

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-Femme

CANCER DU SEIN ET GROSSESSE

Juliette LE TYRANT

Directeur de mémoire : Dr BERTON-RIGAUD

Promotion 2001-2005

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
1- GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN	2
1-1- EPIDEMIOLOGIE	2
1-2- FACTEURS DE RISQUE	2
1-3- CLASSIFICATION	5
1-4- DIAGNOSTIC	6
1-4-1- Interrogatoire	6
1-4-2- Examen clinique	6
1-4-3- Examens complémentaires	7
1-4-4- Bilan d'extension	7
1-5- TRAITEMENTS	8
1-5-1- Traitement loco-régional	8
1-5-1-1- Chirurgie	8
1-5-1-2- Radiothérapie	8
1-5-2- Traitements adjuvants	8
1-5-2-1- Chimiothérapie	8
1-5-2-2- Hormonothérapie	9
1-6- SURVEILLANCE	9
1-7- PRONOSTIC	10
1-7-1- Facteurs pronostiques	10
1-7-2- Survie	11

1-8- PREVENTION	11
2- CAS CLINIQUES	12
2-1- OBJECTIFS	12
2-2- MOYENS DE RECUEIL	12
2-3- CAS CLINIQUES	13
2-3-1- Observation N°1	13
2-3-2- Observation N°2	14
2-3-3- Observation N°3	16
2-3-4- Observation N°4	17
2-3-5- Observation N°5	18
2-3-6- Observation N°6	19
2-3-7- Observation N°7	21
2-3-8- Observation N°8	23
3- CANCER DU SEIN ET GROSSESSE	25
3-1- CANCER DU SEIN ASSOCIE A L'ETAT GRAVIDO-PUERPERAL	25
3-1-1- Définition	25
3-1-2- Epidémiologie	25
3-1-3- Modifications physiologiques de la glande mammaire au cours de la grossesse..	26
3-1-3-1- Transformations macroscopiques	26
3-1-3-2- Transformations histologiques	27
3-1-3-3- Hormonologie de la grossesse	27
3-1-4- Diagnostic	28
3-1-4-1- Délai diagnostique	28
3-1-4-2- Examen clinique	29
3-1-4-3- Examens complémentaires	30

3-1-5- Traitements.....	34
3-1-5-1- Généralités	34
3-1-5-2- Conséquences des traitements sur la grossesse.....	35
3-1-5-3- Influence de la grossesse sur la prise en charge thérapeutique	40
3-1-6- Surveillance et déroulement de la grossesse	43
3-1-6-1- Surveillance.....	43
3-1-6-2- Terminaison de la grossesse.....	44
3-1-7- Pronostic.....	44
3-1-7-1- Facteurs pronostiques.....	44
3-1-7-2- Influence du cancer du sein sur le pronostic maternel et fœtal.....	47
3-1-7-3- Influence de la grossesse sur le cancer du sein	49
3-2- GROSSESSE APRES CANCER DU SEIN TRAITE	53
3-2-1- Généralités.....	53
3-2-2- Fertilité après traitement du cancer du sein.....	53
3-2-2-1- Chimiothérapie.....	53
3-2-2-2- Hormonothérapie	54
3-2-3- Délai	54
3-2-4- Influence de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein traité	55
3-3- ASPECTS PSYCHOLOGIQUES	56
4- ROLE DE LA SAGE-FEMME.....	58
4-1- LEGISLATION	58
4-2- ROLE DANS LE DEPISTAGE	59
4-3- ROLE DANS LA PREVENTION	59
4-4- ROLE DANS LA PRISE EN CHARGE.....	60

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXE 1: Glossaire

ANNEXE 2: Abréviations

ANNEXE 3: Rappels sur l'anatomie du sein

ANNEXE 4: Anato-pathologie des lésions bénignes

ANNEXE 5: Anato-pathologie des lésions malignes

ANNEXE 6: Classifications des cancers du sein

ANNEXE 7: Cas cliniques

ANNEXE 8: Conduites à tenir thérapeutiques

RESUME

INTRODUCTION

L'occurrence simultanée grossesse-cancer est une situation assez rare mais non exceptionnelle; en effet, les données de la littérature rapportent l'incidence de cette association à 1/1000 grossesses. [1;2] L'âge croissant des femmes lors de la procréation conduit à considérer que cette situation sera de plus en plus fréquente dans les années à venir. Les cancers les plus souvent rencontrés sont les cancers du sein, les cancers gynécologiques (col de l'utérus en particulier, ovaires), les leucémies, les lymphomes, les mélanomes, les cancers thyroïdiens et les cancers colorectaux. [3;4;5]

Nous nous sommes intéressés au couple grossesse-cancer mammaire et plus particulièrement à la survenue d'un cancer du sein au cours de l'état gravido-puerpéral incluant les cancers diagnostiqués pendant la grossesse et ceux découverts dans l'année suivant l'accouchement. De nombreuses questions se dégagent de cette association :

- Sur le plan diagnostique, tout d'abord :
 - La grossesse entraîne-t-elle des difficultés diagnostiques ?
- Sur le plan thérapeutique, ensuite :
 - Le schéma thérapeutique est-il modifié par la grossesse ? (Quels traitements appliquer ? A quel moment les instaurer ?)
 - Quelles sont les conséquences maternelles et fœtales des traitements utilisés ?
- Sur le plan pronostique enfin :
 - La grossesse influence-t-elle le pronostic de la maladie ?
 - Existe-t-il un retentissement du cancer du sein sur la grossesse ?

Par ailleurs, nous nous sommes également penchés, plus brièvement, sur le cas des grossesses succédant à un cancer du sein traité.

Ce mémoire est l'occasion de faire le point sur la prise en charge de ces situations qui restent délicates et doivent être gérées par une équipe multidisciplinaire.

Après un rappel sur le cancer du sein, nous exposerons huit cas cliniques. Puis, une revue de la littérature permettra une comparaison de nos données et de mieux cerner tous les enjeux de l'association cancer du sein-grossesse. Nous nous intéresserons également au retentissement psychologique de cette maladie et nous tenterons, enfin, d'identifier et de définir le rôle de la sage-femme dont les compétences en matière de dépistage et d'information prennent un caractère essentiel.

1- GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN

1-1- EPIDEMIOLOGIE

Véritable problème de santé publique, le cancer du sein est le principal cancer féminin et représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

	Incidence	Mortalité
Monde	1 050 346	372 969
Europe	205 548	76030
France	37 193	11 529

Cancer du sein : Incidence et mortalité en 2000. [6]

- Incidence

L'incidence du cancer du sein entre 1975 et 1995, a fortement augmenté (de 60%) [7] , peut-être du fait d'un meilleur dépistage mais on ne peut exclure que cela ne traduise une réelle augmentation de développement des cancers du sein.

Le nombre de nouveaux cas par an est chaque année en augmentation croissante.

La littérature s'accorde à dire qu'une femme sur dix risque d'en être atteinte au cours de son existence. [8;9]

- Evolution de la mortalité

On observe une certaine stabilisation de la mortalité, avec 8% d'augmentation en 20 ans. [6]

Cette différence entre la forte progression de l'incidence et celle plus faible de la mortalité est probablement à mettre au crédit du dépistage plus précoce et de l'efficacité croissante des thérapeutiques.

1-2- FACTEURS DE RISQUE

Le cancer du sein est multifactoriel. De nombreux facteurs ont été décrits : leur influence est variable et leur interaction rend difficile la définition d'un risque individuel.

- Sexe

Le cancer du sein est un cancer quasi exclusif de la femme.

- Age

Il s'agit du facteur de risque le plus important. L'âge moyen de survenue est environ de 60 ans. [7] Le risque est d'autant plus élevé que l'on est âgé : en effet, l'incidence double tous les 10 ans jusqu'à la ménopause avant de décroître brutalement.

Age de survenue	Pourcentage (%)
< 45 ans	15
45-65	44
65-74	25
75	18

Cancer du sein : répartition de la survenue par tranche d'âge. [6]

- Facteurs environnementaux

L'incidence du cancer du sein augmente d'environ 2% par an dans les pays industrialisés. [9]

De plus, un bon niveau socio-économique multiplie le risque par 2. [8]

- Facteurs hormonaux

Le cancer du sein est dit « hormonodépendant » en raison du rôle favorisant d'un terrain d'hyperoestrogénie absolu ou relatif. Le risque hormonal correspond alors à une exposition mammaire aux oestrogènes pendant une longue durée, ce qui constitue un facteur de prolifération cellulaire. [10]

En effet, les oestrogènes facilitent la croissance des cancers existants, par contre, on ne sait pas avec certitude si la progestérone inhibe ou participe à la promotion de la carcinogénèse mammaire humaine. [11]

- *Age des ménarches – Age de la ménopause*

L'apparition des règles avant 12 ans et une ménopause tardive, après 55 ans, augmentent la durée d'exposition aux oestrogènes donc constituent un facteur de risque de cancer du sein. [7]

- *Age de la première grossesse – Parité*

La glande mammaire est d'autant plus sensible à l'action des carcinogènes qu'elle est immature et le meilleur moyen d'induire une franche différenciation des cellules est la grossesse. [6]

Une première grossesse menée avant 30 ans semble avoir un rôle protecteur alors que le risque augmente lors d'une grossesse plus tardive, après 35 ans, en raison de la durée plus importante d'immaturité. [11] Par contre, le risque semble augmenté immédiatement après une grossesse pendant les 3 premières années pour diminuer progressivement à distance de celle-ci avec un effet protecteur à long terme. A contrario, le risque diminue avec un nombre croissant de grossesses à terme.

La nulliparité constitue un facteur de risque. [11]

- *Allaitement*

Les données sont contradictoires. Pour certains, l'absence d'allaitement constitue un facteur de risque alors que pour d'autres, le rôle protecteur de l'allaitement ne semble pas démontré, en dehors peut-être des allaitements durant plus de 2 ans. [11]

- *Contraception orale – Traitement Hormonal Substitutif (THS)*

Au cours des dernières années, la plupart des études ont montré que la contraception orale combinée n'augmente que très faiblement le risque relatif de cancer du sein (<1,2) et que cet effet disparaît progressivement après l'arrêt du traitement. [7]

Des études récentes montrent une augmentation du risque relatif de cancer du sein suite à l'utilisation d'un THS : risque relatif $\approx 1,2 - 1,3$ (étude américaine Womens' Health Initiative en 2002, étude anglaise Million Women Study en 2003 et étude française E3N en 2004). [12]

- *Obésité*

Elle représente un facteur de risque après la ménopause, lié à l'hyperoestrogénie obtenue par conversion des androgènes surrénaliens par aromatisation dans les adipocytes. [6]

- Facteurs familiaux

Un antécédent chez une sœur multiplie le risque par 3 et un antécédent chez la mère et la sœur le multiplie par 5. [8]

Environ 5 à 10% des cancers du sein sont probablement d'origine héréditaire.

Les cancers héréditaires sont définis comme étant liés à la présence d'un gène de susceptibilité (ou de prédisposition) du cancer du sein : BRCA 1 et 2 (BReast CAncer) et autres gènes probables.

La mutation de BRCA 1 entraîne un risque de 80% de développer un cancer du sein à l'âge de 70 ans et la mutation de BRCA 2 entraîne un risque de 70%. Ce risque est le même qu'il intéresse la lignée maternelle ou paternelle. [13]

- Facteurs histologiques

Les antécédents personnels de cancer du sein et de pathologie mammaire bénigne telle que les hyperplasies atypiques constituent un facteur de risque. [6]

- Radiations

Le rôle néfaste des radiations semble surtout important lorsque l'exposition a été effectuée dans l'enfance ou dans l'adolescence. Il a été noté un effet dose linéaire et une augmentation avec le temps.

- Mode de vie

- *Graisses*

De faibles augmentations de risque ont été mises en évidence en fonction de la consommation totale de graisses (risque relatif de 1 à 1,6). [7]

- *Alcool*

Il existe vraisemblablement un effet dose entre consommation d'alcool et incidence du cancer du sein. [7]

- *Tabac*

Il ne semble pas, à ce jour, exister de corrélation entre cancer du sein et consommation tabagique. [11]

1-3- CLASSIFICATION

Un rappel sur la classification des lésions bénignes est retrouvé en ANNEXE 4.

Les lésions malignes sont essentiellement représentées par les épithéliomas (98% des cancers du sein) qui se répartissent en carcinomes lobulaires et canaux, in situ ou invasifs.

La majorité des cancers du sein sont des Carcinomes Canaux Infiltrants (CCI).

Le détail de la classification des lésions malignes est rappelé en ANNEXE 5.

Les différentes classifications anatomo-cliniques sont retrouvées en ANNEXE 6.

1-4- DIAGNOSTIC [6;8;9;10;11;14]

1-4-1- Interrogatoire

Au cours de l'interrogatoire, il sera précisé :

- Les circonstances de découverte de l'anomalie (auto-examen, dépistage mammographique, délai, symptômes).
- Les facteurs de risque.
- Les antécédents familiaux.
- Les antécédents personnels (médicaux , chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux).

1-4-2- Examen clinique

- Inspection

L'inspection doit être réalisée à jour frisant, patiente en position assise, bras le long du corps, puis bras levés et tendus, à la recherche d'une déformation d'une zone mammaire, d'une lésion cutanée (aspect inflammatoire, méplat cutané, changement de coloration), ou encore d'une anomalie du mamelon (rétraction, déviation, lésion eczématiforme).

- Palpation

Il faut toujours palper les seins et les aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires. La palpation doit se faire quadrant par quadrant, main à plat appliquant contre le grill costal, la patiente étant assise puis couchée. On recherchera une masse, un écoulement mamelonnaire, des adhérences ou un méplat par la mobilisation cutanée et des adénopathies.

En présence d'une tumeur, il faudra préciser : la localisation exacte, la latéralité, le caractère unique ou multiple, la taille, la consistance, l'aspect régulier ou non, les modifications cutanées en regard, la sensibilité, la présence d'adhérences au plan profond du grand pectoral et en regard de la peau ou du mamelon.

- Examen gynécologique

Il doit être complet, général, évaluant le terrain, et recherchant des métastases.

1-4-3- Examens complémentaires

- Radiologie

- *Mammographie*

Il s'agit de l'examen fondamental en pathologie mammaire. Sa performance diminue chez les femmes jeunes aux seins très denses. Elle est toujours bilatérale et doit comporter 3 incidences (crâniopodale, oblique externe, profil strict). Elle permet de visualiser un certain nombre de signes évocateurs de cancer.

- *Echographie*

Elle vient utilement compléter la mammographie, permettant de différencier une tumeur pleine d'un kyste, et d'orienter le diagnostic en cas d'opacités difficiles en recherchant les critères de bénignité et de malignité. Elle permet également de réaliser des prélèvements guidés pour des images infra-cliniques.

- Cytologie

Les ponctions cytologiques sont réalisables en cas de masse palpable ou de nodule mammographiquement ou échographiquement repérable. La cytologie n'a de valeur que si elle est positive. Elle permet de préciser le caractère malin de la tumeur mais ne peut affirmer le caractère infiltrant.

- Histologie (biopsie)

Il s'agit de l'élément indispensable avant toute décision thérapeutique et tout examen du bilan d'extension. En effet, seul l'examen anatomo-pathologique affirme avec certitude le caractère néoplasique de la lésion.

1-4-4- Bilan d'extension

Il se pratique une fois la preuve de la malignité effectuée. Il a pour but de rechercher des métastases :

- Hépatiques: échographie hépatique, bilan hépatique.
- Ovariennes: échographie pelvienne.
- Pulmonaires: radiographie pulmonaire.
- Osseuses: scintigraphie osseuse.
- Cérébrales: scanner cérébral en cas de point d'appel clinique.

Il comprend également la recherche des marqueurs tumoraux (CA 15-3 : norme < 30 et ACE : norme < 6) qui servira de taux de référence pour la surveillance post-thérapeutique.

1-5- TRAITEMENTS [9;10;14;15]

1-5-1- Traitement loco-régional

1-5-1-1- Chirurgie

On distingue la chirurgie diagnostique, pour la confirmation du cancer, la chirurgie curative et la chirurgie réparatrice.

La mastectomie est le traitement radical :

- Mastectomie radicale (décrite par Halstedt en 1894) : mastectomie + ablation des muscles pectoraux.
- Mastectomie radicale modifiée (décrite par Patey en 1948) : mastectomie conservant le muscle grand pectoral.

La tumorectomie est le traitement conservateur et nécessite une radiothérapie complémentaire.

Dans le même temps opératoire est réalisé le curage ganglionnaire à but pronostique et thérapeutique.

1-5-1-2- Radiothérapie

Elle constitue le complément indispensable à la chirurgie limitée afin d'éviter les récurrences loco-régionales.

La radiothérapie est le plus souvent utilisée après la chirurgie. Si celle-ci est conservatrice, l'irradiation concernera le sein restant après tumorectomie, 50 Grays (Gy) en général, avec un complément sur le lit tumoral : 15 Gy, dans un délai de 3 à 4 semaines après la chirurgie et pendant une durée de 6 semaines. Si le traitement a été radical, on procèdera à une irradiation post-opératoire de la paroi thoracique sous-jacente à la mastectomie.

Par ailleurs, les aires ganglionnaires (de la chaîne sus-claviculaire et mammaire interne) seront également irradiées en cas d'envahissement des ganglions et/ou de tumeur volumineuse dans les quadrants interne et central.

1-5-2- Traitements adjuvants

1-5-2-1- Chimiothérapie

La chimiothérapie est néoadjuvante si réalisée avant le traitement loco-régional, elle est dite adjuvante si précocement instaurée après le traitement loco-régional et palliative en cas de métastases.

Classiquement, on utilise une polychimiothérapie contenant une anthracycline : épirubicine (protocole FEC) ou adriamycine (protocole FAC) en 6 cures.

AC	Adriamycine (doxorubicine), Cyclophosphamide
FAC	Fluoro-uracile, Adriamycine, Cyclophosphamide
FEC	Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide
CMF	Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluoro-uracile

Principaux protocoles de chimiothérapie adjuvante du cancer du sein. [15]

1-5-2-2- Hormonothérapie

Le but est d'empêcher la stimulation des cellules tumorales par les oestrogènes.

On distingue :

- Hormonothérapie suppressive : castration

Elle permet une suppression des sécrétions oestrogéniques ovariennes.

La castration peut être définitive (par chirurgie : ovariectomie, par radiothérapie) ou bien provisoire (méthode médicale : agonistes de la LH-RH).

- Hormonothérapie additive

- *Antioestrogènes* : Tamoxifène (TAMOFENE®), NOLVADEX®)

Ces produits permettent une inhibition compétitive de l'action des oestrogènes par fixation au niveau des récepteurs.

- *Anti-aromatases* : Anastrozole (ARIMIDEX®)

Il agit, chez la femme ménopausée, en inhibant l'aromatase (enzyme responsable de la conversion dans les tissus périphériques de l'androstenedione en oestrone qui sera ensuite convertie en oestradiol).

1-6- SURVEILLANCE [10]

La surveillance d'une femme traitée pour cancer du sein a comme objectifs :

- Le diagnostic et la prise en charge précoce de récurrences locales, d'un cancer contro-latéral et de métastases.
- Le diagnostic et la prise en charge des complications iatrogènes.
- Le dépistage et la prise en charge de difficultés psychologiques.

1-7- PRONOSTIC [6;7;16;17]

L'histoire naturelle des cancers du sein est caractérisée par une évolution relativement longue dans le temps et hétérogène selon les patientes ; il est donc difficile de prédire son avenir en fonction de l'évolution de la maladie.

1-7-1- Facteurs pronostiques

- Facteurs liés à l'hôte

- *Age*

Le jeune âge, moins de 35 ou 40 ans selon les auteurs, constitue un facteur de mauvais pronostic. Il est corrélé à d'autres facteurs tels qu'un haut grade histopronostique, des envahissements ganglionnaires, ou encore l'absence de récepteurs hormonaux. Le pronostic devient aussi défavorable chez les patientes âgées mais seulement à partir de 80 ans.

- *Grossesse*

La grossesse associée au cancer du sein est réputée mauvais facteur pronostique, cependant, il existe une controverse dans la littérature à ce propos que nous évoquerons ultérieurement.

- Facteurs pronostiques cliniques

- *Stade TNM* (voir ANNEXE 6)

Il est établi à partir de l'examen clinique, permet d'évaluer l'opérabilité de la tumeur et d'avoir une première approche du pronostic.

