance : le premier cycle a été bien toléré, la patiente n'a pas présenté de nausée ni de vomissement. Elle a éprouvé une sensation de reflux gastro-œsophagien qui peut être également favorisé par la grossesse. La patiente a perdu ses cheveux et a une asthénie très modérée mais ne présentait pas de complication, d'infection ni de mucite.

- L'examen clinique montrait un stade OMS à 0. A la palpation de l'union des quadrants supérieurs du sein droit, il a été repéré une formation tumorale mesurant 4 cm de diamètre contre 6 initialement. L'impression clinique était plutôt celle d'un début de réponse au niveau du sein droit.

- L'hémogramme réalisé la veille de la 2^{ème} séance de chimiothérapie (à la 26 SA) présentait une anémie sans neutropénie ni thrombopénie.

➤ A la 26^{ème} SA : 2^{ème} séance de chimiothérapie (FEC 100), bilan à la 29^{ème} SA

- Revue des trois semaines après la 2^{ème} séance : le deuxième cycle a également été bien toléré sans vomissement et pas de complication infectieuse.

- L'examen clinique montrait un stade OMS à 0. A la palpation seulement une induration mal limitée d'environ 2 cm de diamètre était distinguée, les aires ganglionnaires étaient libres, aucune autre anomalie n'a été trouvée.

- Par ailleurs la grossesse se déroulait sans difficulté et l'accouchement était prévu entre le 7 et le 14 novembre (à 36/37 SA) à la place du 13 décembre initialement annoncé.

➤ A la 29^{ème} SA : 3^{ème} séance de chimiothérapie (FEC100), bilan à la 32^{ème} SA

- Revue des trois semaines après la 3^{ème} séance : la tolérance au FEC 100 était toujours satisfaisante. La patiente ne prenait du Zophren® que les 24 premières heures et ne présentait pas de vomissement ni même de nausée. L'alopécie était complète de grade II mais pas de complication infectieuse jusque-là.
- Le bilan paraclinique montrait un hémogramme normal (réalisé la veille de l'injection du 4^{ème} cycle).
- L'examen clinique montrait un stade OMS à 0. La réponse clinique était quasi-complète au niveau du sein droit, ou tout au plus il existait un empâtement quadrant supéro-externe – union des quadrants supérieurs du sein droit sur environ 10 mm. Les aires ganglionnaires étaient libres d'adénopathie.
- Le quatrième et dernier cycle de chimiothérapie (FEC 100) a été administré à la 29^{ème} SA.

➤ L'accouchement

Il a été déclenché le 12 novembre à la 37^{ème} SA (au lieu du 13 décembre, terme théorique). La patiente a accouché par voie basse. L'allaitement a bien été artificiel.

Le 29 novembre, la 2^{ème} phase du traitement a donc pu être envisagée, à savoir l'administration de 4 cycles de chimiothérapie par docétaxel (qui ne pouvait être administré pendant la grossesse par manque de données). Avant l'administration du docétaxel, l'examen clinique montrait un stade OMS à 0 et une réponse clinique complète au niveau du sein droit.

Durant le 1^{er} intercycle, le docétaxel a été responsable d'effets secondaires importants au niveau cutanéomuqueux. Il a également entraîné d'importantes douleurs musculaires et articulaires nécessitant un traitement par tramadol, paracétamol et cortisone à 40 mg. Par contre il n'y a pas eu de complication infectieuse. Suite au 1^{er} cycle de docétaxel, une échographie du sein droit a été réalisée ne retrouvant qu'une formation de 6 mm pouvant correspondre soit à un résidu de la lésion primitive connue soit à un fibroadénome signifiant que la lésion primitive avait complètement disparu, ce qui confirmait l'examen clinique. A ce

stade, il a été décidé avec la patiente de ne pas aller au-delà de 3 cycles de docétaxel (pas de preuve formelle que 4 cycles font mieux que 3 en terme de diminution du risque de rechute à distance dans les années à venir).

Durant le 2^{ème} intercycle, le docétaxel a été mieux toléré, les douleurs articulaires et musculaires ont été moins importantes et contrôlées par du paracétamol. Sur le plan clinique, la réponse complète au niveau du sein droit a été confirmée. Le dernier cycle de docétaxel lui a alors été administré. Concernant son bébé, il se portait parfaitement bien.

Suite à la chimiothérapie, la patiente a eu une chirurgie sous anesthésie générale consistant à une mastectomie du sein droit avec curage axillaire homolatéral. L'examen anatomopathologique post opératoire ne retrouvait pas de résidu tumoral, ni d'envahissement ganglionnaire. Suite à la chirurgie, la patiente a eu une radiothérapie de la paroi droite et des chaînes ganglionnaires internes.

En parallèle, suite à la proposition faite lors du RCP, la patiente a fait des consultations d'oncogénétiques : les deux sœurs de la patiente ont été traitées pour un cancer du sein ; l'une à l'âge de 38 ans et l'autre à 25 ans. La patiente, ainsi que l'une de ses sœurs, sont porteuses de la mutation délétère du gène *BRCA1*, cela signifie qu'elle a un risque accru de développer un cancer du sein controlatéral. Son suivi mammaire doit donc inclure systématiquement une IRM annuelle. Une mastectomie prophylactique du sein gauche lui a été proposée. Chacun de ses enfants ont 50% de risque d'être porteur de cette mutation, ils pourront donc bénéficier d'un test prédictif dès leur majorité. Pour sa fille, le dépistage mammaire pourra débuter à l'âge de 20 ans.

2 ans après la chirurgie, la patiente a été revue lors d'une consultation :

- L'examen clinique ne montrait rien d'anormal, que ce soit à la palpation du sein gauche comme à l'examen de la paroi thoracique droite, pas de lymphœdème du membre supérieur droit, ni d'épanchement pleural ni d'hépatomégalie. Les aires ganglionnaires étaient libres d'adénopathies.
- Un bilan loco-régional a été réalisé : l'IRM mammaire a retrouvé un nodule de 8 mm localisé à l'union des quadrants inférieurs du sein gauche, l'échographie

n'a retrouvé aucune image d'allure suspecte, la mammographie montrait des seins denses sans micro-calcification ni opacité suspecte.

- En conclusion la patiente était en rémission clinique complète.

III.10.2. 2^{ème} cas clinique

- Données démographiques : ce 2^{ème} cas clinique concerne une femme enceinte âgée de 42 ans, mère de 6 enfants (4 enfants adoptés et 2 filles naturelles âgées de 3 ans et 11 mois). Le début de la grossesse a été estimé au 29 décembre 2012 et le terme était prévu le 29 septembre 2013. Lors du 3^{ème} mois de grossesse (13 SA), la patiente a senti des modifications très rapidement progressives à l'union des quadrants supérieurs de son sein gauche.

