UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Création d'une base de données « cancer et grossesse » au CHRU de Lille.

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 25 septembre 2015 à 16h
Au Pôle Formation

Par Koba Cohen-Herriou

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Denis Vinatier

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Jacques Bonneterre
Madame le Docteur Sophie Gautier
Madame le Docteur Laurence Vanlemmens

Directeur de Thèse :
Monsieur le Professeur Damien Subtil

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

CHRU	centre hospitalier régional universitaire
CNIL	commission nationale de l'informatique et des libertés
IVG	interruption volontaire de grossesse
SA	semaine d'aménorrhée
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
JDF	Jeanne de Flandre
ORL	oto-rhino-laryngologie
COL	Centre Oscar Lambret
IRM	imagerie par résonance magnétique
TDM	tomodensitométrie
TEP	tomographie par émission de positons
CALG	cancer associé à la grossesse
QLA	quantité de liquide amniotique

Table des matières

Résumé **1**
Introduction **2**
Matériels et méthodes **3**
Résultats **6**
Discussion **9**
I. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA GESTION D'UN CANCER AU COURS DE LA GROSSESSE 9
A. DIAGNOSTIC 10
B. PRISE EN CHARGE 10
C. LE MOMENT ET LES MODALITES D'ISSUE DE LA GROSSESSE 12
D. FERTILITE-CONTRACEPTION-PROJET DE GROSSESSE 13
II. CHIMIOTHERAPIE PENDANT LA GROSSESSE 14
III. INTERET DE FUTURS REGISTRES CANCER ET GROSSESSE 16
Conclusion **19**
Références bibliographiques **20**
Figures et Tableaux **24**
Annexes **33**
Annexe 1 : Fiche de recueil de la base de données « cancer et grossesse » 33
Annexe 2 : Fiche des données manquantes-relative à la mise à jour de la base de données 34
Annexe 3 : Présentation « vendredi café » de la mise en place de la base de données à Jeanne de Flandre 35

RESUME

Contexte : Afin d'évaluer les meilleures prises en charge pour les femmes enceintes porteuses d'un cancer pendant la grossesse, l'étude de séries collaboratives de cas est nécessaire.

Objectif : Créer une base de données hospitalière d'informations médicales et obstétricales concernant les femmes enceintes porteuses d'un cancer en cours de grossesse et dont l'issue a été prise en charge à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille.

Matériels et méthodes : Elaboration d'un fichier et d'un protocole de recueil de données afin de recenser tous les cas de manière rétrospective puis prospective. Enregistrement rétrospectif des cas depuis 1996. Le fichier a été déclaré à la CNIL.

Résultats : 68 patientes ont été enregistrées rétrospectivement dans la base de données. 58 patientes ont poursuivi leur grossesse, et ont permis la naissance de 61 enfants. La moitié des cancers était d'origine gynécologique (51.5%), suivi des hémopathies malignes (22.0%). Pour l'enregistrement prospectif, environ 4 à 5 cas sont attendus chaque année.

Conclusion : La création d'une base de données hospitalière des cas de cancer pendant la grossesse est possible et devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patientes concernées. Elle devrait permettre également la participation à des travaux collaboratifs à partir des patientes enregistrées ou et/ou leurs nouveau-nés.

INTRODUCTION

La survenue d'un cancer au cours de la grossesse est d'environ 1 grossesse sur 1000 à 2000 (1–3), ce taux variant selon le type de cancer. Les cancers les plus fréquemment observés pendant la grossesse sont les cancers gynécologiques (sein, col utérin, ovaire), les hémopathies, les cancers thyroïdiens et les mélanomes, ce qui correspond aux cancers du sujet jeune (2,4,5). L'âge de la première grossesse reculant, et la survenue d'un cancer étant plus fréquente à un âge avancé, l'association d'un cancer pendant la grossesse semble de plus en plus fréquente (1–3,6).

Cette situation est déstabilisante pour le couple et pour les cliniciens qui suivent la grossesse. L'interruption médicale de grossesse pour le motif « cancer pendant la grossesse » n'est plus systématique, d'autant que celle-ci ne modifie pas le pronostic (7,8). Dans la littérature, nous trouvons de plus en plus de séries de patientes ayant poursuivi leur grossesse et ayant bénéficié d'un traitement oncologique pendant leur grossesse. Il est établi que la période charnière à éviter est le premier trimestre, moment de l'organogénèse. Les traitements oncologiques peuvent être initiés dès le début du deuxième trimestre.

L'enjeu actuel est de traiter chaque patiente le plus rapidement possible sans perte de chance pour son pronostic, tout en ménageant le fœtus. La meilleure balance bénéfice risque doit être trouvée, les décisions devant être prises de façon pluridisciplinaire. L'expérience forcément limitée des professionnels concernant ces associations rares les amène à vouloir ne plus se limiter aux données rétrospectives de la littérature et à envisager la création de registres collaboratifs nationaux ou internationaux pouvant éclairer les pratiques de données plus fiables et plus puissantes statistiquement (5,6,9–11).

Afin de participer au réseau français cancer-et-grossesse ainsi qu'à des études de plus grande ampleur sur cette thématique, nous avons décidé de mettre en place une base hospitalière des données de patientes enceintes avec un diagnostic de cancer dans notre maternité universitaire.

MATERIELS ET METHODES

Il s'est agi d'une étude rétrospective observationnelle des associations cancer et grossesse observées chez des patientes ayant accouché dans notre maternité entre 1996 et 2014.

Les patientes pouvaient être incluses si :

- Leur issue de grossesse avait eu lieu dans notre maternité, quelle que soit cette issue (IVG, fausse couche précoce ou tardive, interruption médicale de grossesse, décès in utero, naissance à 22 SA ou au-delà).
- Elles avaient un diagnostic de cancer évolutif pendant la grossesse, que le diagnostic soit fait en cours de grossesse ou avant celle-ci.
- Quel que soit le type de cancer.

Les patientes étaient exclues du recueil si :

- Le diagnostic de cancer avait lieu dans le post partum.
- Il s'agissait de lésions précancéreuses.
- Il s'agissait d'un cancer chez le père.
- L'issue avait eu lieu en dehors en dehors de la maternité Jeanne de Flandre (JDF).

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers obstétricaux archivés en maternité. Afin de créer une base de données hospitalière « Cancer et grossesse » au CHRU de Lille, une fiche de recueil type a été élaborée sous format EXCEL, qui collecte pour chaque patiente les données administratives (Annexe 1). Les données recueillies concernaient à la fois la mère et le bébé : la date et l'état maternel aux dernières nouvelles, l'âge maternel, le type de cancer, l'âge gestationnel lors du diagnostic (à défaut le trimestre de la grossesse), le lieu de prise en charge oncologique, le type de traitement réalisé pendant la grossesse (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie), le type d'issue, l'âge gestationnel à l'accouchement et le poids fœtal. Cette fiche une fois élaborée, nous avons pu ensuite saisir les données des patientes rétrospectivement, puis mettre en place la saisie de manière

prospective avec l'aide de Mme COLPAERT- secrétaire de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) cancérologie gynécologique.

Le protocole mis au point pour enregistrer les patientes dans la base de données prévoit de concerner tous les médecins gynéco-obstétriciens de la maternité qui sont invités à adresser un double des courriers qu'ils réalisent à l'adresse mail canceretgrossesse@chru-lille.fr, tenue par la secrétaire de RCP (Mme Colpaert). Celle-ci tient la base de données à jour sur un répertoire partagé dont l'accès est restreint (quatre personnes Mme Colpaert, Denis Vinatier, Pierre Collinet, Damien Subtil). Une fois par an, la secrétaire de RCP fait le point sur les cas en cours pour vérifier l'absence de données manquantes (Annexe 2). En cas de données manquantes, elle en fait part au coordonnateur d'obstétrique (Damien Subtil), qui demandera alors à l'un de ses collaborateurs de compléter la fiche de la base de données avec les données réactualisées. A l'initiative de la secrétaire de RCP, une présentation sera effectuée une fois par an concernant les patientes ayant accouché à JDF et ayant eu un cancer pendant la grossesse. Un modèle de diapositive a été créé afin que ce bilan annuel soit didactique, reproductible et succinct quelle que soit la personne qui en fait la présentation, en y incluant les données des nouvelles patientes (Figure 1).