- Facteurs anatomo-pathologiques

- *Type histologique*

Classiquement, 3 formes de cancer sont de meilleur pronostic : carcinomes tubuleux, mucineux ou colloïdes et médullaires typiques.

- *Taille tumorale*

Elle constitue un facteur pronostique important, corrélée à l'envahissement ganglionnaires et au potentiel métastatique.

- *Envahissement ganglionnaire (N+ ou N-)*

Il s'agit du facteur pronostique actuel le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes.

- *Métastase*

C'est un facteur très défavorable signifiant qu'il n'y a plus d'espoir de guérison.

- *Grade histopronosique SBR* (voir ANNEXE 6)

Il apprécie la différenciation de la tumeur : une tumeur indifférenciée est de mauvais pronostic.

- *Embols vasculaires péri-tumoraux*

Dans le groupe des patientes sans envahissement ganglionnaire, il s'agit d'un facteur indépendant pour prédire les rechutes métastatiques et la survie globale, dans le groupe des patientes présentant des ganglions atteints, les embols représentent un facteur de prédiction des récurrences locales.

- *Signes inflammatoires* (voir ANNEXE 6)

Ils correspondent à un engorgement des lymphatiques cutanés, d'où un risque de dissémination métastatique majeure.

- Facteurs biologiques

- *Récepteurs hormonaux (RH)*

Leur positivité témoigne d'une hormonosensibilité thérapeutique et d'une différenciation tumorale alors que leur négativité signe une tumeur indifférenciée donc de mauvais pronostic.

- *Marqueurs de prolifération*

La protéine Ki-67 est exprimée dans le noyau des cellules en cours de division.

- *Oncogène HER 2*

La surexpression de l'oncogène c-erbB2 (= HER 2) correspond habituellement à des cancers de haut grade, sans récepteurs hormonaux et de mauvais pronostic.

1-7-2- Survie

Les données françaises rapportent un taux de survie de 73% à 5 ans et de 59% à 10 ans. [7]

1-8- PREVENTION [18]

On distingue 2 types de dépistage mammographique : le dépistage personnalisé (pour les femmes ayant des facteurs de risque) et le dépistage organisé (dans le cadre d'un programme national de dépistage).

2- CAS CLINIQUES

2-1- OBJECTIFS

Le cancer du sein est une pathologie rarement associée à la grossesse. Mais cette association même peu fréquente mérite notre attention.

Il semble donc intéressant d'étudier cette situation ainsi que la prise en charge qui en découle.

Dans ce but, une analyse descriptive rétrospective de 8 cas entre 1997 et 2004 a été réalisée.

2-2- MOYENS DE RECUEIL

Au sein du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer, le Docteur Berton-Rigaud a entrepris une recherche non exhaustive de dossiers de cancer du sein associé la grossesse. S'agissant de situations rares, seuls 5 cas de cancer du sein survenant au cours de l'état gravidopuerpéral ont pu être retrouvés sur une période de 5 ans (1998 à 2003) : cas n°2 à n°6 (cas n°2: cancer découvert au 2^{ème} trimestre, cas n°3 : au 3^{ème} trimestre et diagnostic de cancer dans le post-partum pour les cas n°4, n°5 et n°6). Par ailleurs nous illustrerons la situation de grossesse succédant à un cancer du sein traité par deux cas cliniques : cas n°7 et n°8 datant respectivement de 1997 et 2004.

En parallèle, nous avons tenté de retrouver des dossiers au CHU de Nantes en recherchant parmi tous les cas de cancer du sein traités dans les 5 dernières années ceux pour lesquels une hospitalisation en obstétrique a été concomitante. Seuls deux dossiers ont pu être ainsi retrouvés : cas n°1 (cancer découvert au 1^{er} trimestre) et cas n°2, déjà étudié au CRLCC.

L'histoire de la maladie de chaque patiente a été établie grâce aux dossiers gynécologiques du CRLCC et du CHU de Nantes.

Un tableau récapitulatif de ces différents cas cliniques sera retrouvé en ANNEXE 7.

2-3- CAS CLINIQUES

2-3-1- Observation N°1

- **Généralités**

Mme K. est une patiente G2 P1, âgée de 31 ans, elle vit en concubinage et elle est médecin généraliste.

On ne note aucun antécédent particulier sur le plan sénologique, tant au niveau personnel que familial.

Les premières règles sont apparues à 13 ans, les cycles sont réguliers et une contraception oestroprogestative a été utilisée pendant 12 ans.

Au niveau obstétrical, la patiente a mené une première grossesse normale à terme en 1998 donnant naissance à une petite fille qu'elle a allaitée. Elle était alors âgée de 30 ans.

- **Histoire de la maladie**

- Mai 1999

La patiente débute une grossesse mi-mai.

Durant la même période, une masse de 12mm au niveau du sein gauche est découverte.

- Juillet 1999

Mme K. subit une tumorectomie et un curage ganglionnaire. L'examen anatomo-pathologique montre : un CCI, SBR III, RH+, N+ (1/7), embols lymphatiques.

Devant ces résultats nécessitant une chimiothérapie, une IMG est proposée. Elle sera réalisée à 11 SA.

La chimiothérapie est ensuite débutée : 3 cures de FEC et 3 cures de TAXOTERE®

Elle sera bien tolérée.

- Décembre 1999 – Février 2000

L'irradiation est débutée : 50 Gy au niveau de la glande mammaire, un surdosage de 10 Gy sur le lit tumoral et 50 Gy au niveau du creux sus-claviculaire.

- Mars 2000

Du fait de la positivité des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie est mise en place : NOLVADEX® 20 mg 1 cp/j.

- Juillet 2000

On constate un bon état général, l'examen clinique est normal, sans signe de récurrence loco-régionale. Le bilan d'extension de fin de traitement est sans particularité.

- **Evolution**

L'évolution de la maladie étant favorable, l'état de Mme K. nécessite une simple surveillance.

Depuis, la patiente a déménagé, ses coordonnées n'étant pas connues, nous n'avons pu prendre de ses nouvelles.

2-3-2- Observation N°2

- **Généralités**

Mme G. est une patiente G3 P1, âgée de 38 ans, elle est mariée et elle est vendeuse.

Concernant les antécédents obstétricaux, on relève un cancer du sein chez la grand-mère maternelle à l'âge de 50 ans.

Sur le plan personnel, on note des mastodynies ayant conduit à la réalisation en 2001 d'une échographie mammaire qui s'est révélée sans particularité.

Par ailleurs, la patiente a subi une embolisation rénale en 2000 pour hématurie macroscopique (due à une malformation intra-rénale).

Au niveau gynécologique, on note des ménarches à 16 ans, des cycles réguliers et aucune contraception.

Au niveau obstétrical, on relève une grossesse normale à terme en 1990 (la patiente était alors âgée de 26 ans) : elle a accouché par césarienne (pour stagnation de la dilatation) d'une petite fille qu'elle n'a pas allaitée. A noter aussi une fausse couche spontanée en 1996.

- **Histoire de la maladie**

- Août 2001

La patiente débute une grossesse qui se déroule normalement. Le terme est prévu au 01/05/02.

A noter une néphrectomie droite à 24 SA pour récurrence d'hématurie.

- Décembre 2001

Mme G. consulte chez son gynécologue (elle est au 6^{ème} mois) pour avoir découvert une tuméfaction du sein droit depuis novembre. L'examen clinique retrouve un nodule bien limité à la jonction des deux quadrants supérieurs mesurant 1cm. Une cytoponction est alors réalisée révélant une suspicion de malignité.

- Janvier 2002

La patiente est adressée au CHU de Nantes où sera réalisée une mammographie peu contributive et une échographie apportant peu d'éléments en faveur d'un nodule malin. Devant l'anomalie clinique, une tumorectomie avec examen extemporané sans curage axillaire est réalisée. L'examen anatomo-pathologique retrouve : un CCI, 10 mm, SBR III, RH+, pas d'embol lymphatique, une composante in situ abondante, une marge d'exérèse positive et une forte surexpression HER 2.

Par ailleurs, une échographie obstétricale est également réalisée ne montrant aucune anomalie.

- Février 2002

Du fait des mauvais résultats anatomo-pathologiques, un curage axillaire et une reprise de la berge inférieure de la zone de tumorectomie sont entrepris. Les résultats anatomo-pathologiques révèlent un envahissement ganglionnaire (le nombre de ganglions atteints n'a pas été précisé) et un résidu de carcinome in situ sur la reprise tumorale.

La conduite à tenir établie par le staff multidisciplinaire de cancérologie est la suivante : chimiothérapie adjuvante : FEC 100 à débiter dans les plus brefs délais (compte tenu de l'âge et du grade SBR III), une mastectomie (du fait de la positivité des marges d'exérèse) +/- reconstruction immédiate à l'issue de la chimiothérapie et une césarienne programmée entre la 1^{ère} et 2^{ème} cure.

Le bilan d'extension réalisé, comportant une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique et une recherche des marqueurs tumoraux, n'a rien révélé de particulier.

- Mars 2002

La chimiothérapie adjuvante est débutée.

La patiente accouche par césarienne programmée entre les deux premières cures à 35 SA +2 j d'une petite fille d'apgar 10-10. L'examen clinique du nouveau-né est normal, aucune toxicité hématologique n'est retrouvée.

- Avril 2002 – Juin 2002

La chimiothérapie est poursuivie (5 cures de FEC 100) moyennement tolérée.

- Août 2002

La mastectomie est réalisée avec une reconstruction mammaire immédiate. L'examen anatomo-pathologique ne retrouve aucun contingent in situ résiduel (donc pas d'indication de radiothérapie).

- Septembre 2002

On note un bon état général, l'examen clinique est normal, ne montrant aucun signe de récurrence loco-régionale. Le bilan d'extension post-chimiothérapie est sans particularité.

- Octobre 2002

Etant donné la positivité des récepteurs hormonaux, un traitement par NOLVADEX® 1 cp/j est mis en place.

• **Evolution**

L'évolution de la maladie est favorable, l'état de Mme G. ne nécessite qu'une simple surveillance. La dernière consultation d'août 2004 était normale.

2-3-3- Observation N°3

- **Généralités**

Mme L. est une patiente G1 P0, âgée de 28 ans, elle est mariée et elle est chargée de mission.

On ne note aucun antécédent sénologique tant au niveau familial que personnel.

Sur le plan gynécologique, les premières règles sont apparues à l'âge de 12 ans, les cycles sont réguliers et une contraception oestroprogestative a été utilisée pendant 4 ans.

- **Histoire de la maladie**

- Mai 2002

Lors de la consultation du 9^{ème} mois, le gynécologue découvre un nodule au niveau du quadrant supéro-externe du sein gauche. Une échographie mammaire est alors réalisée montrant un nodule de 17 mm et la cytoponction se révèle positive.

La patiente accouche par césarienne le 19/05/02, une biopsie est effectuée lors de l'accouchement et l'examen anatomo-pathologique montre une lésion de CCI.

Mme L. est adressée au CRLCC, l'examen clinique révèle une masse fixée au plan profond mesurant 4 cm. La mammographie montre une surdensité mal limitée et des microcalcifications (ACR 5) de plus l'échographie met en évidence une plage hypoéchogène mal limitée mesurant 20 mm. Compte tenu de la traduction échographique, une microbiopsie est réalisée et les résultats anatomo-pathologiques retrouvent : un CCI, SBR III, RO+ RH-, une forte surexpression HER 2 et une composante in situ. Le bilan d'extension est normal.

- Juin 2002 – Septembre 2002

Compte tenu du jeune âge, du contexte du post-partum et de la taille, la chimiothérapie néoadjuvante est débutée : 6 cures FEC 100. Elle aura pour conséquence une aménorrhée transitoire chez la patiente pendant le traitement.

- Octobre 2002

Etant donné l'étendue de la plage de microcalcifications, une mastectomie est réalisée avec un curage ganglionnaire et une reconstruction immédiate. L'examen anatomo-pathologique retrouve : un CCI, taille difficile à préciser, haut grade, RO+, N-, pas d'embol lymphatique, persistance d'un résidu carcinomateux sous forme d'un CCIS assez disséminé.

- Décembre 2002 – Janvier 2003

L'irradiation au niveau de la glande mammaire est débutée :50 Gy.

Une hormonothérapie par Tamoxifène (car RO+) 20 mg/j pendant 5 ans est mise en route. Elle sera bien supportée.

- **Evolution**

L'évolution étant favorable, l'état de Mme L. nécessite une simple surveillance tous les 4 mois.

La dernière consultation en août 2004 était sans particularité.

2-3-4- Observation N°4

- **Généralités**

Mme V. est une patiente G3 P3 , âgée de 35 ans, elle est mariée et elle est au chômage.

Aucun antécédent sénologique familial ou personnel n'est à signaler.

Sur le plan gynécologique, on note des ménarches à 13 ans, des cycles réguliers et l'utilisation d'une contraception oestroprogestative dont la durée n'a pas été indiquée.

Au niveau obstétrical, on relève 3 grossesses normales à terme, en 1993 (27 ans) 1998 et 2000 (accouchement le 10/07/00). Mme V. a allaité ses 3 enfants.

- **Histoire de la maladie**

- Novembre 2000

La patiente consulte chez son gynécologue du fait de la découverte d'un nodule au sein droit après le sevrage de son troisième enfant. L'examen clinique met en évidence un nodule du quadrant inféro-externe du sein droit. L'échographie mammaire se révèle anormale et la biopsie confirme l'impression échographique.

- Janvier 2001

Mme V. subit une tumorectomie avec curage axillaire, l'examen anatomo-pathologique révèle : un CCI, 15 mm, SBRIII, RH+, N+ (1/5), une composante intra-canaulaire abondante et des recoupes en zone non saine.

Le bilan d'extension réalisé est normal.

- Février 2001 – Juin 2001

La chimiothérapie adjuvante est mise en place : 6 cures de FEC 100 compte tenu de l'âge et de l'envahissement ganglionnaire. Elle n'aura pas de conséquence sur le cycle menstruel.

- Juin 2001

Etant donné les marges non saines, une reprise des berges est effectuée. L'examen anatomo-pathologique montre alors un CIC relativement diffus sur les pièces de la reprise.

- Juillet 2001

Une mastectomie est réalisée du fait des marges non saines. La reconstruction est organisée.

- Septembre 2001

L'irradiation est débutée au niveau de la paroi thoracique : 50 Gy.

L'hormonothérapie par Tamoxifène 1cp/j est instaurée.

- **Evolution**

L'évolution de la maladie est favorable. A la dernière consultation, en avril 2004, tout était normal.

Nous avons récemment contacté Mme V. qui va très bien. Sa prochaine visite de contrôle au CRLCC est prévue en avril 2005.

2-3-5- Observation N°5

- **Généralités**

Mme G. est une patiente G5 P4, âgée de 34 ans, elle est mariée.

Aucun antécédent sénologique n'est retrouvé tant sur la plan familial que personnel.

Les premières règles sont apparues à l'âge de 15 ans, les cycles sont réguliers et une contraception oestroprogestative a été utilisée pendant 8 ans.

Au niveau obstétrical, on note une fausse couche spontanée en 1990, 4 grossesses en 1996 (27 ans), 1997, 1999 et 2000 (accouchement en novembre 2000). Mme G. a allaité tous ses enfants.

- **Histoire de la maladie**

- Juin 2003

La patiente découvre un nodule au sein droit.

- Juillet 2003

Mme G. est adressée au CRLCC par son gynécologue pour avis. L'examen clinique montre un nodule du quadrant inféro-externe du sein droit non fixé au plan cutané. La mammographie révèle une anomalie sur 25 mm et des microcalcifications (ACR 3), l'image est peu spécifique à l'échographie. Une microbiopsie d'emblée est réalisée et l'examen anatomo-pathologique retrouve : un CLI, SBRII, RH+. Le bilan d'extension est normal.

- Juillet 2003 – Novembre 2003

La chimiothérapie néoadjuvante est débutée, compte tenu de l'âge et de la taille des lésions : 6 cures de FEC 100.

Elle n'aura pas de conséquence sur le cycle menstruel.

- Décembre 2003

La lésion étant toujours présente et étendue, la patiente subit une tumorectomie avec curage axillaire. L'examen anatomo-pathologique révèle : un résidu carcinomateux sous forme de CLI avec des lésions extensives de néoplasie lobulaire, une taille de 15 mm, N-, des marges non saines.

- Janvier 2004

Suite au staff multidisciplinaire, une décision de mastectomie est prise.

- Mars 2004

Etant donné le caractère plurifocal des lésions, la paroi thoracique est irradiée: 50 Gy.

Notons, en fin de traitement, le début d'une grossesse qui fera l'objet d'une IVG.

Une hormonothérapie par Tamoxifène est également instaurée, entraînant des métrorragies.

- **Evolution**

La dernière consultation en septembre 2004 montrait une évolution favorable.

2-3-6- Observation N°6

- **Généralités**

Mme D. est une patiente G1 P1, âgée de 29 ans, elle est mariée et elle est professeur.

Sur le plan familial, on note un cancer du sein chez la tante maternelle à 60 ans, chez la grand-tante maternelle à 60 ans et chez la grand-mère paternelle à 75 ans ; de plus, la mère de la patiente a été opérée plusieurs fois pour nodules bénins à types de fibroadénomes.

Sur le plan personnel, aucun antécédent de pathologie mammaire n'est à signaler.

Les ménarches sont apparues à 13 ans.

- **Histoire de la maladie**

En 1998, Mme D. débute sa première grossesse (elle est alors âgée de 29 ans). Au 7^{ème} mois, elle découvre une induration au niveau du sein droit. L'échographie réalisée se révèle normale. On conclut à une éventuelle montée laiteuse précoce. La suite de la grossesse est sans particularité. L'allaitement maternel a été arrêté au bout de 2 semaines en raison de difficultés au niveau du sein droit.

- Novembre 1998

Dans les suites de couches, on note la persistance d'une volumineuse tuméfaction non douloureuse à caractère inflammatoire, une nouvelle échographie est pratiquée montrant cette fois un aspect ambigu.

La patiente est adressée au CRLCC, l'examen clinique montre une volumineuse tuméfaction des quadrants externes et inféro externe du sein droit adhérent à la peau mesurant 10×8 cm. La mammographie révèle une asymétrie de densité, mais aucune calcification surajoutée n'est détectée, l'échographie montre une zone hypoéchogène et l'examen anatomo-pathologique sur microbiopsie apporte l'information d'un adénocarcinome infiltrant. Le bilan d'extension est normal hormis des marqueurs tumoraux élevés (ACE = 56,8 et Ca 15-3 = 4,3).

- Novembre 1998 – Mars 1999

Compte tenu de la taille volumineuse et de la confirmation de la lésion maligne, une chimiothérapie néoadjuvante est instaurée: 6 FEC 100. Après les 6 cures, on note une réponse clinique partielle (bonne réponse sur le caractère inflammatoire mais la taille est encore de 6×8 cm).

Notons que la chimiothérapie a entraîné une aménorrhée dès la 1^{ère} cure.

- Avril 1999

La patiente subit une mastectomie avec curage axillaire. L'examen anatomo-pathologique révèle : un CCI, 8 cm, RH-, N+ (7/9), embols lymphatiques, composante in situ minime, lignes d'exérèse profondes saines.

- Mai 1999 – Juin 1999

L'irradiation post-chirurgie et post-chimiothérapie concerne l'ensemble de la paroi thoracique ainsi que la région sus-claviculaire et axillaire : 50 Gy et une irradiation de 45 Gy au niveau de la chaîne mammaire interne est également effectuée.

- Juin 1999

Le bilan d'extension met en évidence des métastases hépatiques (taille < 12 mm).

- Juillet 1999 – Novembre 1999

Etant donné ces résultats, une nouvelle chimiothérapie est débutée : 6 cures de TAXOTERE® (3 TAXOTERE® + 3 TAXOTERE® associé à AREDIA®). Après 6 cures, la réponse est mineure.

- Janvier 2000 – Avril 2000

Du fait de la faible réponse, la chimiothérapie est modifiée : 6 cures de XELODA®. La réponse reste partielle avec le développement de métastases hépatiques et osseuses.

- Juin 2000

Etant donné une surexpression HER 2, la chimiothérapie est modifiée une nouvelle fois: HERCEPTIN® – TAXOL®.

Après 6 cures, on note une stabilité des lésions hépatiques.

