

PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE

Recommandations publiées le 16 décembre 2008

Groupe français d'étude des cancers gynécologique et de la grossesse, sous l'égide de :

- Société française d'oncologie gynécologique (SFOG)
- Société française de chirurgie pelvienne (SFCP)
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

Roman Rouzier, Olivier Mir, Catherine Uzan, Suzette Delaloge, Emmanuel Barranger, Philippe Descamps, Jean-Pierre Lefranc, Lise Selleret.

RÉSUMÉ

L'association cancer du sein et grossesse, définie comme la découverte d'un cancer du sein pendant la grossesse et jusqu'à un an après l'accouchement, est une situation de plus en plus fréquente car les grossesses après 30 ans sont de plus en plus fréquentes. Une meilleure compréhension de l'oncogenèse mammaire permet expliquer l'effet épidémiologique double de la grossesse sur le risque de cancer du sein : tout d'abord une augmentation transitoire du risque après l'accouchement puis une diminution du risque à long terme après 15 ans. Diagnostiquer un cancer du sein durant une grossesse est un événement qui bouleverse aussi bien la patiente, sa famille que les médecins. Bien que les examens paracliniques mammaires ne soient pas contre-indiqués, un retard diagnostique est souvent noté : le stade est souvent avancé lors du diagnostic avec dans environ 70 % des cas, un envahissement ganglionnaire. La prise en charge de cette situation clinique doit être la plus standardisée possible : la plus similaire à celle qui serait proposée en dehors d'une grossesse. En dehors de la radiothérapie mammaire, la plupart des traitements indiqués pour la prise en charge d'un cancer du sein localisé ne sont pas contre-indiqués. L'interruption de grossesse n'est pas justifiée par le cancer lui même, car celle-ci n'améliore pas le pronostic.

La prise en charge aux 2^e et 3^e trimestres va suivre le plus possible les recommandations habituelles avec chirurgie sans procédure du ganglion sentinelle, chimiothérapie à base d'anthracycline (sans conséquences materno-fœtales majeures selon les données actuellement disponibles. L'utilisation de taxanes et de thérapeutiques ciblées est encore limitée par l'absence de données et doit faire l'objet d'études futures). Au premier trimestre, la chimiothérapie est contre-indiquée, il y a alors un risque de retard thérapeutique en cas de conservation de la grossesse. Si un traitement chirurgical conservateur du sein est possible, il doit être réalisé d'emblée. La date de l'accouchement dépend de la date de découverte du cancer et se fait au-delà de 35 SA dans la majorité des cas. Elle est au mieux programmée de concert entre l'oncologue et l'obstétricien pour minimiser les risques —fœtaux ou obstétricaux. La radiothérapie et l'hormonothérapie sont administrées après l'accouchement.

SOMMAIRE

RÉSUMÉ.....	1
INTRODUCTION.....	3
DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE.....	3
Définition.....	3
Épidémiologie.....	3
Risque génétique.....	4
MODÈLE BIOLOGIQUE.....	5
DIAGNOSTIC.....	6
ANATOMO-PATHOLOGIE.....	7
CHIRURGIE ET RADIOTHÉRAPIE.....	8
Traitement conservateur.....	8
Radiothérapie.....	8
Procédure du ganglion sentinelle.....	9
UTILISATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DURANT LA GROSSESSE.....	10
Données de pharmacocinétique.....	10
Données de pharmaco-toxicité.....	12
Médicaments de soutien.....	14
CONDUITE À TENIR.....	14
POST-PARTUM.....	15
PRONOSTIC.....	15
SYNTHÈSE.....	16
TABLEAUX ET FIGURES.....	17
Tableau 1. Caractéristiques histologiques des CSAG.....	17
Figure 1. Prévalence des tumeurs au cours de la grossesse.....	18
Figure 2. Moins de 14 SA lors du diagnostic histologique.....	19
Figure 3. 14 à 34 SA lors du diagnostic histologique.....	20
BIBLIOGRAPHIE.....	21

INTRODUCTION

Le cancer est la 2^e cause de mortalité chez les femmes âgées de 25 à 44 ans ¹, ce qui rend l'association cancer et grossesse, bien que rare, possible du seul fait du hasard. Cette coïncidence touche effectivement entre 1/1 000 et 1/6 000 femmes enceintes ^{2,3}. L'association cancer du sein et grossesse est une situation de plus en plus fréquente car les grossesses après 30 ans sont de plus en plus fréquentes. Les cancers du sein représentent les cancers le plus fréquemment diagnostiqués lors de la grossesse (Figure 1). Diagnostiquer un cancer du sein durant une grossesse est un événement qui génère un stress considérable pour la patiente, sa famille et les médecins. Si des interruptions de grossesses ont pu être proposées, celles-ci sont peu justifiées car d'une part, elles n'améliorent pas le pronostic et d'autre part, la plupart des traitements initiaux du cancer du sein ne sont pas, selon les données disponibles, contre-indiqués. Dans la discussion doit être aussi évoqué le risque de ménopause possible après une chimiothérapie. Néanmoins, des facteurs personnels, médicaux, sociaux et religieux vont interférer avec la prise de décision. Une stadification et une évaluation biologique précises sont nécessaires pour optimiser la prise en charge des patientes. La complexité de cette situation clinique rend indispensable une prise en charge multidisciplinaire dans un centre d'expertise impliquant largement le couple. Cette équipe va décider du moment optimal de chaque temps thérapeutique ⁴. Dans ce travail de recommandations sont repris tout d'abord le contexte des cancers du sein associées à la grossesse (CSAG), puis les possibilités thérapeutiques et enfin la stratégie de prise en charge en fonction ~~du terme de la grossesse~~ de l'âge gestationnel et du stade du cancer.

DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

Définition

L'association cancer du sein et grossesse est définie par la survenue d'un cancer pendant la grossesse et un an après l'accouchement.

Épidémiologie

L'association cancer du sein et grossesse n'est pas rare mais est en réalité peu étudiée sur le plan épidémiologique. Complicant 1/3000 à 1/10000 grossesses, le cancer du sein est le premier cancer associé à la grossesse. L'incidence estimée du cancer du sein associé à la grossesse (CSAG) est 0,2 %-3,8 % ⁵⁻⁷. En France, ~~on peut estimer que~~ cette situation survient dans 350 à 750 cas chaque année. Cette incidence est inférieure dans les pays en voie de développement car l'âge des grossesses est plus précoce. ~~On considère que~~ 10 % des femmes de moins de 40 ans ayant un cancer du sein sont enceintes lors du diagnostic ⁶. Saunders et al. estiment que l'association cancer du sein et grossesse est fortuite ⁸. En effet, si une femme présente deux grossesses entre 25 et 40 ans, elle est enceinte pendant 10 % de cette période : ces 10 % correspondant aux 11 % de cancer du sein retrouvé avant l'âge de 40 ans. L'âge moyen semble se situer aux environs de 34 ans. Le CSAG est devenu plus fréquent ces trente dernières années du fait des grossesses de plus en plus tardives ⁹. Ainsi, même si l'incidence des tumeurs malignes n'augmente pas par le fait de la période de reproduction, elle augmente avec l'âge. La création d'un registre spécifique sur le territoire français semble indispensable d'autant plus que la

moyenne d'âge des femmes à l'accouchement ne cesse d'augmenter. Le suivi plus strict des grossesses peut aussi contribuer à un diagnostic plus fréquent des cancers chez les patientes enceintes.

Des éléments épidémiologiques et biologiques suggèrent une relation entre grossesse et développement d'un cancer. Lambe et coll.¹⁰ ont conduit une étude cas-témoin sur une cohorte nationale en Suède en corrélant les registres de cancer et fertilité. Les sujets inclus dans l'étude étaient les femmes nées entre 1925 et 1960: 12666 patientes ayant un cancer du sein étaient comparées avec 62121 contrôles. Les auteurs ont estimé par régression logistique conditionnelle les odds ratios de développer un cancer du sein à différents âges selon l'âge à la première grossesse (par rapport aux nullipares) et selon l'âge à la seconde grossesse (par rapport aux primipares). Les femmes primipares étaient à plus haut risque que les patientes nullipares de survenue d'un cancer du sein dans les 15 ans qui suivent l'accouchement puis à plus bas risque après. L'excès de risque était plus important chez les femmes les plus âgées au moment de leur premier accouchement (odds ratio 5 ans après accouchement chez les femmes de plus de 35 ans lors de leur premier accouchement : 1,26 ; IC 95 % : 1,10–1,44). Les femmes qui avaient accouché 2 fois avaient un risque moins marqué. Les auteurs concluaient que la grossesse a un effet double sur le risque du cancer du sein : tout d'abord une augmentation transitoire du risque après l'accouchement puis une diminution après 15 ans à un niveau inférieur à celui d'une nullipare. Dans une étude prospective basée sur une population de 802 457 Norvégiennes âgées de 20 à 56 ans, Alberktsen et coll.¹¹ rapportent une augmentation à court terme des cas de cancer du sein après une grossesse à terme, le plus grand nombre se produisant trois à quatre ans après l'accouchement (RR 1,99 ; IC de 95 % 1,7–2,3). De façon similaire, il a été rapporté une augmentation du risque de cancer du sein dans l'année qui suit le traitement médical d'une infertilité¹².