- Antécédents familiaux : aucun antécédent familial de néoplasie du sein ou de l'ovaire.

➤ A la 15^{ème} SA

- Une mammographie bilatérale avec une dose de 117 mGy a été faite : pas de masse, de zone de distorsion ou de foyer de calcification à droite. En revanche à gauche, la masse palpable mesurait 6 cm et de multiples foyers de calcification s'étendaient sur plus de 7 cm.

- L'échographie mammaire a révélé une masse mesurant 4 cm et la présence d'une adénopathie axillaire fixée.

- Une IRM mammaire a été réalisée 2 jours plus tard avec injection de gadolinium. A gauche, on retrouvait une image principale de 61 x 52 mm, plus de nombreux nodules satellites infra centimétriques et une adénopathie axillaire gauche très suspecte mesurant 38 x 23 mm.

- Une micro-biopsie a été réalisée sous échographie. Elle était en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant peu différencié de grade II ou III. Le Ki 67 était à 45%. Les récepteurs hormonaux n'étaient que très modérément positifs, pour la progestérone uniquement à 12%. Il n'y avait pas de surexpression de HER2.

- Le bilan d'extension, avec un cliché du thorax et une échographie hépatique, était sans anomalie.

- La scintigraphie osseuse n'a pas été réalisée compte tenu de la grossesse en cours.

➤ A la 16^{ème} SA

- Examen clinique : à gauche, il existait une formation tumorale mesurant 9 à 10 cm de diamètre, localisée à l'union des quadrants supérieurs / quadrant supéro-externe du sein. L'adénopathie axillaire gauche de 3 à 4 cm de diamètre, non fixée mais dure, a été retrouvée. De plus, il existait un aspect de peau d'orange et peau épaissie avec œdème sur une partie de la peau du sein gauche sans érythème.
- La tumeur a été classée T4dN2M0 c'est-à-dire inflammatoire (stade IIIb).
- Le 2^{ème} trimestre de la grossesse étant déjà entamé, le traitement par chimiothérapie pouvait être envisagé. Ce traitement consistait en 4 cycles de FEC 100 suivis de 12 injections de Taxol® (paclitaxel) hebdomadaire (le Taxotère® (docétaxel) ne pouvant être administré sans profil de sécurité certain pendant la grossesse).
- Concernant le traitement anti-émétique, le Zophren® (ondansétron) lui a été prescrit car l'Emend® (aprépitant) n'est pas recommandé pendant la grossesse. Des corticoïdes pouvaient être pris.
- Lors de la visite du 3 avril 2013 avec l'oncologue, la gravité de la situation médicale et l'agressivité de cette tumeur ont été expliqués à la patiente qui a souhaité poursuivre sa grossesse et la mener à terme. L'équipe médicale a également informé la patiente qu'elle pouvait rencontrer lors de son parcours de soins, si elle le souhaitait, leur sophrologue, une psychologue ou encore leur esthéticienne.

➤ A la 19^{ème} SA et 23^{ème} SA

- Une consultation obstétrique a été réalisée à ces 2 dates : les examens obstétricaux ont été sans particularité, aucune anomalie morphologique n'a été décelée. La croissance fœtale se faisait normalement.

➤ 4 cycles de FEC 100

- Le 1^{er} cycle a été bien toléré, quelques nausées mais sans vomissement. Trois semaines après la 1^{ère} administration, la tumeur, à l'examen clinique, mesurait 7 cm et il est retrouvé une adénopathie de 2 cm mobile mais sensible au niveau du creux axillaire.

- Le 2^{ème} cycle a également été bien toléré cependant une carence martiale a été confirmée et une prescription de tardyféron® 80 mg a été faite. Trois semaines après la 2^{ème} administration, la tumeur, à l'examen clinique, mesurait 8 à 9 cm de diamètre.
- Le 3^{ème} cycle a toujours été bien toléré. Trois semaines après la 3^{ème} administration, l'examen clinique révélait toujours la tumeur mesurant 7 cm mais sans signe inflammatoire ni d'adénopathie axillaire. L'examen du sein controlatéral et de l'aire ganglionnaire était normal.
- Le 4^{ème} cycle a été bien toléré. Trois semaines après la 4^{ème} administration, l'examen clinique révélait toujours la masse mesurant de 7 à 11 cm sans signe inflammatoire ni d'adénopathie axillaire.
- A la suite des 4 cycles de FEC 100, le traitement avec le Taxol® (paclitaxel) hebdomadaire a été maintenu avec une prémédication par Polaramine® (dexchlorpheniramine), corticoïdes et ranitidine.

➤ 10 cycles de Taxol® (paclitaxel)

- Les 2 premiers cycles ont été bien tolérés. Par contre, le volume tumoral intra-mammaire restait de taille inchangée. A l'inspection, la tumeur mesurait toujours environ 9 cm de diamètre. Une échographie obstétricale a été réalisée à la 29^{ème} SA. Il n'a pas été perçu de menace d'accouchement prématuré, préoccupation essentielle dans le contexte. Il y avait un doute quant au diamètre atrial, un contrôle par échographie a donc été réalisé, levant le doute.
- A la 33^{ème} SA, la patiente a ressenti des contractions. Après consultation du gynécologue, celui-ci n'a pas parlé de menace d'accouchement prématuré. Une nouvelle échographie obstétricale a été réalisée, la croissance de l'enfant se faisait de façon tout à fait normale.
- Au moment de la 6^{ème} injection de paclitaxel, sur le plan clinique, régression des adénopathies axillaires gauches qui n'étaient plus palpables mais la formation tumorale n'était pas régressive en taille, mesurant 8-9 cm de diamètre. L'échographie mammaire montrait une diminution des adénopathies discrètes et une masse mesurant 38 x 30 mm (stable comparativement au début).

- La date théorique du terme étant le 29 septembre, les injections de paclitaxel auraient pu se terminer avant l'accouchement avant de poursuivre avec une intervention chirurgicale aux alentours du 10 octobre.

➤ L'accouchement

Le bébé est né le 22 août 2013, à 35 SA, après la 7^{ème} injection de paclitaxel. Il pesait à la naissance 2,700 kg et est né par césarienne. Le bébé se portait bien.