- Décembre 2000 – Mars 2001

La chimiothérapie est arrêtée et Mme D. suit un traitement d'entretien par HERCEPTIN® seule. En mars 2001, le bilan montre une réévolution hépatique.

- Avril 2001 – Septembre 2001

De ce fait, la chimiothérapie est reprise : 6 cures NAVELBINE® – HERCEPTIN® entraînant une bonne réponse.

- Septembre 2001

Un traitement d'entretien par HERCEPTIN® seule est à nouveau instauré. Le bilan met en évidence une diminution de la taille des lésions hépatiques.

• **Evolution**

En décembre 2001, la patiente est hospitalisée pour altération de l'état général et cholestase.

En janvier 2002, elle est à nouveau hospitalisée étant donné une évolution défavorable rapide.

Le 01/02/2002, Mme D. décède.

2-3-7- Observation N°7

- **Généralités**

Mme G. est une patiente G1 P0, âgée de 28 ans. Elle est célibataire et elle est cadre commerciale.

Aucun antécédent sénologique n'est relevé.

Les premières règles sont apparues à l'âge de 13 ans et on note l'utilisation d'une contraception oestroprogestative.

Sur le plan, obstétrical, on note une fausse couche précoce en février 1999.

- **Histoire de la maladie**

- Avril 1999

La patiente découvre un nodule au niveau du sillon mammaire droit.

Elle consulte au CRLCC, l'examen clinique montre un nodule de 1 cm. Le bilan sénologique réalisé ne retrouve pas d'anomalie mais la cytoponction révèle la présence de cellules malignes.

Devant la discordance de ces résultats, une tumorectomie diagnostique est pratiquée et l'examen anatomo-pathologique montre : un CCI, 15 mm, SBR III, RH-, pas d'embol lymphatique, pas de composante carcinomateuse in situ, marges d'exérèse saines.

- Mai 1999

L'histologie confirmant la lésion néoplasique, un curage axillaire est réalisé révélant un envahissement ganglionnaire (1/11).

- Juin 1999 – Novembre 1999

Etant donné l'âge et le grade SBR III, une chimiothérapie adjuvante est instaurée : 3 cures de FEC 100 et 3 TAXOTERE®.

La chimiothérapie entraîne une aménorrhée transitoire.

- Novembre 1999 – Décembre 1999

L'irradiation a lieu au niveau de la glande mammaire : 50 Gy et au niveau de la zone de tumorectomie sur le sillon sous-mammaire : 10 Gy.

- **Evolution**

L'évolution de la maladie est favorable et une simple surveillance est instaurée.

En juillet 2003, la patiente consulte, 4 ans après la fin du traitement pour désir de grossesse. Le bilan étant normal, la grossesse est autorisée.

Celle-ci débute en février 2004, le terme est prévu au 07/11/2004.

Elle se déroule normalement.

Une surveillance sénologique est mise en place. En juillet, on note l'apparition d'un placard induré, une microbiopsie est réalisée et se révèle normale. On conclut à des seins conjonctifs du fait de la grossesse.

Mme G. accouche en octobre 2004 à 37 SA par césarienne pour siège d'un petit garçon de 2800g qui va très bien. Elle ne l'a pas allaité.

Un bilan complet est réalisé en janvier 2005, sans particularité. Le suivi est à présent annuel.

A ce jour, Mme G. va bien, très heureuse de sa maternité qu'elle considère comme une revanche sur la maladie.

2-3-8- Observation N°8

- **Généralités**

Mme C. est une patiente G1 P1, âgée de 37 ans, elle est mariée et est femme de ménage.

Sur le plan familial, on note un cancer du sein chez les grand-mères maternelle et paternelle.

Sur le plan personnel, aucun antécédent sénologique n'est relevé.

Les ménarches sont apparues à 17 ans.

Au niveau obstétrical, on note une première grossesse à l'âge de 30 ans.

- **Histoire de la maladie**

- Décembre 1994

On découvre une tuméfaction au niveau du quadrant inféro-externe gauche mesurant 4×4 cm avec des adénopathies et une discrète adhérence au plan cutané. La ponction cytologique révèle un adénocarcinome avec des métastases ganglionnaires. Le bilan d'extension réalisé est normal.

- Décembre 1994 - Février 1995

Etant donné l'évolution loco-régionale, une chimiothérapie néoadjuvante est débutée : FEC 75. Au bout de 3 cures, le bilan ne montre aucune évolution notable.

- Mars 1995

Devant ces résultats, une mastectomie avec curage est réalisée. L'examen anatomo-pathologique révèle : un carcinome infiltrant persistant, 4 cm, RH+, N+ (3/3), une composante intra canalaire marquée.

La chimiothérapie est poursuivie avec 3 cures complémentaires de FEC 75.

- Octobre 1995

L'irradiation est réalisée au niveau de la paroi thoracique : 50 Gy et des relais ganglionnaires sus-claviculaires et axillaires : 50 Gy.

- Mai 1996

La reconstruction mammaire a lieu.

- **Evolution**

L'évolution de la maladie est favorable.

En 1997, 2 ans après la fin du traitement, la patiente débute une grossesse, sa poursuite est autorisée.

Une surveillance sénologique est instaurée : échographie hépatique et dosage des marqueurs tumoraux en début de grossesse, mammographie et radiographie pulmonaire à la fin du 3^{ème} mois.

Au 7^{ème} mois, on note l'apparition d'un nodule à la partie interne de la cicatrice de reconstruction. L'ablation du nodule est prévue quelques semaines après l'accouchement qui est provoqué fin mars 1998.

L'exérèse du nodule est réalisée en avril 1998, l'examen anatomo-pathologique révèle une récurrence de CCI mesurant 25 mm.

La patiente souffrant de névralgies cervico-branchiales, une IRM du rachis cervical est pratiquée montrant des métastases au niveau du corps de C6, et une irradiation à visée antalgique de 40 Gy est réalisée au niveau de la localisation métastatique.

Etant donné la positivité des récepteurs hormonaux, un traitement par Tamoxifène est débuté.

En septembre 1998, le scanner cérébral révèle une tumeur fronto-pariétale droite qui sera opérée puis irradiée. Une chimiothérapie de 3 cures de FEC 50 est alors instaurée.

Un nouveau scanner révélant une lymphangite carcinomateuse, le protocole FEC 50 est arrêté au bout de 3 cures et remplacé par TAXOTERE® (6 cures).

En août 1999, Mme C. est hospitalisée après l'apparition d'un épanchement pleural. La radiographie pulmonaire montre une aggravation de la lymphangite carcinomateuse. La patiente subit alors 6 cures de TAXOL® – 5 FU.

En février 2000, 3 nodules du sein gauche sont retirés.

En mai 2000, une reprise de radiothérapie cervicale est effectuée : 30 Gy.

La radiographie pulmonaire de juillet 2000 révèle une aggravation des lésions entraînant la reprise d'une chimiothérapie par NAVELBINE® hebdomadaire.

En septembre 2000, la patiente est hospitalisée suite à une insuffisance respiratoire.

En octobre 2000, Mme C. décède de la dégradation de son insuffisance respiratoire aiguë.

3- CANCER DU SEIN ET GROSSESSE

3-1- CANCER DU SEIN ASSOCIE A L'ETAT GRAVIDO-PUERPERAL

3-1-1- Définition

Selon les données de la littérature, les auteurs s'accordent à définir un cancer du sein associé à la grossesse comme un cancer diagnostiqué pendant la grossesse ou pendant l'année suivant l'accouchement partant du principe qu'il existait déjà auparavant, la phase occulte de la maladie durant en effet plusieurs années. [19]

A cette définition classique, s'ajoutent, selon la plupart des équipes, les cancers découverts après un avortement ou une grossesse arrêtée.

3-1-2- Epidémiologie

L'incidence de l'association cancer et grossesse est d'environ 1/1000. [2]

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquemment associée à la grossesse.[20;21;22]

- Incidence de l'association cancer du sein-grossesse

- *Par rapport au nombre total de grossesses*

Les données de la littérature rapportent une fréquence de l'association de l'ordre de 1 à 3 cas de cancer du sein pour 10 000 grossesses [23;24;25] soit 250 à 300 cas par an en France.[2;26]

- *Par rapport au nombre total de cancers du sein*

Selon les séries, 1 à 3% des cancers du sein sont découverts au cours d'une grossesse ou dans les suites immédiates.

L'incidence citée par la majorité des auteurs est celle de Wallack [27] qui publie en 1983 une compilation de 32 séries de cas de cancer du sein associé à la grossesse retrouvant une fréquence de l'association de 0,2 à 3,8%.

- *Par rapport à l'âge des patientes*

La survenue du cancer du sein au cours d'une grossesse représente 8% des cancers du sein chez les femmes de moins de 45 ans et 18% chez les femmes de moins de 30 ans. [2;26]

Pour Wallack [27] ce chiffre atteint au moins 15% chez les femmes de moins de 40 ans.

Pour Nugent [28] il est de 11%.

Notons que l'association cancer mammaire-grossesse est fortuite. En effet, entre 25 et 40 ans, une femme ayant 2 grossesses sera enceinte 10% du temps, ce qui correspond, parmi les cancers du sein survenant avant 40 ans, au pourcentage de tumeur mammaire associée à la grossesse (11%). [29]

- *Par rapport à l'âge gestationnel*

Selon une étude multicentrique restropective française publiée en 1994, citée par Merviel [52] sur 178 cas de cancer du sein associés à la grossesse :

- 60% surviennent au cours de la grossesse : 37% au 1^{er} trimestre, 33% au 2^{ème} et 30% au 3^{ème}.
- 40% surviennent dans les 6 premiers mois du post-partum : 34% dans les 3 premiers mois et 66% dans les 3 mois suivants.

Sur les 6 cas cliniques de cancer du sein associés à l'état gravido-puerpéral que nous avons étudiés, 3 sont découverts pendant la grossesse soit 50%, 1 cas à chaque trimestre, et 3 cas sont diagnostiqués dans le post-partum soit 50% également.

Du fait de l'augmentation graduelle des grossesses tardives, autour de la quarantaine, une progression de l'incidence est à prévoir.

- Age des patientes

Comme l'incidence de l'association, l'âge moyen des patientes a tendance à augmenter.

Selon les études, l'âge moyen varie entre 31 et 38 ans avec un pic entre 33 et 35 ans.

Auteur de l'étude	Année	Age moyen
Dargent [23]	1976	33-35
Wallack [27]	1983	34-35
Nugent [28]	1985	32
Souadka [30]	1994	33
Ahn [31]	2003	33

Age moyen des femmes présentant l'association cancer du sein-grossesse selon différentes études.

Dans notre série, l'âge moyen est de 32,5 ans.

3-1-3- Modifications physiologiques de la glande mammaire au cours de la grossesse

3-1-3-1- Transformations macroscopiques [32]

Dès le début de la grossesse, la femme ressent une impression de pesanteur et de tension mammaire dues à l'engorgement vasculaire.

Les seins augmentent de volume, deviennent plus fermes et plus sensibles.

L'aréole s'assombrit et le mamelon est érectile.

A la fin du 1^{er} trimestre, on observe une stagnation voire une diminution du volume des seins qui retrouvent une certaine souplesse.

Le reste de la grossesse est marqué d'une croissance mammaire avec développement d'une hypervascularisation.

La pigmentation s'accroît.

Les tubercules de Montgomery deviennent plus saillants et plus gros.

A terme, les seins sont nettement hypertrophiés, leur poids est multiplié par 2, ils sont denses, de consistance multinodulaire et le flux sanguin a augmenté de 180%. [33]

3-1-3-2- Transformations histologiques

Au sein de la glande mammaire, on distingue 2 groupes de cellules :

- *La lignée des cellules épithéliales*, au niveau des galactophores et des acini glandulaires.
- *Le stroma mésenchymateux* constitué des cellules graisseuses du sein et le stroma conjonctif inter et intra-lobulaire.

En dehors de la grossesse, le stroma est prédominant tandis qu'au cours de la gestation, on observe une croissance importante de la composante épithéliale afin d'assurer le développement des canaux galactophores et des acini glandulaires en vue de la lactation. [34]

Ainsi, la grossesse induit la prolifération et la différenciation épithéliale nécessaire à la croissance des lobules et des alvéoles. [33]

Les cellules épithéliales alvéolaires acquièrent progressivement les caractères ultrastructuraux des cellules sécrétrices. [32]

L'hypertrophie glandulaire se poursuit jusqu'à la fin de la grossesse où le développement lobulo-acineux est presque complet.

3-1-3-3- Hormonologie de la grossesse [32]

La grossesse induit une augmentation du taux d'hormones circulant dans l'organisme. Ces changements hormonaux sont impliqués dans le développement de la glande mammaire.

- Stéroïdes sexuels

Ils sont sécrétés au cours de la grossesse par le corps jaune, relayé ensuite par le placenta.

- *Les oestrogènes*, en particulier l'oestradiol, ont un rôle prépondérant dans le développement de la glande mammaire.

- *La progestérone* a un rôle à la fois synergique et antagoniste de l'oestradiol.

- Rôle dans la différenciation de tissu mammaire :

Les oestrogènes ont un rôle complexe et mal compris.

La progestérone a un rôle important dans cette différenciation.

- Rôle sur la croissance mammaire :

L'augmentation du taux d'oestrogènes lève l'inhibition qui empêchait la croissance et favorise le développement de l'épithélium galactophorique entraînant une croissance canalaire.

Par contre, la progestérone diminue la croissance galactophorique en bloquant le cycle mitotique induit par l'oestradiol.

- Rôle sur la vascularisation :

Les oestrogènes favorisent l'augmentation de la vascularisation du tissu conjonctif et la perméabilité capillaire alors que la progestérone diminue tous ces paramètres.

- Rôle sur la sécrétion hypophysaire de prolactine :

Les oestrogènes exercent un rôle favorisant et la progestérone, un rôle inhibiteur.

- Prolactine

Il s'agit de l'hormone de la galactopoïèse.

Elle agit sur la croissance épithéliale en présence d'oestradiol et une forte augmentation de sa concentration permet l'induction de la sécrétion lactée.

- Glucocorticoïdes

En présence de prolactine, ils ont une action sur la différenciation des cellules mammaires en stimulant la synthèse des caséines.

- Hormones thyroïdiennes (en particulier la thyroxine)

Ces hormones stimulent la croissance galactophorique.

- Hormone de croissance

Elle agit sur la croissance galactophorique en synergie avec l'oestradiol et la prolactine.

3-1-4- Diagnostic

La démarche diagnostique doit être la même qu'en dehors de la grossesse, reposant sur la triade clinique, radiologie, histologie.

3-1-4-1- Délai diagnostique

- Définition

On appelle délai ou retard diagnostique, le laps de temps entre les premiers symptômes et le diagnostic du cancer ou la mise en route du traitement.

- Retard diagnostique

Dans les cas de cancer du sein survenant au cours de la grossesse ou dans le post-partum, le délai diagnostique est augmenté.

Selon notre revue de la littérature, ce délai est variable : 2 mois en moyenne, contre 1 mois pour les femmes non enceintes. [35]

Sur les 6 cas cliniques que nous avons étudiés, le retard est également de 2 mois pour 4 patientes et de 1 mois pour les 2 autres.

D'autres chiffres plus péjoratifs sont évoqués dans différentes études :

Auteur	Année	Délai diagnostique (en mois)
Peters [36]	1963	3-6
Max [37]	1983	5
Hoover [38]	1990	5-15
Ishida [39]	1992	6,3
Gorins [40]	1996	6-10
Bonnier [41]	1997	2,2

Délai diagnostique retrouvé dans différentes études.

Dans les études d'Ishida et de Bonnier, la différence entre le retard diagnostique des femmes enceintes et non enceintes a été calculé, il est respectivement de 0,8 et 1 mois .

- Causes du retard diagnostique

La difficulté du diagnostic du cancer du sein au cours l'état gravido-puerpéral peut expliquer le délai allongé.

Tout d'abord, les modifications anatomiques du sein peuvent masquer des anomalies, tant sur le plan clinique qu'au niveau des examens complémentaires.

Par ailleurs, le diagnostic d'un cancer est rarement envisagé au moment d'une grossesse, aussi bien par le praticien que par la patiente.

3-1-4-2- Examen clinique

- Réalisation

La technique de palpation des seins a été évoquée en première partie.

La découverte se fait par auto-palpation dans 60 à 90% des cas. [32]

Dans notre série, un nodule est découvert par les patientes elles-même 3 fois sur 6, 1 fois par un gynécologue et dans 2 cas, le mode de découverte n'est pas précisé.

- Difficultés

La palpation est rendue de plus en plus difficile, la grossesse évoluant, étant donné les modifications physiologiques induites par l'état gravido-puerpéral.

- Signes cliniques d'appel

La symptomatologie est la même qu'en dehors de la grossesse.

Selon Levêque [42] les meilleurs signes cliniques sont :

- *Une masse* plus ou moins sensible (la forme nodulaire est d'ailleurs retrouvée dans 50% des cas pour Dargent [23] et dans 60% des cas pour Souadka [30]).
- *Un écoulement* (surtout unicanalaire et sanglant, un écoulement multipore au niveau des deux seins étant physiologique en fin de grossesse). [34]
- *Une atteinte cutanée* : peau d'orange, rougeur.
- *Des adénopathies axillaires*.

Dans notre étude, c'est la découverte d'un nodule qui constitue le premier signe d'appel (6 fois sur 6).

3-1-4-3- Examens complémentaires

- Techniques

Quatre principes fondamentaux sont à respecter dans la hiérarchisation des techniques d'imagerie pour le diagnostic des cancers chez la femme enceinte [43]: l'information recherchée doit être clairement définie ; la technique d'imagerie est choisie et adaptée au type de lésion suspecte ; le radiologiste doit être agueri aux techniques utilisées ; enfin, les effets secondaires éventuels sur la mère et le fœtus doivent être connus, mesurés et explicités.

- *Mammographie*

- Réalisation

La mammographie au cours de la grossesse reste réalisable avec une protection utérine (par un tablier de plomb).

En effet, cet examen délivre au produit de conception une dose de 10 à 50 mRad alors que les doses toxiques sont de 150 mRad avant 12 SA et de 1500 mRad après. [26;44]

- Difficultés

L'interprétation d'une mammographie au cours de l'état gravido-puerpéral reste difficile du fait de la congestion mammaire entraînant une radiodensité des seins qui rendent les images pathologiques difficiles à interpréter (les seins congestifs sont opaques à la mammographie).

- Intérêt

La mammographie présente un intérêt contradictoire en fonction des auteurs :

Sensibilité médiocre (68%) selon la revue de la littérature d'Antonelli. [45]

Inutilité de cet examen pour Petrek [46] et Barrat [47] étant donné la densité radiologique.
Intérêt pour d'autres, la mammographie restant l'examen de base.

Auteur	Année	FN (%)
Max [37]	1983	66
Levêque [42]	1992	33
Souadka [30]	1994	12,5
Antonelli [45]	1996	75
Ahn [31]	2003	13,3

Pourcentage de faux négatifs des mammographies selon différentes études.

Dans notre étude, la mammographie a été réalisée 5 fois sur 6 pour le diagnostic. Dans 3 cas, elle s'est révélée anormale. Pour 1 patiente, elle n'a montré aucune anomalie et les résultats n'ont pas été précisés dans le dernier cas.

- Signes d'appel

Les principaux signes d'appel sont les opacités et les microcalcifications (comme chez la femme non enceinte).

Ce sont effet les signes retrouvés dans les 3 cas de mammographies anormales de notre série.

- *Echographie*

- Réalisation

D'aucun danger ni pour la mère ni pour le fœtus, sa réalisation et son interprétation sont les mêmes qu'en dehors de l'état gravide.

- Intérêt

L'échographie mammaire reste le principal examen d'imagerie au cours de la grossesse avec une sensibilité de 93% pour Antonelli [45] et de 100% pour Ahn [31].

Elle a un intérêt particulier en complément d'une mammographie difficilement interprétable.

Elle permet également de guider une cytoponction.

Enfin, elle présente également un intérêt dans le diagnostic différentiel entre un kyste ou galactocèle et les tumeurs solides.

Dans notre série l'échographie mammaire a été réalisée 5 fois sur 6 et a révélé des anomalies dans 3 cas.

- *Cytoponction*

- Réalisation

La cytoponction ne présente pas de contre-indication au cours de la grossesse, il ne faut pas hésiter à la réaliser.

Cependant, comme en dehors de l'état gravide, on ne doit tenir compte que des cytoponctions positives.