Risque génétique

Les cancers liés à une mutation délétère de BRCA1 ou de BRCA2 surviennent à un âge plus précoce que les cancers sporadiques. Ainsi, certains CSAG peuvent logiquement être en rapport avec une telle mutation. Dans une étude de population réalisée en Suède, les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 avaient un risque significativement plus grand de CSAG : odds ratio [OR] 3,9 ; IC 95 % : 1,4–10,8) que les patientes porteuses d'une mutation BRCA2 (OR 1,9 ; IC 95 % : 0,5–7,0)¹³. Dans une étude cas témoin multicentrique réalisée au Japon, une histoire familiale de cancer du sein était retrouvée 3 fois plus souvent chez les femmes avec un CSAG par rapport à des patientes ayant un cancer du sein non associé à une grossesse¹⁴.

Ces données incitent à recommander un conseil génétique aux patientes ayant un CSAG.

Si la **multiparité**, le jeune âge à la première grossesse et l'allaitement sont associés à un risque réduit de cancer du sein dans la population générale, chez les patientes porteuses d'une mutation, il pourrait en être autrement: en effet, BRCA1 régule la différenciation cellulaire normale. Les cellules épithéliales mammaires se divisent et se différencient pendant la grossesse, ces événements vont probablement influencer le risque de cancer du sein différemment chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/2. Andrieu et coll. ont réalisé une étude rétrospective incluant 1601 patientes de la cohorte internationale des patientes porteuses d'une mutation BRCA1/2¹⁵. Les informations étaient obtenues par questionnaire. Au moment de l'étude, 853 patientes avaient présenté un cancer du sein. Les données étaient analysées selon la méthode de la cohorte pondérée. Dans cette cohorte, la nulliparité par rapport à la multiparité n'était pas significativement associée au risque de cancer du sein. Parmi les patientes ayant accouché, un nombre croissant de grossesses à terme était associé à une diminution significative du risque de

cancer du sein ($p=0,008$) : le risque était diminué de 14 % (intervalle de confiance 95 % (IC 95 %) : 6 %-22 %) pour chaque grossesse. Cette association était la même chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2. Elle ne concernait que les patientes âgées de plus de 40 ans. Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA2, un âge à la première grossesse supérieur à 20 ans était associé à un risque accru de survenue d'un cancer : entre 20 et 24 ans, hazard ratio [HR] = 2,33 [IC 95 % = 0,93 à 5,83] ; 25-29 ans, HR = 2,68 [IC 95 % = 1,02 à 7,07] ; ≥ 30 ans, HR = 1,97 [IC 95 % = 0,67 à 5,81]). Chez les patientes BRCA1, un âge à la première grossesse supérieur à 30 ans était associé à un risque diminué de cancer du sein par rapport aux patientes ayant accouché avant 20 ans (HR = 0,58 [IC 95 % = 0,36 à 0,94]). Les interruptions de grossesse, les fausses-couches ou l'allaitement n'étaient pas significativement associés à un risque accru de survenue d'un cancer du sein.

En conclusion, les cancers du sein associés à une grossesse peuvent faire évoquer une prédisposition génétique. Une consultation d'oncogénétique doit être proposée. Par contre, il est difficile de savoir si les grossesses protègent à long terme les patientes ayant une mutation avérée.

MODÈLE BIOLOGIQUE

L'augmentation transitoire du risque de cancer du sein au cours des trois ou quatre années qui suivent une grossesse menée à terme suggère un modèle d'oncogénèse¹⁶. Durant la grossesse, le nombre de cellules épithéliales mammaires augmente massivement. Cette augmentation semble en partie due à l'expansion du contingent de cellules souches ou de cellules intermédiaires proliférantes. Cette prolifération de cellules épithéliales s'accompagne d'une augmentation de l'angiogénèse et d'une augmentation du contingent de cellules stromales, ainsi que de changements de la matrice extracellulaire. Une immuno-tolérance maternelle par le biais de l'expression d'HLA-G, qui pourrait soustraire les cellules tumorales à la veille immunitaire, a été suspectée¹⁷. La grossesse et l'involution mammaire secondaire vont entraîner une altération du réservoir de cellules souches et de la membrane basale. Après la lactation et l'involution, le nombre de cellules épithéliales mammaires, dont les cellules souches, décroît avec, parallèlement une dégradation de la matrice extracellulaire et donc une diminution de la densité mammaire. Si la grossesse survient chez une femme dont l'épithélium mammaire contient déjà une cellule souche ayant une altération génétique initiatrice d'un cancer, ou bien si cet événement survient lors de la grossesse, alors le nombre de ces cellules va augmenter et potentiellement permettre la survenue d'un nouvel événement génétique délétère et la sélection clonale du fait de l'augmentation du contingent cellulaire. Lors de l'involution, la protéolyse qui mène à la dégradation de la matrice extracellulaire pourrait conduire à des lésions de la membrane basale qui peuvent promouvoir la progression, l'invasion et l'essaimage métastatique.

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

DIAGNOSTIC

Le diagnostic clinique de cancer du sein est difficile lors de la grossesse ou lors de l'allaitement d'une part les modifications anatomiques du sein (augmentation de taille, l'hypervascularisation, l'engorgement) le rendent malaisé et d'autre part le diagnostic de cancer est rarement envisagé tant par le praticien que par la patiente¹⁸.

Une masse plus ou moins sensible, une atteinte cutanée, un écoulement a fortiori unique, canalaire et sanglant, doivent faire suspecter le diagnostic. Dans les séries rétrospectives, la maladie se manifeste par une masse indolore dans 82 à 95 % des cas^{19, 20}. Les formes bilatérales représentent 4,6 % des cas selon Clark et les formes multifocales sont fréquentes²¹. **En revanche**, les formes inflammatoires ne sont pas plus fréquentes (1,5 à 4 %). Enfin les adénopathies axillaires, parfois prises pour des glandes mammaires accessoires, peuvent être à l'origine du diagnostic²². Le délai diagnostique varie de 2 à 15 mois. Ainsi, les CSAG ont un risque 2,5 fois plus élevé d'être à un stade avancé (40 % des CSAG) par rapport aux femmes non enceintes²³.

L'auto-examen des seins doit être encouragé chez les patientes qui le souhaitent pendant la grossesse et la lactation, 90 % des cancers du sein sont détectés de cette façon²⁴. Le diagnostic par imagerie repose sur l'échographie mammaire de première intention. L'échographie mammaire peut être réalisée à tous termes de la grossesse sans risque pour la mère ou le fœtus. Si le diagnostic est positif, une mammographie bilatérale dans une seule incidence à la recherche de microcalcifications doit être discutée. La densité des glandes mammaires chez les femmes enceintes diminue la sensibilité de la mammographie^{23, 26}. La mammographie (si possible numérique) ne semble ni moins sensible ni moins spécifique pendant la lactation^{27, 28}. La mammographie doit être réalisée avec protection abdominale. La mammographie n'est donc pas contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent mais, contrairement à la patiente non enceinte, pas réalisée en première intention. L'IRM peut être réalisée en cas de suspicion de multifocalité sur l'imagerie conventionnelle, avant de choisir entre une chimiothérapie néoadjuvante et une chirurgie. Elle n'est pas recommandée de façon systématique. **L'IRM avec injection de gadolinium est envisageable selon les recommandations de la société européenne de radiologie urogénitale**. L'injection de gadolinium n'est associée à aucune complication référencée au cours de la grossesse²⁵.

Un traitement ne sera envisagé que sur une histologie. Néanmoins des cytologies à l'aiguille fine peuvent être réalisées même si sa pertinence est limitée par les risques de faux positifs et de faux négatifs^{29, 30}. En effet, des auteurs ont rapporté la difficulté de lecture et d'interprétation des lames en raison de la fréquence de l'hyperplasie lobulaire avec ses aspects possibles d'hypertrophie du nucléole et d'absence d'uniformité dans la taille³¹. La répartition des cellules d'hyperprolifération cellulaire du tissu mammaire pouvant conduire à la possibilité de faux positifs. La microbiopsie a par contre une sensibilité et une spécificité de plus de 90 %. Elle sera au mieux écho-guidée en cas de masse palpable, ce qui peut permettre d'en augmenter la sensibilité. Pour les femmes qui allaitent, l'arrêt de l'allaitement avant la biopsie permet de réduire le risque d'hématome et de fistule. Les examens radiologiques, les microbiopsies, **ou les biopsies sous stéréotaxie** ne sont donc pas contre-indiqués lors de la grossesse ni lors de l'allaitement.

Le bilan général d'un CSAG comporte une radiographie pulmonaire (avec tablier de plomb), une échographie abdomino-pelvienne. Selon l'European Association of Nuclear Medicine,

l'indication de la scintigraphie osseuse doit être pesée en fonction des bénéfices et des risques de cette procédure. Les doses reçues par un fœtus sont néanmoins très faibles (0,0063 mGy au niveau de l'utérus, 0,0046 mGy pour un fœtus de 8SA, 0,0026 pour un fœtus de 18SA) [http://www.eanm.org/scientific_info/guidelines]. Elle peut être réalisée après l'accouchement et ne se justifie pendant la grossesse qu'en cas de suspicion de métastase osseuse modifiant la prise en charge thérapeutique.

