

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Grossesse après cancer du sein : données biologiques et épidémiologiques

C. MATHELIN ¹, C. LETOURNEUX ², J.-J. FAVREAU ³, B. GAIRARD ⁴
(Strasbourg)

INTRODUCTION

En France, 49 814 nouveaux cas de cancers mammaires ont été diagnostiqués en 2005 [1]. Environ un quart de ces cancers est survenu avant la ménopause et 5 % avant l'âge de 40 ans. Du fait de l'augmentation d'incidence des cancers mammaires chez les femmes jeunes et de l'avancée de l'âge de la première grossesse [1], il n'est pas rare d'être confronté à une patiente désirant une grossesse après traitement d'un cancer mammaire. Celle-ci n'est pas toujours envisageable, car les traitements anticancéreux (chimiothérapie, hormonothérapie) peuvent entraîner une défaillance ovarienne. Cependant, quand la fertilité est maintenue, l'information concernant l'innocuité de la grossesse,

CHRU - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - 1 place de l'Hôpital - 67091 Strasbourg cedex

1 - PU-PH - Pôle de Gynécologie Obstétrique - E-mail : carole.mathelin@chru-strasbourg.fr

2 - Interne - Pôle de Gynécologie Obstétrique

3 - PH - Pôle de Gynécologie Obstétrique

4 - MCU-PH - Unité de Sénologie - Pôle d'Onco-Hématologie

son effet sur les rechutes ou sur le pronostic doit être donnée avec prudence aux patientes. En effet, la plupart des études portant sur les grossesses survenant après cancer du sein sont rétrospectives, portent sur de petits effectifs et comportent de multiples biais (liés notamment à la sélection des femmes qui optent pour une grossesse et aux répercussions des traitements sur la fertilité) [2-4]. De plus, certaines publications n'incluent que les patientes ayant donné naissance à un enfant vivant, en excluant les patientes ayant une grossesse interrompue [5].

Cependant, même si les données portant sur la qualité de vie [6] et le pronostic sont encourageantes, les interactions entre la grossesse et le cancer du sein sont complexes et paradoxales. Différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans la réduction de risque de rechute induite par la grossesse, alors que d'autres modifications biologiques gravidiques sont délétères pour la glande mammaire.

Les recommandations actuelles ne contre-indiquent pas la grossesse lorsqu'elle est souhaitée par une patiente dont le cancer mammaire est en rémission complète [7]. Le respect d'un « délai de prudence » est généralement préconisé en raison du risque de survenue des récurrences précoces et de la nécessité de terminer les traitements adjuvants qui s'étalent souvent sur plusieurs mois [7]. En fait, le respect de ce « délai de prudence » est actuellement controversé car il ne protège pas les femmes du risque de récurrences tardives et expose celles qui approchent de la quarantaine à une infertilité par vieillissement ovarien [8].

Le but de notre travail a été d'effectuer une mise à jour, à la fois biologique et épidémiologique, à partir des données actuelles de la littérature, permettant de définir une conduite à tenir pratique pour la prise en charge d'une patiente présentant un désir de grossesse après cancer du sein.

I. EFFETS DE LA GROSSESSE SUR LA GLANDE MAMMAIRE : DONNÉES BIOLOGIQUES

Par souci de clarté, nous avons séparé les différents mécanismes physiopathologiques protecteurs et délétères induits par la grossesse sur l'épithélium mammaire. En pratique, ils sont étroitement liés (Tableau I).