- Difficultés

Cet examen présente des difficultés d'interprétation du fait des changements cellulaires pendant l'état gravido-puerpéral (hyperplasie lobulaire et épithéliale, importance des atypies cytonucléaires) pouvant donner des faux positifs. [48]

D'où la nécessité d'informer le cytopathologiste afin qu'il prenne en compte ces modifications.

Pour Barnavon [22] la sensibilité est de 66% et de 94% pour Gallenberg [49].

- Intérêt

Les cytoponctions permettent d'orienter le diagnostic et de différencier un kyste ou galactocèle d'une masse solide. [48]

Sur nos 6 cas cliniques, la cytoponction a été réalisée 2 fois et s'est révélée positive pour une patiente et suspecte de malignité pour la deuxième.

- *Histologie*

- Réalisation

Les biopsies peuvent être réalisées sous anesthésie locale, sans aucun danger fœtal, ou bien sous anesthésie générale en association avec une tocolyse. [42]

Notons cependant certains risques de cette technique : hémostase difficile du fait de l'hypervascularisation, hématome post-opératoire, infections et fistules pendant l'allaitement. [44;50]

- Intérêt

Comme en dehors de la grossesse, l'histologie reste l'examen clef du diagnostic.

Elle permet également la détection des facteurs pronostiques, l'étude du grade SBR et des récepteurs hormonaux.

Dans la littérature, on retrouve une sensibilité et une spécificité de 94%. [26;51;52]

Dans notre étude, la biopsie a été pratiquée 4 fois et s'est toujours révélée positive.

- *Bilan d'extension*

Au cours de la grossesse, l'indication d'un bilan exhaustif doit être tempérée par le risque des radiations ionisantes.

Cependant, du fait de la fréquence des formes évoluées, ce bilan reste nécessaire. En effet, Ayoubi [29] retrouve 3 à 33% de formes métastatiques à distance.

Ainsi, l'extension métastatique doit être évaluée et peut être étudiée de manière satisfaisante à l'exclusion des radiographies du squelette : [52]

- Radiographie pulmonaire en utilisant une protection.
- Echographie hépatique.
- IRM (pour le diagnostic des métastases pulmonaires, hépatiques, osseuses et cérébrales, évitant ainsi l'irradiation du conceptus aux rayons X).
- Marqueurs tumoraux : ACE et Ca 15-3 (à noter que ces marqueurs augmentent physiologiquement pendant la grossesse d'où leur interprétation difficile dans la survenue des récurrences).

Concernant le bilan d'extension osseuse (radiographie du squelette et scintigraphie osseuse), les auteurs ne le conseillent qu'en présence de facteurs de risques (taille > à 4 cm, ganglions palpables, orientation clinique) et en cas de formes de mauvais pronostic. [32]

- Risques des techniques irradiantes

- *Principes* [2;43]

L'institut de protection et de santé nucléaire rappelle quelques principes sur l'utilisation des techniques irradiantes (radiographie conventionnelle et scanner) :

- Si un examen diagnostique radiologique est nécessaire sur le plan médical, le risque encouru par la mère du fait de sa non réalisation peut être plus important que le risque de préjudice potentiel pour le fœtus.
- Les doses d'irradiation résultant des procédures diagnostiques ne présentent pas de risque important de mort fœtale, de malformations ou d'altération du développement mental.
- Si le fœtus se trouve dans un faisceau direct, l'estimation de la dose fœtale doit être calculée et la procédure doit être adaptée afin de réduire cette dose.

- *Risques*

- Risque létal

La dose létale est de 50 Rad, dose qui n'est jamais utilisée en radiologie diagnostique. [20]

- Risque tératogène

La dose seuil d'irradiation potentiellement tératogène est de 1 à 2 Rads (= 100 à 200 mGy). A ces doses, les risques sont faibles, mais ils augmentent avec la dose. [20]

La limite recommandée est de 10 Rads (= 1 Gy). [22]

Le risque tératogène est le risque du 1^{er} trimestre pendant lequel a lieu l'organogénèse. Il faut donc exclure l'exposition pendant les premiers mois de la grossesse.

- Risque mental

Entre la 8^{ème} et la 25^{ème} semaine de grossesse, le système nerveux central est particulièrement sensible aux rayonnements.

Une dose fœtale > à 1 Rad peut entraîner une possible diminution du quotient intellectuel, et une dose fœtale > à 10 Rads entraîne une forte probabilité d'arriération mentale profonde (avec une sensibilité majeure entre la 8^{ème} et la 15^{ème} semaine).

- Risque carcinogène

Des effets peuvent être vus à basses doses d'irradiation et à n'importe quel stade de développement. [22]

- *Utilisation des techniques irradiantes à visée diagnostique*

La plupart de ces méthodes utilisent des radionucléides à vie courte (comme le technetium 99m) qui ne délivrent pas de fortes doses fœtales. En effet, ces radionucléides ne traversent pas la barrière placentaire et la dose fœtale provient alors de la radioactivité des tissus maternels qui reste faible.

Le recours à des procédures diagnostiques non irradiantes au cours de la grossesse doit, cependant, être privilégié (biopsie, cytoponction et IRM, échographie).

3-1-5- Traitements

3-1-5-1- Généralités

- Objectifs

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein associé à la grossesse a un double objectif : [24;51]

- Traiter la maladie maternelle sans retard préjudiciable.
- Respecter au maximum l'embryon ou le fœtus à ses différents stades de maturation.

Ces deux notions, parfois antagonistes, peuvent aboutir à un conflit d'intérêt materno-fœtal.

- Méthodes

Les options thérapeutiques habituelles ne doivent pas être modifiées. [1;52]

La prise en charge s'appuie donc sur les mêmes méthodes de traitement du cancer du sein qu'en dehors de la grossesse, décrites en première partie.

Leurs indications et utilisations seront abordées par la suite.

Notons que les cancers du sein survenant dans le post-partum permettent une prise en charge thérapeutique facilitée par rapport aux tumeurs diagnostiquées pendant la grossesse étant donné l'absence de conflit materno-fœtal.

3-1-5-2- Conséquences des traitements sur la grossesse

- Chirurgie

La chirurgie pendant la grossesse est une procédure relativement sûre. Cependant, elle est plus hémorragique du fait de la congestion et de l'hypervascularisation gravidiques et présente un risque accru de fausses couches spontanées et de prématurité. [25;51]

Cependant, selon l'étude de Berry [53] dans laquelle on relève 14 mastectomies pratiquées pendant la grossesse, on ne note aucune complication fœtale ni aucun accouchement prématuré.

Si l'intervention a lieu dans le post-partum, il est recommandé de bloquer l'allaitement afin d'éviter d'éventuelles fistules. [54]

Concernant l'anesthésie, elle ne pose pas de problème si elle est réalisée avec les précautions habituelles de la grossesse en assurant une surveillance fœtale [26;55]. De nombreuses études indiquent l'absence d'augmentation de la morbidité et du taux de malformations fœtales du fait de la toxicité des drogues, en comparaison des femmes non enceintes. [56]

Dans notre série, la chirurgie a été pratiquée dans les 3 cas de cancer découvert pendant la grossesse, pour 2 de ces patientes, elle a été réalisée au cours de la grossesse (cas n°1 et n°2), aucune complication n'a été rapportée.

- Radiothérapie

La radiothérapie représente un conflit materno-fœtal, la mère étant bénéficiaire et le fœtus sujet à plusieurs risques.

- *Dose délivrée au fœtus :*

Une radiographie standard délivre 5000 Rads (= 50 Gy). [25]

Ce qui importe, c'est la dose délivrée au fœtus par rayonnement diffusé. Le retentissement est alors dépendant de la distance utérus-sein qui diminue, la grossesse avançant (étant donné l'ascension de l'utérus près du diaphragme). [52]

D'après l'étude de Mazonakis [57] estimant la dose de radiation au conceptus résultant d'une irradiation mammaire tangentielle, un traitement de 50 Gy sur la tumeur entraîne une radiation fœtale de : 2,1 à 7,6 cGy au 1^{er} trimestre, 2,2 à 24,6 cGy au 2^{ème} et 2,2 à 58,6 cGy au 3^{ème} trimestre et cela en fonction de la taille du champ d'irradiation et de la distance fœtus/champ d'irradiation.

La toxicité fœtale dépend donc de la dose de radiothérapie, de l'énergie, de la taille du champ d'irradiation, de la distance fœtus-volume irradié et de l'âge gestationnel.

Cette toxicité fœtale apparaît à partir de 10 Rad. [55]

Notons, cependant, que l'impact de la radiothérapie est difficile à apprécier car elle est souvent associée à d'autres facteurs de risque, comme une chimiothérapie, par exemple.

- Principaux risques

Les risques dus à la radiothérapie sont regroupés dans le tableau suivant. [19;24;26;51;52;57]

STADE DE GROSSESSE	AG (semaines de grossesse)	EFFETS DES RADIATIONS	
		Conséquences des traitements	Conséquences en fonction de la dose délivrée au fœtus
IMPLANTATION	0-2	<ul style="list-style-type: none"> •Loi du tout ou rien : →soit avortement →soit poursuite normale de la grossesse 	- Dose létale : 50-60 Rads
ORGANOGENESE = PERIODE EMBRYONNAIRE	2-8	<ul style="list-style-type: none"> •Tératogénèse dominante →SNC=organe cible →Œil →Squelette 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque nul si < 10 Rads - Risque modéré si 10 –20 Rads - Risque obligatoire si > 250 Rads NB : risque important de microcéphalie à partir de 20 Rads
PERIODE FOETALE	9-Terme	<p>La gravité des atteintes est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel</p> <ul style="list-style-type: none"> •Anomalie neurologiques ++ (retard mental) •RCIU •MFIU •Mutations chromosomiques dans la descendance •Cancers hématopoiétiques post-nataux 	- Risque important à partir de 50 Rads.

Conséquences de la radiothérapie en fonction du stade de la grossesse.

- Chimiothérapie

- *Parmacocinétique*

Pendant la grossesse, on observe une modification des effets des agents cytotoxiques due à des modifications hématologiques maternelles et fœtales. [1;19;42;48;52]

- Plan maternel :

Augmentation du volume plasmatique entraînant une augmentation de la demie-vie et du pic de concentration.

Augmentation de la protidémie (du fait de l'augmentation de la concentration en oestrogènes) d'où une diminution de la fraction fixée (active) du médicament.

Au niveau intestinal : augmentation possible du passage entéro-hépatique avec comme conséquence l'augmentation de la biodisponibilité.

Augmentation du métabolisme rénal entraînant une augmentation de l'excrétion des médicaments.

Création d'un 3^{ème} secteur : le liquide amniotique. Les drogues excrétées dans ce milieu peuvent alors être ingérées ou réabsorbées par le fœtus, d'où une augmentation des effets secondaires.

- Placenta :

Le placenta représente une voie importante d'élimination des médicaments pendant la grossesse.

Il permet le passage de nombreuses drogues.

- Fœtus :

Activation ou inactivation de drogues dont les métabolites sont sécrétés dans le liquide amniotique et réabsorbés.

- *Principaux risques*

Il se pose le problème de la validité de la chimiothérapie des femmes enceintes par rapport au caractère délétère pour le fœtus.

L'action des drogues sur le fœtus est en partie dépendante de leur capacité à inhiber les cellules en cours de division.

Ainsi, c'est au 1^{er} trimestre que l'on observe un risque tératogène majeur des antimétabolites car il s'agit d'une période de division cellulaire rapide rendant donc l'embryon très sensible à l'action de ces drogues.

Les effets dépendent de l'âge gestationnel auquel est instauré le traitement, du type d'agent (à noter que l'imputabilité à une seule drogue est difficile du fait de l'utilisation de polychimiothérapies), de la dose, de la fréquence d'administration, de la durée d'exposition, et des associations de produits.

Les différents effets des agents cytotoxiques au cours de la grossesse sont regroupés dans les deux tableaux suivants.

CLASSE DE L'ANTICANCEREUX	EFFETS DE L'ANTIMITOTIQUE
<i>Agents alkylants</i>	⇒Malformations congénitales au 1 ^{er} trimestre fréquentes
Cyclophosphamide	→Toxicité cardiaque →Passage dans le lait
<i>Antimétabolites</i>	⇒Les plus tératogènes (surtout au 1 ^{er} trimestre)
Méthotrexate (MTX)	→Syndrome polymalformatif
(5) Fluoro-uracile	→Toxicité cardiaque →Toxicité neurologique
<i>Poison du fuseau</i>	
TAXOL® TAXOTERE®	→aucune étude ne permet d'évaluer leurs conséquences sur la grossesse
<i>Antibiotiques</i>	
Anthracyclines <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doxorubicine = Adriamycine ▪ Epirubicine 	⇒Toxicité cardiaque ⇒Peu tératogène →Semble peu toxique, faible passage transplacentaire

Effets des traitements en fonction de la classe thérapeutique. [1;11;19;26;43;48;52;55;58]

STADE DE LA GROSSESSE	AG (semaines de grossesse)	EFFETS DES TRAITEMENTS	
<i>IMPLANTATION</i>	0-2	Risque teratogène	<ul style="list-style-type: none"> • Loi du tout ou rien : →soit avortement →soit poursuite normale de le grossesse
<i>ORGANOGENESE = PERIODE EMBRYONNAIRE</i>	2-8	Risque foetal	<ul style="list-style-type: none"> • Tératogénèse (atteinte fréquente de la viabilité) • Avortement <p>- 7 à 17% de malformations si utilisation au 1^{er} trimestre [1] - 16% pour Doll (dont 3% de malformations majeures) [4]</p>
<i>PERIODE FOETALE</i>	9-Terme	Risque néonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Risque tératogène = risque de la population standard • Toxicité d'organes ? (neurologique , cardiaque) • Myelosuppression • RCIU +/- • Prématurité (induite) <p>- 1,3% de malformations pour Doll [4]</p>
<i>ACCOUCHEMENT</i>			<ul style="list-style-type: none"> • Imprégnation (fonctions d'élimination rénales et hépatiques immatures) • Aplasie médullaire réversible iatrogène (secondaires au passage transplacentaire des traitements).
<i>Quel que soit le stade de la grossesse</i>		Risque retardé	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinogénèse • Stérilité • Anomalies du développement staturo-pondéral • Retard mental • Tératogénicité dans la 2^{ème} génération Mutations <p>- Risques mal connus - Les quelques séries réalisées ne sont pas inquiétantes</p>

Effets des agents cytotoxiques en fonction du stade de la grossesse. [1;4;19;42;43;48;58;59]

Dans notre série, sur les 3 cas de cancer diagnostiqué pendant la grossesse, une chimiothérapie a été instaurée à chaque fois. Dans le cas n°1, elle a été débutée après l'IMG (au 1^{er} trimestre); dans le cas n°2, elle a été mise en place au 2^{ème} trimestre sans aucune répercussion sur l'enfant ; pour le cas n°3, elle a été initiée après l'accouchement.

- Hormonothérapie

- *Hormonothérapie suppressive :*

Dans le passé, il a souvent été proposé d'effectuer systématiquement des interruptions de grossesse associées à une ovariectomie pour réduire la situation au cas de cancer du sein seul, afin de mettre rapidement en œuvre l'ensemble des moyens thérapeutiques. Mais l'amélioration récente des techniques permet aujourd'hui d'affirmer que la pratique systématique d'IMG n'améliore pas le pronostic et n'a aucun effet thérapeutique. [1;19;52] De même, la castration seule semble inefficace. [19;24;32]

- *Hormonothérapie additive :*

Le traitement par Tamoxifène n'est pas d'indication systématique en raison de son risque tératogène potentiel et étant donné que les tumeurs chez ces patientes sont souvent RE-. [19;48;52]

Cependant, dans notre étude, on retrouve des tumeurs RH+ 5 fois sur 6, menant à une hormonothérapie dans ces 5 cas.

3-1-5-3- Influence de la grossesse sur la prise en charge thérapeutique

La prise en charge du cancer du sein doit tenir compte de différents facteurs : le stade de la maladie, son extension, le type de lésion, l'âge gestationnel.

Les indications thérapeutiques doivent être posées de manière collégiale, il s'agit de décisions multidisciplinaires tenant compte des désirs du couple averti des risques potentiels des traitements mais aussi de la nécessité d'un traitement maternel immédiat indispensable pour améliorer le pronostic.

- Méthodes

- *Chirurgie :*

La chirurgie reste possible à n'importe quel stade de la maladie.

Elle présente les mêmes indications qu'en dehors de la grossesse et ne doit pas être différée. [19;32]

Le traitement de choix reste la mastectomie associée à un curage axillaire éliminant la nécessité de l'irradiation dans les stades précoces de cancer. Elle est donc préconisée pour les stades I, II et III (en début de grossesse) si désir de poursuivre la grossesse. [25]

Le traitement conservateur est possible à condition que la radiothérapie ne soit pas trop retardée. La tumorectomie est donc indiquée dans les cas de diagnostic tardif dans le 2^{ème} trimestre ou plus tard avec une irradiation différée dans le post-partum. [25]

Sur nos 6 patientes, toutes opérées, 5 ont subi une mastectomie et une seule a bénéficié d'un traitement conservateur.

- *Radiothérapie*

La réalisation d'une radiothérapie au cours de la grossesse reste discutable.

Elle doit être évitée pendant l'organogénèse et si possible retardée après l'accouchement. [26;51]

Il s'agit d'un traitement adjuvant local qui n'a pas de caractère d'urgence ni d'influence prouvée sur la survie. Cependant, elle ne doit pas être trop retardée : dans un délai de 1 à 3 mois après le traitement loco-régional chirurgical [52] en l'absence de chimiothérapie (délai de 2 mois recommandé par Barnavon [22]).

Dans notre série, la radiothérapie a été réalisée dans les 3 cas de cancer diagnostiqués dans le post-partum. Pour le cas n°1 (cancer découvert au 1^{er} trimestre), le traitement a été débuté après l'IMG. Pour le cas n°2 (2^{ème} trimestre), il n'y a pas eu d'irradiation. Pour le cas n°3 (3^{ème} trimestre), la radiothérapie est initiée après l'accouchement.

- *Chimiothérapie*

Au 1^{er} trimestre, la chimiothérapie est contre-indiquée du fait d'importants risques pour le fœtus. [26;55;60]

Dès le 2^{ème} trimestre, plusieurs associations sont possibles :

- FAC = 5 FU - Adriamycine - Cyclophosphamide
- FEC = 5 FU - Epirubicine - Cyclophosphamide

Les auteurs recommandent : [61]

- L'arrêt de la chimiothérapie au moins 3 semaines avant l'accouchement pour éviter la myelosuppression.
- La planification de l'accouchement au moment où la numération sanguine est optimale.

Par ailleurs, la chimiothérapie est contre-indiquée au cours de l'allaitement maternel du fait du passage dans le lait des agents cytotoxiques. [52]

Notons qu'un âge < à 35 ans est en soi une indication de chimiothérapie adjuvante (même en cas de forme N-). Ce qui fait que la chimiothérapie est fréquente dans le cas de l'association cancer du sein-grossesse.

Les drogues les plus utilisées au cours de la grossesse sont le cyclophosphamide, le fluorouracile et les antibiotiques (contre-indiqués au 1^{er} trimestre et utilisables à partir du 4^{ème} mois).

Dans notre série, 1 patiente a été traitée par chimiothérapie pendant la grossesse (cas n°2) et l'association était FEC.

- *Hormonothérapie*

- Hormonothérapie additive

Elle ne présente un intérêt que pour les formes RH+.

- Hormonothérapie suppressive

La Décision d'IMG doit tenir compte du désir du couple informé des conséquences des traitements, de l'urgence ou non à réaliser la chimiothérapie et/ou la radiothérapie et du terme de la grossesse. [1] Les décisions d'IMG restent limitées à certaines présentations du 1^{er} trimestre de très mauvais pronostic (formes inflammatoires, formes métastatiques) nécessitant un traitement adjuvant. [52]

L'IMG peut aussi être préconisée en cas de nécessité à réaliser un bilan d'extension complémentaire à visée curative présentant des risques pour le produit de conception ; en cas de survenue d'une grossesse au cours d'une chimiothérapie ou radiothérapie ; ou encore pour des raisons humanitaires lorsque le pronostic est défavorable et que l'interruption de la grossesse peut améliorer le confort ultérieur de la patiente et faciliter sa tolérance aux traitements. [32]

Les décisions d'IMG doivent rester envisagées au cas par cas.

