



Grossesse après cancer du sein

Pregnancy after breast cancer

Mots clés : Grossesse, Cancer du sein, Femmes jeunes, Facteurs pronostiques, Survie
Keywords : Pregnancy, Breast carcinoma, Young women, Prognostic factors, Survival

F. Abel-Decollogne ⁽¹⁾, A. Lesur ⁽²⁾, N. Mallol ⁽²⁾, M. Munoz ⁽¹⁾

Le cancer du sein chez la femme jeune est une situation rare et difficile à prendre en charge, car de pronostic réservé et associé à un traitement souvent agressif pouvant entraîner, en plus de la mutilation physique, un retentissement sur la capacité de reproduction. Les femmes ont actuellement leur premier enfant de plus en plus tard pour des raisons professionnelles, personnelles, d'éducation ou autres. Les grossesses succédant à un cancer du sein sont donc des situations rares, mais de plus en plus souvent rencontrées du fait de l'augmentation régulière de l'incidence du cancer du sein et de l'âge des femmes de plus en plus avancé au moment de leur première grossesse.

Une enquête de la Société française de gynécologie [1], en 1985, a recueilli l'opinion de 316 praticiens sur la question de la grossesse après traitement d'un cancer du sein : la majorité exprimait leur méconnaissance du problème et la grande subjectivité de leur réponse, ils déconseillaient en fait la grossesse a priori, estimant que celle-ci augmente le risque de rechute.

Or, la revue de la littérature de 1954 à 2004, sur l'influence de la grossesse survenant après traitement d'un cancer du sein, ne montre pas d'effet délétère de celle-ci sur le pronostic de la maladie. Cependant, ces données reposent sur des études rétrospectives et de faible effectif, c'est pourquoi une étude prospective de grande envergure est attendue pour asseoir ces conclusions et permettre une conduite à tenir éclairée.

1. Maternité régionale de Nancy, 10, rue du Dr Heydenreich, 54000 Nancy.

2. Centre Alexis-Vautrin, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy.

Données épidémiologiques

En France, 42 000 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués. Six pour cent surviennent chez des femmes de moins de 40 ans [2]. On estime que 10 à 15 % des femmes en âge de procréer présenteront une grossesse (quel qu'en soit l'issue) après leur cancer du sein [3-5].

Cancer du sein et hormones

Les estrogènes sont un facteur de croissance reconnu dans le cancer du sein. C'est pour cette raison que le bouleversement hormonal et les taux élevés d'estrogènes au cours de la grossesse inquiètent et rendent la notion même de gestation problématique.

Le cancer du sein étant hormonodépendant, la survenue d'une aménorrhée temporaire ou définitive après traitement est, pour certains, une arme thérapeutique et non plus seulement un effet secondaire toxique. La castration prophylactique chirurgicale ou radiothérapique a été largement utilisée dans les années 1960-1970. Cette aménorrhée est-elle d'une véritable utilité thérapeutique ? Cette question n'est toujours pas résolue, en revanche, la privation hormonale radicale et définitive n'est plus de mise.

Fertilité après traitement du cancer du sein chez une femme jeune

La fertilité de la femme peut être altérée suite aux traitements mis en place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein.

Le traitement chirurgical

La chirurgie du cancer du sein, qu'elle soit radicale ou conservatrice, n'a pas de retentissement sur la fertilité de la patiente. En revanche, il est bien évident qu'elle a un impact sur la vie sexuelle de la femme, surtout en cas de mastectomie totale.

La chimiothérapie

La chimiothérapie a fait la preuve de son efficacité thérapeutique dans le cancer du sein. Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est plus important chez les femmes de moins de 50 ans que plus âgées. Les indications reposent sur les conférences de consensus européennes de Saint-Gallen ou nord-américaines de Bethesda : toute patiente de moins de 35 ans présentant une tumeur infiltrante du sein doit bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante, quelles que soient les autres caractéristiques de sa tumeur. La chimiothérapie entraîne fréquemment aménorrhée et ménopause précoce qui auront une répercussion sur l'avenir obstétrical.

Les effets des agents cytotoxiques [6-7]

La cytotoxicité recherchée à l'encontre des cellules cancéreuses s'associe inévitablement à une toxicité sur les tissus sains. Il existe des effets toxiques aigus et réversibles en particu-

lier sur la moelle osseuse, les phanères et le tractus digestif. Les conséquences à moyen ou long terme notamment sur les gonades et la fonction reproductrice sont moins bien connues. Deux conséquences fréquentes de la chimiothérapie sont l'aménorrhée et la ménopause précoce.

La toxicité des drogues peut aboutir à une simple perturbation des taux hormonaux avec conservation des cycles menstruels ou à une ménopause définitive.