Le fichier a été déclaré à la CNIL en décembre 2014. Une présentation POWERPOINT (Annexe 3) de la base de données « cancer et grossesse » ainsi que de la procédure officielle de déclaration d'un cas seront présentés à l'occasion d'une réunion « vendredi café » au sein de la maternité JDF. Cette présentation permettra de réunir le plus de professionnels de santé possible (médecins, sages-femmes, étudiants), et d'expliquer le but de cette base de données, quelles patientes seront concernées et quel sera le rôle des médecins dans la déclaration des cas. Le modèle de la fiche de recueil sera exposé afin que les médecins puissent cibler les données importantes à mentionner dans leur courrier, ce qui facilitera le recueil des données par Mme Colpaert.

Concernant les données rétrospectives, les cas ont été enregistrés du 20 mars 1996 au 30 août 2014. Une partie des données étaient maternelles : âge maternel au diagnostic, âge gestationnel lors du diagnostic et/ou date de début de grossesse,

antécédents médicaux et chirurgicaux, la gestité et la parité, grossesse singleton ou multiple, poursuite de la grossesse ou non, type d'issue, accouchement spontané ou déclenché, type d'allaitement, la contraception proposée dans le post partum immédiat, et le décès maternel si connu. Une partie des données étaient néonatales : âge gestationnel à la naissance, taux de prématurité, poids de naissance, décès si connu, malformations si connues. Enfin, les données oncologiques étaient également recueillies : type de cancer, mode de diagnostic (fortuit, symptômes) présentation en RCP, traitement oncologique pendant la grossesse (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

Toutes ces données ont été saisies dans un fichier EXCEL. Les moyennes sont données avec l'écart type de la distribution. Les pourcentages sont donnés avec une décimale et figurent entre parenthèses. Ils sont précédés par les effectifs.

RESULTATS

Soixante-huit patientes ont été incluses rétrospectivement entre le 20 mars 1996 et le 30 août 2014, dont l'issue de la grossesse a eu lieu à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille. Le nombre de patientes a varié entre 1 et 8 par an dans notre cohorte de patientes, avec un pic entre 2009 et 2011 (Figure 2).

Les caractéristiques de ces 68 patientes lors de la découverte du cancer figurent au Tableau 1. Leur âge moyen était de 31,2 ans ±5,5, et presque la moitié était nullipare. En ce qui concerne les différents types de cancer, la moitié étaient gynécologiques, un quart étaient des hémopathies (pour moitié des leucémies aigües) ; le quart restant des cancers se répartissaient entre cancers digestifs, ORL, tumeurs cérébrales, cancer de la thyroïde, mélanomes, cancer du rein et du poumon. Le mode de découverte du cancer a été fortuit dans un tiers des cas et révélé par des symptômes dans deux tiers des cas. 82% des patientes ont été présentées en réunion de concertation pluridisciplinaire que ce soit par le biais de la RCP de gynécologie oncologique ou par le biais de RCP d'organe spécifique (CHRU, COL).

Les données relatives au déroulement de la grossesse figurent au Tableau 2. La moitié des patientes se sont vues découvrir leur cancer au deuxième trimestre, les autres découvertes se répartissant de manière homogène entre la période anténatale, le 1er trimestre et le 3ème trimestre de la grossesse. L'âge gestationnel moyen au diagnostic était de 20,2 ±1,4 semaines d'aménorrhées (SA).

Dix patientes - soient 14,7% - ont réalisé une interruption médicale de grossesse, dont la moitié au premier trimestre et l'autre moitié au second trimestre. Parmi les motifs d'interruption de grossesse on retrouve : des grossesses de découverte fortuite au cours de traitement oncologique à potentiel tératogène élevé, le choix du couple, ou l'urgence des traitements oncologiques dès le premier trimestre de la grossesse. A l'inverse, 85.3% des patientes ont poursuivi leur grossesse.

En ce qui concerne les traitements effectués pendant la grossesse, ceux-ci se sont majoritairement déroulés au cours du 2ème trimestre. Une chimiothérapie a été administrée chez 41,2% des patientes à un âge gestationnel moyen de 20,0 SA ±9,6. Le nombre de cures de chimiothérapie administrées pendant la grossesse a varié de une à six cures. La dernière cure de chimiothérapie a été effectuée dans un délai minimum de 3 semaines avant l'accouchement (donnée relevée dans les dossiers, non présentée). Une chirurgie a été nécessaire pour environ un tiers des patientes à un âge gestationnel moyen de 20,7 SA ±9,0. La radiothérapie n'a été utilisée que chez 5,9% des patientes, à un âge gestationnel moyen de 22,0 SA ±15 ,7 : trois cas de radiothérapie encéphalique et un cas de radiothérapie de la paroi thoracique pour un cancer du sein (grossesse de découverte fortuite à 26 SA).

Du point de vue obstétrical, nous avons observé: 6 menaces d'accouchement prématuré (10.3%), 5 cas de rupture prématurée des membranes (8.6%), et 2 cas de prééclampsie débutante (3.4%). L'âge gestationnel moyen lors de l'accouchement était de 35,7SA ±3,5. La prématurité totale était de 58.3%, dont la majorité était une prématurité induite. Tous les accouchements sont intervenus après 28 SA. Plus de la moitié des patientes (60.3%) avait reçu au moins une cure de Celestène® avant l'accouchement.

L'accouchement a été déclenché dans 72,4% des cas, le plus souvent pour permettre la suite de la prise en charge oncologique. Cette décision ayant été prise en amont dans tous les cas, soit en RCP oncologique ou bien en staff obstétrical. La moitié des accouchements a eu lieu par césarienne, presque exclusivement avant travail. L'autre moitié des accouchements s'est déroulée par voie basse, avec des proportions quasiment égales d'accouchement spontané (25,8%) et d'accouchement déclenché (22,4%). Parmi tous les accouchements nous avons relevé 4 cas d'hémorragie de la délivrance (6.9%). Nous avons pu remarquer qu'une chirurgie de stadification ganglionnaire a été réalisée à l'occasion de la césarienne dans 7 cas. Dans 6 cas, il s'agissait d'un cancer du col utérin et pour un cas il s'agissait d'un rhabdomyosarcome à départ ovarien.

Sur 58 patientes ayant poursuivi leur grossesse, il y a eu 61 enfants nés vivants. En effet notre cohorte comportait 3 grossesses gémellaires. La prématurité

étant importante -58.3%- dans notre cohorte, nous constatons que 44.3% des enfants ont été transférés en Unité de Soins Intensifs néonatale. Le poids moyen à la naissance était de 2530g ±760. A la naissance nous avons mis en évidence 10 cas d'enfants dont le poids était inférieur au 10° percentile (16.4%). Parmi ces enfants, on a retrouvé un retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire, 2 enfants issus de grossesse gémellaire et 8 enfants ayant reçu des traitements *in utero* (4 chimiothérapie, 4 chirurgie, 2 radiothérapie).

Peu de données sur les complications néonatales ont pu être recueillies dans les dossiers obstétricaux, hormis quelques complications liées à la prématurité comme des détresses respiratoires, un cas de maladie des membranes hyalines avec pneumothorax à 33SA et 5 jours. Un décès infantile a été observé suite à une entérocolite ulcéro-nécrosante, à un mois de vie. Il n'y a pas eu de syndrome malformatif, seulement un cas de pieds bots chez le nouveau-né d'une patiente ayant eu une chirurgie à 16SA et une radiothérapie encéphalique à 28SA (schwanome malin). Il n'a pas été retrouvé de métastase placentaire dans les 18 placentas étudiés (parmi les 58 accouchements).