Tableau 1 - Synthèse des effets de la grossesse et de l'allaitement sur le risque de survenue d'un cancer mammaire

	Risque de survenue d'un cancer mammaire	Mécanismes physiopathologiques impliqués
Grossesse précoce (avant 25 ans)	Diminué	Différenciation de l'épithélium mammaire Involution (apoptose des cellules initiées)
Grossesse tardive (après 35 ans)	Augmenté	Stimulation hormonale des cellules initiées Modifications de la matrice extra-cellulaire
Nulliparité	Augmenté	Absence de différenciation et d'involution
Multiparité	Diminué	Différenciation de l'épithélium mammaire Involution (apoptose des cellules initiées)
Allaitement	Diminué	Diminution des cycles ovulatoires Excrétion de carcinogènes par le lait
Grossesse si mutation <i>BRCA1</i>	Diminué si multiparité (plus de 4 enfants)	Différenciation de l'épithélium mammaire Involution (apoptose des cellules initiées)
Allaitement si mutation <i>BRCA1</i>	Diminué	Diminution des cycles ovulatoires Excrétion de carcinogènes par le lait
Grossesse si mutation <i>BRCA2</i>	Augmenté	ND
Allaitement si mutation <i>BRCA2</i>	Non diminué	ND
ND : non disponible		

Effets bénéfiques de la grossesse

Différenciation de l'épithélium mammaire

Le mécanisme majeur permettant d'expliquer l'effet protecteur de la grossesse vis-à-vis de la carcinogenèse mammaire met en jeu la différenciation des cellules épithéliales [9]. Un modèle de souris transgéniques [10, 11] a mis en évidence le rôle crucial de la progestérone et de son récepteur dans cette différenciation et a prouvé que la grossesse diminue le nombre de cellules indifférenciées de l'unité terminale ductulo-lobulaire (UTDL). Or, ce sont les cellules indifférenciées qui sont les plus sensibles aux carcinogènes. Ceci a été bien montré par des études sur des tumeurs induites par des carcinogènes chimiques chez le rat [9, 12, 13]. L'administration d'œstrogènes et de progestérone avant

le carcinogène protège, en permettant une différenciation des cellules mammaires. De même, la grossesse ou l'administration à des rates non gravides d'hCG (human chorionic gonadotropin) a un effet protecteur, aboutissant à la fois à une inhibition de l'initiation et de la progression des tumeurs mammaires, et même à l'arrêt du développement des proliférations intracanalaires et des carcinomes in situ [14, 15].

L'analyse histologique de la différenciation cellulaire a conduit Russo et al. à décrire quatre états de différenciation lobulaire, les cellules les moins différenciées (dénommées lobulaires 1) étant majoritaires chez les nullipares et les plus différenciées (dénommées lobulaires 4) étant observées au moment de la lactation [12, 16]. Il a ensuite classé les cellules lobulaires 1 en deux sous-types SC1 et SC2 (Stem cells 1 et Stem cells 2), les SC1 étant sensibles aux carcinogènes et les SC2 réfractaires. L'hypothèse est que les femmes nullipares et celles qui ont un cancer du sein ont plutôt des cellules SC1, les femmes ayant accouché ou sans pathologie mammaire ayant plutôt des cellules SC2 [14, 15]. De plus, des études récentes portant sur des cellules épithéliales mammaires isolées ont montré la présence d'une signature génomique spécifique et définitive liée à la grossesse, prouvant ainsi les modifications post-gradiviques de l'épithélium mammaire [14, 15].

Involution de la glande mammaire

Le deuxième mécanisme important met en jeu l'involution de la glande mammaire. En effet, pendant la grossesse, on observe une multiplication des cellules épithéliales et stromales ainsi que des modifications de la matrice extra-cellulaire (MEC). À la fin de la grossesse ou à l'issue de la lactation se produit l'involution de la glande mammaire accompagnée d'une diminution considérable des cellules épithéliales et une dégradation des composants de la MEC [17]. Cette apoptose permet l'élimination des cellules indésirables, malades ou initiées.