Au niveau tissulaire, la chimiothérapie cytotoxique entraîne une absence de maturation folliculaire, une fibrose ovarienne, voire une destruction folliculaire.

La survenue d'une aménorrhée est difficilement prévisible et va dépendre de la dose des agents cytotoxiques administrés et de l'âge de la patiente, le capital folliculaire diminuant inexorablement au cours de la vie de la femme, avec un facteur individuel variable.

Les facteurs modulant l'intensité de l'effet de la chimiothérapie sur les ovaires [7]

- Les drogues utilisées : les agents alkylants et le cyclophosphamide sont toxiques pour les gonades.
- Les doses et durée du traitement : la réversibilité de l'hypogonadisme va dépendre de la dose cumulative des agents cytotoxiques.
- Le rôle de l'âge de la patiente : les taux d'aménorrhée sont très différents en fonction de l'âge de la patiente avec une frontière entre 35 et 40 ans. Les taux d'aménorrhée étant faibles avant 35 ans et élevés après 40 ans. Plus l'âge augmente, plus une dose faible est suffisante pour induire une aménorrhée.

La radiothérapie locorégionale [7]

L'irradiation dans le traitement du cancer du sein peut intéresser le sein traité, la paroi ou les aires ganglionnaires axillaire, sus-claviculaire et mammaire interne. Un rayonnement diffusé au pelvis est possible mais négligeable, ne pouvant entraîner d'insuffisance ovarienne.

L'hormonothérapie [8]

Le tamoxifène

Une hormonothérapie par tamoxifène (antiestrogène à activité estrogénique faible) entraîne des irrégularités dans le cycle menstruel qui est généralement respecté. La fertilité est donc conservée dans le cadre d'un traitement par tamoxifène seul. Le tamoxifène étant tératogène chez l'animal, il impose une contraception efficace et de part sa durée de prescription (5 ans), diffère donc la possibilité de grossesse.

La castration

De nos jours, la castration est le plus souvent temporaire et réversible par des analogues de la LH-RH ; elle est volontiers associée au tamoxifène chez les femmes de moins de 35 ans (si récepteurs hormonaux positifs) [9].

Influence d'une grossesse après traitement d'un cancer du sein sur le pronostic de la maladie et la survie des patientes : revue de la littérature

Les "interdits" des médecins et les castrations définitives fréquentes avant les années 1970 ont fait qu'il était alors rare d'observer des grossesses chez des femmes traitées auparavant d'un cancer du sein. Cependant, à la suite de la publication de Peters [10] en 1968 suggérant que la survenue d'une grossesse après un cancer du sein pouvait avoir une influence bénéfique sur la survie des patientes traitées, un courant d'opinions différentes est apparu. Cette publication qui comportait un biais de sélection puisque seules les femmes bien portantes débutaient une grossesse, a eu un impact considérable sur le corps médical, qui a revu ses interdits. À la suite de cette publication et d'autres menées ultérieurement, on a observé une augmentation progressive de la fréquence des grossesses chez les patientes de moins de 40 ans, traitées antérieurement pour un cancer du sein.

De nombreuses études, toutes rétrospectives, ont été menées afin d'évaluer le retentissement d'une grossesse après traitement d'un cancer du sein, sur le pronostic de la maladie, la survie des patientes et de proposer une conduite à tenir en cas de désir de grossesse chez une femme jeune ayant été traitée pour un cancer du sein.

Des premières études ont suggéré que la survenue d'une grossesse après un cancer du sein pouvait avoir une influence bénéfique sur la survie des patientes traitées mais ces études comportaient un biais de sélection : seules les patientes bien portantes débutaient une grossesse, ou elles n'utilisaient pas des techniques statistiques appropriées à la comparaison d'un groupe constitué a posteriori à un groupe de référence. Il ressort de toutes ces études que la survenue d'une grossesse n'aggrave pas le pronostic d'un cancer du sein traité [1, 10-18].

L'étude de Harvey [13], publiée en 1981, concerne 41 patientes traitées pour un cancer du sein ayant présenté une grossesse ultérieurement pendant la période de 1940 à 1970. Aucun effet délétère de la grossesse n'a pu être démontré, même parmi les patientes présentant un envahissement ganglionnaire axillaire au moment du diagnostic de la maladie, ou parmi les patientes ayant débuté leur grossesse moins de 2 mois après la chirurgie du sein. Cette étude montre aussi que l'avortement n'améliore pas la survie. L'auteur conclut que la grossesse ne doit pas être évitée ou interrompue chez des patientes traitées pour un cancer du sein et en apparente rémission.