➤ Poursuite et fin des cycles de paclitaxel

Les 3 dernières injections de paclitaxel ont eu lieu après l'accouchement et ont été bien tolérées. Avant la dernière injection, à l'examen clinique, une masse dans le sein gauche mesurant 8 cm de diamètre persistait mais rien de palpable dans le creux axillaire gauche, comme dans le creux sus et sous-claviculaire gauche.

➤ Chirurgie

Une intervention chirurgicale a donc été prévue début octobre 2013 et consistait en une mastectomie avec curage axillaire gauche. Une biopsie a été faite et les récepteurs aux œstrogènes étaient très positifs contrairement aux récepteurs pour la progestérone, faiblement positifs. Des embolies vasculaires ont été retrouvées et 11 ganglions sur 15 étaient envahis.

➤ Instauration de l'hormonothérapie

Au vu de la faible efficacité de la chimiothérapie, l'équipe médicale a décidé de démarrer, sans retard, le traitement anti-hormonal avec une association zoladex® (goséréline)-tamoxifène.

➤ Radiothérapie

Une radiothérapie des parois, des aires ganglionnaires sus et sous-claviculaires a été réalisée suite à la chirurgie. Une dose de 50 Gy a été délivrée sur l'ensemble du volume.

➤ Bilan d'extension : scanner, scintigraphie osseuse et IRM thoracique

Le scanner a révélé, sur le plan osseux, une lésion discrètement hétérogène entourée d'un liseré condensant de la partie gauche du corps vertébral de T4 et la présence d'une lésion d'aspect un peu identique de la partie antérieure du corps vertébral de T12.

Concernant le bilan biologique effectué 7 mois après la chirurgie, aucune anomalie n'était retrouvée et le taux de CA 15-3 était parfaitement dans la norme.

Une scintigraphie osseuse a été réalisée retrouvant des foyers osseux suspects au niveau de T4 mais aussi de T12. De plus, à ce moment la patiente avait des douleurs beaucoup plus marquées au niveau du rachis qu'auparavant.

L'IRM thoracique a bien montré une atteinte de T12. Le carcinome mammaire canalaire infiltrant a donc évolué en cancer du sein métastatique osseux au niveau du rachis dorso-lombaire.

➤ Nouveau protocole en mai 2014

Suite aux résultats du bilan d'extension, il a été décidé en RCP d'arrêter l'hormonothérapie en cours et de prescrire une radiothérapie antalgique de T12 (séance unique de 8 Gy) et une première ligne de chimiothérapie métastatique avec capécitabine associé au dénsumab, anticorps monoclonal en prévention des complications osseuses.

Suite à ce nouveau protocole, le bilan d'extension n'a pas montré d'atteinte au niveau pleuro-pulmonaire ou hépatique.

➤ Suivi de la patiente

11 mois après la chirurgie, la patiente ne présentait quasiment plus de douleurs au niveau du rachis thoracique. L'examen clinique ne montrait pas de signe de progression. Un bilan d'extension régulier a été réalisé.

➤ Suivi de l'enfant

A 8 mois, le bébé allait bien mais il présentait une surdité qui était en train de s'améliorer. D'après l'ORL et le pédiatre, cette surdité pourrait être liée à la chimiothérapie.

Conclusion

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme enceinte. Le diagnostic est souvent retardé en raison des modifications physiologiques de la grossesse. Ce retard expliquerait que la plupart des cancers du sein, associés à la grossesse, sont diagnostiqués à un stade plus avancé. Les examens complémentaires : échographie, mammographie et biopsie sont possibles sans risque pour le fœtus. L'interruption de grossesse n'améliore pas le pronostic et ne sera discutée que si la grossesse risque de retarder une thérapeutique indispensable mais à risque pour le fœtus. Le traitement sera organisé selon les principes de la multidisciplinarité avec une communication entre les oncologues et les obstétriciens. Il doit être le plus similaire possible à celui qui serait proposé aux femmes non enceintes. Néanmoins, il faut adapter les décisions thérapeutiques à l'âge gestationnel, au stade de la maladie et aux choix de la patiente, en réunion pluridisciplinaire intégrant gynécologues-obstétriciens, radiosénologues, oncologues, pédiatres et pharmaciens. Certains médicaments de chimiothérapie (anthracyclines, protocoles FEC et FAC...) peuvent être prescrits dès le 2^{ème} trimestre de la grossesse. En revanche la radiothérapie et l'hormonothérapie devront être reportées après l'accouchement, du fait de leur dangerosité pour le fœtus. Cependant, il est trop simple de considérer qu'il n'y a pas de risque fœtal après le 1^{er} trimestre : à toute période de la grossesse, un risque existe, même s'il est de nature différente. L'évaluation du risque et la décision thérapeutique ne doivent se faire qu'après discussion multidisciplinaire au cas par cas. Il apparaît indispensable d'organiser un suivi systématique pour le devenir immédiat et à moyen terme de ces enfants, surtout pour l'évaluation du risque retardé.

Bien entendu l'impact psychologique d'un diagnostic d'un cancer du sein au cours d'une grossesse est important pour la femme enceinte ainsi que pour son entourage pendant la grossesse et après celle-ci. La patiente doit avoir à sa disposition un suivi psychologique.

En conclusion, il est donc important de reporter tous les cas de chimiothérapie administrée chez la femme enceinte afin d'avoir plus de données de sécurité disponibles sur ces traitements et notamment aider l'équipe médicale, la patiente ainsi que sa famille à prendre une décision sur les choix de traitements.