Allaitement

L'allaitement contribue à une réduction du risque d'apparition et de progression d'un cancer du sein par différents mécanismes [18]. L'allaitement réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et maintient un niveau d'œstrogènes plus bas que celui que l'on observe au cours du cycle menstruel. De plus, l'allaitement fait diminuer le pH, le niveau d'œstrogènes et les carcinogènes locaux des lobules et des canaux [19, 20]. Parmi les substances carcinogènes, il faut citer les xéno-œstrogènes, et en particulier les organochlorés. Le lait est une voie d'excrétion importante de ces substances lipophiles en raison de sa composition élevée en graisses. Il a ainsi pu être démontré que les

organochlorés présents dans le tissu mammaire diminuent chez les femmes ayant allaité leurs enfants [20]. Quoique controversées, les données épidémiologiques indiquent que la fixation de ces xéno-œstrogènes dans la glande mammaire pourrait être cancérogène pour l'humain [21]. Grâce à l'excrétion de ces carcinogènes stockés dans les cellules adipeuses du sein, le lait pourrait donc participer à la diminution du risque du cancer du sein. Cette hypothèse est renforcée par l'étude d'Ing et al. [22] portant sur des femmes du sud-est asiatique qui, pour des raisons culturelles, n'allaitent qu'à partir du sein droit. Il a pu être démontré que leur risque de cancer du sein est quatre fois plus grand du côté gauche que du côté droit, sans que l'on sache précisément quels mécanismes sont impliqués dans cette réduction de risque.

MUC1/Polymorphic Epithelial Mucin (MUC1/PEM)

La protéine MUC1, encore appelée Polymorphic Epithelial Mucin (PEM), est une protéine transmembranaire dont la glycosylation lui confère une structure de mucine [23]. La MUC1/PEM est présente en faible quantité au niveau du pôle apical des cellules mammaires normales, tapissant notamment l'intérieur des canaux galactophores et des lobules. Son expression augmente lors de la lactogenèse mais aussi lors de la transformation maligne. La MUC1/PEM est également présente chez le fœtus. Son passage dans la circulation maternelle [24] aboutit à une présentation d'épitopes antigéniques et à une immunisation [25]. Ces anticorps anti-mucines circulants peuvent contribuer à la lyse de cellules mammaires surexprimant MUC1/PEM (notamment les cellules initiées ou cancéreuses). Les anticorps anti-MUC1/PEM sont d'ailleurs utilisés pour le développement de vaccins anti-cancer du sein ciblant gp68 [26].

Effets péjoratifs de la grossesse

Modifications biologiques gestationnelles

La grossesse est une période d'inflation œstrogénique et progestative. Si une grossesse survient chez une femme dont les cellules épithéliales indifférenciées sont déjà initiées ou cancéreuses, ces cellules vont être stimulées par ces hormones et se multiplier de manière incontrôlée. L'implication des œstrogènes et de la progestérone varie selon que ces cellules expriment ou non des récepteurs hormonaux (RH). Les travaux récents ayant étudié le transcriptome de tumeurs mammaires ont débouché sur une nouvelle classification des tumeurs mammaires tenant compte de la cellule d'origine du cancer [27-29].

Ces différentes études ont permis de mettre en évidence au moins 3 grandes classes de cancers du sein, les cancers « luminaux », de bon pronostic, qui expriment les RH et présentent un profil proche des cellules épithéliales lumorales, les cancers « basaux », de pronostic plus péjoratif, qui n'expriment ni les RH ni c-erbB2 et présentent un profil proche des cellules myo-épithéliales (avec surexpression des cytokératines 5 et 6 et du récepteur à l'épidermal growth factor), et enfin les cancers qui surexpriment c-erbB2, également de mauvais pronostic. L'effet protecteur de la multiparité et de la première grossesse survenant à un âge jeune n'est observé que pour les cancers surexprimant les RH [30, 31]. En revanche, la durée prolongée de l'allaitement est associée à une réduction globale du risque de cancer mammaire, quelle que soit leur hormonodépendance. Ceci prouve que la grossesse et l'allaitement n'agissent pas de la même manière sur l'oncogénèse mammaire.