L'enquête de la Société française de gynécologie [1], menée en 1985, a permis de répertorier 68 observations françaises de grossesses après cancer du sein. Parmi ces 68 observations, 27 patientes ont eu une ou plusieurs grossesses précocement interrompues volontairement ou non et 41 ont eu au moins une grossesse menée à terme.

Leur évolution a été comparée à celle de 136 patientes témoins comparables en tout point, excepté la survenue de la grossesse après traitement du cancer du sein. Chacune des 68 patientes a été comparée à 2 témoins appariés sur l'âge, la date du diagnostic de cancer du sein, l'année de traitement de la tumeur, le statut TNM, l'histologie de la tumeur et les traitements locaux et généraux. Seuls ont été retenus comme témoins, les patientes dont le suivi montrait une rémission sans rechute au moins égale au délai entre le traitement et le début de la grossesse du cas correspondant. Ces témoins ont été obtenus par tirage au sort, à partir de trois fichiers de grands centres anticancéreux.

Les courbes de survie ne sont pas significativement différentes : la survie à 10 ans des 68 patientes ayant eu une grossesse est de 71 % (90 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire au diagnostic et 53 % en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire). Chaque sous-groupe (N- et N+) n'est pas significativement différent de son témoin.

Les patientes ayant présenté une grossesse interrompue après cancer du sein ont un pronostic identique à celles ayant mené leur grossesse à terme. L'interruption volontaire ou non de grossesse après traitement pour un cancer du sein, ne modifie pas le pronostic de la maladie.

Quatorze patientes ont une conception de leur grossesse dans les 6 mois suivant le traitement du cancer du sein : leur survie n'est pas significativement différente de leurs témoins.

On observe parmi les 68 patientes présentant une grossesse après cancer du sein, 13 rechutes (19 %) qui surviennent chez des patientes ayant un délai moyen de conception de 22 mois, comparable à celui de l'ensemble des 68 patientes qui est de 21 mois. Le faible pourcentage de rechutes est probablement dû au fait que la grossesse a été possible et autorisée parce qu'il s'agissait le plus souvent de patientes ayant franchi sans rechute la période critique des deux ou trois premières années. Le pourcentage de rechutes n'est pas différent après grossesse précocement interrompue ou après grossesse menée à terme. Ces rechutes surviennent en général très à distance de la grossesse et ne sont pas liées à des conceptions très précoces.

Dans cette série de 68 patientes ayant été enceintes, 10 décès sont rapportés dont 8 par métastases de la maladie, 1 par complication d'une hypertension artérielle et 1 par suicide après 2 grossesses menées à terme et 2 interruptions volontaires de grossesse. La survie globale n'est pas significativement différente du groupe témoins avec une survie à 5 ans de 96 % (N- 97 % et N+ 92 %) et à 10 ans de 71 % (N- 90 % et N+ 53 %).

La comparaison des survies des patientes N négatives et N positives avec leurs témoins respectifs ne montre pas de différence significative. Certes, la survie des patientes présentant un cancer du sein de mauvais pronostic (N+) est nettement moins bonne que celle des patientes avec un cancer du sein de bon pronostic, mais la survenue d'une grossesse n'aggrave pas le pronostic de ces patientes.

La grossesse après cancer du sein ne semble pas modifier le pronostic de ce dernier, en cas de cancer de bon pronostic, la survie avec grossesse ultérieure est excellente et elle ne devrait a priori pas être déconseillée. En cas de cancer du sein de mauvais pronostic (atteinte ganglionnaire axillaire), le pronostic n'est pas modifié par la survenue d'une grossesse mais reste souvent sombre.

Parmi trois études cas-témoins : *Peters* [10], en 1968, (96 observations comparées à 96 témoins), *Cooper* [11], en 1970 (32 observations comparées à 64 témoins), et *Ribeiro* [7], en 1986 (57 observations), aucune ne met en évidence d'influence néfaste de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein.

De la même façon, dans ces trois études le pronostic de la maladie, lorsque la grossesse survient après un cancer du sein de bon pronostic (absence d'atteinte ganglionnaire N) reste excellent, confirmant ainsi que la grossesse, dans cette situation, ne doit pas être déconseillée lorsqu'elle est souhaitée. Il n'y a de plus pas de raison justifiée d'imposer un délai de plusieurs années avant la conception.

En revanche, en cas de cancer du sein de mauvais pronostic (atteinte ganglionnaire N+), le

taux de survie est nettement moins bon, puisque, même si la grossesse n'a pas d'influence sur le pronostic du cancer et le devenir de la patiente, celle-ci décède dans un cas sur deux environ. La majorité des rechutes survient dans un délai de 2 à 3 ans après le traitement initial de la maladie. Il semble donc, dans cette situation de mauvais pronostic, raisonnable de conseiller un délai de 3 ans après traitement du cancer du sein, pour envisager une grossesse.