• Protocoles

Deux situations se présentent : [11;19;20;48;55;62]

1. Tout d'abord, le protocole idéal peut être appliqué en respectant la grossesse, c'est le cas :
 - Lorsque la grossesse est proche du terme ou à défaut proche du terme de viabilité fœtale. Dans ce cas, le traitement est possible mais différé : chirurgie pergravidique et radiothérapie/chimiothérapie retardées après l'accouchement qui aura pu être provoqué.
 - Lorsqu'il s'agit d'une forme locale de cancer de très bon pronostic (CIS, cancer microinvasif, cancer infiltrant de bon pronostic, formes N-), alors la chirurgie peut être suffisante, sinon, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie sera réalisée après l'accouchement ou à défaut après le 1^{er} trimestre.
2. Le protocole idéal ne peut être appliqué sans risque pour la grossesse, c'est le cas :
 - Au 1^{er} trimestre et lorsque la radiothérapie et/ou la chimiothérapie est d'indication formelle et urgente (formes non opérables d'emblée : cancer localement avancé, forme inflammatoire, forme métastatique et formes N+ nécessitant une chimiothérapie adjuvante), alors une IMG est conseillée suivie de la mise en œuvre thérapeutique appropriée ; si l'IMG est refusée, on envisagera une abstention provisoire et/ou une chimiothérapie pergravidique complétée par la chirurgie.

- Au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre et lorsque la chirurgie est impossible ou insuffisante, alors on privilégiera une chimiothérapie avec un nombre minimum de cures avant l'accouchement qui aura lieu le plus tôt possible.

L'ANNEXE 8 présente un arbre décisionnel essayant de résumer les différentes conduites à tenir ; cependant, il ne s'agit simplement que d'orientations car chaque situation est particulière et les décisions doivent être prises au cas par cas par une équipe pluridisciplinaire.

3-1-6- Surveillance et déroulement de la grossesse

3-1-6-1- Surveillance [2;43;55]

L'occurrence simultanée grossesse-cancer du sein nécessite une surveillance rapprochée obstétricale et oncologique. La grossesse doit être considérée comme une grossesse à haut risque avec une hospitalisation à domicile dès la période fœtale.

- Surveillance maternelle

Il s'agit de vérifier la bonne tolérance maternelle lorsqu'une chimiothérapie est instaurée : surveillance digestive, infectieuse et hématologique étant donné le risque d'aplasie, d'anémie et de thrombopénie.

Il faut donc pratiquer régulièrement un bilan sanguin : NFS, plaquettes, prélèvements bactériologiques urinaires et vaginaux.

Dans le post-partum, une contraception efficace doit être mise en place.

- Surveillance fœtale

- *Surveillance fœtale*

Il faut une surveillance échographique régulière afin de vérifier le bien-être fœtal et de détecter des malformations, des retards de croissance en encore un oligoamnios. Une échographie cardiaque fœtale sera éventuellement réalisée en cas de chimiothérapie cardiotoxique.

- *Surveillance néonatale*

Si la mère a subi une chimiothérapie, il s'agit d'effectuer chez le nouveau-né une surveillance hématologique étant donné le risque de cytopénie et une surveillance endocrinologique du fait des risques de déficits surrénaliens et thyroïdiens.

- *Surveillance à long terme*

En cas de chimiothérapie pendant la grossesse, on surveillera ses effets potentiels sur les gonades et le développement psychomoteur.

3-1-6-2- Terminaison de la grossesse [43;55]

Selon la littérature, plus de 75% des grossesses évoluent jusqu'à la naissance d'un enfant normal.

L'accouchement peut être provoqué pour limiter le nombre de cures de chimiothérapie ou pour débiter rapidement un traitement médical ou une radiothérapie.

Le déclenchement nécessite une maturité fœtale (injection de corticoïdes avant 34 SA) et un hémogramme normal.

La voie d'accouchement sera décidée en fonction des antécédents obstétricaux, des conditions locales et de l'urgence (pas d'indication particulière de césarienne).

3-1-7- Pronostic

3-1-7-1- Facteurs pronostiques

- Type histologique

Selon la littérature, on retrouve les mêmes types histologiques qu'en dehors de la grossesse pour certains [19;24] pour d'autres, il s'agit plus de formes indifférenciées [54].

Dans tous les cas, comme en dehors de la grossesse, les CCI sont les plus fréquents : [32]

- Pour Petrek [46] , 78% des cancers du sein associés à la grossesse sont des CCI (comme cela est observé chez les femmes de moins de 40 ans), 9% sont des cancers lobulaires et 4% des cancers médullaires.
- Souadka [30] : 93% de CCI.
- Ayoubi [29] : 73% de CCI.

Dans notre série, on retrouve 5 CCI et 1 CLI.

- Forme inflammatoire

Les données de la littérature concernant la fréquence des formes inflammatoires divergent :

- Certains retrouvent un taux identique aux femmes jeunes : pour Petrek [46] les cancers inflammatoires représentent 3% des cancers du sein associés à la grossesse, 2 à 3% pour Hoover [38] et 1,5 à 4% pour Gallenberg [49].
- D'autres retrouvent une fréquence augmentée de ces formes au cours de l'état gravidopuerpéral : 25 à 28% pour Dargent [23], 26% pour Bonnier [41], 25,6% pour Souadka [30], 25% pour Lacour [63], 16,7% pour Ayoubi [29], et 14,3% pour Tretli [64].

Ces auteurs s'accordent cependant à souligner le caractère rarissime de la mastite carcinomateuse aiguë.

En réalité, contrairement aux idées reçues, il semble que la fréquence des cancers inflammatoires ne soit pas plus élevée qu'en dehors de la grossesse. En effet, il est difficile d'évaluer la caractère inflammatoire du fait des modifications physiologiques (œdème, engorgement) à l'origine d'une surestimation probable. [52]

Dans notre étude, une seule forme inflammatoire est retrouvée.

- Taille

La taille de la tumeur à la découverte est supérieure à celle d'un cancer diagnostiqué en dehors de la grossesse.

Dans la littérature, on retrouve les données suivantes :

- 9% de taille T1, 11% T2, 80% T3 pour Souadka [30].
- Taille de 2 à 3,5 cm pour Petrek [46].

Dans notre série, la taille est précisée 4 fois sur 6 : 10 mm, 15 mm, 15 mm et 8 cm.

- Envahissement ganglionnaire

On note une grande fréquence d'atteintes ganglionnaires variant de 50 à 80%.

Ces atteintes sont plus fréquemment observées en comparaison des cancers non associés à la grossesse :

- Barrat [47] retrouve ainsi 50% à 80% de formes N+ versus 55% chez les femmes non enceintes.
- Dargent [23]: 54% d'envahissement ganglionnaire.
- Petrek [46]: 61% de N+ versus 28%.
- Souadka [30]: 70% de N+.
- Ayoubi [29]: 70% de N+.

Pour certains, le fort taux d'atteintes ganglionnaires s'explique par le jeune âge de ces patientes, les femmes jeunes présentant, en effet, plus souvent des ganglions envahis.

Dans notre série, on note 4 formes N+ sur 6

- Evolution métastatique

On observe une évolution métastatique identique mais plus fréquente par rapport aux cancers du sein seuls. [52]

- Les métastases à distance touchent essentiellement le foie, les poumons, les os, comme en dehors de l'état gravido-puerpéral. [52]
- En fonction des publications, on retrouve un taux global de formes métastatiques variant de 3 à 32%. [54] 27% des cancers sont métastatiques d'emblée pour Souadka [30] et Zemlickis [65] montre que les femmes enceintes ont 2,5 fois plus de risques de développer des métastases à distance.

Parmi les cas que nous avons étudiés, une patiente a présenté des métastases hépatiques.

- Grade SBR

Le grading est plus élevé dans les cas d'association à la grossesse :

	Dargent [23]	Ayoubi [29]	Levêque [42]
SRB I	8%		1/8=12,5%
SBR II	39%	4/12=33%	
SBR III	53%	6/12=50%	7/8=87,5%

Répartition des grades SBR selon 3 études.

Dans notre série, on note 2 tumeurs SBR III et 3 cancers SBR II, le grading n'ayant pas été précisé pour la dernière patiente.

- Récepteurs hormonaux

La négativité des RH semble plus fréquente au cours de la grossesse.

Notons que le taux de RH est superposable à celui des femmes non enceintes de moins de 40 ans. En effet, les femmes jeunes présentent plus souvent des formes de cancer RH-, ce qui pourrait expliquer leur plus grande fréquence dans le cas de l'association à la grossesse qui concerne généralement des femmes de cette tranche d'âge.

Auteur	Pourcentage RE-/RP- (%)
Bonnier [41]	41,9
Berry [53]	65
Nugent [28]	71
Ishida [39]	70
Max [37]	75
Wallack [27]	81
Elledge [66]	67
Galacione [67]	60

Taux de RH- en fonction des auteurs.

La moyenne du taux de RH- de toutes ces études est de 66%.

Notons que dans la population générale, ce taux est de 70%.

Dans notre série, des récepteurs hormonaux sont retrouvés 5 fois sur 6.

Cependant, ces données doivent être interprétées avec prudence. En effet, pendant la grossesse, l'augmentation des taux circulants d'oestrogènes et de progestérone peuvent entraîner une saturation des récepteurs d'où un dosage pondéral négatif. [32;52]

Barnavon [22] propose un dosage radio-immunohistochimique des récepteurs à l'aide d'anticorps monoclonaux pour lutter contre cet artéfact.

Avec cette technique, Ayoubi [29] ne retrouve plus que 50% de RH-.

- Marqueurs biologiques

Les cancers du sein associés à la grossesse seraient caractérisés par : [68]

- Une surexpression de c-erbB-2.

Elledge [66] met en évidence 58% de tumeurs HER 2 + versus 10 à 25% en dehors de la grossesse. Selon Reed [69] 44% des cancer expriment ce gène.

- Des mutations de p53.

- Plus de mutations de BRCA2 par rapport aux cancers du sein sporadiques.

Ishida [39] retrouve une histoire familiale de cancer du sein 3 fois plus fréquemment chez les femmes enceintes ou dans le post-partum.

La moitié de nos cas cliniques présentent une surexpression HER 2.

3-1-7-2- Influence du cancer du sein sur le pronostic maternel et fœtal

- Pronostic maternel

- Le cancer du sein, associé à l'état gravido-puerpéral, reste globalement un cancer de mauvais pronostic :

Auteur	Année	Nb cas	Sv 5 ans (%)	Sv 10 ans (%)
Bunker [36]	1963	93	38,2	
Haagensen [70]	1967	48	32	
Cappealaere [71]	1984	60	32,1	25,5
Nugent [28]	1985	19	57	
Ribeiro [72]	1986	121	34	24
Gallenberg [49]	1989	?	57	
Petrek [46]	1991	63	61	45
Ishida [39]	1992	192	65	55
Bonnier [41]	1997	154	68	
Aziz [73]	2003	24	54 à 6 ans	

Survie à 5 et 10 ans des cancers du sein associés à la grossesse en fonction des études.

- Les facteurs pronostiques sont sensiblement les mêmes qu'en dehors de la grossesse mais il insister sur 3 facteurs qui aggravent le pronostic maternel :

- Age

Selon Nugent [28] qui a comparé la survie à 5 ans des femmes de moins de 40 ans à celles des plus de 40 ans, il existe une surmortalité de 20% (55% de survie à 5 ans chez les femmes de moins de 40 ans versus 75% chez celles de plus de 40 ans).

En effet, le pronostic, même en dehors de la grossesse est plus mauvais chez les femmes jeunes et Barrat [47] place la barre à 33 ans.

- Statut ganglionnaire

On remarque, comme dans la population générale, une différence de survie entre les cancers du sein associés à la grossesse de forme N+ et ceux de forme N- avec un pronostic moins bon chez les femmes présentant les formes N+.

Auteur	Année	N-		N+	
		Nb cas	Sv 5 ans (%)	Nb cas	Sv 5 ans (%)
Bunker [36]	1963	20	50	30	30
Nugent [28]	1985	4	100	15	50
Petrek [46]	1991	22	82	34	47
Ishida [39]	1992	71	90	101	52
Bonnier [41]	1997	50	63	64	31

Survie à 5 ans des patientes présentant un cancer du sein associé à la grossesse en fonction du statut ganglionnaire, selon différentes études.

- Délai diagnostic

Le retard diagnostique est un facteur pronostique important puisqu'il est responsable de stades plus avancés et de tailles plus importantes au moment du diagnostic, il est également responsable de plus d'envahissements ganglionnaires et d'évolutions métastatiques.

Il est préjudiciable surtout s'il dépasse 4 à 6 mois. [40]

- Pronostic fœtal

- *Risque de fausse couche*

On observe un taux plus élevé de fausses couches spontanées en cas de cancer du sein associé à la grossesse : Ribeiro [72] retrouve un taux de fausses couches de 3,3% (4/121), Zemlickis, [65] retrouve un taux de 10,1%.

- *Risque de prématurité*

La prématurité est le plus souvent induite par la nécessité de la mise en place d'une thérapeutique appropriée. [26;44]

Dans notre série, un accouchement a été provoqué prématurément entre 2 cures de chimiothérapie (cas n°2).

- *Risque de Retard de Croissance Intra Utérin* : [26;32;44;47]

L'hypotrophie est expliquée par la prématurité, par les effets secondaires des chimiothérapies et également par l'altération de l'état général maternel. [26;44]

Zemlickis [65] retrouve une diminution significative du poids de naissance en comparaison des femmes enceintes non atteintes de cancers du sein. Si la comparaison tient compte de l'âge gestationnel, cette différence reste significative ; il s'agit donc de véritables retards de croissance intra utérin et non de poids de naissance plus faibles dus à la prématurité.

- *Risque de Mort In Utéro*

Le taux de morts in utéro est augmenté [47], d'ailleurs Zemlickis [65] retrouve un taux de 2,4%, ce qui suggère de mauvaises conditions in utero.

- *Risque de métastases*

Il n'a jamais été rapporté de métastases fœtales d'un carcinome mammaire maternel. Petrek [21] signale en effet que seuls les mélanomes, les leucémies, les lymphomes et les hépatocarcinomes ont été décrits en cause de métastases fœtales.

Cependant, il a été décrit des métastases placentaires qui sont dans 50% des cas microscopiques. [19]

Ces métastases placentaires restent très rares. Leur diagnostic est essentiellement histologique.

Leur présence est en général de mauvais pronostic pour la mère. [74]

3-1-7-3- Influence de la grossesse sur le cancer du sein

- Généralités

Nous avons vu que les cancers du sein associés à la grossesse sont de mauvais pronostic. En effet, ce sont des tumeurs plus agressives avec une taille plus importante, un grade SBR plus élevé, présentant plus d'évolutions métastatiques et étant plus souvent RH-.

Il est donc légitime de se demander si ces différents résultats sont la conséquence d'un rôle intrinsèque péjoratif de la grossesse.

- Différentes théories

Différentes théories sont avancées pour expliquer le rôle de la grossesse sur l'agressivité des cancers du sein associés à la grossesse. [2;26;40;52]

- *Théorie vasculaire :*

L'hypervascularisation artérioveineuse et lymphatique liée à la grossesse contribuerait à l'augmentation des formes métastatiques ganglionnaires et générales.

- *Théorie immunologique :*

Au cours de la grossesse se produisent des modifications immunologiques permettant l'implantation du fœtus et entraînant une diminution de la résistance de l'hôte.

Femme enceinte et femme cancéreuse présentent alors un comportement immunologique singulier puisque fœtus et placenta portent des allo-antigènes d'origine paternelle qui devraient entraîner une réaction de rejet et puisque les cellules tumorales présentant un phénotype antigénique différent de celui de la cellule homologue adulte normale devraient provoquer une réaction immunologique dont la conséquence serait leur rejet.

Cette tolérance d'un greffon allogénique par le receveur pose plusieurs problèmes pour le cancérologue qui s'interroge en terme de réaction immunitaire sur des influences réciproques éventuelles de la grossesse et du cancer.

Il faut souligner que les modifications de l'immunité dirigée contre les antigènes associés à la tumeur, sous l'effet de la grossesse, sont totalement inconnues.

- *Théorie hormonale :*

Cette théorie expliquerait l'agressivité des tumeurs du fait de l'augmentation du taux d'hormones circulantes au cours de la grossesse soupçonnée de favoriser la croissance cellulaire : augmentation de la prolactine (accusée d'être promotrice des cancers du sein chez la souris) et augmentation des oestrogènes (dont le rôle mitotique reste discuté).

Cependant, ceci ne semble pas significatif. En effet, on ne connaît pas précisément l'effet de chacune des hormones sécrétées ni leur action conjuguée sur la croissance des tissus mammaires.

De plus, la majorité des cancers du sein associés à la grossesse sont dépourvus de RH et l'oestriol, majoritairement sécrété pendant la grossesse, agirait comme une anti-hormone en occupant les sites récepteurs de l'oestradiol.

L'opinion classique de l'aggravation de la plupart des tumeurs par la grossesse ne repose donc pas sur des bases hormonologiques solides.

Ces théories restent alors fragiles n'apportant aucune certitude concernant un rôle potentiel péjoratif de la grossesse sur les cancers du sein.

- Résultats d'études

Au travers de différentes études, on constate que ce sujet est au coeur d'un véritable débat : pour certains, le pronostic est aggravé par la grossesse, d'autres concluent à l'absence d'influence de l'état gravido-puerpural sur le déroulement du cancer.

Auteur	Année	Influence de la grossesse (+ = oui ; - = non)
Haagensen [70]	1967	+
Nugent [28]	1985	-
Ribeiro [72]	1986	-
Tretli [64]	1988	-
Petrek [46]	1991	-
Zemlickis [65]	1992	-
Souadka [30]	1994	+
Bonnier [41]	1997	+
Aziz [73]	2003	-

Influence de la grossesse sur le pronostic des cancers du sein selon la différence de survie entre les cancers du sein associés à la grossesse et les cancers du sein non associés à la grossesse.

Pour tenter d'expliquer ces différences de résultats, il faut souligner l'absence d'appariement des cas et des témoins dans certaines études.

En effet, pour comparer le pronostic, il faut tenir compte de l'âge, du stade de la maladie au moment du diagnostic et la période de la prise en charge.

Ainsi, à stade et à âge égal, il n'y a pas de différence significative des résultats selon l'état gravido-puerpural ou non gravide.

- Conclusion sur le rôle de la grossesse

S'il est vrai que les cancers du sein associés à la grossesse sont de mauvais pronostic, cela tient essentiellement à deux facteurs et non à la grossesse en tant qu'événement intercurrent isolé.

- *Le jeune âge*, nous l'avons vu, est responsable de tumeurs mammaires plus agressives. On retrouve, en effet, plus de formes N+ et de formes RH-.
- *Le retard diagnostique* est responsable de la présence de formes plus avancées à la découverte (taille augmentée, plus d'envahissement ganglionnaire, plus d'évolution métastatique) et le retard thérapeutique qui en découle entraîne une perte de chance en terme de pronostic.

L'absence de bénéfice de survie en cas d'interruption de la grossesse [65;45] confirme l'absence de rôle intrinsèque de la grossesse sur le mauvais pronostic des cancers du sein associés à l'état gravido-puerpural.

De même, la majorité de ces cancers ne présentent pas de récepteurs hormonaux, témoignant de l'insensibilité de ces tumeurs aux hormones, ce qui revient à conclure à l'absence d'action de la grossesse sur la croissance du cancer donc sur son pronostic. [28]

Enfin, on peut noter que l'histoire naturelle du cancer du sein a débuté bien avant la grossesse qui n'explique donc pas sa survenue. [29]

Certains auteurs vont moduler ces résultats montrant que la grossesse n'influence pas le pronostic des formes N- mais aggrave celui des formes N+.

- Barrat [47] montre que la grossesse semble aggraver le pronostic en augmentant la fréquence et la gravité de l'envahissement ganglionnaire, mettant en évidence un pronostic 2 à 3 fois plus péjoratif pour les formes N+ par rapport aux cancers du sein chez des femmes non enceintes.
- Petrek [46] montre 82% de survie à 5 ans qu'il y ait ou non association à la grossesse pour les femmes présentant des formes N- et respectivement 47 et 59% pour les formes N+.

D'autres mettent en avant le rôle pronostic du moment de découverte.