ANATOMO-PATHOLOGIE

La majorité des CSAG sont des carcinomes canaux infiltrants³². D'autres formes histologiques plus rares étant représentées en même proportion qu'en dehors de la grossesse. Les caractéristiques histologiques des CSAG sont rapportées dans le tableau 1. La majorité des CSAG sont de grade élevé et n'expriment pas les récepteurs hormonaux. L'amplification et/ou la surexpression forte de HER2 sont présentes dans près de 40 % des cas. Les cancers du sein associés à la grossesse sont des cancers généralement hautement proliférants.

L'atteinte ganglionnaire axillaire semble plus fréquente dans les CSAG. Les chiffres rapportés dans la littérature sont variables de 47 % à 89 %³³. La généralisation de la chimiothérapie néoadjuvante, responsable d'un « *downstaging* » axillaire, nous renvoie à des séries anciennes pour connaître le taux d'envahissement ganglionnaire. Dans la série de Souadka³⁴, un envahissement ganglionnaire histologique est retrouvé chez 70 % des 19 patientes. Barrat rapporte que les métastases ganglionnaires sont présentes dans 50 à 80 % des cas contre 55 % en dehors de la grossesse³⁵. Il constate que le pronostic est le même qu'en dehors de la grossesse chez les patientes sans envahissement ganglionnaire, alors qu'il est plus sombre si les patientes sont pN+. Dans ces séries anciennes, la grossesse semblait donc grever le pronostic du fait d'une augmentation de la fréquence l'envahissement ganglionnaire et de sa gravité. Dans la série plus récente de Petrek, le taux d'envahissement ganglionnaire est 61 % dans les CSAG contre 28 % chez les patientes témoins des femmes non enceintes^{9, 36}. Au cours de la grossesse, existe des pathologies spécifiques telles l'adénome lactant et la gigantomastie qui ne posent généralement pas de problème de diagnostic différentiels.

CHIRURGIE ET RADIOTHÉRAPIE

Les questions spécifiques posées au chirurgien concernent la possibilité de réalisation d'un traitement conservateur et son corollaire l'irradiation, et la possibilité de la réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle.

Traitement conservateur

La grossesse a longtemps été considérée comme une contre-indication absolue à la conservation mammaire. Ceci n'est plus le cas avec les réserves suivantes. Du fait du retard diagnostique, les femmes enceintes ont souvent un cancer du sein plus avancé que les patientes non enceintes, ce qui en fait plutôt des candidates à la mastectomie. La chirurgie est souvent plus complexe du fait de l'hypervascularisation du sein pendant la grossesse. Une hémostase rigoureuse est nécessaire⁹. Par ailleurs, les CSAG survenant en moyenne à l'âge de 34 ans, il faut tenir compte avant toute décision de conservation, du risque élevé de rechute locale inhérent à cette tranche d'âge et du risque de multifocalité. Une imagerie exhaustive pré-opératoire bilatérale est indispensable. La place de l'IRM a été discutée plus haut. Au cours de la grossesse, la chirurgie ne permettra qu'une oncoplastie très minime à cause de l'hypervascularisation. De même une reconstitution mammaire immédiate a peu de sens aussi du fait du volume mammaire controlatéral modifié par la grossesse.

Radiothérapie

L'irradiation ne pose aucun problème particulier après l'accouchement. Par contre en cours de grossesse elle va exposer le fœtus à des radiations. Aucune anomalie n'est rapportée pour des doses reçues par l'embryon inférieures à 300 mGy (0,3Gy). L'Académie américaine de pédiatrie et le Collège américain de radiologie ne recommandent pas l'interruption de grossesse si le fœtus a été exposé à moins de 5cgrays soit 0,05 Gy^{43,44} mais la plupart des auteurs ne le proposent pas pour une irradiation inférieure à 0,1Gy.

Les données les plus anciennes pour connaître le risque malformatif après irradiation viennent des observations ayant suivi Hiroshima et Nagasaki. La prévalence des microcéphalies et des retards mentaux observée chez les enfants exposés a pendant longtemps constitué une contre-indication à l'irradiation mammaire pendant la grossesse. Toutefois, des éléments plus récents viennent alimenter les débats qui auront lieu dans les années à venir.

Les calculs de la quantité d'irradiation reçue par le fœtus ont été réévalués dans les années 90. L'irradiation du sein maternel ou de la paroi thoracique va exposer le fœtus à seulement 0,1–0,3 % de la dose totale soit 0,05–0,15 Gy pour une irradiation de 50 Gy³⁸. À la fin de la grossesse, le fœtus se trouve plus près du champ d'irradiation et peut recevoir jusqu'à 2 Gy pour le même protocole^{9, 38}. Van der Giessen et al. ont estimé les doses de radiation reçues par le fœtus en fonction de l'âge gestationnel³⁹. Pour 6–25 MV de rayons X, la dose maximale reçue par le fœtus va varier de 0,03 Gy à 8 semaines d'aménorrhée à 0,20 Gy à 24 semaines, à 1,43 Gy à 36 semaines. L'irradiation mammaire en cours de grossesse a été rapportée avec naissance d'enfants en bonne santé³⁹⁻⁴¹. Dans ces *case reports*, les doses reçues par le fœtus allaient de 0,039 Gy à 0,18 Gy. L'utilisation de boucliers de plomb diminuait la dose reçue par le fœtus. Sans l'utilisation de bouclier, la dose reçue aurait été de 0,28 Gy. Une radiothérapie autre que

mammaire (cérébrale par exemple) peut être réalisée avec des mesures de dosimétrie adaptée dans des équipes spécialisée.

Ces données théoriques et ces observations sont susceptibles de remettre en cause le dogme « pas d'irradiation pendant la grossesse » mais en pratique, les traitements adjuvants ou néo-adjuvants étant de plus en plus longs, l'irradiation mammaire peut le plus souvent être réalisée après l'accouchement.

Les principaux effets de l'irradiation incluent la mort de l'embryon pendant la période de pré-implantation (depuis la conception à dix jours) et les malformations pendant la période d'organogenèse (jours 10–14 jusqu'à 8 semaines). L'incidence des malformations est de 20 % d'anomalies du système nerveux central pour une exposition à l'irradiation à 18 cgrays et de 100 % pour une exposition à 200 cgrays. L'exposition à l'irradiation durant la dernière période de gestation (de 8 semaines jusqu'à terme) cause moins de malformations congénitales. Après 30 semaines d'aménorrhée, les déficits congénitaux radio-induits sont rarissimes. En pratique, ces données permettent d'autoriser la mammographie pendant la grossesse et ont fait préférer retarder l'irradiation mammaire après l'accouchement car peu d'études ont établi les effets à long terme chez des enfants ayant été exposés in utero à une radiothérapie utilisée lors du traitement du cancer du sein de leur mère, même si les doses reçues par le fœtus sont en réalité faibles⁴⁵. Les données rapportées plus haut suggèrent que l'irradiation mammaire est possible avec l'utilisation d'un bouclier de plomb.

Annane et coll. ont rapporté une série de 16 patientes traitées pour un cancer du sein pendant la grossesse⁴². Parmi ces patientes, 10 furent traitées avec un traitement conservateur (mais 3 des 10 patientes avaient décidé une interruption de grossesse). Aucune récurrence locale avec une radiothérapie différée après l'accouchement ne fut observée avec un recul médian de 87 mois. Aucune anomalie congénitale ou retard de croissance n'était observée pour les 7 patientes qui avaient mené leur grossesse à terme.

Ainsi même si la chirurgie conservatrice peut être réalisée pendant la grossesse, l'irradiation mammaire doit être réalisée après l'accouchement.

Procédure du ganglion sentinelle

On dispose de peu de données autres que théoriques pour savoir si la procédure du ganglion sentinelle est envisageable chez la femme enceinte.

Keleher et coll.⁴⁶ et Gentilini et coll.⁴⁷ ont étudié de façon théorique les doses reçues par un fœtus en cas de procédure du ganglion sentinelle. Celles-ci sont minimales et donc bien en dessous des recommandations.

Récemment, Mondini et al. ont rapporté une série de 9 patientes enceintes ayant eu une procédure du ganglion sentinelle.⁴⁸ Aucun effet délétère fœtal n'a été observé.

En 2005, l'American Society of Clinical Oncology a réuni un panel d'experts qui a émis des recommandations pour la pratique du ganglion sentinelle⁴⁹. La procédure du ganglion sentinelle n'est pas recommandée en cas de grossesse du fait de l'insuffisance de données disponibles. C'est actuellement la position de la plupart des équipes françaises, avant tout en raison de la très forte prévalence d'envahissement ganglionnaire dans toutes les séries de CSAG : si techniquement le geste est possible, cette prévalence n'en fait pas un geste indiqué cependant. L'indication d'un GS pendant la grossesse pourrait donc être posée ponctuellement seulement et sur décision multidisciplinaire dans des cas particuliers de tumeurs de très petite taille ou in situ très étendu.

UTILISATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DURANT LA GROSSESSE

Les données concernant l'utilisation de la chimiothérapie lors de la grossesse sont fragmentaires et portent sur des périodes de recul faibles. Les patientes doivent être informées de ces limites dans le choix de la stratégie thérapeutique et de la conduite de la grossesse. Les chimiothérapies cytotoxiques entraînent des lésions génétiques dans les cellules somatiques exposées, incluant des cassures chromosomiques, des translocations, des délétions, des mutations géniques, des aneuploïdies et des arrêts du cycle cellulaire^{50, 51}. Les données de cultures cellulaires et les données sur l'animal sont peu rassurantes concernant l'impact de la chimiothérapie sur les cellules embryonnaires et sur les cellules placentaires concernant les effets mutagènes, tératogènes et carcinogènes.

Données de pharmacocinétique

La plupart des agents cytotoxiques ont un poids moléculaire inférieur à 600 KDa, traversent la barrière fœto-placentaire atteignant ainsi la circulation fœtale. Seules les drogues fortement liées aux protéines plasmatiques ne passent pas dans la circulation fœtale⁵².

Le volume plasmatique croît d'environ 50 %, ce qui induit un volume de distribution augmenté pour les drogues hydrosolubles⁵⁵. La concentration en albumine diminue alors que les concentrations des autres protéines plasmatiques sont augmentées, en partie du fait des niveaux sériques élevés en œstrogènes.

De nombreux agents cytotoxiques se lient aux protéines plasmatiques. De telles modifications concernant volume plasmatique et concentrations plasmatiques modifient la distribution des drogues et, de ce fait, la concentration plasmatique de la drogue est probablement maximale pour les drogues fortement liées aux protéines. Une augmentation du volume de distribution diminuera la concentration maximale de la drogue après administration en bolus IV, et la demi-vie sera également allongée par un moindre métabolisme ou une excrétion augmentée. Ainsi, la relation concentration-temps peut être modifiée ; cette relation est particulièrement importante pour les cytotoxiques puisque leur toxicité et leur efficacité en dépendent⁵⁶.

Bien que le liquide amniotique ne soit pas classiquement comparé à un troisième secteur pharmacologique, ceci pourrait être valable pour le méthotrexate dont la distribution dans un troisième secteur (ascite, épanchement pleural) retarde l'élimination (effet « réservoir ») et augmente la toxicité.

De plus, le métabolisme oxydatif hépatique est plus rapide durant la grossesse, principalement du fait d'une augmentation du débit sanguin hépatique⁵⁷. Le débit rénal plasmatique, le taux de filtration glomérulaire et la clairance de la créatinine sont également augmentés.

De tels changements contribuent à une élimination accrue des drogues. Il n'existe pas d'étude pharmacocinétique permettant de savoir si les posologies utilisées chez les femmes non enceintes sont appropriées durant la grossesse. Les modifications pharmacocinétiques prévisibles, liées à la physiologie de la grossesse, peuvent faire penser qu'elles sont trop faibles. Cependant, à défaut de données clinico-pharmacologiques sur le sujet, les posologies actuellement utilisées sont celles préconisées chez la femme non enceinte.

Le placenta est la porte d'entrée pour toutes les drogues vers le fœtus. Les médicaments qui passent plus aisément au travers du placenta ont un faible poids moléculaire, une liposolubilité élevée, sont non ionisés et faiblement liés aux protéines plasmatiques.

L'expression de la Pgp et des MRP est également un facteur déterminant du passage transplacentaire des xénobiotiques⁵⁸, variable d'une femme à une autre.

Beaucoup de cytotoxiques répondent à ces critères, et peuvent donc théoriquement traverser le placenta, entrer dans la circulation fœtale et, dès lors, sont soumis aux mêmes principes pharmacocinétiques qu'avant le franchissement du placenta, admis dans un système de maturité différente, notamment concernant les cytochromes P450⁵⁹.

Le foie fœtal immature peut cependant métaboliser un grand nombre de substrats par oxydation, et le rein fœtal peut participer à l'élimination des drogues. Une drogue excrétée dans le liquide amniotique peut être ingurgitée par le fœtus et réabsorbée dans son tractus digestif, ce qui est susceptible d'augmenter les effets indésirables des drogues sur le fœtus, notamment pour les drogues éliminées sous forme active comme les antimétabolites. D'autre part, certains agents tels que les moutardes azotées, se lient aux tissus, avec pratiquement pas de drogue ou de métabolites actifs excrétés.

Cependant, le placenta est également une voie d'élimination des drogues et il est la principale porte de sortie des déchets excrétés par le fœtus. Hormis deux observations contradictoires concernant l'adriamycine⁶⁰⁻¹, il n'y a pas d'étude concernant le passage transplacentaire des anticancéreux chez l'humain.

À la naissance, la capacité du nouveau-né à métaboliser et excréter de nombreuses drogues demeure sous-développée. Ainsi, une chimiothérapie administrée peu avant la naissance peut être particulièrement hasardeuse, en raison du retard concernant le métabolisme et l'excrétion des drogues alors qu'aucune élimination n'est plus possible par le placenta.

Ne disposant pas d'études du passage transplacentaire des cytotoxiques chez l'homme, on ne peut actuellement aborder le problème qu'indirectement, en faisant une analogie entre barrière fœto-placentaire (BFP) et barrière hémato-encéphalique (BHE). Les BHE et BFP sont l'une et l'autre un rempart protecteur respectivement pour le cerveau et le fœtus vis-à-vis de toxiques présents dans la circulation systémique. Les deux barrières sont composées d'un réseau capillaire, constitué de cellules endothéliales reliées par des jonctions cellulaires serrées, qui a un effet protecteur.

Les drogues capables de franchir les BHE et BFP ont les mêmes caractéristiques générales : faible poids moléculaire, liposolubilité élevée (quantifiée par le rapport octanol/eau), non ionisation au pH physiologique et faible liaison aux protéines plasmatiques^{56,62-3}. Ceci amène à préciser quels cytotoxiques passent la BHE et à comparer l'effet tératogène de ceux qui passent la BHE et de ceux qui ne la franchissent pas.

Parmi les alkylants, le busulfan passe la BHE, le cyclophosphamide également (sa concentration dans le LCR atteint 1/10 de sa concentration plasmatique). La procarbazine diffuse rapidement dans le LCR bien qu'étant hydrosoluble⁶⁴⁻⁶.

Les anthracyclines ne franchissent pas la BHE, et présentent un relatif profil de sécurité aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse⁶⁷.

Parmi les antimétabolites, le 5-FU, bien qu'hydrosoluble, passe la BHE⁶⁸ et est retrouvé dans le LCR après administration en bolus IV ou en perfusion continue⁶⁴⁻⁹.

Le méthotrexate, non liposoluble et fortement lié aux protéines plasmatiques, très ionisé au pH physiologique, pénètre difficilement dans le LCR⁷⁰.

Sur 6 cas de monothérapie rapportés dans la littérature ayant induit une malformation, cinq consistaient en l'administration d'une drogue passant la BHE (aracytine, busulfan, cyclophosphamide, chlorambucil, 5-FU) et une seule en l'administration d'une drogue ne franchissant pas la BHE (vinblastine). Sur les 23 traitements reconnus ayant induit des

malformations, seul ce cas de monochimiothérapie par vinblastine ne contient pas au moins une drogue passant la BHE.⁷¹

Ces constatations suggèrent que le franchissement de la BHE serait prédictif du franchissement de la BFP, mais cette corrélation non absolue mérite confirmation par une étude pharmacocinétique portant sur les concentrations plasmatiques maternelles, fœtales (sang du cordon) et amniotiques.

Des informations concernant l'impact de l'administration de certains agents cytotoxiques lors de la grossesse sont disponibles sur le site du Centre de renseignements sur les agents tératogènes (CRAT) : <http://www.lecrat.org/>

Données de pharmaco-toxicité

L'impact de la chimiothérapie sur le bien-être fœtal semble dépendre du type, de la durée et des doses de drogues cytotoxiques administrées, ainsi que de l'âge gestationnel.

Durant les 2–4 premières semaines après la conception, la différenciation cellulaire et l'organogénèse sont minimales. Ainsi, la cytotoxicité de la chimiothérapie va aboutir soit à l'arrêt de la grossesse soit à aucun effet (loi du tout ou rien). Lors des semaines ultérieures du 1^{er} trimestre, la chimiothérapie peut interférer avec l'organogénèse avec un risque tératogène estimé à 10 % avec une monochimiothérapie et 20 % avec une polychimiothérapie^{50, 53}. Durant les deuxième et troisième trimestres, l'organogénèse est complète à l'exception du système nerveux central et des gonades. Les données proviennent de cas cliniques et bien souvent les patientes ont reçu des polychimiothérapies, ce qui rend délicate l'interprétation des effets indésirables. Les effets secondaires de la chimiothérapie sont rares : retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in utero, accouchement prématuré, une myélosuppression transitoire maternelle et fœtale. Les malformations sont rares avec une fréquence similaire à celle de la population générale (2-3 %). Une stérilité, un défaut de maturation du système nerveux central ou une diminution du QI peuvent être observés ultérieurement^{50, 54}. Il faut aussi insister sur le risque d'une ménopause prématurée chez le tiers des patientes, surtout lorsque celle-ci est administrée à des patientes de plus de 30 ans.