Lorsqu'une grossesse survient après un cancer du sein, son interruption ne modifie pas le pronostic de la maladie. D'autre part, la précocité de la grossesse par rapport au cancer du sein, n'aggrave pas non plus le pronostic du cancer du sein. *Peters [10]* a comparé les patientes enceintes dans les 6 mois suivant le cancer du sein à leurs témoins et n'a pas trouvé de différence significative quant à leur survie. Cependant, dans tout cancer du sein, le risque de rechute diminue avec le temps et cette seule notion, indépendante d'une grossesse ultérieure, justifie le respect dans les cas de mauvais pronostic d'un délai de 2 à 3 ans avant une grossesse. Il importe donc, grâce à une contraception, que cette grossesse, si elle est souhaitée, survienne à la date choisie par la patiente et son entourage médical.

Querleu [16], en 1986, rapporte 23 cas de grossesses après mastectomie pour cancer du sein. La survie globale est de 89 % à 5 ans et 70 % à 10 et 15 ans, supérieure à la survie observée dans le groupe témoin, apparié pour l'âge et la prise en charge thérapeutique. Le pronostic ne diffère pas en fonction du délai de survenue de la grossesse.

Ariel [19], en 1989, évalue le pronostic des patientes qui présentent une grossesse après mastectomie pour cancer du sein. Il rapporte 47 patientes traitées pour un cancer du sein par chirurgie première qui ont ensuite présenté une grossesse. Leur âge varie de 22 à 45 ans (âge moyen de 35 ans). Chaque patiente sans atteinte ganglionnaire (N-) a bénéficié d'une mastectomie radicale seule et les patientes avec atteinte ganglionnaire (N+) ont bénéficié en plus d'une irradiation externe. Aucune patiente n'a reçu de chimiothérapie.

Sur les 30 patientes sans envahissement ganglionnaire, 23 sont vivantes à 10 ans (77 %) et sur les 17 patientes (N+), 9 sont vivantes à 10 ans (56 %). Aucun effet délétère de la grossesse n'a été démontré même chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic. L'avortement ne modifie pas le pronostic.

Sankila [20], en 1994, dans une étude appariant les cas de grossesse après cancer du sein (91 patientes) et les cas contrôles (471 patientes) par âge, stade de la maladie et année du diagnostic du cancer du sein, observe une meilleure survie à 5 et 10 ans chez les patientes présentant une grossesse après un cancer du sein. Cet avantage en survie est aussi observé chez les patientes qui présentent une atteinte ganglionnaire.

Malamos [21], en 1996, publie une étude sur la grossesse et la descendance après cancer du sein. Sur 243 patientes de moins de 35 ans traitées d'un cancer du sein, 21 soit 7,91 % ont une grossesse avec un délai moyen de 31 mois (7-100 mois) après le diagnostic de cancer du sein. Treize patientes sur les 21 ont une radiothérapie externe et 17 une chimiothérapie adjuvante (6 CMF).

Quatorze patientes donnent naissance à 16 enfants et 7 patientes ont présenté un avortement. Tous les enfants sont en bonne santé et présentent une croissance normale à un âge moyen de 51 mois.

On observe trois récurrences locales (14,3 %) entre 7 et 84 mois après la grossesse et une patiente présente un cancer primitif de l'ovaire. Le taux de récurrence et la survie des patientes, présentant une grossesse après cancer du sein, sont comparables à ceux des patientes sans

grossesse après appariement par âge et stade de la maladie.

Kroman [22] a publié en 1997, une étude portant sur une période de 20 ans (1977 à 1997), dans laquelle il a répertorié grâce aux registres danois de cancer du sein, 5725 patientes de 45 ans ou moins ayant eu un cancer du sein. Parmi ces patientes, 173 (3 %) ont eu 211 grossesses, se répartissant ainsi : 97 grossesses menées à terme, 22 fausses couches et 92 interruptions volontaires de grossesse (IVG). Le délai moyen de survenue de la grossesse après le cancer du sein est de 32 mois pour les grossesses menées à terme, de 23 mois pour les fausses couches et de 22 mois pour les IVG. Il observe une diminution non significative du risque de décès chez les patientes ayant mené leur grossesse à terme par rapport à celles ayant eu une fausse couche ou une IVG. Le risque de décès des patientes ayant une grossesse est comparable à celui des patientes n'ayant pas de grossesse.

Dans le sous-groupe de patientes présentant une tumeur de bon pronostic (2 110), il observe une survie meilleure pour les patientes ayant eu une grossesse menée à terme après cancer du sein par rapport à celles qui ont présenté une grossesse interrompue.