Références

1. **Vinatier E., Merlot B., Poncelet E.** Cancer du sein et grossesse. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité*. Juin 2009, pp. 495-503.
2. **Zagouri F., Psaltopoulou T., Dimitrakakis C.** Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *Journal of Thoracic Disease*. 2013.
3. **Jennfier K.Litton, Richard L. Theriault.** Breast cancer and Pregnancy : current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist*. 2010, Vol. 15, 1238-1247.
4. **V. Bianchi, S. El Anbass.** *Médicaments*. Paris : De Boeck, 2012. 9-782-8041-6896-4.
5. **Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie**, dossier Cancer du sein. *Institut National du Cancer*. [En ligne] INCa, 2014. www.e-cancer.fr.
6. Grossesse normale . s.l. : Campus National de Gynécologie Obsétrique, 2006. Vol. Item 16-Module 2.
7. Prévention des risques foetaux : médicaments et grossesse. s.l. : Campus National de Gynécologie Obstétrique, 2006. Vol. Item 20-Module 2.
8. **E.Cardonick.** Pregnancy-associated breast cancer : optimal treatment options. *International Journal of Women's Health*. 2014.
9. **K.Goerke.** *Atlas de poche d'obstétrique*. Baume-les-Dames : Flammarion, 2004.
10. **J.Lansac, G.Magnin, L.Sentilhes.** *Obstétrique pour le praticien (6ème édition)*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2013.
11. **P.Arveux, A.Bertaut.** Epidémiologie du cancer du sein. *La revue du praticien*. 2013, Vol. tome 63, 10.
12. **J-M.Antoine, S.Uzan, P.Merviel, N.Berkane.** *Cancers et grossesse*. Paris : John Libbey urotext, 2002.
13. **Haute Autorité de Santé.** Synthèse des recommandations aux professionnels - suivi et orientation des femmes enceintes. <http://www.has-sante.fr>. [En ligne] mai 2007.
14. **A.S. Genin, B. Lesieur, J. Gligorov.** Pregnancy-associated breast cancers : do they differ from other breast cancers in young women ? *The Breast*. 2012.
15. **F.A. Peccatori, H.A. Azim Jr, R. Orecchia, H.J. Hoekstra.** Cancer, pregnancy and fertility : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Clinical practice guidelines*. 2013.
16. **E. Cardonick, R. Dougherty, G. Grana.** Breast cancer during pregnancy : maternal and fetal outcomes. *The Cancer Journal*. January/February 2010, Vol. 16, Number 1.
17. **S. E. MacGrath, A. Ring.** Chemotherapy for breast cancer in pregnancy : evidence and guidance for oncologists. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2010.
18. **Elledge RM, Ciocca DR.** Estrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer*. 1993.

19. **Pavlidis N, Pentheroudakis G.** The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer treat Rev.* 2005.
20. **R. Rouzier, O.Mir, C. Uzan, S. Delaloge.** Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse. *Cancer du sein et grossesse.* 2008.
21. **O. Johannsson, N. Loman, A. Borg, H. Olsson.** Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA germline mutation carriers. *Lancet.* 1998.
22. **T. Ishida, T. Yokoe, F. Kasumi et al.** Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1992, Vol. 83, pp. 1143-1149.
23. **K.M.E. Hahn, P.H. Johnson et al.** Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006, Vol. Volume 107, number 6.
24. **A.E. Ring, I.E. Smith, A. Jones et al.** Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching Hospitals. *Journal of clinical oncology.* 2005, Vol. Volume 23, Number 18.
25. **A. Peccatori, A. Azim, G. Scarfone et al.** Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer. *Breast cancer Res treat.* 2009.
26. **H.A. Azim, F.A. Peccatori et al.** Anthracyclines for gestational breast cancer: course and outcome of pregnancy. *Annals of Oncology.* 2008, Vol. Vol 19, No. 8.
27. **G. Pentheroudakis, N. Pavlidis.** Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *European Journal of cancer.* 2005.
28. **Vidal.** Cancer du Sein. [En ligne] 2015. www.vidal.fr.
29. **M. Helewa, P. Lévesque, D.Provencher.** Breast cancer, pregnancy and breastfeeding. *Clinical Practice Guideline.* 202, No 111.
30. **Haute Autorité de Santé/Institut national du cancer.** *La prise en charge du cancer du sein.* Juin 2010.
31. **A. M. Gonzalez-Angulo, R. Walters, R. Carpenter et al.** Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clinical Breast Cancer.* 2004, Vol. 5, No. 4.
32. **H. Kal, H. Struikmans.** Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005, Vol. 5.
33. **E. Doger, E. Caliskan, P. Mallmann.** Pregnancy associated breast cancer and pregnancy after breast cancer treatment. *German Gynecol Asso.* 2011, Vol. 12, pp. 247-255.
34. **JF. Greskovich, RM. Macklis,.** Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol.* 2000, Vol. 27, pp. 633-645.
35. **M. Otake, WJ. Schull, S. Lee.** Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. *Int J Radiat Biol.* 1996, Vol. 70, pp. 755-763.
36. **WT. Yang, MJ. Dryden, K. Gwyn et al.** Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology.* 2006, Vol. 239, pp. 52-60.

37. **EK. Osei, K. Faulkner.** Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol.* 1999, Vol. 72, pp. 773-780.
38. **AH. Nicklas, ME. Baker,.** Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol.* 2000, Vol. 27, pp. 623-632.
39. **FG. Shellock, E. Kanal.** Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging.* 1999, Vol. 10, pp. 477-484.
40. **R. Mazze, B. Kallen.** Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J of Obstet and Gynecol.* 1989, Vol. 161, pp. 1178-1185.
41. **GM. Tiboni, F. Marotta, C. Rossi, F. Giampietro.** Effects of the aromatase inhibitor letrozole on in utero development in rats. *Hum Reprod.* 2008, Vol. 23, pp. 1719-1723.
42. **P. Bonnier, S. Romain, JM Dilluydy, F. Bonichon, JP Julien, C. Charpin et al.** Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Int J Cancer.* 1997, Vol. 72, pp. 720-727.
43. **C. Mathelin, K. Annane, A. Treisser, MP Chenard, C. Tomasetto et al.** Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer.* 2008, Vol. 28, pp. 2447-2452.
44. **RM King, JS Welch, JK Martin, CB Coulam.** Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985, Vol. 160, pp. 228-232.
45. **HM Kuerer, JD Cunningham, ST Brower, PI Tartter.** Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. *Surg Oncol.* 1997, Vol. 6, pp. 93-98.
46. **V. Potluri, D. Lewis, GV. Burton.** Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer.* 2006, Vol. 7, pp. 167-170.
47. **BM. Beadle, WA Woodward, LP Middleton, W. Tereffe, EA. Strom, JK Litton et al.** The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women ≤ 35 years. *Cancer.* 2009, Vol. 115, pp. 1174-1184.
48. **BO Anderson, JA Petrek, DR Byrd, RT Senie, PI Borgen.** Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger. *Ann Surg Oncol.* 1996, Vol. 3, pp. 204-211.
49. **A. Bladstrom, H. Anderson, H. Olsson.** Worse survival in breast cancer among women with recent childbirth: results from a Swedish population-based register study. *Clin Breast Cancer.* 2003, Vol. 4, pp. 280-285.
50. **JA Petrek, R. Dukoff, A. Rogatko.** Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. 1991. Vol. 67, pp. 869-872.
51. **MK Whiteman, SD Hillis, KM Curtis, JA McDonald, PA Wingo, PA Marchbanks.** Reproductive history and mortality after breast cancer diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2004, Vol. 104, pp. 146-154.
52. **H. Stensheim, B Moller, T van Dijk, SD Fossa.** Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry based cohort study. *J Clin Oncol.* 2009, Vol. 27, pp. 45-51.
53. **D Zemlickis, M Lishner, P Degendorfer, T Panzarella, B Burke et al.** Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, Vol. 166, pp. 781-787.