Les médicaments les plus renseignés sont la doxorubicine, le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile dans le cadre du traitement des cancers du sein. Les deux séries les plus importantes dans la littérature sont celles de Berry et coll. et Ring et coll.⁷²⁻³. Ces deux séries rapportent chacune seulement 24 patientes traitées lorsqu'elles étaient enceintes. Dans la série de Berry et coll., les patientes avaient reçu un nombre médian de 4 cycles de chimiothérapie pendant la grossesse⁷². Malgré une prééclampsie et deux accouchements prématurés sans cause retrouvée, aucune complication pendant la grossesse ne pouvait être attribuée à la chimiothérapie. L'âge gestationnel moyen lors de l'accouchement était 38 SA. Les scores d'Apgar, les poids de naissance et la période post-natale immédiate étaient normaux pour tous les enfants. Seul un enfant a eu une leucopénie transitoire et deux enfants une alopecie. Dans la série de Ring et al. 17 femmes avaient reçu une chimiothérapie adjuvante et 7 une chimiothérapie néoadjuvante⁷³. Les chimiothérapies étaient à base d'anthracyclines. L'âge gestationnel moyen lors de l'accouchement était 37 SA. Aucune complication sérieuse fœtale ou maternelle n'était rapportée. Dans ces études nord-américaine et anglaise, l'anthracycline administrée était l'adriamycine et les doses étaient de 50mg/m². En France, l'anthracycline utilisée est plus volontiers l'épirubicine et les doses sont de 100mg/m². En l'absence d'effet délétère démontré de l'épirubicine par rapport à l'adriamycine et de toxicité liée à la dose, il pourrait être recommandé de favoriser l'utilisation de l'épirubicine à la dose de 100mg/m²⁷⁴. Une étude de pharmacocinétique est absolument nécessaire. A ce jour, aucune cardiotoxicité in utero ou bien durant l'enfance et

l'adolescence n'a été rapportée lorsque les anthracyclines étaient données après le premier trimestre. Peu de données sont disponibles concernant l'épirubicine, plus lipophile et dont le passage transplacentaire est plus important. Plus récemment, l'administration de taxanes et de sels de platine chez des femmes enceintes ayant un cancer du sein ou un cancer génital a été rapportée. Les sels de platine ont été incriminés dans des troubles de l'audition et des malformations cardiaque ou cérébrales⁷⁵⁻⁷⁷. La démonstration de l'innocuité sur le fœtus des taxanes administrés chez une femme enceinte est importante car les taxanes sont maintenant un élément incontournable du traitement adjuvant des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire. Actuellement, seuls des *case-reports* assez nombreux sont disponibles sur l'utilisation des taxanes pour des cancers du sein ou de l'ovaire pendant la grossesse. Sur les 9 cas rapportés à ce jour de traitement par paclitaxel, peu de détails sur la toxicité maternelle sont disponibles⁷⁸. Un hydramnios a été décrit chez une jeune femme recevant du Paclitaxel. Aucune malformation n'a été rapportée et les enfants se portent bien avec un recul médian de 16 mois (3-36 mois). Six cas de traitement par docetaxel sont disponibles : un cas d'hydrocéphalie préexistant à l'administration de docetaxel a été rapporté. Tous les enfants (y compris le cas d'hydrocéphalie) se portent bien avec 18 mois de recul (9-28 mois). L'utilisation de navelbine a été rapportée dans 6 cas : aucune toxicité materno-fœtale n'a été rapportée, et les enfants se portent bien avec 23 mois de recul (6-35 mois).

Les données des effets à long terme de l'exposition in utero à la chimiothérapie sont rassurantes. La plus grande série rapporte une cohorte de 84 enfants âgés de 6 à 29 ans et exposés in utero : aucune différence en termes de croissance, de maturation neurologique, de quotient intellectuel ou de problèmes de scolarisation par rapport à des contrôles appariés⁷⁹.

Les données sont insuffisantes concernant le risque de survenue d'un cancer, les possibilités de reproduction et l'intégrité des cellules germinales chez un enfant exposé in utero à une chimiothérapie. Néanmoins, il n'existe aucune évidence qui suggère un risque carcinologique ou de diminution de la fertilité chez les enfants par rapport à la population générale.

Il existe peu de données concernant l'utilisation des thérapeutiques ciblées pendant la grossesse mais les premiers cas cliniques sont en défaveur de leur utilisation. Les cancers du sein associés à la grossesse ont une amplification HER2 dans une plus grande proportion que les cancers non associés à une grossesse⁸⁰. Ces tumeurs sont donc susceptibles d'être traitées par trastuzumab (Herceptin®). Cependant, le trastuzumab traverse la barrière placentaire et l'expression d'HER2 est importante dans les tissus embryonnaires. Sur les 6 publications rapportant l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse, 3 cas d'oligoamnios/anamnios ont été rapportés⁷⁸. Un cas s'est révélé réversible à l'arrêt du trastuzumab. Aucun cas de malformation fœtale n'a été rapporté et les enfants semblent en bonne santé avec 2 à 18 mois de recul (médiane 6 mois). Un cas d'utilisation du lapatinib a été rapporté : aucun effet secondaire n'a été rapporté. Le peu de données disponibles et le fait qu'un effet secondaire ait été rapporté (oligoamnios) font recommander de ne pas administrer ces thérapeutiques ciblées pendant la grossesse. Le bénéfice du trastuzumab et son effet synergique avec les taxanes doivent être pris en compte en cas de tumeur avec amplification HER2 survenant tôt durant la grossesse avec la nécessité de retarder la mise en route de la thérapeutique ciblée si la grossesse est conservée.

En plus des agents cytotoxiques, l'hormonothérapie et d'autres médicaments dites de soutien sont utilisés dans le traitement du cancer du sein en dehors d'une grossesse.

Le tamoxifène est tératogène chez l'animal et a été associé à au moins 10 cas de malformation fœtale sur 50 femmes enceintes exposées²². Son utilisation doit être repoussée après l'accouchement.

Médicaments de soutien

Les antalgiques peuvent être utilisés. Les biphosphonates traversent la barrière placentaire et ont été incriminés dans la genèse d'anomalies du développement osseux chez l'animal ainsi que dans des troubles du métabolisme calcique chez l'animal et chez l'homme ⁸¹⁻², leur utilisation doit donc être évitée durant la grossesse. L'utilisation d'anti-émétiques (ondansetron et métoclopramide) durant la grossesse a été validée par deux essais prospectifs internationaux qui n'ont rapporté aucun effet sur le fœtus ⁸³⁻⁴. L'érythropoïétine ne traverse pas la barrière placentaire et dans les quelques cas d'utilisation chez la femme enceinte n'a pas montré d'effet fœtaux ⁸⁵. L'utilisation de facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF) semble être sans danger selon les quelques cas rapportés ⁸⁶ : leur utilisation est possible si nécessaire en cas de neutropénie fébrile.

Il n'existe pas de contre-indications aux antalgiques ou aux corticoïdes. Par contre, l'emploi des AINS est limité par les risques fœtaux.

CONDUITE À TENIR

Récemment, une réunion internationale d'experts s'est tenue pour proposer des traitements adéquats pour les femmes ayant un CSAG. Le traitement repose sur une prise en charge multidisciplinaire : la chirurgie peut être réalisées pendant toute la grossesse et la chimiothérapie ne peut débuter qu'après la fin du premier trimestre ³². Le traitement proposé doit en réalité être le plus similaire à celui qui serait proposé en dehors d'une grossesse. Néanmoins, il faut adapter les décisions thérapeutiques et la séquence thérapeutique à l'âge gestationnel, au stade de la maladie et au choix de la patiente (Figures 2 et 3).

L'interruption de la grossesse peut être envisagée tout en sachant que dans les séries anciennes, elle ne modifiait pas le pronostic ^{21,87}. Néanmoins, lorsque le diagnostic est posé avant 12 SA et que le traitement chirurgical n'est pas possible, la préservation de la grossesse entraîne un retard thérapeutique. Ce retard thérapeutique et les conséquences doivent être clairement expliqués à la patiente.

Le traitement classique reste la mastectomie avec curage axillaire ^{32,72-3,88-9}. Une tumorectomie élargie avec lymphadénectomie axillaire est envisagée à la condition que la radiothérapie ne soit pas retardée, même si en pratique celle-ci est repoussée après l'accouchement. La pratique du ganglion sentinelle ne peut être recommandée car même si le traceur radioactif semble pouvoir être utilisé ⁴⁸, le bleu Patenté ne peut pas l'être (absence d'AMM) et la double technique d'identification est la méthode qui donne le meilleur taux d'identification. De plus le taux élevé d'envahissement ganglionnaire fait des patientes ayant un CSAG de mauvaises candidates pour la technique du ganglion sentinelle ⁹⁰.

La chimiothérapie peut être utilisée après le 1^{er} trimestre dès 14 SA. Un protocole à base d'anthracyclines (jusqu'à 100 mg/m² mais 50 mg/m² dans la plupart des études) semble pouvoir être prescrit sans conséquences materno-fœtales majeures. Deux éléments doivent cependant être pris en compte :

– une dose de 50 mg/m² d'anthracyclines n'est pas optimale en particulier chez les patientes avec envahissement ganglionnaire ⁹¹ :

– l'ajout de taxanes améliore la survie chez ces mêmes patientes dans les études randomisées ⁹²⁻³. Mais, en l'absence de données importantes, leur utilisation ne peut être recommandée de première intention.