Kroman ne retrouve pas d'effet délétère de la grossesse après cancer du sein sur la survie des patientes.

Velentgas[3] publie une étude en 1999. Alors qu'aucune étude précédente n'a trouvé d'effet délétère de la grossesse sur la survie des patientes après cancer du sein, sa série regroupe sur l'ensemble des femmes avec cancer du sein diagnostiqué entre 1983 et 1992, 53 patientes ayant eu une grossesse après cancer du sein, qu'il compare à des patientes sans grossesse ultérieure, appariées sur le stade de la maladie au moment du diagnostic et présentant une survie sans récurrence au moins égale au délai entre le diagnostic du cancer du sein et le début de la grossesse. Il observe que 68 % des patientes ayant eu une grossesse après cancer du sein, donnent naissance à un ou plusieurs enfants nés vivants. Vingt-quatre pour cent font une fausse couche. Cinq des 53 patientes ayant une grossesse après cancer du sein décèdent de la maladie, 3 de ces 5 patientes présentaient une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic du cancer du sein. Ces résultats font penser qu'une grossesse survenant après un cancer du sein de mauvais pronostic est associée à un mauvais pronostic, mais reposent sur un très faible effectif et le devenir de ces patientes aurait probablement été le même sans grossesse. La grossesse ne modifie pas le pronostic d'un cancer du sein dont les caractéristiques histologiques le grèvent d'un mauvais pronostic.

Cette étude rappelle l'importance du pronostic au moment du diagnostic du cancer du sein, sur le devenir des patientes, indépendamment de la survenue ou non d'une grossesse ultérieure.

Gemignani [23] a fait une revue de la littérature, en 1999, pour guider les praticiens dans la prise en charge des grossesses après cancer du sein qui sont en augmentation puisque l'incidence de ce dernier augmente chez les femmes en âge de procréer et les femmes reportent leur première grossesse pour des raisons diverses. Aucune série ne rapporte une diminution de la survie des patientes présentant une grossesse après cancer du sein. Cependant, il pense à juste titre, qu'une large étude prospective et multicentrique est nécessaire pour pouvoir conclure définitivement sur ce sujet.

Gelber [24], en 2001, évalue l'impact de la grossesse sur la survie après diagnostic d'un cancer du sein de bon pronostic. Il compare 94 patientes à un groupe témoin de 188 patientes. Chaque patiente présentant une grossesse est appariée à 2 témoins avec randomisation

sur le statut ganglionnaire, la taille tumorale, l'âge et l'année du diagnostic de la maladie. Chaque témoin est en rémission sans récurrence depuis une période au moins aussi longue que le délai entre le diagnostic de cancer du sein et la fin de la grossesse.

La survie à 5 ans et à 10 ans est de 92 et 86 % respectivement dans le groupe avec grossesse versus 85 et 74 % respectivement dans le groupe sans grossesse (risque relatif : 0,44 [IC 95 % : 0,21-0,96 ; $p = 0,04$]). Une grossesse ultérieure n'affecte pas le pronostic d'un cancer du sein de bon pronostic.

En 2002, *Upponi [25]* réalise une revue de la littérature de 1954 à 2002. Toutes les études publiées sont concordantes sur l'absence d'effet délétère de la grossesse après cancer du sein, sur le pronostic de la maladie. Mais les critères d'inclusion des patientes dans ces études sont variables et rendent complexes la comparaison et l'interprétation des données. Ces études sont rétrospectives, beaucoup de données sont manquantes comme la notion de présence ou non de récepteurs hormonaux, le nombre de grossesses après cancer du sein est probablement sous-estimé (fausses couches passées inaperçues ou cachées), la notion de grossesse varie d'une étude à l'autre, incluant ou non les grossesses interrompues... une étude prospective à grande échelle est attendue pour éclairer les patientes dans leur décision.

Blakely [4] publie, en 2003, une étude sur les effets de la grossesse après traitement d'un cancer du sein, sur la survie et le risque de récurrence. Entre 1974 et 1998, 383 femmes de 35 ans ou moins ont été traitées au Texas pour un cancer du sein avec chimiothérapie adjuvante. La médiane de suivi est de 13 ans. Quarante-sept patientes (13 %) ont eu au moins une grossesse après le traitement (32 grossesses menées à terme, 10 fausses couches précoces ou IVG, 4 fausses couches tardives et 1 accouchement prématuré).