Environ trois quarts des enfants (73,7%) ont bénéficié d'un allaitement artificiel, et l'autre quart ont bénéficié d'un allaitement maternel (19.3%) ou mixte (7%). A la sortie des suites de couches, une contraception a été proposée à presque la moitié de nos patientes (46,6%). Dans un tiers des cas un dispositif intra-utérin a été proposé et dans un autre tiers un macroprogestatif type Cerazette®. Le tiers restant a eu des prescriptions diverses regroupant dans l'ordre: la pilule oestro-progestative, la méthode locale par préservatif, la pilule type microprogestative, le dispositif intra-utérin hormonal Mirena®, la ligature tubaire. Les patientes se sont présentées de façon très inégale à la consultation du post partum, souvent du fait des traitements oncologiques repoussés à cette période.

Dans les données obtenues à distance, nous avons retrouvé 8 décès maternels seulement quand cela était indiqué dans le dossier (11.7%).

DISCUSSION

Notre travail rétrospectif a concerné 68 patientes entre 1996 et 2014. Malgré le nombre limité de patientes prises en charge annuellement dans notre centre – en moyenne 4 à 5 patientes par an - , il est constitutif de la mise en place d'une base prospective « cancer et grossesse » au CHRU de Lille, destinée à se développer et à s'intégrer dans un ou plusieurs registres de cancers français ou européens.

Outre qu'il officialise l'existence d'une filière de soins déjà bien réelle, ce travail est l'occasion de faire spécifiquement le point sur certains aspects de l'association cancer et grossesse. Il s'agit (i) de faire une synthèse des recommandations nationales et internationales concernant la gestion d'un cancer pendant la grossesse, (ii) de faire une synthèse des connaissances concernant les chimiothérapies les plus fréquemment utilisées pendant la grossesse, (iii) de rappeler comment la mise en place de registres pourra améliorer la prise en charge des malades du cancer pendant la grossesse.

I. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA GESTION D'UN CANCER AU COURS DE LA GROSSESSE

L'association cancer et grossesse étant rare, il est nécessaire d'uniformiser sa prise en charge en basant nos pratiques sur des recommandations. En 2012, lors d'une étude européenne auprès des professionnels exerçant dans des centres non universitaires et malgré des données de la littérature rassurantes, Han et al (6) retrouvaient une tendance à l'interruption de grossesse et à l'absence de traitement oncologique en cas de cancer pendant la grossesse. Les sociétés savantes se sont réunies afin d'établir des consensus et d'initier des registres.

A. DIAGNOSTIC

Le diagnostic est difficile du fait de symptômes souvent masqués par les maux de la grossesse, et tout symptôme persistant doit être exploré (1,2,5). Le début de la grossesse devrait d'ailleurs être l'occasion d'un examen clinique systématique, avant qu'il ne soit gêné par l'utérus gravide (2). Lors d'une ponction ou d'une biopsie, il est nécessaire de préciser l'existence d'une grossesse à l'anatomopathologiste, car elle peut - à elle seule - modifier les caractéristiques des tissus (5). Les examens d'imagerie préférés pendant la grossesse sont l'échographie, et l'IRM (imagerie par résonance magnétique) (1–3,5). L'injection de produit de contraste est discutée. La radiographie de thorax et la mammographie peuvent être réalisées en toute sécurité avec protection abdominale pour le fœtus (1,5). Si nécessaire en seconde intention une TDM (tomodensitométrie) peut être pratiquée avec une protection abdominale (5). La TEP (tomographie par émission de positons) n'est pas recommandée pendant la grossesse (1). Enfin, les marqueurs tumoraux ne sont pas interprétables pendant la grossesse et leur utilisation n'est pas recommandée ni pour le diagnostic ni pour le suivi (1–3,12).

B. PRISE EN CHARGE

Le diagnostic étant établi, la patiente doit être adressée dans un centre expert réunissant au minimum un gynécologue-obstétricien, un néonatologiste et un oncologue (1,2,5,13). L'équipe peut être enrichie par des anesthésiste-réanimateurs, des radiologues, des chirurgiens, des radiothérapeutes. La patiente, le couple pourront être informés du diagnostic, du traitement de la maladie et de ses alternatives. L'interruption de la grossesse n'est plus envisagée qu'en cas d'enjeu maternel, d'urgence face à une chimiothérapie au premier trimestre, ou de souhait du couple (5,10,14,15). Les décisions médicales seront prises en concertation pluridisciplinaire.

Les traitements oncologiques sont envisageables pendant la grossesse. Le but premier est de prendre en charge la patiente selon les référentiels applicables aux patientes non enceintes (1,2,13,16). Le second but est d'éviter au maximum la prématurité induite. Il est admis qu'un cancer au cours de la grossesse a le même pronostic qu'en dehors de celle-ci (1,5,7). La possibilité de traiter une patiente pendant sa grossesse permet de prendre en charge la patiente dans des délais

raisonnables, et de ne pas précipiter la fin de la grossesse pour débuter ces traitements (16). La mise en place de traitement pendant la grossesse dépend du terme lors du diagnostic. Pour un diagnostic lors du premier trimestre une interruption de la grossesse pourra être envisagée ou un début des traitements repoussé au début du second trimestre. Pour un diagnostic en fin de troisième trimestre les traitements peuvent être décalés au post partum, et on pourra éventuellement décider de déclencher l'accouchement.

La chirurgie oncologique n'est pas toujours compatible avec la grossesse notamment pour la chirurgie du cancer de l'ovaire ou du cancer du col de l'utérus (5). Une chirurgie de staging peut néanmoins être pratiquée pour la stadification ganglionnaire ou la réalisation d'une biopsie (2,5). Si la chirurgie est indiquée il n'y a pas de raison de repousser celle-ci au post partum (1) et celle-ci peut être pratiquée sans risque majeur quel que soit le terme de la grossesse (1–5,15,16). La chirurgie peut également être réalisée lors de la césarienne. La voie coelioscopique semble moins risquée que la laparotomie(15), à quatre conditions : que le chirurgien soit expérimenté pour cette voie d'abord, de réaliser une open cœlioscopie sus ombilicale, de ne pas dépasser 10-13mmHg de pression intra-abdominale et de ne pas excéder 90 minutes d'intervention. Il faut penser à adapter la position maternelle en léger décubitus latéral gauche pour éviter la compression aorto-cave (5,15). La surveillance par monitoring fœtal au-delà de 25 SA doit être réalisée (1,2,5,16). Une tocolyse préventive peut être nécessaire (5). La thromboprophylaxie est indispensable en post opératoire dans cette situation cumulant trois facteurs de risque thromboemboliques : grossesse, cancer et chirurgie (5,16).

Concernant la radiothérapie, son utilisation au cours de la grossesse est controversée. Certains la contre indiquent au cours de la grossesse et réservent son indication aux cas urgents si le champ d'irradiation est à distance de l'utérus (1,2,4). Pour d'autres la radiothérapie peut être pratiquée au premier et second trimestre avec une protection abdominale pour des champs d''irradiation correspondant la partie supérieure du corps (5,16,17). Dans tous les cas la radiothérapie est contre-indiquée au troisième trimestre (risque d'irradiation accru fœtale avec l'augmentation du volume abdominal) (1–3,5,16). Les indications de radiothérapie en cours de grossesse doivent dans tous les cas être discutées en RCP. La dose seuil à ne pas

dépasser pour le fœtus est 100mGy (5). Au-delà de cette dose, des problèmes de développement cognitif - voire de cancer secondaire - peuvent être observés chez les enfants exposés (2,5,15). En cas de radiothérapie reportée au post partum et d'un délai supérieur à 6 mois depuis le diagnostic, la patiente doit être informée du risque de récidive locale plus important (1).

Concernant la chimiothérapie, celle-ci est contre indiquée au premier trimestre de la grossesse, car il existe une augmentation du risque de fausse couche spontanée, de mort fœtale et de malformations (1–3,5,15,18). Elle est autorisée à partir du second trimestre (1–3,5,15,18). Un délai de 3 semaines entre la dernière cure et l'accouchement est nécessaire pour éviter le risque de myélo-suppression fœtale (1,18). La dernière cure ne doit pas excéder 33 ou 35 SA selon les auteurs, devant la possibilité d'un accouchement spontané (1,16). Une patiente recevant une chimiothérapie pendant la grossesse est considérée comme ayant une grossesse à risque et doit bénéficier d'un monitorage régulier de sa grossesse (bien-être fœtal, contraction utérine, croissance fœtale) (1). Les thérapies ciblées ou une hormonothérapie sont contre-indiquées pendant la grossesse (1,2,16).