54. **YT Chang, CC Loong, HC Wang, SC Jwo, WY Lui.** Breast cancer and pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1994, Vol. 54, pp. 223-229.
55. **VF Guinee, H Olsson, T Moller, KR Hess, SH Taylor, T Fahey et al.** Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet.* 1994, Vol. 343, pp. 1587-1589.
56. **Loibl, S.** New therapeutic options for breast cancer during pregnancy. *Breast care.* 2008, Vol. 3, pp. 171-176.
57. **LP Middleton, M. Amin, K. Gwyn, R. Theriault, A. Sahin.** Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.* 2003, Vol. 98, pp. 1055-1060.
58. **M. Colleoni, N. Rotmensz, C. Robertson, L. Orlando et al.** Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol.* 2002, Vol. 13, pp. 273-279.
59. **S. Aziz, S. Pervez, S. Khan, T. Siddiqui, N. Kayani, M. Israr, M. Rahbar.** Case control study of novel prognostic markers and disease outcome in pregnancy/lactation-associated breast carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2003, Vol. 199, pp. 15-21.
60. **K. Van Calsteren, L. Heyns, F. De Smet et al.** Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010, Vol. 28, pp. 683-689.
61. **S. Loibl, SN Han, G. von Minchwitz et al.** Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012, Vol. 13, pp. 887-896.
62. **Santé, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de.** Médicaments et grossesse. ANSM. [En ligne] 2015. www.ansm.sante.fr.
63. **Cancer, Haute Autorité de Santé/Institut National du.** *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, cancer du sein.* 2010.
64. **O. Mir, P. Berveiller, F. Goffinet, et al.** Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systemic review. *Annals of Oncology.* 2010, Vol. 21, 2, pp. 425-426.
65. **E. Cardonick, A. Lacobucci.** Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet.* 2004, Vol. 5, pp. 283-291.
66. **O. Gentilini, M. Cremonesi, A. Toesca, N. Colombo et al.** Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Mol Imaging.* 2010, Vol. 37, pp. 78-83.
67. **O. Gentilini, M. Cremonesi, G. Trifiro, M. Ferrari, SM. Baio et al.** Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Am J Oncol.* 2004, Vol. 15, pp. 1348-1351.
68. **A. Keleher, R. Wendt, E. Delpassand, AM. Stachowiak et al.** The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J.* 2004, Vol. 10, pp. 492-495.
69. **JR. Russel, MG Stabin, RB Sparks, E Watson.** Radiation absorbed dose to the embryo/fetus from radiopharmaceuticals. *Health Phys.* 1997, Vol. 73, pp. 756-769.
70. **N Pandit-Taskar, LT Dauer, L Montgomery, J St Germain, PB Zanzonico, CR Divgi.** Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2006, Vol. 47, pp. 1202-1208.
71. **UNSCEAR.** Genetic and somatic effects of ionizing radiation. *United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation.* New York: United Nations; 1986.

72. **UNSCEAR**. Sources and effects of ionizing radiation. *United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation*. New York: United Nations; 1993.
73. **M. Mondi, R. Cuenca, D. Ollila, J. Stewart, A. Levine**. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Annals of surgical oncology*. Vol. 14, pp. 218-221.
74. **S. Loibl, G. von Minckwitz, K. Gwyn, P. Ellis et al**. Breast carcinoma during pregnancy, international recommendations from an expert meeting. *American Cancer Society*. 2006, Vol. 106, 2, pp. 237-246.
75. **H. Azim, F. Peccatori**. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert review of clinical immunology*. 2010, Vol. 6, pp. 821-826.
76. **E. Fenig, M. Mishaeli, Y. Kalish, M. Lishner**. Pregnancy and radiation. *Cancer treatment reviews*. 2001, Vol. 27, pp. 1-7.
77. **A. E. Ring, I.E. Smith, P.A. Ellis**. Breast cancer and pregnancy. *Annals of oncology*. 2005, Vol. 16, pp. 1855-1860.
78. **S. Economides, A. Boziari, S. Vogiati, K. Hourdakis, V. Kamenopoulou, P. Dimitriou**. Prevention of and response to inadvertent exposure of embryo/fetus to ionizing radiation, due to medical exposure of the mother. *Physica medica*. 2014, Vol. 30, pp. 155-159.
79. **M. Lenhard, I. Bauerfeind, M. Untch**. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy. *Critical reviews in Oncology Hematology*. 2008, Vol. 67, pp. 196-203.
80. **M. Meyer-Wittkopf, H. Barth, G. Emons, S. Schmidt**. Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001, Vol. 18, pp. 62-66.
81. **F. Peccatori, G. Martinelli, O. Gentilini, A. Goldhirsch**. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? *The lancet*. 2004, Vol. 5, p. 398.
82. **RM Peres, MT Sanseverino, JL Guimaraes et al**. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res*. 2001, Vol. 34, pp. 1551-1559.
83. **PL Giacalone, F Laffargue, P Benos**. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer*. 1999, Vol. 86, pp. 2266-2272.
84. **Gwin, K**. Children exposed to chemotherapy in utero. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2005, 34, pp. 69-71.
85. **V. Potluri, D. Lewis, G. Burton**. Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Clinical Breast Cancer*. 2006, Vol. 7, 2, pp. 167-170.
86. **O. Mir, P. Berveiller, S. Robert, F. Goffinet, G. Pons, JM Treluyer, F. Goldwasser**. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Annals of Oncology*. 2008, Vol. 19, pp. 607-613.
87. **AK Sood, MS Shalin, JI Sorosky**. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2001, Vol. 83, pp. 599-600.
88. **LE Mendez, A Mueller, E.Salom, VH Gonzalez-Quintero**. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2003, Vol. 102, pp. 1200-1202.