Il observe que les patientes qui ont une grossesse, présentent plus de cancer du sein de bon pronostic avec 80 % de stades I et II versus 73 % chez les patientes sans grossesse. Elles présentent aussi moins d'atteinte ganglionnaire que les patientes sans grossesse (87 % ont moins de 4 ganglions positifs versus 52 %) et ont plus souvent récepteurs aux œstrogènes négatifs (68 versus 58 %), enfin, elles sont plus jeunes (57 % ont moins de 30 ans versus 32 %).

L'incidence de récurrence de la maladie est de 23 % pour les patientes présentant une grossesse après cancer du sein versus 54 % chez les patientes sans grossesse. Le risque ratio de récurrence de la maladie chez les patientes présentant une grossesse après traitement du cancer du sein est de 0,71 ($p = 0,4$). Après ajustement des facteurs pronostiques de la maladie, il n'y a pas de réelle évidence que la grossesse soit un événement qui change significativement le risque ultérieur de récurrence.

Les patientes qui sont N- ou N+ inférieur à 4 ganglions positifs ont une meilleure survie sans récurrence que les patientes N+ supérieur ou égal à 4 ganglions positifs. Dans cette étude, la grossesse n'a donc pas non plus d'effet péjoratif.

Mueller [5] en 2003, mesure la mortalité relative parmi les femmes jeunes, ayant accouché après le diagnostic de cancer du sein. L'étude regroupe 438 patientes de moins de 45 ans ayant eu une naissance après diagnostic d'un cancer du sein. Ont été appariés 2 775 patientes-témoins, sur l'âge au moment du diagnostic, la race, l'année du diagnostic, le stade de la maladie et l'absence de récurrence.

Les patientes présentant une naissance survenant 10 mois ou plus après le diagnostic de cancer du sein ont une diminution significative du risque de décès (RR : 0,54 ; IC 95 % : 0,41-

0,71), comparées aux patientes sans naissance après cancer du sein. Un risque de mortalité diminué est observé parmi les patientes avec une maladie locale (N-) au moment du diagnostic (RR : 0,59 ; IC 95 % : 0,40-0,89) et parmi les patientes avec une maladie régionale (N+) au moment du diagnostic (RR : 0,54 ; IC 95 % : 0,37-0,78).

Le risque de décès associé à une naissance survenant 10 mois ou plus après le diagnostic de cancer du sein chez des femmes très jeunes de moins de 35 ans est de 0,55 ; IC 95% : 0,40-0,74, mais ne diffère pas significativement de celui des patientes de 35 ans ou plus (0,83 ; IC 95% : 0,47-1,5).

Pour des tumeurs de moins de 2 cm, le risque relatif de décès est de 0,70 ; IC 95 % : 0,36-1,40 et pour les tumeurs de 2 cm et plus, le risque relatif est de 0,52 ; IC 95 % : 0,35-0,77.

Le risque relatif de décès est également diminué parmi les patientes qui ont bénéficié ou non de chimiothérapie ou de radiothérapie ou d'hormonothérapie.

En revanche, les patientes présentant une naissance dans les 10 mois qui suivent le diagnostic de cancer du sein ont un taux de mortalité similaire à celles qui n'auront pas de naissance (RR : 1,10 ; IC 95 % : 0,80-1,60). On n'observe pas d'augmentation du risque de décès chez les patientes présentant une maladie locale (N-) au moment du diagnostic et présentant une naissance dans les 10 mois qui suivent le diagnostic (RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,37-1,70). En revanche, parmi les patientes présentant au diagnostic une maladie régionale (N+), il y a presque un risque doublé de décès associé à une naissance moins de 10 mois après le diagnostic (RR : 1,70 ; IC 95 % : 1,10-2,60).

De la même façon, le risque de décès est plus élevé lorsque la tumeur mesure 2 cm ou plus (RR : 1,40 ; IC 95 % : 0,90-2,30) versus une taille tumorale inférieure à 2 cm (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,21-3,20).

Cela montre une augmentation du risque relatif de décès si la naissance survient moins de 10 mois après le diagnostic d'un cancer du sein de pronostic grave : taille tumorale \geq 2 cm, N+.

En évaluant le risque relatif de décès en fonction du délai entre le diagnostic et la naissance, on observe une augmentation significative du risque de décès pour les patientes accouchant dans un délai de 3 mois maximum après le diagnostic (RR : 1,7).

Lorsque la naissance survient au moins 10 mois après le diagnostic de la maladie, on observe une diminution du risque de décès. La survenue d'une naissance dans les 10 mois qui suivent le diagnostic de cancer du sein traduit une grossesse concomitante au diagnostic de cancer avec probablement un risque de retard dans la thérapeutique.

En conclusion, la revue soigneuse de la littérature met en évidence des études concordantes qui confirment que le pronostic du cancer du sein n'est pas modifié par la survenue d'une grossesse ultérieure.