C. LE MOMENT ET LES MODALITES D'ISSUE DE LA GROSSESSE

Ils sont décidés en réunion de concertation pluridisciplinaire dès le diagnostic et en fonction de l'évolution de la maladie (1–3,5). Il est recommandé d'atteindre 37SA autant que possible, ceci afin d'éviter les complications liées à la prématurité induite notamment chez des enfants ayant été exposés *in utero* à la de la chimiothérapie ou à des rayonnements (1,3,5).

Concernant la voie d'accouchement, la voie basse doit être préférée, car elle réduit les risques hémorragiques ainsi que les risques d'infection, de problèmes de cicatrisation. En outre, elle est associée à une durée d'hospitalisation plus courte et préserve le futur obstétrical de la patiente (5). En cas de cancer du col de l'utérus ou de la vulve une césarienne est souvent indiquée du fait du volume tumoral ou pour éviter le risque de récidive sur cicatrice d'épisiotomie en cas de cancer de la vulve par exemple (1,5).

Un examen anatomopathologique du placenta doit être fait systématiquement du fait d'un risque théorique de métastase placentaire, mais aussi pour permettre une « placentathèque » pour des projets de recherche (1,2,5,16).

En cas de prématurité induite il faut prévenir les complications liées à l'immaturité pulmonaire par une cure de corticoïdes (5).

Si la chimiothérapie doit être initiée dans le post-partum il est conseillé de respecter un délai d'une semaine entre l'accouchement et son début (16). L'allaitement est contre indiqué en cas de chimiothérapie récente ou en cours (2,5,18).

D. FERTILITE-CONTRACEPTION-PROJET DE GROSSESSE

Après un traitement oncologique, la fertilité est diminuée d'environ 40% par rapport à la population générale, mais ce chiffre est variable en fonction du type de cancer (1). Le traitement pour cancer du sein semble l'un des plus délétères pour la fertilité avec diminution d'environ 70% (1). Ce sujet doit donc être abordé avec les jeunes patientes présentant un cancer.

En cas de désir de grossesse ultérieure, toutes les options doivent leurs être expliquées: congélation d'ovocytes ou d'embryon après stimulation ovarienne (qui peut retarder le début des traitements oncologiques), cryopréservation de tissu ovarien (encore expérimentale), transposition ovarienne (1,2). Dans le cancer du col, la chirurgie peut tenter d'être conservatrice afin de préserver la fertilité (conisation, trachélectomie (1,5,16,19)).

Même si la fertilité est diminuée, la survenue d'une grossesse spontanée est possible dans le post partum, parfois même au cours de traitement oncologique. Il s'agit d'une situation très déstabilisante, avec la question de la tératogénicité au 1er trimestre. La contraception est indiquée chez les patientes en âge de procréer (1,2,20), et les moyens à disposition sont nombreux : dispositif intra-utérin, traitement hormonal, contraception définitive ou méthode locale par préservatif. Le choix est plus limité avec les cancers hormono-dépendants (2) - comme les cancers du sein - qui empêchent de prescrire tout traitement hormonal, qu'il soit œstro-progestatif ou progestatif.

En cas de projet de grossesse, il est recommandé d'attendre au moins 2 ans sans récidive de la maladie (2), et pour les cancers du sein nécessitant une hormonothérapie d'attendre au moins 2 à 3 ans d'hormonothérapie (1).

II. CHIMIOTHERAPIE PENDANT LA GROSSESSE

Le premier trimestre de la grossesse est la période cruciale pendant laquelle se produit l'organogénèse avec une période de vulnérabilité particulière entre la 2ème et la 8ème semaine après la conception (3,18). Une chimiothérapie à cette période est donc à éviter devant les risques de malformations (25%), d'anomalies du développement, de fausses couches spontanées (3). Lors de la première et de la deuxième semaine de conception il s'agit de la loi du « tout ou rien » (3,18). Les auteurs s'accordent sur le fait qu'une chimiothérapie peut être instaurée à partir du 2ème trimestre de la grossesse (14 semaines d'aménorrhées) (1–3,16,18).

Au 2ème et 3ème trimestre le risque est surtout le faible poids de naissance voire le retard de croissance intra utérin (2,3,18). Les complications obstétricales de menace d'accouchement prématuré ou de rupture prématurée des membranes est identique à la population générale (3). Les différentes séries rétrospectives d'enfants ayant été exposés à de la chimiothérapie sont rassurantes. Un poids de naissance inférieur au 10° percentile est observé dans les différentes séries avec un taux de 7 à 20,6% (9,10,21–23), ce qui correspond aux résultats de notre série avec 16,4% des cas. Les taux de malformations observés (3 à 6%) correspondent à ceux de la population générale (3,23,24). Comme dans notre étude, l'âge gestationnel à l'accouchement est de 35-36SA (9,18,22–24), avec une prématurité d'environ 50%. Le développement neurocognitif, la fonction cardiaque, la croissance, la santé globale sont comparables à ceux de la population générale (21,22). Le suivi à long terme se poursuit encore actuellement pour en savoir plus sur la fertilité et le risque éventuel de cancer secondaire de ces enfants (22).

Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander un protocole de chimiothérapie plutôt qu'un autre pendant la grossesse (16). Les poly-chimiothérapies sont connues pour être plus efficaces mais seraient plus pourvoyeuses de malformations au premier trimestre (2,3). Les doses de chimiothérapies pendant la grossesse sont les mêmes que pour les patientes non enceintes (1,5,18). Le passage transplacentaire est mal connu et dépend du type de molécule (taille, fixation aux protéines plasmatiques) (5,16,25).

Les traitements de support liés à la chimiothérapie sont autorisés pendant la grossesse : les facteurs de croissance, l'ondansétron (Zophren®), le métoclopramide, les corticoïdes (en prévention des nausées vomissements il est préférable d'utiliser la méthylprednisolone) (5,16). L'Emend® (aprépitant) est contre-indiqué devant l'absence de données dans la littérature.

Les drogues de chimiothérapie les plus utilisées sont les anthracyclines pour les cancers du sein et les hémopathies malignes, les taxanes pour les cancers du sein et de l'ovaire, les sels de platine pour les cancers de l'ovaire et du col de l'utérus (tableau 3).

Concernant les anthracyclines, leur utilisation est déconseillée au premier trimestre, des cas de malformations sévères ont été rapportés (18,26–29). La doxorubicine et l'épirubicine sont les plus utilisées et sont préférées à l'idarubicine pour leur toxicité cardiaque moindre (24,29–31). Il n'y a pas de cas de malformation ni de complications néonatales avec une utilisation à partir du second trimestre (28,29,32). Le passage transplacentaire de l'épirubicine semble similaire à celui de la doxorubicine et son utilisation peut être considérée comme sûre (29). Pour l'idarubicine son utilisation reste encore controversée puisque les données de la littérature sont contradictoires (30,31). Un suivi à long terme de la fonction cardiaque des enfants est recommandé (21,22).

Concernant les taxanes leur administration est désormais reconnue comme sûre. Il n'y a pas d'excès de cas de malformation, de complications obstétricales ou néonatales (33–36). Les taxanes se lient fortement à la P-glycoprotéine qui est fortement exprimée au niveau du placenta pendant la grossesse et à l'albumine, ce qui réduirait son passage placentaire (35,37). Il n'y a pas de données préférant utiliser le docétaxel plutôt que le paclitaxel (16).