- Clark [75] retrouve un meilleur pronostic des cancers découverts au 1^{er} trimestre : 36% de survie à 10 ans contre 11% pour ceux diagnostiqués au 3^{ème} trimestre, ce qu'il explique par un diagnostic plus facile en début de grossesse.
- Ribeiro [72] montre respectivement 45% et 21% de survie à 10 ans selon la découverte au 1^{er} ou au 3^{ème} trimestre.
- Pour Barrat [47] ces chiffres sont de 48 et 11%.
- Williams [77] retrouve un meilleur pronostic pour les tumeurs diagnostiquées au 3^{ème} trimestre, ce qu'il explique par la possibilité de provoquer l'accouchement permettant la mise en route rapide d'un traitement efficace.
- Enfin, Petrek [46] met en avant un mauvais pronostic en cas de découverte au cours de l'allaitement maternel, expliqué par des conditions locales (engorgement, aspect inflammatoire) responsables d'un retard diagnostique.

3-2- GROSSESSE APRES CANCER DU SEIN TRAITE

3-2-1- Généralités

Ces observations sont relativement rares car il fut longtemps admis qu'une femme antérieurement traitée avait tout à perdre de la survenue d'une grossesse. [11] Par ailleurs, les traitements médicaux adjuvants utilisés peuvent induire une infertilité, d'où la rareté de ces cas. Pour autant, le dépistage mammographique permet de détecter tôt chez des femmes jeunes des tumeurs de bon pronostic et l'on peut alors s'attendre à ce que de plus en plus de patientes soient désireuses d'une grossesse ultérieure.

Les chiffres rapportés dans la littérature, nous montrent en effet que le nombre de femmes dans cette situation augmente, représentant 10% des nouveaux cas de cancer du sein en France chez les femmes de moins de 40 ans. [26] Par ailleurs, 7% des femmes traitées pour cancer du sein seront enceintes [26;43], ce qui correspond à 1 à 2% de l'ensemble des cancers du sein. [77]

Pour tenter de comprendre la situation, nous nous intéresserons à trois points : le problème de la fertilité après traitement ; les interrogations sur le délai optimal avant le début de la grossesse et enfin, l'influence d'une grossesse ultérieure sur le pronostic du cancer du sein traité.

3-2-2- Fertilité après traitement du cancer du sein

3-2-2-1- Chimiothérapie

Les agents cytotoxiques ont des répercussions sur la fécondité : [2;43]

- Sur le plan histologique gonadique : ils peuvent entraîner des troubles de la maturation folliculaire avec pour conséquences cliniques les symptômes progressifs de la ménopause (aménorrhée, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale) ainsi qu'une fibrose ovarienne.
- Sur le plan fonctionnel : ils modifient le profil hormonal en induisant un hypogonadisme hypergonadotrope qui se traduit par des irrégularités menstruelles voire une aménorrhée.

Les agents alkylants et le cyclophosphamide représentent la première cause d'aménorrhée et d'insuffisance ovarienne. [26;51]

Les antracyclines ont une toxicité plus faible mais il existe une potentialisation de leurs effets lorsqu'ils sont utilisés en association. [55]

Les conséquences de ces traitements sont liées à l'âge de la patiente, à la dose cumulée totale et à la durée du traitement.

D'une façon générale, il est difficile de prédire la durée de l'aménorrhée induite et même en son absence, il existe toujours un risque d'hypofertilité secondaire et de ménopause précoce. [55]

Sur nos 8 cas cliniques, les conséquences de la chimiothérapie ont été précisées 5 fois : pour 2 patientes, elle n'a pas eu de répercussion ; pour 3 autres, on note une aménorrhée (transitoire dans 2 cas).

3-2-2-2- Hormonothérapie

Les agonistes de la GnRH entraînent une castration chimique réversible. [55]

25 à 30% des patientes présentent une aménorrhée après quelques mois de traitement par Tamoxifène et chez certaines il entraîne des bouffées de chaleur, une irrégularité des cycles ou encore des kystes ovariens. [35]

3-2-3- Délai

La grossesse après cancer du sein ne doit pas être interdite ni interrompue sauf en cas de réévolution métastatique simultanée ou lorsqu'une grossesse précoce non désirée apparaît dans les suites proches du traitement d'un cancer de mauvais pronostic auquel cas les arguments de l'interruption ne sont plus thérapeutiques mais humanitaires. [2;20]

Ce risque, ainsi que les difficultés de traitement d'une récurrence pendant la grossesse justifient un délai d'attente.

Selon la plupart des auteurs, un délai de 2 à 5 ans est considéré raisonnable. [11;20]

Ce délai représente la période d'attente nécessaire à un recul suffisant pour éviter le risque de nouvelles thérapeutiques en cas de récurrence (maximum au cours des 2 ans suivant le traitement). [68;47]

Classiquement, il est recommandé d'attendre : [20]

- 2 à 3 ans pour les cancers de bon pronostic.
- 5 ans pour les cancers de mauvais pronostic.

70% de ces grossesses surviennent dans les 5 ans après la fin du traitement. [2;43]

Concernant les 2 cas de grossesse survenant après cancer du sein traité que nous avons étudiés, les délais sont de 2 et 4 ans.

3-2-4- Influence de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein traité

La grossesse, même après un cancer de bon pronostic, pose la question du rôle des œstrogènes sur l'accélération de la croissance des micrométastases, de l'éventuel réveil de celles-ci et du rôle promoteur des hormones sur l'apparition d'une nouvelle tumeur. [51]

Devant la quasi-unanimité de la littérature, on peut dire que la grossesse ne modifie pas le pronostic de la maladie. [32;55]

- Pour les grossesses survenant après un cancer de bon pronostic, la survie est excellente, comparable à celle des femmes non enceintes. [26;77]
- Pour les grossesses après un cancer de mauvais pronostic, celui-ci reste sombre mais non modifié par la grossesse. [77]

Différentes études confirment ces résultats :

- Mignot [78], en 1986, ne retrouve aucune différence de survie à 5 et 10 ans entre le groupe des femmes présentant une grossesse après traitement d'un cancer du sein et le groupe témoin :
 - Pour les formes N-, les patientes enceintes après cancer présentent un excellent pronostic : 90% à 10 ans (il est de 80 à 96% selon différentes séries de la littérature).
 - Pour les formes N+, le pronostic est plus mauvais mais non différent de celui du groupe témoin : 53% à 10 ans (il est de 53 à 79% dans la littérature).
- Mueller [79], en 2003, ne montre aucune augmentation de mortalité dans son étude incluant 438 femmes de moins de 45 ans ayant présenté un cancer du sein puis ayant été enceintes comparées à 2775 femmes témoins.
- Blakely [80] rapporte en 2004 une étude portant sur 383 femmes âgées de moins de 35 ans avec cancer du sein. 13% d'entre elles ont été enceintes au moins une fois après le traitement. Les résultats montrent un taux de récurrence de 23% pour le groupe grossesse après cancer et de 54% dans le groupe des femmes non enceintes.

Cependant, toutes ces données sont à interpréter avec prudence car les femmes enceintes sont destinées à avoir un meilleur devenir. En effet, les patientes ayant présenté un cancer de bon pronostic sont plus facilement enceintes que les femmes ayant développé des formes plus sévères.

Mais après ajustement par rapport aux différents facteurs pronostiques, il n'y a toujours aucune preuve d'une éventuelle influence néfaste d'une grossesse.

Le principal élément pronostique est donc le stade initial de la maladie plutôt que la survenue d'une grossesse. [29]

Une de nos 2 patientes enceintes après un cancer du sein a présenté une évolution favorable, l'autre est décédée suite à une évolution métastatique.

3-3- ASPECTS PSYCHOLOGIQUES

Tout oppose grossesse et cancer : promesse d'une vie nouvelle contre menace de mort, bonheur familial partagé et épanouissement personnel contre détresse parentale et bouleversements psychologiques.

La survenue du cancer du sein au cours de l'état gravido-puerpéral, va confronter la femme à toutes sortes de questions concernant la vie, la mort, la maternité, l'atteinte à son intégrité physique, à sa féminité et à sa vie de couple.

La joie de donner la vie se heurte à l'angoisse de sa propre mort et à la crainte de porter atteinte à l'enfant à naître.

Cette situation présente en effet des conflits d'intérêt materno-fœtal entraînant des problèmes d'ordre éthique, culturel ou encore religieux mettant en balance la vie de l'embryon ou du fœtus, considéré ou non comme une personne à part entière, et celle de la mère. Ainsi, débiter un traitement sera bénéfique pour la femme mais délétère pour le fœtus et inversement.

Plus que tout autre, peut-être, le cancer du sein a un impact psychologique particulier chez la femme. Car la maladie s'attaque au symbole de la féminité constituant une agression à la fois dans l'imaginaire et dans la réalité. Dans l'imaginaire, le sein représente la séduction et la douceur féminines. Intervenant essentiellement dans la différenciation des sexes, c'est un élément érotique important, il est intimement lié à sa référence fonctionnelle : la maternité et l'allaitement.

Le cancer du sein pose donc le problème du changement, à la fois réel et imaginaire, du corps, altéré par des traitements tels que la mastectomie ou la chimiothérapie qui induit fréquemment une ménopause précoce et mal vécue. Les répercussions sur la vie sexuelle et l'harmonie du couple sont alors conséquentes.

Par ailleurs, l'occurrence simultanée grossesse-cancer du sein touche par définition des femmes jeunes aux priorités différentes de celles des femmes plus âgées, les plus fréquemment touchées par ce cancer ; elles doivent faire face à des responsabilités particulières : études, travail, enfant, rendant encore plus difficile le vécu de la maladie.

Enfin, le désir d'enfant après cancer du sein chez une femme jeune est tout à fait légitime mais entravé par les conséquences des traitements sur la fertilité. Selon l'étude d'Avis [81], publiée en 2004, portant sur 204 femmes de moins de 50 ans chez qui on a diagnostiqué un cancer du sein, 57,3% d'entre elles s'inquiètent du risque de ménopause précoce et 43,1% s'interrogent sur leur possibilité de mener une grossesse ultérieure.

Le désir d'enfant après cancer du sein comporte la composante classique du désir de toute femme, mais dénote également un désir de réparation, de reconstruction de la féminité, comme un combat. La confrontation avec l'idée de mort génère un réflexe de vie, de prolongation. Certaines femmes percevant le cancer du sein comme une atteinte à leur féminité peuvent vouloir utiliser la maternité comme une tentative de rééquilibrage d'un statut en partie menacé. La femme antérieurement traitée pour cancer découvre ou redécouvre ainsi sa vocation de mère et exprime la conviction intime qu'elle est guérie.

La complexité des aspects psychologiques posés par l'association grossesse-cancer du sein est réelle et varie en fonction des individus, de leur histoire personnelle et familiale. L'analyse des répercussions de chaque situation confère à l'équipe médicale une responsabilité particulière vis-à-vis de la mère, de l'enfant et de la cellule familiale. La prise en charge psychologique semble donc indissociable du traitement et du suivi médical. Et dans ce rôle, au sein d'une équipe multidisciplinaire, la sage-femme peut aussi avoir sa place.

4- ROLE DE LA SAGE-FEMME

4-1- LEGISLATION

Etant donné la tendance à l'augmentation de l'occurrence simultanée cancer du sein-grossesse, du fait d'un dépistage de plus en plus précoce et de grossesses de plus en plus tardives, les professionnels de santé vont se heurter plus fréquemment aux difficultés de la prise en charge de cette association.

Il nous semble donc important de s'arrêter sur le rôle de la sage-femme, interlocuteur médical privilégié de la femme au cours de sa grossesse.

De nouvelles dispositions législatives concernant la profession de sage-femme sont parues récemment :

Selon l'article 101 de la loi 2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique :

- « La déclaration de grossesse peut être effectuée par une sage-femme, lorsque, à l'issue du premier examen prénatal, la sage-femme constate une situation ou des antécédents pathologiques, elle adresse la femme enceinte à un médecin. »
- « L'examen post-natal peut être pratiqué par une sage-femme si la grossesse a été normale et si l'accouchement a été eutocique. »

Selon l'article 102 de cette même loi :

- « La sage-femme est habilitée à prescrire une contraception hormonale dans les suites de couches, lors de l'examen post-natal et après une interruption volontaire de grossesse. »

Ainsi, le suivi médical d'une femme enceinte peut être entièrement pratiqué par une sage-femme, sans l'intervention d'un médecin.

De ce fait, celle-ci doit être sensibilisée au problème des cancers du sein survenant au cours de l'état gravido-puerpéral, éventualité rare mais pouvant avoir des conséquences désastreuses, et ce afin de remplir pleinement son rôle au niveau du dépistage, de la prévention, et de la prise en charge de la maladie.

4-2- RÔLE DANS LE DÉPISTAGE

Le retard diagnostique des tumeurs du sein au cours de la grossesse est non seulement dû aux difficultés de l'examen clinique induites par les modifications mammaires gravidiques, mais également par une moindre surveillance des praticiens ainsi que des patientes, le diagnostic d'un cancer étant rarement envisagé au cours d'une grossesse.

Il est donc primordial d'effectuer un dépistage précoce et consciencieux, le diagnostic devenant de plus en plus difficile, la grossesse évoluant.

Il est essentiel d'examiner les seins avant l'engorgement gravidique afin de ne pas négliger une éventuelle masse qui passerait inaperçue par la suite.

Cela implique un examen systématique en début de grossesse, dès la première visite obstétricale.

La sage-femme étant à présent habilitée à réaliser le premier examen prénatal, il est indispensable qu'elle pratique une palpation mammaire.

Les modalités de l'examen sénologique ont été décrites en première partie.

S'il existe un doute sur une masse mammaire, la patiente doit être revue un mois plus tard et la sage-femme ne doit pas hésiter à adresser la femme à un médecin pour la réalisation d'examens complémentaires.

Cette surveillance ne se limite évidemment pas à la première visite mais doit être effectuée tout au long de la grossesse et dans le post-partum lors de l'examen post-natal. En effet, sous le terme cancer du sein associé à la grossesse, n'oublions pas que sont regroupés également les tumeurs découvertes dans le post-partum. Il faut d'ailleurs être particulièrement vigilant à cette période car les modifications induites par l'allaitement peuvent facilement masquer une anomalie.

Ainsi la sage-femme doit être attentive au risque de cancer du sein à tout stade de la grossesse et dans le post-partum, particulièrement pour les patientes âgées de plus de 30 ans.

4-3- RÔLE DANS LA PRÉVENTION

La sage-femme doit sensibiliser la patiente au risque de cancer du sein ; en effet, beaucoup de tumeurs sont diagnostiquées à partir de la découverte, par la femme elle-même, d'une masse anormale.

Or l'opposition existant entre un cancer, évocateur de mort et une grossesse, signe de vie peut se répercuter par un manque de vigilance de la part de la femme. Il est alors du ressort de la sage-femme de la prévenir des risques d'une telle situation.

Elle doit l'encourager à pratiquer régulièrement un auto-examen :

- L'inspection se fait devant un miroir, bras le long du corps puis relevés ; la femme doit observer les contours des seins, les mamelons, et toute anomalie doit l'amener à consulter.
- L'examen clinique se fait en position allongée ; la femme palpe chaque sein, main bien à plat, en effectuant de petits mouvements circulaires, puis elle recherche l'existence de ganglions dans le creux axillaire.

Si cet examen paraît difficile à exercer pendant la grossesse, il semble tout de même opportun d'en informer la patiente en lui recommandant de l'effectuer régulièrement : une fois par trimestre, environ 4 à 5 jours après les règles, et tous les mois pour les femmes âgées de plus de 35 ans.

Rappelons que la grossesse est une période où la femme est suivie médicalement et pendant laquelle elle est à l'écoute du personnel soignant ; il s'agit donc d'un moment propice pour essayer de la sensibiliser.

4-4- ROLE DANS LA PRISE EN CHARGE

La prise en charge de ces patientes requiert une équipe multidisciplinaire dans laquelle la sage-femme tient sa place.

Elle a essentiellement un rôle d'information et d'accompagnement du couple.

Il faut entourer la femme, l'écouter, répondre à ses questions, ses angoisses, ses attentes et lui apporter un soutien face aux difficultés psychologiques rencontrées.

Par ailleurs, la sage-femme doit connaître les différentes modalités concernant l'allaitement maternel de ces patientes afin de les conseiller au mieux.

La sage femme doit également être capable de renseigner les femmes sur les moyens de contraception possibles après un cancer du sein.

- Modalités [55]

Le choix d'une méthode de contraception sera faite avec la patiente, en fonction de son âge et de ses antécédents. A noter que la sexualité est fréquemment perturbée par la maladie mais souvent de façon temporaire.

- Méthodes [55]

- *Méthodes locales*

On dispose actuellement d'un vaste choix de crèmes et d'ovules spermicides ou encore d'éponges imprégnées de crème. S'y ajoutent les préservatifs masculins et même les préservatifs féminins. Ces méthodes sont théoriquement séduisantes chez les femmes atteintes d'un cancer du sein car totalement inoffensives et sans aucune interaction ni avec la maladie, ni avec son traitement. Cependant, leurs inconvénients sont bien réels : astreinte d'utilisation, efficacité non absolue, méthodes souvent onéreuses. On les choisira à condition de bien en expliquer l'utilisation, si la femme les réclame, et surtout si les autres méthodes sont contre-indiquées.

- *Stérilets*

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

- *Contraception hormonale*

Les contraceptifs oestroprogestatifs combinés restent contre-indiqués même si la preuve de leur nocivité n'a jamais été démontrée.

La contraception par microprogestatifs n'est pas recommandée.

CONCLUSION

La survenue d'un cancer du sein au cours de l'état gravido-puerpéral reste une éventualité rare, bien que son incidence tende à augmenter, et présente un pronostic réputé sombre.

Compte tenu de la petite taille de l'échantillon de notre série, nous n'avons pu réaliser une étude épidémiologique comparable à la littérature. Ainsi, les résultats de cette étude descriptive servent essentiellement à illustrer les données retrouvées par divers auteurs.

Nos résultats de la revue de la littérature mettent en évidence un retard diagnostique lié à la difficulté de l'examen des seins gravides. Parmi les investigations complémentaires, il faut retenir, outre la mammographie, l'intérêt de l'échographie et surtout la cytoponction et la biopsie.

Le traitement ne doit pas être retardé et les indications thérapeutiques habituelles doivent être adaptées au terme de la grossesse.

Une approche multidisciplinaire est nécessaire et les décisions doivent faire intervenir les désirs du couple.

- L'interruption de la grossesse n'améliore pas la survie mais peut être proposée au premier trimestre pour les cancers de mauvais pronostic.
- La chirurgie, si elle est nécessaire, est toujours possible, quel que soit le terme.
- La radiothérapie doit être évitée en raison de sa toxicité fœtale.
- La chimiothérapie est possible après le premier trimestre.
- L'hormonothérapie n'a d'indication que dans les cas de tumeurs hormono-sensibles et après la grossesse.

Le pronostic apparaît plus sévère du fait du retard diagnostique et thérapeutique ainsi que du jeune âge des patientes.

Différentes études menées, tenant compte d'un appariement par âge et par stade, ne montrent pas de différence significative de survie entre les femmes enceintes et non enceintes suggérant l'absence d'un rôle intrinsèque péjoratif de la grossesse.

De plus, les grossesses succédant à un cancer du sein traité n'en aggravent pas le pronostic, mais un délai de 2 à 5 ans entre la fin du traitement et la conception est recommandé.

Par ailleurs, l'atteinte du sein, symbole de féminité, est très perturbante et l'entrave à la fertilité par les traitements médicaux adjuvants entraîne des répercussions psychologiques dont la gestion peut être très douloureuse pour la femme.

Enfin, depuis les nouvelles dispositions législatives du 09/08/04, autorisant la sage-femme à effectuer la déclaration de grossesse et à pratiquer l'examen post-natal, le rôle de cette dernière s'impose dans le dépistage tout au long de la grossesse et dans le post-partum permettant de sensibiliser les femmes à une période où elles sont régulièrement suivies.