Il n'y a aucune étude pharmacodynamique disponible concernant l'administration d'agents cytotoxiques chez la femme enceinte. Les recommandations des experts³² sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes ayant un cancer du sein. La recommandation peut être d'utiliser de l'épirubicine à la dose de 100mg/m².

La date de l'accouchement dépend de la date de découverte du cancer. Si le diagnostic de CSAG est fait après 18 SA, l'accouchement se fera au-delà de 35 SA et si possible au-delà de 37 SA. Il est recommandé de ne pas réaliser de cure de chimiothérapie 2 à 3 semaines avant la date envisagée de l'accouchement pour minimiser le risque de neutropénie au moment de l'accouchement⁹⁴. Si le diagnostic de CSAG est fait avant 18 SA, l'accouchement doit être déclenché si possible à partir de 35 SA (parfois plus tôt si le diagnostic est fait tôt durant la grossesse) pour ne pas retarder les traitements complémentaires (taxanes, radiothérapie). En cas d'échappement ou d'inefficacité des anthracyclines, ainsi qu'en phase métastatique, l'administration de taxanes, de platines ou de navelbine en seconde intention peut être envisagée. L'hormonothérapie et les thérapeutiques ciblées n'est pas envisageable. Il convient de mettre en place un observatoire pour déterminer l'innocuité à moyen et long terme des thérapeutiques administrées pendant la grossesse. Des études pharmacodynamiques semblent aussi nécessaires pour optimiser l'administration des agents cytotoxiques.

POST-PARTUM

Dans la majorité des cas, l'accouchement va être programmé. 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie, la patiente pourra selon les conditions obstétricales être déclenchée ou maturée. Le délai peut être plus précoce en cas de traitement par paclitaxel hebdomadaire. La reprise de chimiothérapie peut se faire à 10 jours du post-partum.

Il n'existe pas d'argument pour penser que le Syntocinon[®] ou la bromocriptine soient contre-indiqués chez la femme ayant un cancer du sein car ces molécules ont une action anti-proliférante⁹⁵⁻⁶.

La contraception à recommander est le stérilet au cuivre qu'on pourra poser environ 6 semaines après l'accouchement.

PRONOSTIC

Il existe peu de données dans la littérature pour établir si le CSAG est de plus mauvais pronostic que le cancer du sein chez la femme non gravide. Dans la série rapportée par Bonnier et coll.⁹⁷, la survie sans récurrence de 154 patientes ayant un CSAG était de 69 % à 5 ans versus 81 % pour les 308 contrôles ($p < 0,05$). Cette différence n'est en fait pas retrouvée dans la majorité des études et le pronostic des cancers du sein découvert lors de la grossesse semble similaire à stade et âge égaux^{9,32,36}. La part liée à l'état gravide semble faible et les éléments péjoratifs vont se cumuler pour altérer le pronostic : le jeune âge, le grade élevé, l'absence de récepteurs hormonaux, le retard de diagnostic et l'absence de thérapeutique standardisée. Ces données imposent un suivi strict même si aucune recommandation particulière au CSAG ne peuvent être établies. Un plan personnalisé de suivi doit être proposé en RCP.

SYNTHÈSE

Le cancer du sein associé à une grossesse est une entité clinique rare mais dont la prévalence ne cesse d'augmenter. Le diagnostic clinique est difficile et un retard diagnostique est souvent constaté. L'envahissement ganglionnaire semble plus fréquent par rapport aux cancers non associés à une grossesse. Les examens complémentaires : échographie, mammographie, et biopsie sont possibles sans risque pour le fœtus. Le traitement proposé doit en réalité être le plus similaire à celui qui serait proposé en dehors d'une grossesse. Néanmoins, il faut adapter les décisions thérapeutiques et la séquence thérapeutique à l'âge gestationnel, au stade de la maladie et au choix de la patiente en réunion pluridisciplinaire intégrant gynécologues-obstétriciens radiologues, oncologues et pédiatres.

Sur le plan chirurgical, une conservation mammaire est envisageable mais la radiothérapie doit être réalisée après l'accouchement. La procédure du ganglion sentinelle ne peut être actuellement recommandée en raison du faible nombre de cas rapportés. **Aucune hormonothérapie** ou thérapeutique ciblée **n'est possible pendant la grossesse ou l'allaitement**. Une chimiothérapie type FAC 50/FEC 100 peut être prescrite après 14 SA si la tumeur est inopérable ou non accessible à un traitement conservateur, ou en situation adjuvante. L'utilisation de taxanes ou de thérapeutiques ciblées n'est pas recommandée en routine à ce jour. En cas d'échappement ou d'inefficacité des anthracyclines, l'administration de taxanes, de platine ou de navelbine en seconde intention peut être envisagée. La création d'un site pilote et d'un registre spécifique sur le territoire français semble indispensable pour permettre d'optimiser la prise en charge des patientes ayant un CSAG.

Une information honnête, claire et loyale des patientes et de leur conjoint sur les risques et bénéfices potentiels des traitements doit impérativement précéder la prise de décision commune validée par une RCP.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. Caractéristiques histologiques des CSAG

Auteur	Année	Design de l'étude	Nombre de patientes	Histologie	Grade histologique	RE	RP	Her-2
Ishida et al.	1992	Cas-témoin	Cas : 72 grossesses et 120 allaitantes ; 191 contrôles	Pas de différence	ND	Moins de patientes ER+	ND	ND
Elledge et al.	1993	Cas-témoin	15 grossesses ; 411 contrôles	ND	ND	Pas de différence	Pas de différence	58 % +++ vs 16 % parmi les contrôles
Elledge et al.	1993	Série rétrospective	14 cas	93 % CCI	ND	RE + : 50 %	RP + : 36 %	ND
Bonnier et al	1997	Cas-témoin	154 CSAG ; 308 contrôles	Pas de différence	Pas de différence	Moins de RE+ chez les femmes enceintes	Moins de RP+ chez les femmes enceintes	ND
Shousha	2000	Cas-témoin	14 CSAG ; 13 contrôles	71 % CCI vs 69 % dans le groupe contrôle	80 % de cancers peu différenciés vs 33 % dans le groupe contrôle	50 % de positifs vs 91 % parmi les contrôles	30 % de RP+ vs 64 % parmi les contrôles	44 % +++ vs 18 % parmi les contrôles
Middleton et al.	2003	Enregistrement prospectif	39 grossesses	100 % CCI	84 % de cancers peu différenciés	RE + : 28 %	RP + : 24 %	28 % +++
Reed et al.	2003	Série rétrospective	20 grossesses et 102 allaitantes	82 % CCI	95 % de grade 2 et 3	RE + : 34 %	RP + : 28 %	44 % +++
Ring et al.	2005	Série rétrospective	24 patientes	83 % CCI	26 % de grade 2 74 % de grade 3	RE + : 58 %	ND	42 % +++