Concernant les sels de platine, ils sont largement utilisés dans les cancers de l'ovaire ou du col de l'utérus. Leur toxicité reconnue est surtout rénale et otologique. Par prudence une dose de Cisplatine ne devant pas dépasser 40mg/m² est recommandée (38). Il n'y a pas de cas de malformation observée pour une utilisation à partir du second trimestre (2,18,39–41). L'apparition d'oligoamnios a été retrouvée

dans quelques cas (39,40). Le passage transplacentaire du cisplatine semble augmenter avec l'âge gestationnel (39). Les sels de platine se lient à l'albumine et il semble exister un passage transplacentaire tardif de ces drogues, donc en cas d'utilisation tardive des sels de platine une surveillance obstétricale et néonatale plus accrue est recommandée (39). Un dépistage des troubles de l'audition doit être réalisé à la naissance (38–40).

Le trastuzumab n'est pas recommandé pendant la grossesse, car il est associé à une augmentation du risque d'oligoamnios (42), probablement par altération de la fonction rénale fœtale (21).

Le cyclophosphamide est un agent alkylant. Son utilisation au premier trimestre est contre-indiquée, entrainant de malformations graves (2,26). À partir du second trimestre il n'est pas observé de malformations ou de complications (28,43). Son utilisation est fréquente dans le cancer du sein dans des associations de chimiothérapies.

III. INTERET DE FUTURS REGISTRES CANCER ET GROSSESSE

De nos jours la prise en charge d'un cancer pendant la grossesse doit être pluridisciplinaire et répondre à des référentiels. Il est quasiment impossible de mettre en place des essais cliniques chez des femmes enceintes. Les schémas de prise en charge actuels se basent donc uniquement sur des études de cas et des données rétrospectives, avec le problème des biais et des petits effectifs de ces types d'étude.

Il est donc devenu nécessaire de collecter des données prospectives et de réaliser un suivi à long terme des patientes et de leurs enfants. Ce suivi doit permettre de répondre aux différentes questions posées actuellement : survie sans récidive et survie globale des mères comparées aux patientes non enceintes atteintes de cancer au même âge, développement des enfants, fertilité et risque de cancer secondaire des enfants exposés *in utero*. La constitution de cohortes

prospectives pourrait permettre de développer la recherche concernant ces patientes et par exemple de mieux comprendre les paramètres de la grossesse influençant la chimiothérapie ou d'étudier l'éventualité d'un lien entre la gravité du cancer et la grossesse.

La mise en place de registres dédiés a déjà débuté :

1. Un registre international à l'initiative de l'International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) : www.cancerinpregnancy.org.
2. Le réseau nord-américain « cancer and pregnancy registry » (Cooper University Hospital, Cooper Medical School at Rowan University, in Camden, New Jersey), dans lequel les patientes sont incluses sur la base du volontariat (9,24).
3. Le réseau européen task force « cancer in pregnancy » de l'ESGO (european society of gynecological oncology), qui avait été précédé par "the breast cancer during pregnancy registry" créé en 2003 et "the German breast group" (16,23). Ce réseau européen correspond à une collaboration entre différents pays :, Belgique (équipe de Leuven F. Amant), Allemagne, République Tchèque Pologne, Pays-Bas, Royaume-Uni (7,23).
4. En France nos disposons d'un registre national par l'intermédiaire du réseau cancer associé à la grossesse (CALG) (13).
5. D'autres pays se basent sur des données des registres épidémiologiques des cancers pour constituer des bases de données, comme aux États-Unis « the california registry » (11) .

Grâce à ces registres des études ont déjà pu être publiées sur des cohortes prospectives qui sont toujours en suivi actuellement (9,10,22). Elles ont permis de conforter les connaissances à propos des effets à long terme de la chimiothérapie chez des enfants exposés *in utero*. Cardonick et al, grâce au « cancer and pregnancy registry » basé au New Jersey, ont pu constituer une cohorte de 231 patientes dont 157 enfants ont reçu de la chimiothérapie *in utero* (9). Van Calsteren et al grâce au registre européen ont pu étudier rétrospectivement 215 patientes (10). Ces deux études ont permis de colliger les premières données rassurantes concernant le traitement des patientes pendant la grossesse, avec des données semblables à celles que nous avons observées dans notre travail.

L'étude de Amant et al est la plus récente et la plus complète de ces études prospectives (22). Elle a permis le suivi d'une cohorte de 70 enfants, issus de 68 grossesses, exposés à de la chimiothérapie *in utero*, grâce au registre européen (22). La croissance, le comportement, l'audition, et l'état de santé général des enfants exposés à une chimiothérapie *in utero* était superposable à ceux de la population générale. Par contre, ces auteurs ont observé un quotient intellectuel inférieur à celui de la population générale chez les prématurés, ainsi que des mesures de la fonction cardiaque inférieures au groupe contrôle, mais qui restent « dans la norme ». Le suivi se prolonge afin de pouvoir mieux explorer ces deux points. Selon les auteurs, chaque mois d'âge gestationnel gagné permettrait une augmentation du quotient intellectuel de 11 points.

Enfin, Verheecke et al ont pu étudier grâce au registre international « cancer in pregnancy » (www.cancerinpregnancy.org) une série de 27 patientes avec une tumeur cérébrale, qu'elle soit primitive ou métastatique. Ils apportent ainsi la plus large expérience dans un domaine où les tumeurs sont très rares grâce à une collaboration internationale (44).

CONCLUSION

Les registres de patientes atteintes d'un cancer pendant la grossesse existent depuis une dizaine d'année. Ils ont permis d'enrichir la littérature à partir de séries rétrospectives puis prospectives puissantes. Le poids statistique de ces données a permis de rédiger des recommandations. Il est admis désormais que les traitements à visée oncologique sont possibles pendant la grossesse avec des données rassurantes sur les enfants exposés *in utero*, mais avec une proportion de prématurité induite encore importante.

Des questions restent encore en suspens, et attendent les résultats du suivi à long terme des cohortes prospectives ayant pu être constituées grâce aux registres internationaux.

Notre base de données hospitalière souhaite s'inscrire dans une filière régionale permettant de relayer les informations pour le réseau CALG, et pouvant participer à des études collaboratives ultérieures, qu'elles soient françaises ou internationales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160–70.

2. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. Am J Obstet Gynecol. 2014 Jul;211(1):7–14.

3. Backes CH, Moorehead PA, Nelin LD. Cancer in pregnancy: fetal and neonatal outcomes. Clin Obstet Gynecol. 2011 Dec;54(4):574–90.

4. Rouzier R, Legoff S. Cancers et grossesse. EMC - Traité Médecine AKOS. 2006 Jan;1(4):1–5.

5. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verheecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 Mar 4;

6. Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K, Petkovic S, Amant F, ESGO “Cancer in Pregnancy” Task Force. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Mar;167(1):18–23.

7. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2532–9.

8. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. Cancer du sein et grossesse. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2009 Jun;37(6):495–503.

9. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. Am J Clin Oncol. 2010 Jun;33(3):221–8.

10. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):683–9.

11. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. Am J Obstet Gynecol. 2003 Oct;189(4):1128–35.

12. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. BMC Med. 2012;10:86.

13. Rouzier R, Chauveaud A, Ancel P-Y, Brun J-L, Mir O, Morice P, et al. Structuration nationale pour la prise en charge des cancers en cours de grossesse : réseau CALG (cancers associés à la grossesse). Oncologie. 2008 Jul 2;10(6):387–92.

14. Pautier P. Cancer et grossesse: aspects épidémiologiques et thérapeutiques. Psycho-Oncol. 2009 Jul 5;3(2):98–100.

15. Walton JR, Prasad MR. Obstetric and neonatal outcomes of cancer treated during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2011 Dec;54(4):567–73.

16. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2014 Mar;24(3):394–403.

17. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol. 2005 May;6(5):328–33.

18. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol. 2004 May;5(5):283–91.

19. Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Daraï E, Querleu D. Recommandations de la Société française d'urologie gynécologique, de la Société française de chirurgie pelvienne et du Collège national des gynécologues et obstétriciens français sur la prise en charge des cancers invasifs du col utérin pendant la grossesse. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2009 Nov;37(11-12):959–63.

20. Han SN, Van Peer S, Peccatori F, Gziri MM, Amant F, International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Contraception is as important as fertility preservation in young women with cancer. Lancet. 2015 Feb 7;385(9967):508.