89. **A Gadducci, S. Cosio, A. Fanucchi et al.** Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res.* 2003, Vol. 23, pp. 5225-5229.
90. **AA Bader, D. Schlembach, KF Tamussino et al.** Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007, Vol. 8, pp. 79-81.
91. **G. Mantovani, G. Gramignano, V. Mais et al.** Use of chemotherapy for ovarian cancer during human pregnancy: case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007, Vol. 131, pp. 238-239.
92. **JL Lycette, CL Dul, M. Munar et al.** Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer.* 2006, Vol. 7, pp. 342-344.
93. **M. Hubalek, C. Smekal-Schindewolf, AG Zeimet et al.** Chemotherapeutic treatment of a pregnant patient with ovarian dysgerminoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2007.
94. **M. Modares-Gilani, M. Karimi Zarchi, N. Behtash et al.** Preservation of pregnancy in a patient with advanced ovarian cancer at 20 weeks of gestation: case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2007.
95. **M.De Santis, A. Lucchese, S. De Carolis et al.** Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care.* 2000, Vol. 9, pp. 235-237.
96. **MC Gainford, M. Clemons.** Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clin Oncol.* 2006, Vol. 18, p. 159.
97. **Y. Nieto, M. Santisteban, JM Aramendia et al.** Docetaxel administered during pregnancy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer.* 2006, Vol. 6, pp. 533-534.
98. **R. Sekar, PR Stone.** Trastuzumab use for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007, Vol. 110, pp. 507-510.
99. **MA Fanale, AR Uyei, RL Theriault et al.** Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer.* 2005, Vol. 6, pp. 354-356.
100. **Watson., WJ.** Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol.* 2005, Vol. 105, pp. 642-643.
101. **AM Waterston, J. Graham.** Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol.* 2006, Vol. 24, pp. 321-322.
102. **A. Shrim, F. Garcia-Bournissen, C. Maxwell et al.** Favorable pregnancy outcome after trastuzumab (herceptin) use during pregnancy. Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol.* 2007, Vol. 23, pp. 611-613.
103. **O. Gentilini, M. Masullo, N. Rotmensz, F. Peccatori, G. Mazzarol, A. Smeets et al.** Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *The Journal of Cancer Surgery.* 2004, Vol. 31, pp. 232-236.
104. **I. Navrozoglou, T. Vrekoussis, E. Kontostolis, V. Dousias, S. Zervoudi et al.** Breast cancer during pregnancy: a mini review. *The Journal of Cancer Surgery.* 2008, Vol. 34, pp. 837-843.

105. **A. Keleher, R. Theriault, K. Gwyn, K. Hunt, C. Stelling, E. Singletary et al.** Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg.* 2001, Vol. 194, 1, pp. 54-64.
106. **F.Dalenc,** Le CA 15-3 : quel intérêt dans le bilan d'extension systématique ? 2006.

ANNEXE 1 : Contenu des visites de suivi au cours de la grossesse (13)

CONTENU DU SUIVI	Consultation préconceptionnelle	1 ^{re} consultation avant 10 SA	2 ^e consultation avant 15 SA
	-	Établir le diagnostic de grossesse et dater la grossesse	Établir la déclaration de grossesse et fixer la date présumée de l'accouchement
Examens cliniques et biologiques	Examen gynécologique frottis cervical (si plus de 2 à 3 ans)	Réaliser un examen clinique général et gynécologique PA ; taille ; poids ; examen des seins ; frottis cervical (si plus de 2 à 3 ans)	Réaliser un examen clinique PA ; poids ; hauteur utérine à partir du 4 ^e mois ; si possible bruits du cœur fœtal
	Sérologies prescrites - groupes sanguins (A, B, O, phénotypes rhésus complet et Kell) - toxoplasmose et rubéole - recherche d'agglutinines irrégulières	Sérologies prescrites obligatoirement (1) - groupe sanguin (A, B, O, phénotypes rhésus complet et Kell) - toxoplasmose et rubéole - syphilis - glycosurie et protéinurie - recherche d'agglutinines irrégulières, à l'exclusion des Ac dirigés contre les Ag A et B	Sérologies prescrites - toxoplasmose en cas de négativité du résultat précédent - rubéole en cas de négativité du résultat précédent (jusqu'à 18 SA) - glycosurie et protéinurie
	Sérologie proposée VIH (population à risque)	Examens proposés systématiquement (2) - sérologie VIH 1 et 2 ; information sur les risques de contamination materno-fœtale par le VIH - dépistage combiné du 1^{er} trimestre des anomalies chromosomiques fœtales associant mesure de la clarté nucale (1^{re} échographie réalisée entre 11 et 13 SA et 6 jours) et dosage des marqueurs sériques (PAPP-A et β-hCG libre)	Examens proposés systématiquement dépistage des anomalies chromosomiques fœtales : marqueurs du 2 ^e trimestre en l'absence d'un dépistage combiné au 1 ^{er} trimestre
		Examens proposés éventuellement - examen cytobactériologique des urines (ECBU) - dépistage d'une anémie (hémogramme) en cas de facteurs de risque	
Information et prévention	Recherche des facteurs de risque ciblée en particulier sur les pathologies chroniques (hypertension artérielle, diabète)		Proposer systématiquement un entretien individuel ou en couple et rechercher d'éventuels facteurs de stress et toute forme d'insécurité (précarité, insécurité affective au sein du couple ou de la famille)
	Sensibiliser aux effets du tabagisme, de la consommation d'alcool, de l'usage de drogues et de médicaments tératogènes		
	Prévenir des anomalies de fermeture du tube neural (jusqu'à 8 SA) par supplémentation en folates à raison de 400 µg/jour		
	Informar sur le suivi de la grossesse		
	-	Débuter l'élaboration d'un projet de naissance	Conseiller la participation aux séances de préparation à la naissance et à la parentalité

Consultation (Cs)	3 ^e Cs	4 ^e Cs	5 ^e Cs	6 ^e Cs	7 ^e Cs
Mois de gestation	4 ^e mois	5 ^e mois	6 ^e mois	7 ^e mois	8 ^e mois
Examen clinique Poids ; PA ; hauteur utérine ; bruits du cœur et mouvements fœtaux ; signes fonctionnels urinaires ; contractions utérines	X	X	X	X	X
Évaluation de la présentation fœtale	-	-	-	-	X
Consultation de pré-anesthésie	-	-	-	-	X
Sérologies à prescrire obligatoirement (1)					
• Glycosurie et protéinurie	X	X	X	X	X
• 2 ^e détermination (si non faite avant) du groupe sanguin	-	-	-	-	X
• RAI, si Rhésus D négatif : à toutes les femmes et si Rhésus D positif, aux femmes avec un passé transfusionnel	-	-	X	-	X
• Toxoplasmose en cas de négativité du résultat précédent	X	X	X	X	X
• Recherche de l'antigène HBs	-	-	X	-	-
• Hémogramme	-	-	X	-	-
Examens à proposer systématiquement					
• 2 ^e échographie (entre 20 et 25 SA)	-	X	-	-	-
• 3 ^e échographie (entre 30 et 35 SA)	-	-	-	X	-
• Prélèvement vaginal avec recherche de streptocoque B (entre 35 et 38 SA)	-	-	-	-	X
• Dépistage d'infections urinaires asymptomatiques à la bandelette urinaire	X	X	X	X	X
Examens à proposer éventuellement					
ECBU en cas d'antécédents d'infections urinaires, de diabète ou de bandelette urinaire positive	X	X	X	X	X