Quel délai avant une grossesse après cancer du sein ?

Le délai entre la date du cancer du sein et la première conception se situe en moyenne autour de 2 ans [1, 10, 26]. La précocité de la grossesse par rapport au diagnostic n'influence pas le pronostic du cancer [5, 10].

Le délai habituellement recommandé aux patientes est fondé sur le moment de survenue des

récidives locorégionales et des métastases. La médiane de survenue des récidives locales est de 30 à 36 mois et quasiment toujours dans les cinq premières années. Quant aux métastases, 50 à 75% apparaissent au cours des deux premières années et 65 à 85 % au cours des trois premières années.

C'est pour cette raison qu'il paraît raisonnable de proposer un délai de 2 à 3 ans avant d'autoriser une grossesse pour les femmes ayant eu un cancer du sein de bon pronostic (N-) et de 5 ans dans les cas de mauvais pronostic (N+). Cet attentisme permet d'éviter la survenue concomitante d'une grossesse et d'une récidive ou d'une métastase dont le traitement est plus aléatoire au cours de la grossesse. Le second argument est d'éviter à l'enfant à naître le risque de décès précoce de sa mère [7].

D'après Mignot [1], en cas de tumeur de bon pronostic, la grossesse ne peut être déconseillée quel que soit son délai par rapport au cancer du sein ; en cas de maladie à risque de rechute, la grossesse ne modifie pas ce risque mais un délai d'attente de 2 à 3 ans paraît raisonnable.

Ainsi, l'importance du délai est plus corrélée au pronostic de la maladie elle-même qu'à un effet potentiel de la grossesse sur le pronostic lui-même.

Indications d'interruption thérapeutique de grossesse

Ces nombreuses études montrent que l'interruption de grossesse, qu'elle soit volontaire ou non n'influence pas le pronostic du cancer du sein. Lorsqu'une grossesse survient après traitement d'un cancer du sein, celle-ci doit être acceptée même si le délai de prudence n'a pas été respecté, puisqu'elle n'influence pas le pronostic de la maladie.

Les indications d'interruption thérapeutique de grossesse sont : la grossesse non désirée, un cancer du sein de très mauvais pronostic ou la nécessité d'un traitement radiothérapique ou chimiothérapique d'une évolution locale ou à distance découverte en cours de grossesse.

Bilan à réaliser avant la programmation d'une grossesse après cancer du sein

Lorsqu'une grossesse est programmée, il convient de réaliser avant sa mise en route, un bilan d'extension complet comportant une mammographie, une échographie hépatique et pelvienne, une radiographie du thorax, une scintigraphie osseuse, un dosage des marqueurs tumoraux et éventuellement un scanner cérébral.

Suivi de la grossesse après cancer du sein

Les grossesses survenant après cancer du sein n'ont aucune particularité si on les compare à des grossesses qui surviennent dans une population appariée, non traitée pour un cancer du sein. Il n'y a aucune indication à réaliser un caryotype foetal, même si la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie [7].

L'allaitement après cancer du sein

L'allaitement est possible en cas de mastectomie, avec le sein controlatéral [19]. En cas de traitement chirurgical conservateur, suivi de radiothérapie externe, le sein traité n'est généralement plus fonctionnel [27]. En cas de reconstruction mammaire avec chirurgie controlatérale de symétrisation, l'allaitement n'est pas contre-indiqué, mais déconseillé en raison du risque d'altération du résultat esthétique [28].

Tératogénicité des traitements pour l'enfant

Une étude prospective [29] n'a pas montré d'augmentation des anomalies chromosomiques chez les enfants de mères ayant présenté un cancer du sein traité par chimiothérapie. Il n'est pas nécessaire de réaliser de caryotype fœtal.

En ce qui concerne le tamoxifène, des études chez l'animal ont montré des altérations du tractus génital chez les fœtus exposés in utero. Une contraception est donc indispensable chez toute femme non ménopausée traitée par tamoxifène [30].

Conclusion

Sur la base de la littérature disponible, aucun effet délétère de la grossesse après cancer du sein n'est mis en évidence en termes de survie. Toutes les études publiées sont concordantes sur l'absence de modification du pronostic du cancer du sein lorsqu'une grossesse survient ultérieurement. L'interruption d'une grossesse survenant après un cancer du sein ne modifie pas le pronostic de la maladie. La grossesse ne doit être ni encouragée ni contre-indiquée ni interrompue lorsqu'elle survient chez une patiente antérieurement traitée pour un cancer du sein et en rémission complète.