BIBLIOGRAPHIE

1. PAUTHIER P.,LHOMME C.,MORICE P.
Cancer du sein et grossesse : le point de vue du chimiothérapeute.
Bull. cancer., 2002, 89, 9, p.779-785.
2. MERVIEL P.
Cancer du sein et grossesse : aspects obstétricaux.
J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod., 2004, 33 (suppl 1), p.15-22.
3. HAAS J.F.
Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment.
Int. J. Cancer., 1984, 34, p.229-235.
4. DOLL D.
Antineoplastic agents in pregnancy.
Semin. Oncol., 1989, 16, p.337-346.
5. PAUTHIER P.,LHOMME C.,MORICE P.
Cancer et grossesse : chimiothérapie pendant la grossesse.
J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod. , 2004, 33 (suppl 1), p.23-28.
6. MIGNOT L.
Cancer du sein., 2002.
7. ESPIE M., TOURNANT B., CUVIER C.
Epidémiologie des lésions malignes du sein.
Encycl. Méd. Chir., Traité de gynécologie, 840-A-15, 2001.
8. LUTHON D., LECAT M., SIBONY O.
Gynécologie obstétrique.
Collection Réussir l'Internat. Paris : Ellipse. 2003, p.228-249.
9. COURBIERE B., CARCOPINO X.
Gynécologie obstétrique.
Collection Internat 2004. Ed. Vernazobres-Grego. 2004, p.349-368.
10. RONGIERES C., NISAND I.
Gynécologie obstétrique.
Collection Intermed 2002, p.128-133.

11. GORINS A., ESPIE M.
Le sein.
Ed. Eska, 1995, p.528-533.
12. Rapport d'orientation. ANAES. 11 mai 2004.
Les Traitements Hormonaux Substitutifs de la ménopause.
Disponible sur : <http://www.anaes.fr>
13. ESPIE M.
Prévention des cancers du sein chez les femmes à haut risque.
Doss. Obstet., 2004, 323, p.24-26.
14. MATHELIN C., GAIRARD B., BRETTE J.P., RENAUD R.
Examen clinique du cancer du sein.
Encycl. Méd. Chir., Traité de gynécologie, 865-C-10, 1997.
15. BREMOND A.
Traitement du cancer du sein non métastatique : formes habituelles.
Encycl. Méd. Chir., Traité de gynécologie, 870-A-10, 1997.
16. TROJANI M., Mc GROGAN G.
Anatomie pathologique du sein.
Encycl. Méd. Chir., Traité de gynécologie, 810-B-10, 1998.
17. TREILLEUX I., BREMOND A.
Pronostic des cancers du sein.
Encycl. Méd. Chir., Traité de gynécologie, 865-F-20, 2002.
18. PLU-BUREAU G., TOURAINE P.
Sein et hormones.
Encycl. Méd. Chir., Traité de gynécologie, 810-A-10, 2002.
19. ESPIE M.
Traitement du cancer du sein pendant la grossesse.
Centre des maladies du sein. Hôpital St Louis. 1997.
20. WECHSLER B., JANSE-MAREC J.
Pathologies maternelles et grossesse.
Ed. Mc Granw Hill, 1998, p.479-483.
21. PETREK J.A.
Breast cancer during pregnancy.
Cancer., 1994, 74, 1, p.518-527.
22. BERNAVON Y., WALLACK M.
Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast.
Surg. Gynecol. Obstet., 1990, 171, p.347-352.

23. DARGENT D.
Cancer du sein et grossesse: à propos de 96 cas suivis pendant 3 ans au moins au centre de Léon Bernard, Lyon.
J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod., 1976, 5, p.783-804.
24. DEQUANTER D., HERTENS D., VEYS I., *et al.*
Mise au point : cancer du sein et grossesse. Revue de la littérature.
Gynecol. Obstet. Fertil., 2001, 29, 1 ; p.9-14.
25. WOO J.C., YU T., HURD T.C.
Breast cancer in pregnancy: a literature review.
Arch. Surg., 2003, 138, 1, p.91-98.
26. MATHIEU E., MERVIEL P., BARRANGER E., *et al.*
Cancer du sein et grossesse : revue de la littérature.
J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod., 2002, 31, p.233-242.
27. WALLACK M.K., WOLF J.A., BEDWINEK J.
Gestational carcinoma of the female breast.
Curr. Prob. Cancer., 1983, 7, 9, p.1-58.
28. NUGENT P., O'CONNELL T.X.
Breast cancer and pregnancy.
Arch. Surg., 1985, 120, p.1221-1224.
29. AYOUBI J.M., CHARASSON T., PAREBT O.
Problèmes posés par l'association cancer du sein et grossesse. A propos d'une série de 12 cas.
Rev. Fr. Gynecol. Obstet., 1998, 93, 5, p.393-401.
30. SOUADKA A., ZOUBAL A., SOUADKA F., *et al.*
Cancer du sein et grossesse.
Rev. Fr. Gynecol. Obstet., 1994, 89, 2, p.67-72.
31. AHN B.Y., KIM H.H., MOON W.K., *et al.*
Pregnancy and lactation associated breast cancer : mammographic and sonographic findings.
J. Ultrasound. Med., 2003, 22, 5, p.491-497.
32. JANKY E., GALLAIS A., HOKE C.
Etats pathologiques du sein pendant la grossesse.
Encycl. Méd. Chir., Traité d'obstétrique, 5-047-V-10, 1996.
33. SOROSKY J.L., SCOTT-CONNER C.E.H.
Breast disease complicating pregnancy.
Obstet. Gynecol. Clin. North. Am., 1998, 25, p.353-363.

34. HERMAN P., GASPARD U.
Grossesse et cancer du sein.
Rev. Méd. Liège., 1997, 52, 6, p.392-397.
35. AUCOUTURIER J.S., THIS P., NOS C.
Cancer du sein et grossesse.
Profession Sage-Femme., 2003-2004, 101, p.25-29.
36. BUNKER M.L., PETERS M.V.
Breast cancer associated with pregnancy and lactation.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1963, 85, p.312-321.
37. MAX M.H.
Pregnancy and breast cancer.
South. Med. J., 1983, 76, p.1088-1090.
38. HOOVER H.
Breast cancer during pregnancy and lactation.
Surg. Clin. North. Am., 1990, 70, p.1151-1163.
39. ISHIDA T., YOKOE T., KASUMI F.
Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan.
J. Cancer. Res., 1992, 83, p.1143-1149.
40. GORINS A., LENHARDT F., ESPIE M.
Cancer du sein pendant la grossesse.
Contracept. Fertil. Sex., 1996, 24, 2, p.153-156.
41. BONNIER P., ROMAIN S., DILHUYDY J.M.
Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study.
Int. J. Cancer., 1997, 72, p.720-727.
42. LEVEQUE J., GIONO A., POULAIN P., *et al.*
Cancer du sein associé à la grossesse.
J. Gynecol. Obstet. Reprod., 1992, 21, p.616-624.
43. MATHIEU E., MERVIEL P., ANTOINE J.M., UZAN S.
Cancer et grossesse: le point de vue de l'obstétricien.
Bull. Cancer., 2002, 89, 9, p.758-764.
44. LISHNER M.
Cancer in pregnancy.
Ann. Oncol., 2003, 14 (suppl 3), p.31-36.
45. ANTONELLI N.M., DOTTERS D.G.D., KATZ V.L., *et al.*
Cancer in pregnancy: a review of the literature.
Obstet. Gynecol. Survey., 1996, 51, p.125-128.

46. PETREK J.A., DUKOFF R., ROGATKO A.
Prognosis of pregnancy associated breast cancer.
Cancer., 1991, 67, p.869-872.
47. BARRAT J., MARTEAU L., DEMUYNK B.
Cancer du sein et grossesse.
Rev. Fr. Gynecol. Obstet., 1993, 88, p.544-549.
48. ESPIE M., CUVIER C.
Traitement du cancer du sein pendant la grossesse.
Contracept. Fertil. Sex., 1996, 24, 11, p.805-810.
49. GALLENBERG M., LOPRINZI C.
Breast cancer and pregnancy.
Semin. Oncol., 1989, 16, p.369-376.
50. HALLE C.F.
Breast cancer and pregnancy.
Semin. Oncol., 2000, 27, 6, p.646-653.
51. GOMPEL A.
Cancer du sein et grossesse in *Cancer et grossesse*.
Hôpital Tenon, Paris, 2000, p.21-31.
52. MERVIEL P., UZAN S.
Cancer du sein au cours de la grossesse.
Bull. Cancer., 1996, 83, 4, p.266-275.
53. BERRY D.L., THERIAULT R.L., HOLMES F.A.
Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol.
J. Clin. Oncol., 1999, 17, p.855-861.
54. MATHELIN J., MATIS B., TREISSER J.P.
Cancer du sein associé à la grossesse et à la lactation.
La Lettre du Gynécologue., 1994, 196, p.6-8.
55. MIGNOT L.
Cancer du sein et grossesse : le point de vue du sénologue.
Bull. Cancer., 2002, 89, 9, p.772-778.
56. REED W., HANNISDAL E., THORENSEN S.
Pregnancy and breast cancer: a population-based study.
Virchows. Arch., 2003, 443, 1, p.44-50.
57. MAZONAKIS M., VARVERIS H., DAMILAKIS J., *et al.*
Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2003, 55, 2, p.386-391.

58. BAVOUX F., ELEFANT E.
Risques des médicaments.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 2004, 33 (suppl 1), p.29-32.
59. GALACIONE P.L., BENOS P., CHARLIER C., LAFFARGUE F.
Chimiothérapie pendant la grossesse: quand et comment?
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1997, 26 (suppl 3), p.197-200.
60. SHANNON C., SMITH I.E.
Breast cancer in adolescents and young women.
Eur. J. Cancer., 2003, 39, 18, p.2632-2642.
61. GORINS A.
Chimiothérapie pour cancer du sein pendant la grossesse. Une étude française nationale.
Actualités Reproduction Humaine, 2000, 8, 1, p.27.
62. QUERLEU D.
Cancers et grossesse.
Encycl. Méd. Chir., Traité d'obstétrique, 5-049-C-10, 2000.
63. LACOUR F.
Nouveau traitement adjuvant dans le cancer opérable.
Gynécologie., 1981, 32, p.527-532.
64. TRETLI S., KVALHEIM G., THORENSEN S.
Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation.
Br. J. Cancer., 1988, 58, p.382-384.
65. ZEMLICKIS D., LISHNER M., DEGENDORFER P.
Maternal and foetal outcome after breast cancer in pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1992, 166, p.781-787.
66. ELLEDGE L.M., CIOCCA D.R., LANGONE G., *et al.*
Estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2/neu protein in breast cancer from pregnant patients.
Cancer., 1993, 71, p.2499-2506.
67. GALACIONE P.L., LAFFARGUE F., BENOS P.
Chemotherapy for breast cancer during pregnancy. A French national survey.
Cancer., 1999, 86, p.2266-2272.
68. PUCKRIDGE P.J., SAUNDERS C.M., IVES A.D., *et al.*
Breast cancer and pregnancy: a diagnostic and management dilemma.
ANZ. J. Surg., 2003, 73, 7, p.500-503.

69. REED W., SANDSTAD B., HOLM R., *et al.*
The prognostic impact of hormone receptors and c-erbB- 2 in pregnancy-associated breast cancer and their correlation with BRCA1 and cell cycle modulators.
Int. J. Surg. Pathol., 2003, 11, 2, p.65-74.
70. HAAGENSEN C.D.
Cancer of the breast in pregnancy and during lactation.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1967, 98, p.141-149.
71. CAPPELAERE P., DEMAILLE A.
Cancer et grossesse.
Presse. Med., 1984, 13, p.155-160.
72. RIBEIRO G., JONES D.A., JONES M.
Carcinoma of the breast associated with pregnancy.
Br. J. Surg., 1986, 73, p.607-609.
73. AZIZ S., PERVEZ S., KAHN S., *et al.*
Case control study of novel prognostic markers and disease outcome in pregnancy/lactation-associated breast carcinoma.
Pathol. Res. Pract., 2003, 199, 1, p.15-21.
74. BEN BRAHIM E., MRAD K., DRISS M., *et al.*
Métastases placentaires d'un cancer du sein.
Gynecol. Obstet. Fertil., 2001, 29, 7-8, p.545-548.
75. CLARK R.M., CHUA T.
Breast cancer and pregnancy.
Clin. Oncol., 1989, 1, p.11-18.
76. WILLIAMS E.M.I., JONES L., VESSEY M.P., *et al.*
Short term increase in risk of breast cancer associated with full term pregnancy.
Br. Med. J., 1990, p.578-579.
77. MIGNOT L., MORVAN F.
Grossesse succédant à un cancer du sein.
Contracept. Fertil. Sex., 1996, 24, 4, p.319-321.
78. MIGNOT L., MORVAN F., BERDAH J., *et al.*
Grossesse après cancer du sein traité.
Presse. Med., 1986, 15, p.1961-1964.
79. MUELLER B.A., SIMON M.S., DEAPEN D., *et al.*
Childbearing and survival after breast carcinoma in young women.
Cancer., 2003, 15, 98, p.1131-1140.

80. BLAKELY L.J., BUZDAR A.U., LOZADA J.A., *et al.*
Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence.
Cancer., 2004, 1, 100, p.465-469.
81. AVIS N.E., CRAWFORD S., MANUEL J.
Psychosocial problems among younger women with breast cancer.
Psychooncology., 2004, 13, 5, p.295-308.
82. TRAVADE A., ISNARD A., GIMBERGUES H.
Imagerie de la pathologie mammaire.
Ed. Masson, 1995.
83. MATHELIN C., GAIRARD B., RENAUD R., BERTTES J.P.
Examen clinique des seins.
Encycl. Méd. Chirg., Traité de gynécologie, 810-E-10, 1997.

Adénome

Tumeur bénigne développée aux dépens d'une glande et dont la structure rappelle celle de la glande dont elle vient.

Fibrome

Tumeur bénigne constituée par la prolifération de tissus fibreux (différentes localisations : peau, tissus mous, ovaires...)

Adénofibrome

Adénome caractérisé par la présence d'un abondant tissu conjonctif.

Carcinome = épithélioma

Tumeur maligne développée à partir d'un tissu épithélial.

Adénocarcinome

Epithélioma dont la structure rappelle celle d'une glande.

Sarcome

Tumeur maligne formée aux dépens du tissu conjonctif ou des tissus qui en dérivent.

Papillome

Tumeur bénigne développée sur la peau ou sur une muqueuse caractérisée par l'hyperplasie des papilles du derme.

Papillomatose

Affection caractérisée par la présence de verrues ou de papillomes multiples.

Mastite carcinomateuse aiguë

Cancer du sein pour lequel les signes inflammatoires sont étendus à l'ensemble du sein.

Métaplasie

Transformation d'un tissu différencié en un autre tissu anormal par sa localisation.

Abréviations

ANNEXE 2

AEG: Altération de l'Etat Général

BE: Bilan d'extension

BRCA: BReast CAncer

CI: Cancer Invasif ou Infiltrant

CCI: Carcinome Canalaire Infiltrant

CLI: Carcinome Lobulaire Infiltrant

CIS: Cancer In Situ

CLIS: Cancer Lobulaire In Situ

CCIS = CIC: Carcinome Canalaire In Situ = Carcinome Intra-Canalaire

CRLCC: Centre Régional de Lutte Contre le Cancer

CT: Chimiothérapie

FEC: Fluoro-uracile Epirubicine Cyclophosphamide

FU: Fluoro-Uracile

FI / FNI: Forme Inflammatoire / Forme Non Inflammatoire

FM / FNM: Forme Métastatique / Forme Non Métastatique

Gy: Gray NB: 1 Rad = 0,01 Gy (ou 1 cGy)

HT: Hormonothérapie

IMG: Interruption Médicale de Grossesse

N+: ganglions envahis

N-: ganglions non envahis

RCIU: Retard de Croissance Intra Utérin

RH+: présence de Récepteurs Hormonaux

RO: Récepteurs aux Oestrogènes

RP: Récepteurs à la Progestérone

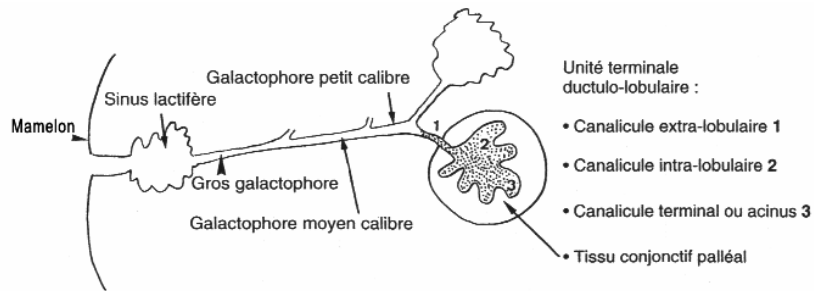
RT: Radiothérapie

SA: Semaine d'Aménorrhée

SBR: Scarff Bloom Richardson

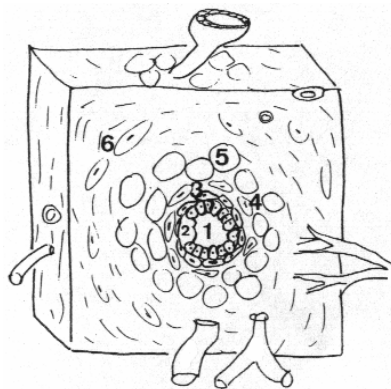
THS: Traitement Hormonal Substitutif

Structure Interne

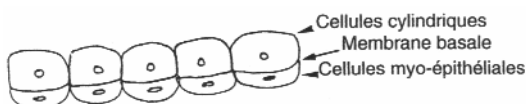


Chaque lobe, avec son canal galactophore, s'ouvre à l'extérieur par un ostium papillaire et constitue une glande mammaire. Ce qu'il est convenu d'appeler glande mammaire, c'est le regroupement de 15 à 20 glandes.

Structure Histologique



1. Lumière du canal galactophorique
2. Epithélium cylindro-cubique
3. Cellules myo-épithéliales
4. Tissu conjonctif lâche
5. Tissu graisseux
6. Tissu conjonctif dense de soutien