	Consultation du 9 ^e mois
	Établir le pronostic obstétrical (mode prévu d'accouchement)
Examens cliniques et biologiques	Réaliser un examen clinique général et obstétrical Poids ; PA ; recherche des signes fonctionnels urinaires ; hauteur utérine ; recherche des bruits du cœur et des mouvements fœtaux ; recherche des contractions utérines ; présentation fœtale (contrôle échographique en cas de doute)
	Sérologies prescrites obligatoirement (1) • Toxoplasmose en cas de négativité du résultat à la consultation précédente • Glycosurie et protéinurie
	Examens proposés éventuellement • ECBU en cas d'antécédents ou de diabète
Information et prévention	Donner des informations pratiques
	Vérifier l'environnement familial, les conditions de sécurité de la mère et de son enfant

PA : pression artérielle ; Ac : anticorps ; Ag : antigène ; SA : semaines d'aménorrhée ; ECBU : examen cytobactériologique des urines.

(1) décret n°92-143 du 14 février 1992 ; (2) loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 101/

ANNEXE 2 : Résumé des recommandations de l'ESMO pour la prise en charge d'un cancer pendant la grossesse (15)

Cancer during pregnancy

Diagnosis and biological features:

- When indicated, pathological examination of suspected lesions should follow standard procedures as in the non-pregnant setting, including immunohistochemical or molecular analysis.
- Once diagnosis is confirmed, the patient should be referred to an institution with expertise in dealing with such cases.
- Patients should be managed within a multidisciplinary team which includes an obstetrician and a neonatologist in addition to the oncology team.

Staging and risk assessment:

- Imaging procedures should aim to limit the exposure to ionizing radiation.
- Ultrasound is the preferred imaging modality for breast, abdomen and pelvis.
- Chest X-ray and mammography with abdominal shielding can be safely carried out during pregnancy.
- MRI without gadolinium can be used if any of the above modalities was inconclusive or in cases of suspicious bone or brain metastases.
- CT, bone and PET scans should be avoided throughout the course of pregnancy.

Obstetric care and fetal follow-up:

- Chemotherapy is generally safe beyond the first trimester of gestation. However, increased rates of premature delivery, growth retardation and stillbirth have been reported.
- Standard chemotherapy regimens in pregnant cancer patients after the first trimester might not be feasible in all cases and hence tailored approaches may be needed.
- Pregnancies where the fetus has been exposed to chemotherapy starting in the second trimester should be regarded as high-risk and regular fetal monitoring during gestation should be considered.
- Full-term delivery (i.e. ≥ 37 weeks) should be targeted whenever possible.
- Early or very early delivery should be discouraged, unless maternal and/or fetal health are endangered by the postponement of delivery until term.
- The placenta should be subjected to histological examination whenever possible, and particularly in patients diagnosed with melanoma or leukaemias.

Local treatments:

- General concepts—surgery

- Surgery can be carried out with relative safety at any time during the course of the pregnancy.
- Major abdominal and pelvic surgery should only be indicated following a thorough discussion with the patient and the multidisciplinary team.
- Surgery should never be postponed if deemed crucial in the management plan and careful monitoring of the maternal and fetal conditions particularly after the 25th week of gestation is recommended.
- General concepts—radiotherapy
 - It is preferable to postpone radiation therapy to the postpartum period irrespective of the treated site, unless there is an urgent clinical need and provided that the site is located sufficiently far from the uterus.

Breast cancer:

- The decision to proceed to mastectomy or breast conservative surgery should follow the standard practice as in the non-pregnant setting.
- SLNB in pregnant breast cancer patients in centres in which SLNB is routine practice in the non-pregnant setting is not discouraged.
- The use of vital blue dye is discouraged in pregnant patients.
- Adjuvant radiotherapy is never an urgent procedure and hence it is advisable to postpone it until after delivery.
- Careful planning of the local management strategy should be made in breast cancer patients diagnosed during the first trimester.
- If breast-conserving surgery is planned, radiotherapy may be delayed for more than 6 months increasing the risk of local recurrence—thorough discussion with the patient and the multidisciplinary team to review the risks and benefits of the different surgical modalities and the timing of radiotherapy is advised.

Cervical cancer:

- Radical surgery and pelvic radiation would result in pregnancy termination and fetal death—patients who wish to preserve their pregnancy should be informed that management would require modification of standard local treatment.
- In early-stage cervical cancer, definitive treatment can be postponed until after delivery, with close monitoring during pregnancy.
- For more advanced cases (stage IB1, IB2 and IIA), in patients who wish to preserve the pregnancy, thorough radiological and surgical staging is used to discriminate between the need for immediate treatment and watchful waiting. For assessment of nodal metastases, the gold standard is lymphadenectomy, which can be safely carried out laparoscopically during pregnancy.
- If the patient needs treatment for a locally advanced or high-risk tumour, platinum-based chemotherapy with or without paclitaxel can be proposed.

- Radical surgery can be offered concomitantly to Caesarean section in qualified centres.

Systemic treatments:

- Chemotherapy should not be administered during the first trimester of gestation. In patients requiring chemotherapy initiation during the first trimester, pregnancy termination would be considered.
- Dose calculation should follow the standard procedures outside the pregnancy setting, acknowledging that the pharmacokinetics of some cytotoxic drugs might be altered during pregnancy.
- A 3-week period should be allowed between the last chemotherapy dose and the expected date of delivery.
- Weekly schedules of chemotherapy allow close pregnancy monitoring and are associated with shorter nadir periods warranting consideration of this approach in pregnant cancer patients.