21. Gziri MM, Amant F, Debiève F, Van Calsteren K, De Catte L, Mertens L. Effects of chemotherapy during pregnancy on the maternal and fetal heart. Prenat Diagn. 2012 Jul;32(7):614–9.

22. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):256–64.

23. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. Lancet Oncol. 2012 Sep;13(9):887–96.

24. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. Obstet Gynecol. 2012 Dec;120(6):1267–72.

25. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2010 Dec;20(9):1456–64.

26. Leyder M, Laubach M, Breugelmans M, Keymolen K, De Greve J, Foulon W. Specific congenital malformations after exposure to cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil during the first trimester of pregnancy. Gynecol Obstet Invest. 2011;71(2):141–4.

27. Paskulin GA, Gazzola Zen PR, de Camargo Pinto LL, Rosa R, Graziadio C. Combined chemotherapy and teratogenicity. Birt Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005 Sep;73(9):634–7.

28. 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Jun 20;23(18):4192–7.

29. Mir O, Berveiller P, Rouzier R, Goffinet F, Goldwasser F, Treluyer JM. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2008 Oct;19(10):1814–5.

30. Achtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000 Aug;183(2):511–2.

31. Matsuo K, Shimoya K, Ueda S, Wada K, Koyama M, Murata Y. Idarubicin administered during pregnancy: its effects on the fetus. Gynecol Obstet Invest. 2004;58(4):186–8.

32. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2004 Jan;15(1):146–50.

33. Berveiller P, Mir O. Taxanes during pregnancy: probably safe, but still to be optimized. Oncology. 2012;83(4):239–40.

34. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2012 Dec;23(12):3016–23.

35. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer J-M, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2010 Feb;21(2):425–6.

36. Shieh MP, Mehta RS. Oligohydramnios associated with administration of weekly paclitaxel for triple-negative breast cancer during pregnancy. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2011 Sep;22(9):2151–2.

37. Berveiller P, Vinot C, Mir O, Broutin S, Deroussent A, Seck A, et al. Comparative transplacental transfer of taxanes using the human perfused cotyledon placental model. Am J Obstet Gynecol. 2012 Dec;207(6):514.e1–7.

38. Geijteman ECT, Wensveen CWM, Duvekot JJ, van Zuylen L. A child with severe hearing loss associated with maternal cisplatin treatment during pregnancy. Obstet Gynecol. 2014 Aug;124(2 Pt 2 Suppl 1):454–6.

39. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. Cancer. 2008 Dec 1;113(11):3069–74.

40. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2013 Feb;121(2 Pt 1):337–43.

41. Kong T-W, Lee EJ, Lee Y, Chang S-J, Son JH, Ryu H-S. Neoadjuvant and postoperative chemotherapy with paclitaxel plus cisplatin for the treatment of FIGO stage IB cervical cancer in pregnancy. Obstet Gynecol Sci. 2014 Nov;57(6):539–43.

42. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer J-M, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2008 Apr;19(4):607–13.

43. Berveiller P, Carbonne B, Mir O. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. Am J Obstet Gynecol. 2014 Jul;211(1):82.

44. Verheecke M, Halaska MJ, Lok CA, Ottevanger PB, Fruscio R, Dahl-Steffensen K, et al. Primary brain tumours, meningiomas and brain metastases in pregnancy: report on 27 cases and review of literature. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2014 May;50(8):1462–71.

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Modèle « bilan annuel » des cas de cancer associé à la grossesse à l'hôpital Jeanne de Flandre- Exemple année 2014

Bilan annuel 2014

Initiales	Age	Type cancer	Grossesse poursuivie ?	Chimio	Autre Traitement oncologique/γ	AG issue
LG	21	Borderline ovarien	X	-	Kystectomie coelio	39
TM	31	Borderline ovarien	X	-	Kystectomie coelio	41
MM	32	Cancer du sein	X	-	non	35
LH	31	Cancer du sein	X	Taxol, FEC	non	37
DJ	20	Leucémie (LAL)	X	Protocole GRALL (sans L-asparagina se)		32

Figure 2 : Nombre de cancers observés annuellement entre 1996 et 2014 à l'hôpital Jeanne de Flandre

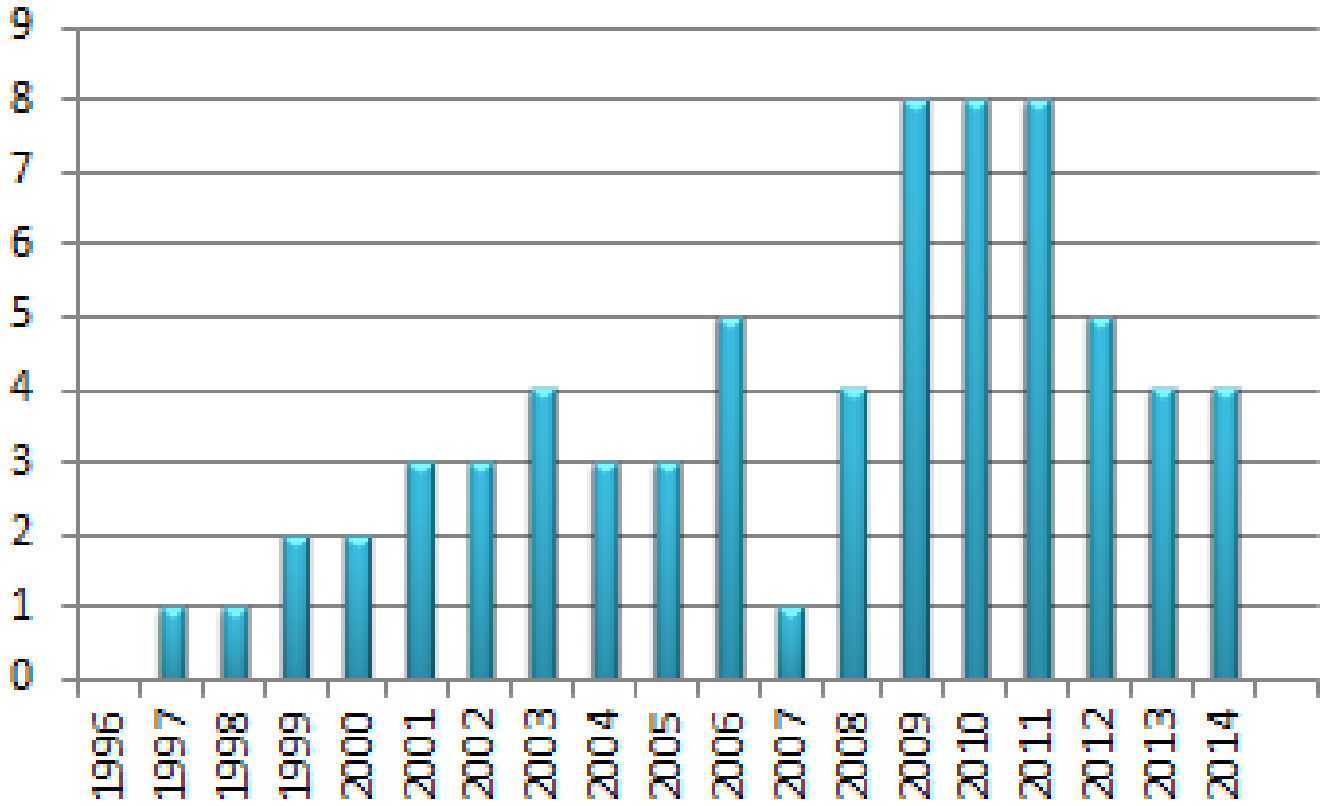

Tableau 1 : Description de la population des patientes présentant un cancer ayant accouché à l'hôpital Jeanne de Flandre (1996-2014)