Il paraît raisonnable de proposer un délai de 2 à 3 ans avant d'autoriser une grossesse pour les femmes ayant eu un cancer du sein de bon pronostic (N-) et de 5 ans dans les cas de mauvais pronostic (N+). Cet attentisme permet d'éviter la survenue concomitante d'une grossesse et d'une récurrence ou d'une métastase dont le traitement est plus aléatoire au cours de la grossesse. Le second argument est d'éviter à l'enfant à naître le risque de décès précoce de sa mère. Ainsi, l'importance du délai est davantage corrélée au pronostic de la maladie elle-même qu'à un effet que la grossesse pourrait avoir sur le pronostic.

Les interruptions thérapeutiques de grossesse ne doivent être proposées que dans deux situations : lorsque le pronostic maternel est très défavorable et en cas d'évolution de la maladie si les thérapeutiques nécessaires sont agressives pour le fœtus.



Références bibliographiques

- [1] Mignot L, Morvan F, Berdah J et al. Grossesses après cancer du sein traité. Résultats d'une étude cas-témoins. *Presse Méd* 1986;15:1961-4.
- [2] Remontet L, Esteve J, Bouvier AM et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000.

Rev Epidemiol Santé Publique 2003;51:3-30.

[3] Velentgas P, Daling JR, Malone KE et al. Pregnancy after breast carcinoma : outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85:2424-32.

[4] Blakely LJ, Buzdarm AU, Lozada JA et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;100:465-9.

[5] Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;98:1131-40.

[6] Lesur A, Meunier A, Spaëth D, Verhaeghe JL. Retentissement hormonal de la chimiothérapie dans les cancers du sein de la femme jeune. XVI^{es} journées nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire 1994:257-74.

[7] Mathelin C, Gairard B, Brettes JP, Renaud R. Fécondité et gestation après cancer du sein. XVI^{es} Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire 1994:295-316.

[8] Lesur A, Maudelonde T, Kerbrat P, Degrelle H, Namer M. Tamoxifène en hormonothérapie adjuvante chez les femmes non ménopausées traitées pour cancer du sein. Conséquences endocriniennes et gynécologiques. *Gynecol Obstet* 2003;10:21-6.

[9] Aebi S, Gelber S, Castiglione Gertsch M. Is chemotherapy lone adequate for young women with oestrogen reseptor hormonal positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74.

[10] Peters MV. The effect of pregnancy in the breast cancer. Prognostic factors in breast cancer. Ed Forrest and Kunkler, London 1968:65-80.

[11] Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Ann Surg* 1970;171:429-33.

[12] Harrington SW. Carcinoma of the breast results of surgical treatment when the carcinoma occured in the course of pregnancy and lactation and when pregnancy occured subsequent to operation. *Ann Surg* 1937;106:692-700.

[13] Harvey JC, Rosen PP, Ashikari R, Robbins GF, Kinne DW. The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153:723-5.

[14] King RM, Welch JS, Martin JR et al. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:228-32.

[15] Lacour J, Mourali J, Weiler Denoiw P. Cancer du sein et grossesse à propos de 62 cas observés à l'Institut Gustave-Roussy de 1949 à 1959. *Rev Prat* 1967;17:1231-9.

[16] Querleu D, Laurent JC, Verhaeghe M. Grossesses après cancer du sein opéré. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1986;15:633-9.

[17] Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Birth J Surg* 1986;73:607-9.

[18] Rosemond GP, Maier WP. The complication of pregnancy on breast cancer. In: *Breast cancer, early and late. Year Book Medical* 1970:227-35.

[19] Ariel IM, Kempner R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg* 1989;74(3):185-7.

[20] Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "Healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:818-23.

[21] Malamos NA, Stathopoulos GP, Keramopoulos A, Papadiamantis J, Vassilaros S. Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology* 1996;5 :471-475.

[22] Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997;350:319-22.

[23] Gemignani ML, Petrek JA. Pregnancy after breast cancer. *Cancer Control* 1999;6:272-6.

[24] Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1671-5.

[25] Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Review: Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:736-41.

[26] Mignot L, Morvan F. une grossesse est-elle permise chez les femmes traitées pour un cancer du sein? Résultats d'une enquête et d'une statistique française. *Reprod Hum et Horm* 1991;3;6:351-60.

[27] Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994;73:2175-80.

- [28] Brzozowski D, Niessen M, Evans HB, Hurst LN. Breast-feeding after inferior pedicle reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(2):530-4
- [29] Joye N, Marmod D, Taillemite JL. Grossesse après chimiothérapie et/ou radiothérapie. *Reprod Hum et Horm*, 1989;2:27-31.
- [30] Fritsch M. Tamoxifène: effets à long terme. 4^e Congrès international sur la chimiothérapie anticancéreuse, Paris 1993.