ANNEXE 3 : Liste des points à vérifier pour prendre en charge une femme enceinte ayant un cancer du sein (106)

At diagnosis :

- Confirm progressing pregnancy and define duration of pregnancy
- Exclude pre-existing fetal anomalies by ultrasonography before examinations or interventions

Obstetric follow-up during oncological treatment

- Consider intraoperative fetal monitoring from 24 to 26 weeks 'gestation onwards, according to local policy
- Chemotherapy is possible during second or third trimester
 - Check for fetal wellbeing and general development
 - Check for preterm contractions
 - Check for intrauterine growth restriction
 - No chemotherapy after 35 weeks 'gestation

Delivery

- Mode of delivery is determined by obstetric indications
- Timing of delivery
 - Preferably after 35-37 weeks 'gestation
 - At least 3 weeks after last cycle of chemotherapy (delivered at 21 day intervals)
 - If preterm delivery is inevitable, fetal lung maturity is essential

Post-partum

- Examine placenta for metastatic disease
- Oncological treatment can be continued immediately after vaginal delivery, and a week after uncomplicated caesarean section
- Breastfeeding
 - If physiologically possible – eg, after radiotherapy
 - Contraindicated during and after chemotherapy

ANNEXE 4 : Type de cancer du sein, taille moyenne de la tumeur, récepteurs et stades dans l'étude de Cardonick 2010 (16)

	Type	Mean tumor size	ER+ (%)	ER- (%)	PR+ (%)	PR- (%)	HER2+ (%)	HER- (%)	BRCA
Primary disease									
Stage unknow (N=13)	Unknown (N=6)	1.2	1 (16)	2 (33)	0 (0)	1(16)	1 (16)	0 (0)	Not tested=2 Negative=3 Not tested=2 Not tested=1
	Ductal (N=6)	1.1	2 (29)	3 (43)	1 (14)	3(43)	1(14)	4 (57)	
	Lobular (N=1)	1.1	1(100)	0 (0)	1(100)	0 (0)	0 (0)	1(100)	
Stage I (N=23)	Unknown (N=2)		2(100)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	Negative=1 Negative=6 Not tested=11 Positive=1
	Ductal (N=20)	1.1	11(55)	9 (45)	7 (22)	12(60)	4 (20)	16(80)	
	Medullary (N=1)		0 (0)	1(100)	0 (0)	1(100)	0 (0)	1(100)	
Stage II (N=55)	Unknown (N=5)	1.2	3 (60)	2 (40)	3 (60)	2 (40)	1 (20)	2 (40)	Not tested=3 Negative=16 Positive=1 Not tested=24 Not tested=1 Not tested=2
	Ductal (N=46)	2.1	14(30)	32(70)	10(22)	33(72)	12(26)	31(67)	
	Medullary (N=1)	2.5	0 (0)	1(100)	0 (0)	1(100)	0 (0)	1(100)	
	Inflammatory(N=1)		0 (0)	1(100)	0 (0)				
	Lobular (N=2)	1.5	1 (50)	1 (50)	2(100)	0 (0)	1 (50)	1(50)	
Stage III (N=25)	Unknown (N=2)		1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)		Negative=1 Negative=3 Not tested=8 Negative=1 Not tested=3 Negative=2
	Ductal (N=16)	3.8	9 (56)	6 (38)	9 (56)	6 (38)	7 (4)	7 (44)	
	Inflammatory(N=4)	2.0	0 (0)	4 (4)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	2 (50)	
	Lobular (N=3)	3.3	2 (67)	1 (33)	3(100)	0 (0)	1 (33)	2 (67)	
Stage IV (N=4)	Ductal (N=3)	3.3	2 (67)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	Not tested=2 Not tested=1 Positive=2 Negative=32 Not tested=60
	Lobular (N=1)		0 (0)	1(100)	0 (0)	1(100)			
Total	120		49(41)	66(55)	41(34)	67(56)	32(27)	70(58)	
Recurrent disease									
Stage unknown (N=1)	Inflammatory(N=1)		0 (0)	1(100)	0 (0)	1(100)	0 (0)	1(100)	Not tested=1 Negative=1 Positive=1 Positive=1 Negative=1 Not tested=1
	Ductal (N=1)	0.3	1(100)	0 (0)	1(100)	0 (0)	0 (0)	1(100)	
			1(100)	0 (0)					
Stage I (N=1)			1(100)	0 (0)					
Stage III (N=1)			3 (60)	1 (20)	2 (40)	1 (20)	0 (0)	3 (60)	
Stage IV (N=5)			5 (63)	2 (25)	3(38)	2 (25)	0 (0)	5 (63)	
Total	8								
New primary									
Stage unknown (N=1)	Ductal (N=1)		0 (0)	1(100)	1(100)	0 (0)	0 (0)	1(100)	Not tested=1 Not tested=1 Not tested=2
	Ductal (N=1)		1(100)	0 (0)	0 (0)	1(100)	0 (0)	1(100)	
Stage IV (N=1)			1(100)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	
Total		2							
All patients									
Grand total	130		55(42)	69(53)	45(35)	70(54)	32(25)	76(59)	Positive=3 Negative=34 Not tested=63

ER indicates estrogen receptor + or – (positive or negative); PR, progesterone receptor + or – (positive or negative); HER2, human epidermal growth factor receptor 2; and BCRA, breast cancer gene 1 or 2

Prise en charge du cancer du sein pendant la grossesse

Résumé : La prise en charge d'un cancer du sein diagnostiqué chez une femme enceinte est un challenge considérable pour la patiente, sa famille et l'équipe médicale et doit être optimale pour la future maman tout en minimisant les risques pour le fœtus (ou l'embryon). Peu de données sont disponibles et celles disponibles résultent de reports de cas ou de registres rétrospectifs. Le protocole de traitement du cancer du sein chez la femme enceinte doit être le plus proche possible de celui proposé aux femmes non enceintes en tenant compte de l'âge gestationnel, du stade du cancer, des options thérapeutiques et du désir de la patiente. Dans cette thèse seront décrits les aspects physiopathologiques et thérapeutiques à l'aide d'une revue de la littérature ainsi que de deux cas cliniques.

Mots clés : cancer du sein, grossesse, médicaments anti-cancéreux, prise en charge cancer

Management of breast cancer during pregnancy

Abstract: The management of breast cancer diagnosed in pregnant women is a significant challenge for the patients, their family and the medical team and needs to be balanced for maximal effect for the future mother whilst minimizing the risk for the fetus (or embryo). Few data are available and those available have been published as case reports or retrospective records. Breast cancer treatment protocols should mirror those for non-pregnant women as closely as possible, taking into account gestational age, stage of cancer, treatment options as well as the patient's will. This thesis describes the pathophysiological and therapeutic aspects of breast cancer treatments in pregnant women using supportive literature review and two cases studies.

Disciplines administrative : Pharmacie

Directeur de thèse : Docteur Fabienne THOMAS

Lieu et date de soutenance : Faculté de Pharmacie de Toulouse, le 25 mars 2016

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

UFR des Sciences Pharmaceutiques

31062 TOULOUSE Cedex 09