	N=68
Données maternelles	
Age (ans)	**31.2 ±5.5**
Nullipares	**31 (45.6)**
Grossesse multiple	**3 (4.4)**
Présentation en RCP pendant la grossesse	**56 (82.0)**
Transfert in utero	**14 (20.6)**
Type de cancer	
Cancers gynécologiques	**35 (51.5)**
➢ **Ovaire**	**1**
➢ **Borderline ovarien**	**4**
➢ **Sein**	**21**
➢ **Col utérin**	**9**
Hémopathies	**15 (22.0)**
➢ **Leucémie aigue**	**7**
➢ **Lymphome**	**3**
➢ **Leucémie myéloïde chronique**	**3**
➢ **Splénomégalie myéloproliférative chronique**	**2**
Cancers digestifs	**4 (5.9)**
Cancers ORL	**4 (5.9)**
Autres	**10 (14.7)**
➢ **Tumeurs cérébrales**	**3**
➢ **Cancer de la thyroïde**	**2**
➢ **Mélanome**	**2**
➢ **Cancer du poumon**	**1**
➢ **Cancer du rein**	**1**
➢ **Histiosarcome**	**1**
Mode de diagnostic	
Fortuit	**20 (29.4)**
Symptômes	**41 (60.3)**
Données manquantes	**7 (10.3)**

Tableau 2 : Déroulement et issue des grossesses (1996-2014)

Nombre de patientes ayant poursuivi leur grossesse	**58 (85.3)**
Age gestationnel lors du diagnostic	
Antérieur à la grossesse	**10 (14.7)**
1er trimestre	**15 (22.1)**
2nd trimestre	**33 (48.5)**
3ème trimestre	**9 (13.2)**
AG moyen(SA)	**20.2 ±1.4**
IMG	**10 (14.7)**
1er trimestre	**5**
2nd trimestre	**5**
Type de traitement pendant la grossesse	
Chimiothérapie	**28 (41.2)**
➢ **AG moyen (SA)**	**20.0 ±9.6**
Radiothérapie	**4 (5.9)**
➢ **AG moyen (SA)**	**22 ±15.7**
Chirurgie	**25 (36.8)**
➢ **AG moyen (SA)**	**20.7 ±9.0**
Cure de *Célestène*®	**35 (60.3)**
Complications obstétricales	
Menace d'accouchement prématuré	**6 (10.3)**
Rupture prématurée des membranes	**5 (8.6)**
Prééclampsie	**2 (3.4)**
Age gestationnel lors de l'accouchement (SA)	
Moyenne (SA)	**35.7 ±3.5**
Prématurité totale (22-36+6 SA)	**35 (58.3)**
➢ **Spontanée**	**4 (11.4)**
➢ **Provoquée**	**31 (88.6)**
Voie d'accouchement (hors IMG)	
Accouchement	**58**
➢ **Spontané**	**16 (27.6)**
➢ **Déclenchement**	**42 (72.4)**
Césarienne	**30 (51.7)**
➢ **En cours de travail**	**1 (1.7)**
➢ **Avant travail**	**29 (50.0)**

Voie basse ➢ **Travail spontané** ➢ **Déclenchement**	**28 (48.3)** **15 (25.8)** **13 (22.4)**
Données néonatales **Enfants nés vivants** **Poids moyen (grammes)** **Poids <10 percentile** **Transfert en USI** **Décès infantile**	 **61** **2530 ±760** **10 (16.4)** **27 (44.3)** **1 (1.6)**
Données du post partum **Type d'allaitement :** ➢ **Maternel** ➢ **Artificiel** ➢ **Mixte** **Contraception proposée à la patiente** **Type de contraception :** ➢ **DIU cuivre** ➢ **DIU *mirena*®** ➢ **Pilule OP** ➢ **Macroprogestatif *cerazette*®** ➢ **Microprogestatif *microval*®** ➢ **Ligature tubaire** ➢ **locale**	 **11 (19.3)** **42 (73.7)** **4 (7.0)** **27 (46.6)** **10 (37.0)** **1 (3.7)** **2 (7.4)** **9 (33.3)** **1 (3.7)** **1 (3.7)** **2 (7.4)**
Données maternelles ultérieures connues * **Décès maternels connus**	 **8 (11.7)**

***sans suivi systématique organisé.**

Tableau 3 : Chimiothérapies les plus fréquentes et grossesse : état des connaissances en 2015

Chimiothérapie	Classe FDA	Références	Nb patientes traitées	Evènements	Conclusion	Recommandations
DOXORUBICINE Adriamycin® Caelyx® (anthracycline)	D	*Alistair E. Ring et al, J Clin Oncol 23:4192-4197. 2005*	24 (polychimiothérapie)	1FCS (chimiothérapie au 1er trimestre)	Risque de FCS au 1er trimestre	Utilisation à partir du 2ème trimestre
		Giorgio Adriano Paskulin et al, Birth Defects Research (Part A) 73:634–637 (2005)	1	Grossesse fortuite en cours polychimiothérapie: Ventriculomégalie, dysmorphie faciale, syndactylie, retard psychomoteur, RCIU<3°p	Malformation après utilisation au premier trimestre	
		R.G. Ahmeda et al, Int. J. Devl Neuroscience 31 (2013) 96–104	Passage transplacentaire chez le rat	Altération du développement cérébral par dysfonction de la TSH	Surveillance de la TSH	
EPIRUBICINE Pharmorubicin® (anthracycline)	D	*O. Mir et al, Annals of Oncology 19:1814-1815, 2008 letters to editor*	Revue de 13 publications -3 chimio au 1er trimestre -47 chimio au 2nd ou 3ème trimestre	2FCS (tt 1er trimestre) 1MFIU, 1accouchement prématuré, 1 décès néonatal à J8.	Risque de FCS au premier trimestre Pas de malformations, pas de complications obstétricales	Utilisation à partir du 2ème trimestre

IDARUBICINE (anthracycline)	D	*Chahin Achtariet al, Am J Obstet Gynecol 2000;183:511-2.*	1	insuffisance cardiaque aigue avec une cardiomyopathie diffuse, régressive	Potentiel cardiotoxique	Pas assez de données rassurantes pour son utlisation, préférer la doxorubicine ou l'épirubicine
		Koji Matsuo et al, Gynecol Obstet Invest 2004;58:186–188	1	Elévation créatinine et enzymes hépatiques du bébé transitoire	Possible passage transplacentaire tardif	
CYCLOPHOSPHAMIDE Endoxan® (agent alkylant)	D	*Mina Leyder et al, Gynecol Obstet Invest 2011;71:141–144*	1 grossesse fortuite au cours polychimiothérapie	Syndrome polymalformatif	Risque malformatif au premier trimestre	Utilisation à partir du 2ème trimestre
		Alistair E. Ring et al, J Clin Oncol 23:4192-4197. 2005)	24 patientes traitées polychimiothérapie	Pas de malformations		
DOCETAXEL Taxotère® PACLITAXEL Taxol® (taxanes)	D	*O. Mir et al, Annals of Oncology 19: 607–613, 2008*	9 Taxol 6 Taxotère Revue de la littérature sur 24 grossesses.	Taxotère : 1 cas hydrocéphalie avec développement psychomoteur normal	Pas de malformation, Surveillance échographie obstétrical	Utilisation à partir du 2ème trimestre. Surveillance échographie obstétricale plus fréquente (croissance et quantité de liquide amniotique (QLA)).
		O. Mir Annals of Oncology 21: 425–433, 2010	40 patientes et 42 enfants 21 Taxol ,16 Taxotère, 3 Taxol+ Taxotère, 2cas polychimiothérapie -1er trimestre 2cas, -2nd trimestre 30	1 cas de sténose du pylore, 1 cas ventriculomégalie mais présent avant la chimiothérapie	Pas de malformations	

			cas, -3ème trimestre 8cas			
		E. Cardonick et al, Annals of Oncology 23: 3016–3023, 2012	15 patientes 6 taxol puis anthracyclines, 4 taxotère puis anthracyclines, taxol + cisplatine (2cas), taxol + carboplatine (1cas)	16 enfants, terme médian 36.9SA, poids médian 2452g, 3poids<10°p, 2 prééclampsies Pas de malformations fœtales	Pas de malformations, tendance faible poids gestationnel	
		M. P. Shieh Annals of Oncology 22: 2151-2152. 2011, letters to editors	1 patiente anthracyclines puis 4 taxol hebdo	Oligoamnios à l'intro du taxol	Surveillance écho/obstétricale de la QLA	
TRASTUZUMAB Herceptin® (thérapie ciblée, anti HER2)	D	*O. Mir et al, Annals of Oncology 19: 607–613, 2008*	6 cas	3 anamnios	Non recommandé pendant la grossesse	Non recommandé
CISPLATINE Cysplatyl® (sels de platine)	D	*Olivier Mir et al, Cancer 2008;113:3069–74*	36 cisplatine, 6 carboplatine	1 hydramnios, 2oligoamnios, 3RCIU, 1ventriculomégalie modérée avec hydrocéphalie à la naissance	Surveillance de QLA. Pas de malformation.	Utilisation à partir du 2ème trimestre. Echographie obstétricale régulière pour surveillance de la QLA. Dépistage de trouble auditif néonatal. Dose<40mg/m² par précaution.
		Flora Zagouri et al Obstet Gynecol 2013;121:337–43	47 cisplatine, 1 carboplatine	1prééclampsie, 1oligomanios, 1RPM avec FCS tardive, tous les enfants en bonne santé	Surveillance de QLA. Pas de malformation.	