Figure 1. Prévalence des tumeurs au cours de la grossesse

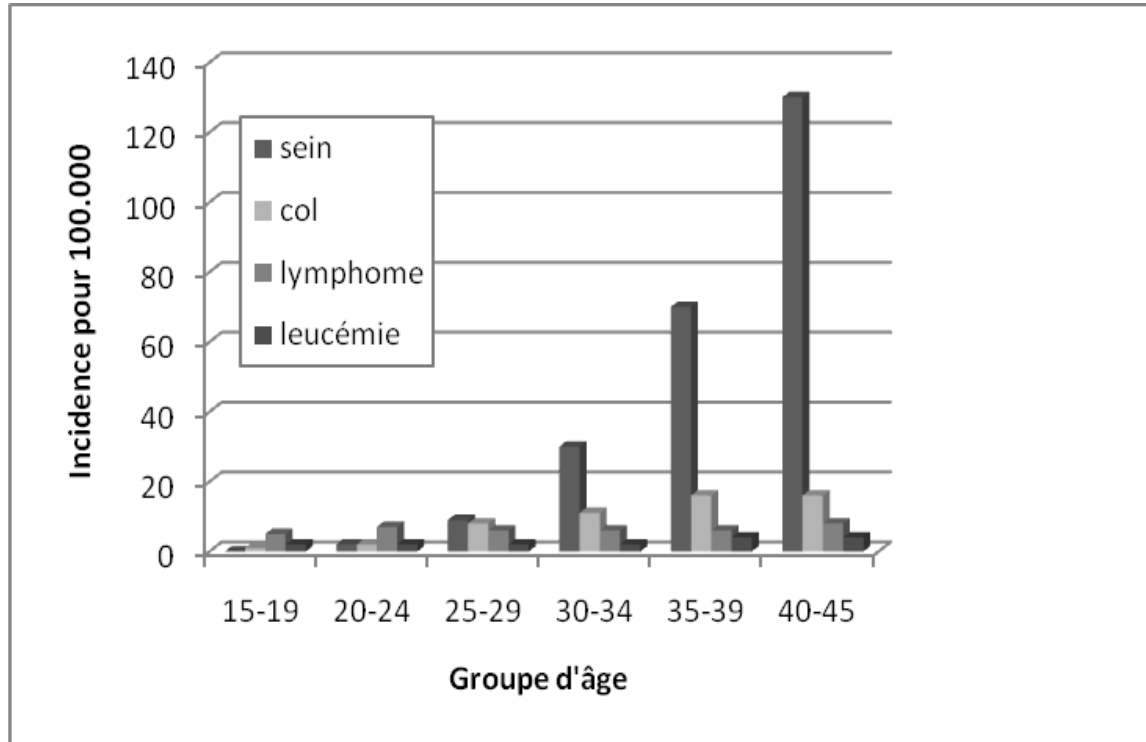


Figure 2. Moins de 14 SA lors du diagnostic histologique

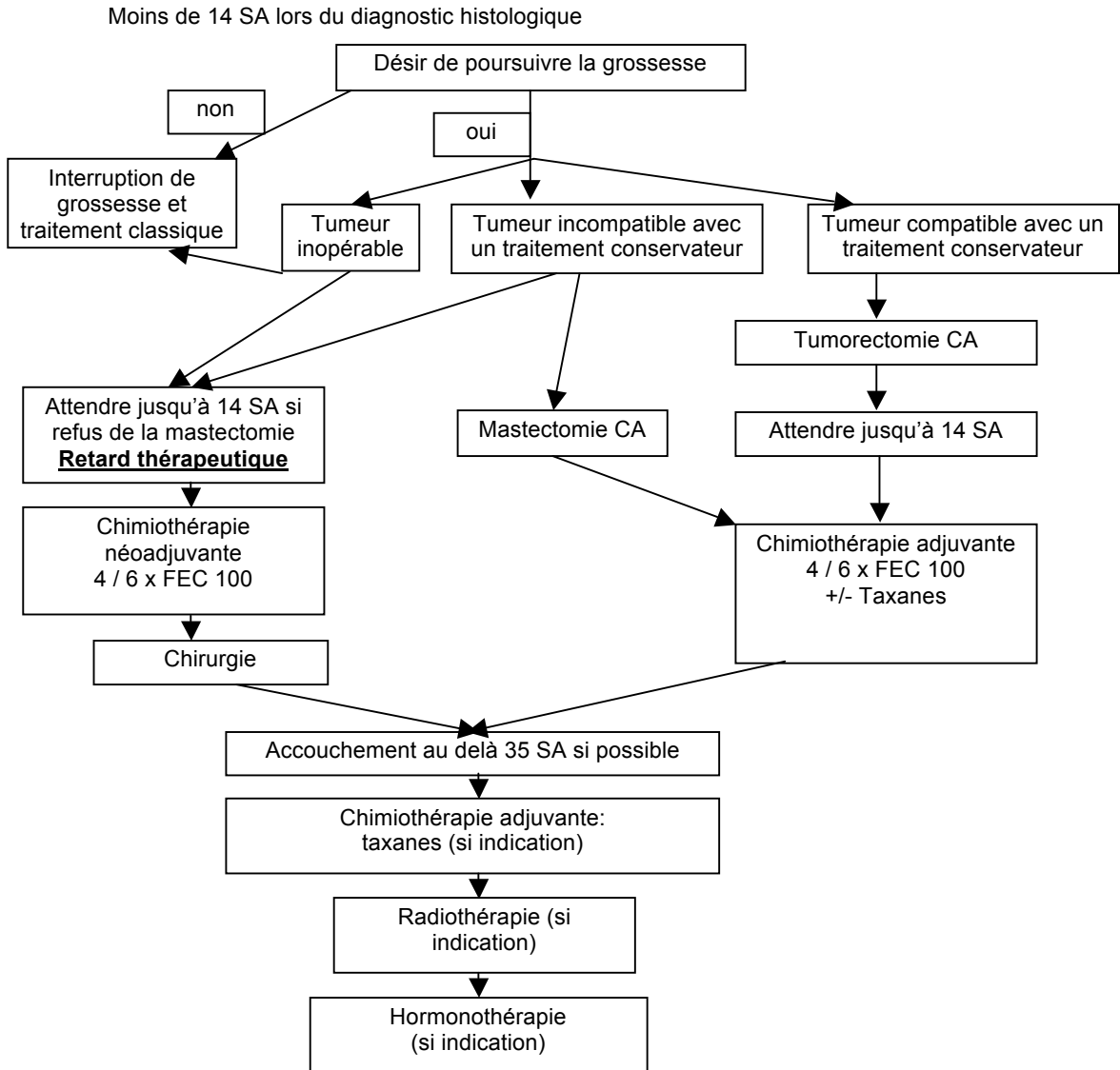
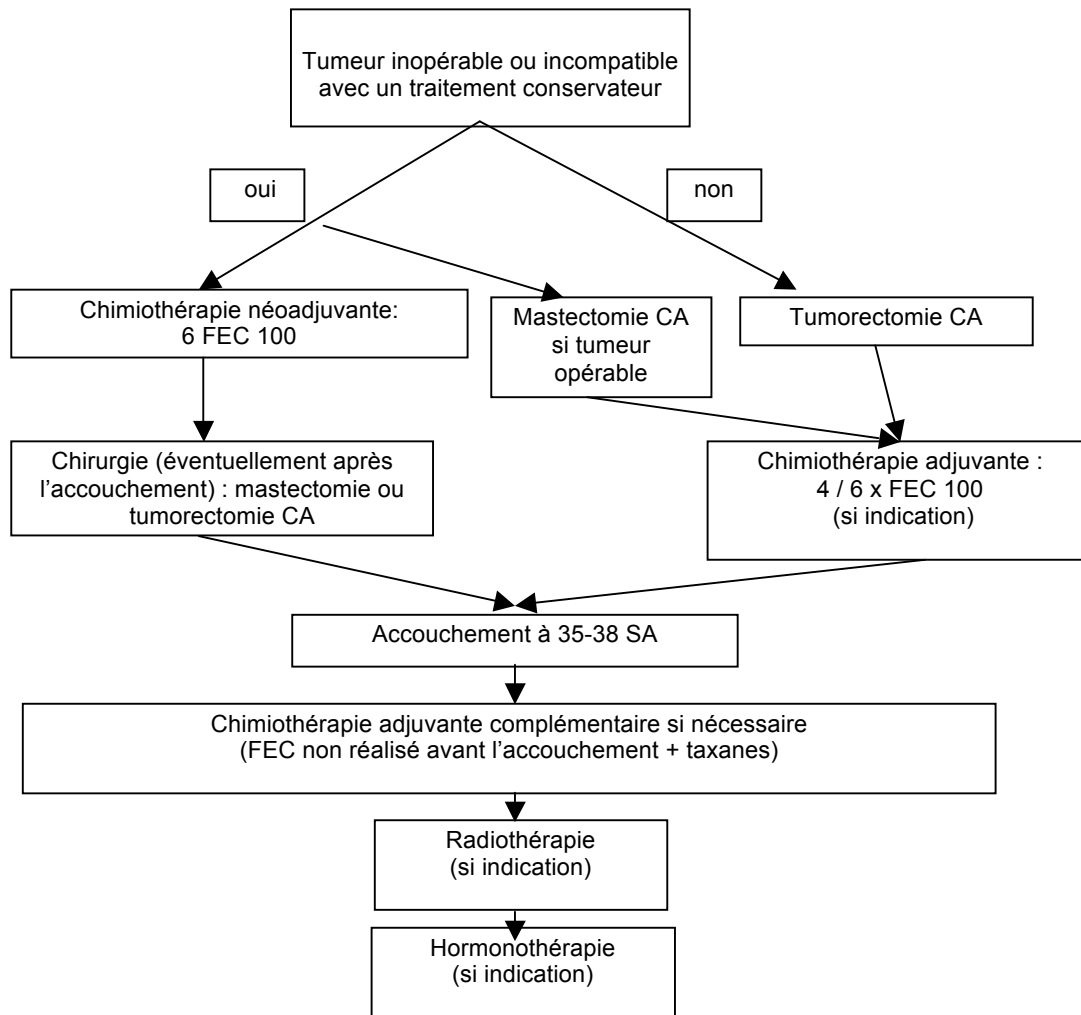


Figure 3. 14 à 34 SA lors du diagnostic histologique

14-34 SA lors du diagnostic histologique



BIBLIOGRAPHIE

1. Hill C, Doyon F. [The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968]. *Bull Cancer* 2006 ;93:7-11.
2. Haas JF. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment. *Int J Cancer* 1984 ;34:229-35.
3. Mathieu E, Merviel P, Barranger E, Antoine JM, Uzan S. [Breast cancer and pregnancy: review of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002 ;31:233-42.
4. Mathieu E, Merviel P, Antoine JM, Uzan S. [Cancer and Pregnancy: the point of view of the obstetrician]. *Bull Cancer* 2002 ;89:758-64.
5. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006 ;42:126-40.
6. Mignot L. Cancer du sein et grossesse : le point de vue du sénologue. *Bull Cancer* 2002 ;89:772-8.
7. Waalen J. Pregnancy poses tough questions for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 1991 ;83:900-2.
8. Saunders CM, Baum M. Breast cancer and pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1993 ;86:162-5.
9. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994 ;74:518-27.
10. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekbom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994 ;331:5-9.
11. Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *Br J Cancer* 1995 ;72:480-4.
12. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999 ;354:1586-90.
13. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998 ;352:1359-60.
14. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992 ;83:1143-9.
15. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006 ;98:535-44.
16. Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell* 2006 ;9:151-3.
17. Lefebvre S, Antoine M, Uzan S, et al. Specific activation of the non-classical class I histocompatibility HLA-G antigen and expression of the ILT2 inhibitory receptor in human breast cancer. *J Pathol* 2002 ;196:266-74.
18. Leveque J, Giono A, Poulain P, et al. [Breast cancer associated with pregnancy. Nine case reports. Review of the literature and current update]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992 ;21:616-24.
19. Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986 ;73:607-9.
20. King RM, Welch JS, Martin JK, Jr., Coulam CB. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985 ;160:228-32.
21. Clark RM, Reid J. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978 ;4:693-8.
22. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003 ;138:91-8 ; discussion 99.
23. Moore HC, Foster RS, Jr. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000 ;27:646-53.
24. Sorosky JI, Scott-Conner CE. Breast disease complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998 ;25:353-63.

25. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK ; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005 ;15:1234-40.
26. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005 ;31:439-47.
27. Samuels TH, Liu FF, Yaffe M, Haider M. Gestational breast cancer. *Can Assoc Radiol J* 1998 ;49:172-80.
28. Swinford AE, Adler DD, Garver KA. Mammographic appearance of the breasts during pregnancy and lactation: false assumptions. *Acad Radiol* 1998 ;5:467-72.
29. Mitre BK, Kanbour AI, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *Acta Cytol* 1997 ;41:1121-30.
30. Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? *J Clin Pathol* 2001 ;54:762-5.
31. Bottles K, Taylor RN. Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration cytology. *Obstet Gynecol* 1985 ;66:76S-78S.
32. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006 ;106:237-46.
33. Dequanter D, Hertens D, Veys I, Nogaret JM. [Breast cancer and pregnancy. Review of the literature]. *Gynecol Obstet Fertil* 2001 ;29:9-14.
34. Souadka A, Zouhal A, Souadka F, et al. [Breast cancers and pregnancy. 43 cases reported in the National Oncology Institute between 1985 and 1988]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1994 ;89:67-72.
35. Barrat J, Marpeau L, Demuynck B. [Breast cancer and pregnancy]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993 ;88:544-9.
36. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991 ;67:869-72.
37. van der Vange N, van Dongen JA. Breast cancer and pregnancy. *Eur J Surg Oncol* 1991 ;17:1-8.
38. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001 ;27:1-7.
39. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol* 1997 ;42:257-64.
40. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ;40:995-9.
41. Ngu SL, Duval P, Collins C. Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Australas Radiol* 1992 ;36:321-2.
42. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005 ;20:442-4.
43. Greer BE, Goff BA, Koh W. Cancer in the pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles & Practice of Gynecologic Oncology*. 2nd ed. New York: Lippincott Raven, 1997.
44. Brent RL. The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and Ultrasound. *Clin Obstet Gynecol* 1983 ;26:484-510.
45. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005 ;6:328-33.
46. Keleher A, Wendt R, 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004 ;10:492-5.
47. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004 ;15:1348-51.
48. Ondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH 4th, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007 ;14:218-21.
49. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 ;23:7703-20.
50. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004 ;5:283-91.
51. Witt KL, Bishop JB. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ cells. *Mutat Res* 1996 ;355:209-34.

52. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995 ;28:235-69.
53. Buekers TE, Lallas TA. Chemotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998 ;25:323-9.
54. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992 ;152:573-6.
55. Pirani BB, Campbell DM, MacGillivray I. Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1973 ;80:884-7.
56. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989 ;16:337-46.
57. Wilkinson GR. Clearance approaches in pharmacology. *Pharmacol Rev* 1987 ; 39:1-47.
58. St-Pierre MV, Serrano MA, Macias RI, Dubs U, Hoechli M, Lauper U, Meier PJ, Marin JJ. Expression of members of the multidrug resistance protein family in human term placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000 ;279:R1495-503.
59. Treluyer JM, Gueret G, Cheron G, Sonnier M, Cresteil T. Developmental expression of CYP2C and CYP2C-dependent activities in the human liver: in-vivo/in-vitro correlation and inducibility. *Pharmacogenetics.* 1997 ;7:441-52.
60. Roboz J, Gleicher N, Wu K, Chanhiyan P, Kerenyi T, Holland J. Does doxorubicin cross the placenta? *Lancet.* 1979 Dec 22-29 ;2(8156-8157):1382-3.
61. Karp GI, von Oeyen P, Valone F, Khetarpal VK, Israel M, Mayer RJ, Frigoletto FD, Garnick MB. Doxorubicin in pregnancy: possible transplacental passage. *Cancer Treat Rep.* 1983 Sep ;67(9):773-7.
62. Blasberg RG, Kobayashi T, Patlak CS, Shinohara M, Miyooka M, Rice JM, Shapiro WR. Regional blood flow, capillary permeability, and glucose utilization in two brain tumor models: preliminary observations and pharmacokinetic implications. *Cancer Treat Rep.* 1981 ;65 Suppl 2:3-12.
63. Greig NH. Chemotherapy of brain metastasis: current status. *Cancer Treat Rev* 1984 ; 11: 157-186.
64. Shapiro WR, Shapiro JR. Principles of brain tumor chemotherapy: *Semin Oncol* 1986 ; 13: 56-69.
65. Chaube S, Murphy ML. The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy. *Adv in teratology*, vol. 3, Academic Press, New York, 1968.
66. Johnson JM, Thompson DJ, Haggerty GC. The effect of prenatal procarbazine treatment on brain development in the rat. *Teratology* 1985 ; 32: 203-212.
67. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004 ;15:146-50.
68. Bourke RS, West CR, Cheda G. Kinetics of entry and distribution of 5-fluorouracil in cerebrospinal fluid and brain following intravenous injection in a primate. *Cancer Res* 1973 ; 33: 1735-1746.
69. Clarkson B, O'Connor A, Winston L. The physiologic disposition of 5-fluorouracil and 5-fluoro-2'-deoxyuridine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1964 ; 5: 581-610.
70. Shapiro WR, Young DG, Mehta BM. Methotrexate distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular, and lumbar injections. *New Engl J Med* 1975 ; 293: 161-166.
71. Goldwasser F. Chimiothérapie des cancers pendant la grossesse : faits et incertitudes. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Université Paris XI, 1993.
72. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999 ;17:855-61.
73. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005 ;23:4192-7.
74. Mir O, Berveiller P, Rouzier R, Goffinet F, Goldwasser F, Treluyer JM. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? *Ann Oncol* 2008 ;19:1814-5.
75. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, Jr., et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004 ;5:317-9.
76. Janne PA, Rodriguez-Thompson D, Metcalf DR, et al. Chemotherapy for a patient with advanced non-small-cell lung cancer during pregnancy: a case report and a review of chemotherapy treatment during pregnancy. *Oncology* 2001 ;61:175-83.

77. Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001 ;83:599-600.
78. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, Goldwasser F. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008 ;19:607-13
79. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001 ;2:173-7.
80. Rouzier R., Uzan S. Place du traitement chirurgical des cancers du sein en cours de grossesse. 30es journées nationales du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
81. Illidge TM, Hussey M, Godden CW. Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996 ;8:257-8.
82. Minsker DH, Manson JM, Peter CP. Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993 ;121:217-23.
83. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *Bjog* 2004 ;111:940-3.
84. Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. *Am J Perinatol* 2002 ;19:311-6.
85. Scott LL, Ramin SM, Richey M, Hanson J, Gilstrap LC, 3rd. Erythropoietin use in pregnancy: two cases and a review of the literature. *Am J Perinatol* 1995 ;12:22-4.
86. Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, Ulich TR, del Castillo J, Andresen J. Granulocyte colony-stimulating factor crosses the placenta and stimulates fetal rat granulopoiesis. *Blood* 1993 ;81:916-22.
87. White TT. Carcinoma of the breast and pregnancy ; analysis of 920 cases collected from the literature and 22 new cases. *Ann Surg* 1954 ;139:9-18.
88. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002 ;194:54-64.
89. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002 ;131:108-10.
90. Dubernard G, Garbay JR, Rouzier R, Delalogue S. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients. *Ann Oncol* 2005 ;16:987 ; author reply 987-8.
91. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005 ;23:2686-93.
92. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol* 2005 ;6:886-98.
93. Campone M, Fumoleau P, Bouzbouloux E, Kerbrat P, Roche H. Taxanes in adjuvant breast cancer setting: which standard in Europe? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 ;55:167-75.
94. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ;166:781-7.
95. Cassoni P, Sapino A, Marrocco T, Chini B, Bussolati G. Oxytocin and oxytocin receptors in cancer cells and proliferation. *J Neuroendocrinol* 2004 ;16:362-4.
96. Lissoni P, Bucovec R, Malugani F, Ardizzoia A, Villa S, Gardani GS, Vaghi M, Tancini G. A clinical study of taxotere versus taxotere plus the antiprolactinemic agent bromocriptine in metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines. *Anticancer Res* 2002 ;22:1131-4.
97. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. *Int J Cancer* 1997 ;72:720-7.