La prolactine a également été impliquée comme promoteur de la croissance et de la progression tumorale [32]. Des récepteurs à la prolactine sont exprimés à des degrés divers dans l'épithélium mammaire cancéreux [33]. L'interaction de ces récepteurs avec la prolactine contribue à la stimulation de la croissance des tumeurs mammaires cancéreuses.

Un certain nombre d'autres modifications biologiques gestationnelles ont été incriminées dans une moindre mesure pour expliquer l'effet péjoratif de la grossesse sur la glande mammaire [17]. Parmi celles-ci, on peut citer l'immuno-dépression, l'insulino-résistance relative associée à des taux circulants élevés d'insuline et les modifications des taux de mélatonine induites par la grossesse [34].

Modifications gestationnelles du stroma et de la MEC

La plupart des études épidémiologiques et moléculaires concernant l'influence de la grossesse sur le cancer du sein se sont intéressées par le passé aux seules cellules épithéliales mammaires [17]. Or les cellules épithéliales cancéreuses ont la propriété de modifier le stroma environnant. Ce stroma est constitué de différents types cellulaires (fibroblastes, adipocytes, cellules endothéliales, macrophages...) et d'une MEC. La réaction stromale avait d'abord été considérée comme une réaction de défense de l'organisme visant à isoler la tumeur. En fait, elle correspond à une adaptation du milieu environnant, induite par les cellules cancéreuses et facilitant leur croissance et l'invasion [35]. Le tissu stromal intervient à plusieurs étapes de la croissance d'une tumeur cancéreuse. Les cellules cancéreuses ne génèrent elles-mêmes qu'une partie de leurs signaux de croissance,

ceux-ci étant principalement produits par les cellules stromales. La fonction et la survie des cellules sont dépendantes d'un apport constant d'oxygène et de nutriments par la circulation sanguine. L'activation de protéines d'origine stromale est indispensable à l'acquisition des propriétés invasives des cellules endothéliales, et ainsi à la formation d'une néovascularisation (angiogenèse). L'invasion et la formation de métastases sont des processus complexes, nécessitant la migration des cellules cancéreuses épithéliales à travers la membrane basale séparant les tissus épithéliaux du stroma. Le franchissement de la membrane basale et la capacité de migration requièrent là encore l'activation de protéines d'origine stromale. De plus, la motilité des cellules épithéliales cancéreuses est acquise grâce à une modification non seulement des molécules d'adhésion exprimées à la surface cellulaire mais également des composants de la MEC du stroma.

Le remodelage du sein au cours de la grossesse, sous la dépendance de facteurs hormonaux, implique à la fois les cellules épithéliales et le stroma. Les cellules épithéliales différenciées et indifférenciées, les cellules endothéliales et les fibroblastes du stroma se multiplient. La grossesse entraîne également des modifications de la MEC et une altération de la membrane basale des UTDL [17]. Si une grossesse survient chez une femme dont les cellules épithéliales indifférenciées sont initiées ou cancéreuses, ces cellules vont se multiplier de manière incontrôlée. Au cours de l'involution, la protéolyse associée à la dégradation de la MEC et les altérations de la membrane basale conduisent à l'invasion de ces cellules et à leur dissémination métastatique. Ce mécanisme permet probablement d'expliquer qu'après administration chez le rat de substances carcinogènes, la grossesse augmente temporairement l'incidence du cancer [36].

McDaniel et al. ont étudié les modifications stromales induites par la grossesse dans la glande mammaire en utilisant des cultures cellulaires tridimensionnelles et des modèles animaux (rates et souris) [37]. Ils ont ainsi pu montrer l'influence de la parité des animaux sur la constitution de la MEC. Pour étudier les interactions entre la MEC et les cellules épithéliales mammaires, ils ont utilisé 3 types de MEC provenant soit de glandes mammaires de rates en involution, soit de glandes mammaires de rates nullipares, soit du Matrigel, qui correspond à de la matrice produite par des cellules cancéreuses. Ils ont pu montrer que la croissance des cellules mammaires épithéliales humaines immortalisées est différente selon la MEC utilisée, les cellules croissant sous la forme de tubes dans la MEC provenant de rates nullipares et de sphères dans les 2 autres cas. De plus, ils ont observé l'absence de migration et d'invasion de ces cellules épithéliales normales

quelle que soit la MEC utilisée. À l'inverse, la croissance des cellules cancéreuses mammaires placées dans ces différentes MEC s'est faite de manière anarchique dans les 3 dimensions de l'espace. Toutefois, l'invasion cellulaire a été maximale avec la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution.