		Eric C.T. Geijteman et al, Obstet Gynecol 2014;124:454–6	-1 cas chimio anténatal à partir de 26SA -revue littérature sur 70 patientes	-Perte de l'audition chez l'enfant -sur 70 patientes, toxicité sévère dans 2 cas chez le bébé dont un avec ventriculomégalie	Attention dose au-dessus de 40mg/m². Surv audition néonatale.	
		Tae Wook Kong, et al, Obstet Gynecol Sci 2014;57(6):539-543	3 cas taxol cisplatine	Pas de malformations, bonne réponse	Pas de malformation.	

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil de la base de données « cancer et grossesse »

Nom de jeune fille	
Prénom	
Nom d'épouse	
Date aux dernières nouvelles	
Etat aux dernières nouvelles	
Dernier téléphone connu	
Dernier médecin traitant connu (localité)	
Type de cancer	
Lieu de prise en charge cancérologique	
Trimestre de la grossesse lors du diagnostic (1, 2 ou 3)	
Traitements chimiothérapies administrés pendant la grossesse (OUI=1, NON=0)	
Quelles chimiothérapies (si connues)	
Date de début de grossesse ou à défaut année de découverte du cas	
Type d'issue: 1=fausse couche <22SA, 2=IVG<14SA, 3=IMG, 4=MIU, 5= naissance≥22SA	
Date d'issue	
Poids du nouveau-né	
Remarques (libre)	

Annexe 2 : Fiche des données manquantes-relative à la mise à jour de la base de données

Nom de jeune fille	Prénom	Date de naissance	Données manquantes

Annexe 3 : Présentation « vendredi café » de la mise en place de la base de données à Jeanne de Flandre

Diapositive 1

Registre cancer et grossesse

COHEN-HERRIOU Koba

Pr SUBTIL Damien

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Centre Oscar Lambret

Diapositive 2

Pourquoi?

- Cancer et grossesse : rare
  - 4-5 cas attendus par an
- Nécessité de collecter des données systématisées
- Collaborer à des projets scientifiques nationaux ou internationaux.
- Registre national déjà existant

Diapositive 3

Responsables du registre

- Pr Subtil Damien
- Pr Vinatier Denis
- Pr Collinet Pierre
- Mme Colpaert Marie-Pierre
- Cohen-Herriou Koba

Diapositive 4

Quelles patientes?

- Diagnostic de cancer ***pendant la grossesse***
- Issue ***à Jeanne de Flandre***
- Sont exclus:
  - Les cancers concernant le père de l'enfant conçu
  - Les cancers diagnostiqués dans le post-partum
  - Les antécédents personnels de cancer
  - Les états pré-cancéreux

Diapositive 5

Qui signale?

- Tout professionnel ***de JDF*** qui suit une patiente ayant un cancer pdt la grossesse

Comment?

- Adresser un ***double de courrier***
  - Soit papier : « Mme COLPAERT, HJDF » (secrétaire de RCP cancéro)
  - Soit électronique : canceretgrossesse@chru-lille.fr

Diapositive 6

- Déclaration à la CNIL faite

Diapositive 7

Tenue du registre

- Mme Colpaert reçoit un courrier et ***crée la fiche de la patiente***.
- Mise à jour des fiches une fois par an (mois à déterminer).
- Si la fiche est incomplète Mme Colpaert fait la demande des données manquantes au Pr Subtil via Mme Jacquet
- Bilan une fois par an sollicité par MP Colpaert, au cours d'un vendredi café

Diapositive 8

Quelles données?

Nom de jeune fille	
Prénom	
Nom d'épouse	
Date aux dernières nouvelles	
État aux dernières nouvelles	
Dernier téléphone connu	
Dernier médecin traitant connu (localité)	
Type de cancer	
Lieu de prise en charge cancérologique	
Trimestre de la grossesse lors du diagnostic (1, 2 ou 3)	
Traitements chimiothérapie administrés pendant la grossesse (OUI=1, NON=0)	
Quelles chimios (si connues)	
Date de début de grossesse ou à défaut année de découverte du cas	
Type d'issue: 1=fausse couche <22SA, 2=IVG<14SA, 3=IMG, 4=MIU, 5= naissance≥22SA	
Date d'issue	
Poids du nouveau-né	
Remarques (libre)	

Diapositive 9

Bilan annuel 2014

Initiales	Age	Type cancer	Grossesse poursuivie ?	Chimio	Autre Traitement oncologique/γ	AG issue
LG	21	Borderline ovarien	X	-	Kystectomie coelio	39
TM	31	Borderline ovarien	X	-	Kystectomie coelio	41
MM	32	Cancer du sein	X	-	non	35
LH	31	Cancer du sein	X	Taxol, FEC	non	37
DJ	20	Leucémie (LAL)	X	Protocole GRALL (sans L-asparagina se)		32

Diapositive 10

Bilan annuel 2015 (en cours)

Initiales	Age	Type cancer	Grossesse poursuivie ?	Chimio	Autre Traitement oncologique/γ	AG issue
LAS	27	Cancer du sein	X	Taxol, FEC		34

AUTEUR : Nom : Cohen-Herriou Prénom : Koba

Date de Soutenance : 25 septembre 2015

Titre de la Thèse : Création d'une base de données « cancer et grossesse » au CHRU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : obstétrique

DES + spécialité : gynécologie obstétrique

Mots-clés : cancer, grossesse, chimiothérapie, registre.

Résumé :

Contexte : Afin d'évaluer les meilleures prises en charge pour les femmes enceintes porteuses d'un cancer pendant la grossesse, l'étude de séries collaboratives de cas est nécessaire.

Objectif : Créer une base de données hospitalière d'informations médicales et obstétricales concernant les femmes enceintes porteuses d'un cancer en cours de grossesse et dont l'issue a été prise en charge à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille.

Matériels et méthodes : Elaboration d'un fichier et d'un protocole de recueil de données afin de recenser tous les cas de manière rétrospective puis prospective. Enregistrement rétrospectif des cas depuis 1996. Le fichier a été déclaré à la CNIL.

Résultats : 68 patientes ont été enregistrées rétrospectivement dans la base de données. 58 patientes ont poursuivi leur grossesse, et ont permis la naissance de 61 enfants. La moitié des cancers était d'origine gynécologique (51.5%), suivi des hémopathies malignes (22.0%). Pour l'enregistrement prospectif, environ 4 à 5 cas sont attendus chaque année.

Conclusion : La création d'une base de données hospitalière des cas de cancer pendant la grossesse est possible et devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patientes concernées. Elle devrait permettre également la participation à des travaux collaboratifs à partir des patientes enregistrées ou et/ou leurs nouveau-nés.

Composition du Jury :

Président : Professeur Denis Vinatier.

Assesseurs : Professeur Jacques Bonneterre, Docteur Sophie Gautier, Docteur Laurence Vanlemmens.

Directeur de thèse : Professeur Damien Subtil.