Drainage Lymphatique

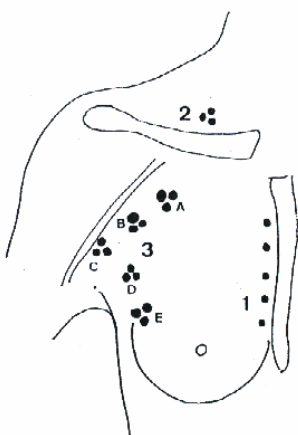
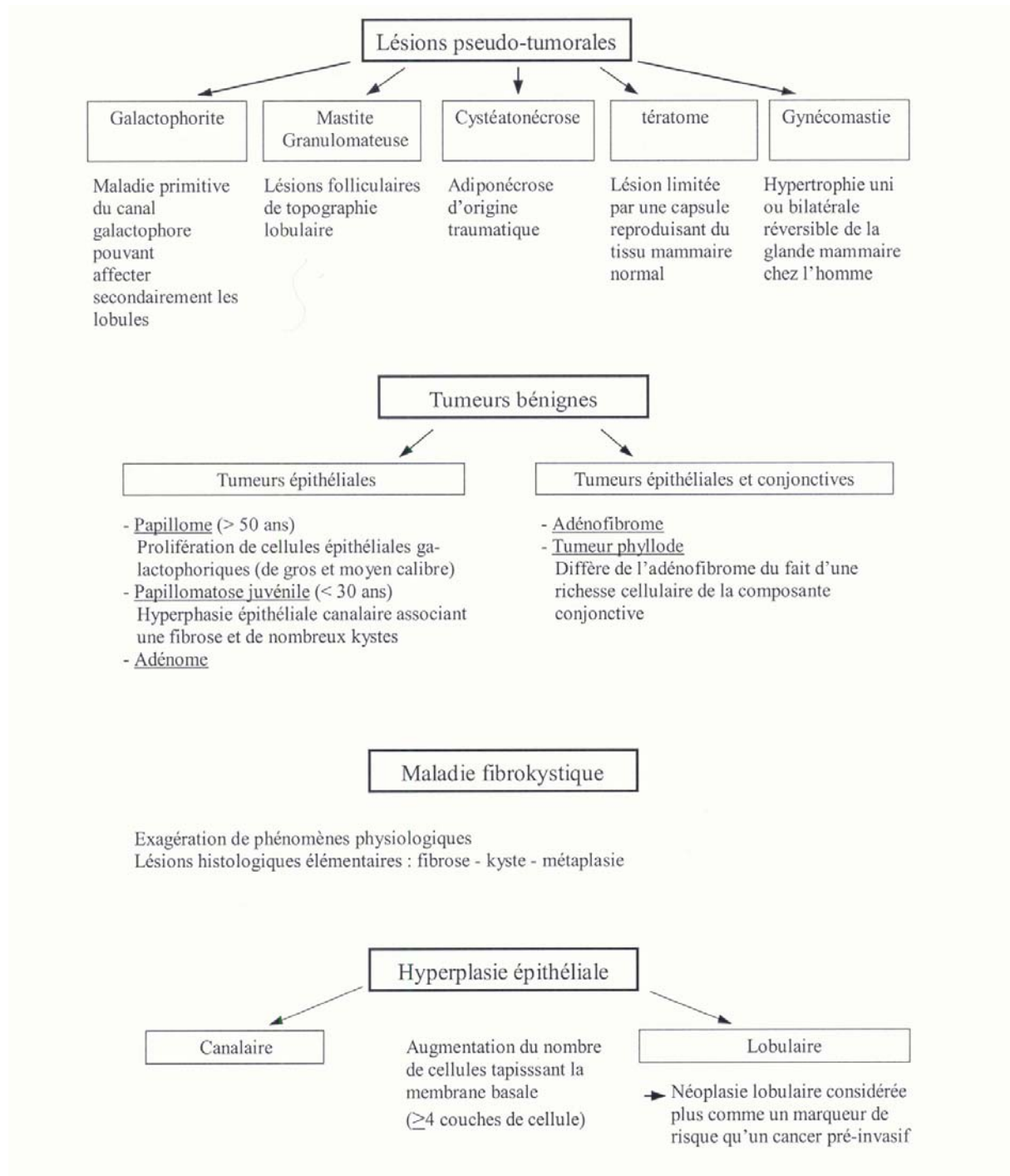
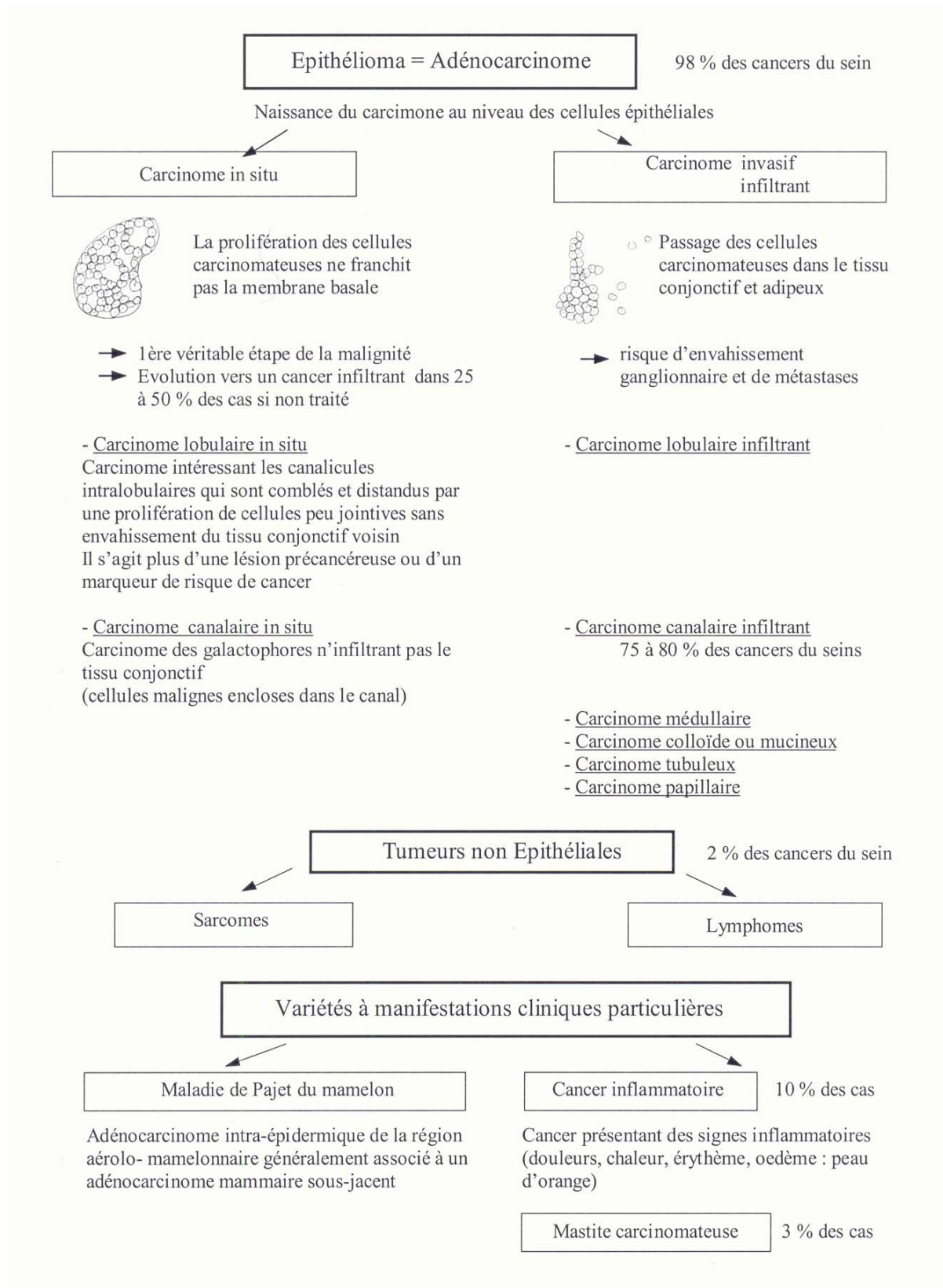


FIG. 1-4. – Drainage lymphatique du sein

1. Chaîne mammaire interne
2. Groupe sus-claviculaire
3. Groupe axillaire :
 - A. Groupe sous-claviculaire
 - B. Groupe central, sous la veine axillaire
 - C. Groupe huméral
 - D. Groupe scapulaire inférieur
 - E. Groupe mammaire externe





CLASSIFICATION CLINIQUE TNM :

- *Taille de la tumeur primitive : T*

Tx : détermination impossible de la tumeur

To : pas de signe de tumeur

Tis : carcinome in situ ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur palpable

T1 : tumeur de taille ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1a : $\leq 0,5$ cm

$0,5 < T1b \leq 1$ cm

$1 < T1c \leq 2$ cm

T2 : $2 < T2 \leq 5$ cm

T3 : > 5 cm

T4 : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau

T4a : extension à la paroi thoracique

T4b : extension à la peau

T4c : association T4a et T4b

T4d : carcinome inflammatoire

- *Adénopathies régionales : N*

Nx : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire

No : absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : ganglions axillaires homolatéraux mobiles

N2 : ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures

N3 : ganglions mammaires internes (sus-claviculaires) homolatéraux atteints

- *Métastase à distance : M*

Mx : détermination impossible de l'extension métastatique

Mo : Absence de métastase à distance

M1 : présence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires sus-claviculaires)

Groupement par stades :

	Tis To	T1	T2	T3	T4
No	0	I	IIA	IIB	IIIB
N1	IIA		IIB	IIIA	
N2	IIIA				
N3	IIIB				
N4	IV = tous T / tous N / M1				

CLASSIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE (critères provenant de la pièce opératoire)

- *Taille de la tumeur primitive : pT*

= Catégories T

Vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse.

- *Adénopathies régionales : pN*

pNx : appréciation impossible de l'envahissement ganglionnaire

pNo : pas d'envahissement de ganglions régionaux

pN1 : envahissement de ganglions axillaires homolatéraux mobiles

pN1a : présence de micrométastases de taille $\leq 0,2$ cm

pN1b : présence de métastases $> 0,2$ cm dans leur plus grande dimension

pN1bi : métastases de 1 à 3 ganglions, chacune mesurant entre 0,2 et 2 cm

pN1bii : métastases de 4 ganglions ou plus, chacune mesurant entre 0,2 et 2 cm

pN1biii : extension extra-capsulaire d'une métastase ganglionnaire < 2 cm

pN1biv : métastases ganglionnaires > 2 cm

pN2 : envahissement des ganglions homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures

pN3 : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux

- *Métastases à distance : pM*

= Catégories M

CLASSIFICATION PEV = phase évolutive du cancer

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

PEV 0 : Absence de signes évolutifs

PEV1 : Existence d'une tumeur à temps de croissance rapide

PEV2 : Signes inflammatoires localisés

PEV3 : Signes inflammatoires étendus à l'ensemble du sein

CLASSIFICATION SBR (Scarff Bloom Richardson)

Elle comporte 3 critères:

- l'architecture des tubes
- Le degré de pléomorphisme nucléaire
- L'activité mitotique

Ces critères définissent 3 grades :

- SBR I : Tumeur bien différenciée de bon pronostic
- SBR II : Pronostic incertain
- SBR III : Tumeur agressive de mauvais pronostic

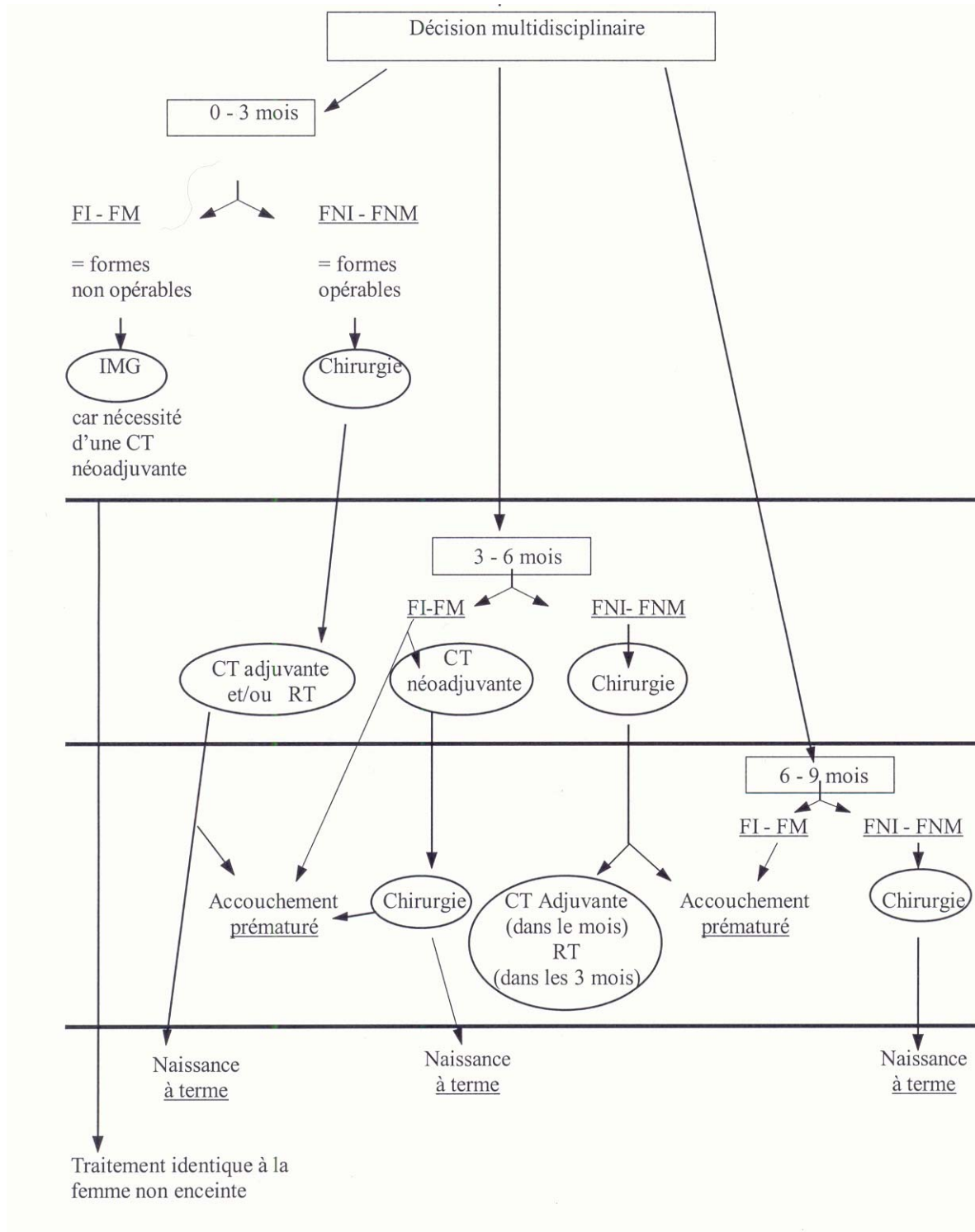
CLASSIFICATION DES ANOMALIES MAMMOGRAPHIQUES

- ACR 1: Mammographie normale.
- ACR 2 : Aspect bénin.
- ACR 3 : Aspect probablement bénin.
- ACR 4 : Mammographie suspecte.
- ACR 5 :Lésion maligne.

CAS N°		1	2	3	
<i>Année</i>		1999	2002	2002	
<i>Age</i>		31	38	28	
<i>Gestité Parité</i>		G2 P1	G3 P1	G1 P0	
<i>Age gestationnel</i>		1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Facteurs de risque		-OP pendant 12 ans	-Cancer du sein grand-mère maternelle -Douleur sein 2001 → échographie : RAS -Tabac : 10-15 cig/j	-OP pendant 4 ans	
Diagnostic	<i>Délai</i>	~ 2 mois	~ 2 mois	~ 2mois	
	<i>Découverte</i>	Découverte masse	Découverte tuméfaction par la patiente	Découverte nodule par le gynécologue	
	<i>Examens complémentaires</i>	?	-Cytoponction -Mammographie -Echographie -Tumorectomie diagnostique	-Mammographie -Echographie -Cytoponction -Biopsie -BE -	
Traitements	<i>Traitements</i>	-Tumorectomie + curage -RT -CT adjuvante (3 FEC 100 + 3 TAXOTERE®) -HT (NOLVADEX®)	-Tumorectomie + curage + reprise -CT adjuvante (6 FEC 100) -Mastectomie + reconstruction -HT (NOLVADEX®)	-CT néoadjuvante (6 FEC 100) -Mastectomie + curage + reconstruction -RT -HT (Tamoxifène)	
	<i>Conséquences</i>	?	?	Aménorrhée pendant le traitement.	
Pronostic	<i>Clinique</i>	<i>Classification clinique</i>	T1 N ?	T1 N ?	T2 N0
	<i>Anatomo-pathologie</i>	<i>Type histologique</i>	CCI	CCI	CCI
		<i>Taille histologique</i>	?	10 mm	Difficile à préciser
		<i>Grade histologique</i>	SBR III	SBR III	SBR II
		<i>Envahissement ganglionnaire</i>	N+ (1/7)	N+	N-
		<i>embols</i>	Embols lymphatiques	Ø	Ø
	<i>Biologie</i>	<i>RH</i>	RH+	RH+	RO+ RP-
<i>Marqueurs biologiques</i>		?	HER 2 +++	HER 2 +++	
Déroulement de la grossesse		IMG à 11 SA	-RAS sur le plan obstétrical -Césarienne programmée entre 2 cures de CT à 35SA+2	-? -Césarienne	
Enfant			Fille 2370g, Apgar 10-10, ex clinique normal, pas de toxicité hématologique	?	
Evolution		Favorable Simple surveillance	Favorable Simple surveillance	Favorable Simple surveillance	

CAS N°		4	5	6	
<i>Année</i>		2001	2003	1998	
<i>Age</i>		35	34	29	
<i>Gestité Parité</i>		G3 P3	G5 P4	G1 P1	
<i>Age gestationnel</i>		PP (4 mois)	PP (7 mois)	PP (1 mois)	
<i>Facteurs de risque</i>		-OP	-OP pendant 8 ans -Tabac : 15 cig/j	-Cancer du sein tante maternelle, grand-tante maternelle, grand-mère paternelle	
<i>Diagnostic</i>	<i>Délai</i>	~ 2 mois	~ 1 mois	~ 2mois	
	<i>Découverte</i>	Découverte nodule par la patiente	Découverte nodule par la patiente	Découverte induration 7 ^{ème} mois de grossesse	
	<i>Examens complémentaires</i>	-Mammographie -Echographie -Biopsie -BE: -	-Mammographie -Echographie -Microbiopsie -BE-	-Mammographie -Echographie -microbiopsie -BE -	
<i>Traitements</i>	<i>Traitements</i>	-Tumorectomie + curage -RT -CT adjuvante (6 FEC 100) -Reprise berges -Mastectomie -RT -HT (Tamoxifène)	-CT néoadjuvante (6 FEC 100) -Tumorectomie + curage -Mastectomie -RT -HT (Tamoxifène)	-CT néoadjuvante (6 FEC 100) -Mastectomie + curage -RT -CT (6 TAXOTERE® / 6 XELODA® / 6 HERCEPTIN®-TAXOL® / HERCEPTIN® seule / 6 NAVELBINE®-HERCEPTIN® / HERCEPTIN® seule)	
	<i>Conséquences</i>	Aucune	Métrorragies après HT	Aménorrhée depuis la 1 ^{ère} cure de CT	
<i>Pronostic</i>	<i>Clinique</i>	<i>Classification clinique</i>	?	T2 N0 M0 Pev0	T4 N0 MO Pev3
	<i>Anatomo-pathologie</i>	<i>Type histologique</i>	CCI	CLI	CCI
		<i>Taille histologique</i>	15 mm	15 mm	8 Cm
		<i>Grade histologique</i>	SBR II	SBR II	?
		<i>Envahissement ganglionnaire</i>	N+ (1/5)	N-	N+ (7/9)
		<i>embols</i>	?	?	Embols lymphatiques
	<i>Biologie</i>	<i>RH</i>	RH+	RH+	RH-
<i>Marqueurs biologiques</i>		?	?	HER 2 +++	
<i>Evolution</i>		Favorable Simple surveillance	Favorable Simple surveillance	-Métastases hépatiques -Hospitalisation pour AEG -Décès de la patiente en février	

CAS N°		7	8
<i>Année</i>	<i>Cancer</i>	1999 (28 ans) G1 P0	1994 (37 ans) G1P1
	<i>Grossesse</i>	2004 (33 ans) 4 ans après fin ttt	1997 (41 ans) 2 ans après fin ttt
<i>Facteurs de risque</i>		-OP	-Cancer du sein grand-mère maternelle, grand-mère paternelle
<i>Traitements</i>		-Tumorectomie diagnostique + curage -CT adjuvante (3 FEC 100 + 3 TAXOTERE®) -RT	-CT néoadjuvante (3 FEC 75) -Mastectomie + curage -RT -Reconstruction mammaire
<i>Pronostic</i>		CCI 15 mm SBR III N+ (1/11) Pas d'embol lymphatique RH-	CI 4 Cm SBR ? N+ (3/3) Embols ? RH+
<i>Evolution</i>		Favorable Simple surveillance	Favorable Simple surveillance
<i>Déroulement de la grossesse</i>	<i>Plan obstétrical</i>	Normal	Amniocentèse normale
	<i>Plan sénologique</i>	- Apparition d'un placard induré au 5 ^{ème} mois de grossesse →microbiopsie=RAS	- Apparition d'un nodule au 7 ^{ème} mois →programmation ablation nodule après l'accouchement
<i>Evolution de la maladie</i>		- RAS	- Récidive du carcinome - Métastases osseuses cervicales - Métastases cérébrales - Lymphangite carcinomateuse pulmonaire - Aggravation de la lymphangite - Hospitalisation pour insuffisance respiratoire - Dégradation de l'insuffisance respiratoire - Décès de la patiente



RESUME

A partir d'une étude rétrospective descriptive (de 1997 à 2004), ce mémoire tente de faire le point sur l'association grossesse-cancer du sein. Compte tenu de la petite taille de l'échantillon (huit cas), l'objectif de ce travail s'oriente alors vers une illustration des résultats de la littérature.

Au cours de l'état gravido-puerpéral se posent de nombreux problèmes : difficultés diagnostiques du fait des modifications mammaires gravidiques allongeant le délai diagnostique ; difficultés thérapeutiques lorsque les traitements instaurés pendant la grossesse sont responsables de conflits d'intérêt materno-fœtal et interrogations par rapport à l'influence de la grossesse sur le pronostic dont la sévérité semble essentiellement due au jeune âge et au retard diagnostique plutôt qu'à la grossesse elle-même.

Par ailleurs, les grossesses après cancer du sein traité n'influencent pas l'évolution de la maladie.

Enfin, ces situations nécessitent une prise en charge multidisciplinaire dans laquelle la sage-femme a sa place.

MOTS CLES :

Cancer ; Cancer du sein ; Grossesse ; Post-partum ; Chimiothérapie ; Radiothérapie ; Pronostic ; Survie.