Dans une étape ultérieure, ces phénomènes ont été étudiés *in vivo*. Des cellules cancéreuses mammaires ont ainsi été mélangées avec chacune des MEC étudiées précédemment, afin de réaliser des greffes orthotopiques dans les glandes mammaires de souris immuno-déficientes. L'analyse a porté sur la croissance des tumeurs locales et la survenue de métastases. De manière surprenante, alors que l'utilisation des 3 MEC n'a pas influencé la croissance tumorale locale, des différences ont été observées au niveau des métastases. Ainsi, les métastases pulmonaires, hépatiques et rénales ont été majorées par l'utilisation de la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution. Ceci pourrait s'expliquer par une augmentation de l'angiogenèse et des niveaux de VEGF (vascular endothelial growth factor) observés dans les tumeurs locales obtenues avec ce type de MEC. De plus, ces tumeurs contenaient un nombre élevé de myofibroblastes, qui sont des cellules associées à la réaction stromale et qui sécrètent des métalloprotéases.

De manière intéressante, une équipe de ce même laboratoire [38] a montré que l'influence de la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution est dépendante du sous-type de cancer mammaire et ne semble s'exercer que sur des tumeurs n'exprimant pas les récepteurs aux œstrogènes (RE). Dans une série clinique, nous avons également observé l'apparition plus fréquente de métastases chez des patientes ayant mené une grossesse après avoir été traitées pour un cancer mammaire RE- en comparaison avec celles dont le cancer exprimait les RE [39].

2. EFFETS DE LA GROSSESSE SUR LES CANCERS MAMMAIRES : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Pronostic des patientes ayant eu une grossesse après un cancer mammaire

Le pronostic des patientes ayant eu une grossesse après avoir été traitées pour un cancer mammaire ne semble pas être modifié par la grossesse, mais corrélé au stade et à l'agressivité tumorale initiale

[3, 5, 40-56]. Les femmes ayant un cancer de bon pronostic choisissent plus volontiers de donner la vie que celles dont le pronostic est réservé. D'autre part, les patientes traitées pour un cancer de stade avancé par des thérapeutiques lourdes ont souvent une infertilité. De plus, les patientes en rechute ont des traitements le plus souvent tératogènes contre-indiquant toute grossesse. Du fait de ces biais de sélection, la survie globale des patientes ayant eu une grossesse après traitement d'un cancer mammaire est généralement favorable, voire meilleure qu'en l'absence de grossesse. Pour Ives et al., elle est de 92 % à 5 ans et 86 % à 10 ans. D'autres séries ont rapporté des survies à 10 ans légèrement moins bonnes (aux alentours de 70 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire et 50 % en cas d'adénopathie métastatique), mais toujours identiques ou meilleures que celle des témoins appariés selon l'âge et le stade du cancer [3, 5, 40-57]. Les études ayant

Tableau II - Principales séries publiées sur le pronostic des patientes ayant eu une grossesse après cancer du sein

Auteur	Année	Nombre de patientes	Survie
Peters [40]	1968	96 cas/96 témoins appariés	Inchangée
Cooper [41]	1970	32 cas/64 témoins appariés	Inchangée
Harvey [46]	1981	41 cas	Inchangée
Ribeiro [47]	1986	57 cas	Inchangée
Querleu [48]	1986	23 cas/témoins appariés	Améliorée
Mignot [3]	1986	68 cas/136 témoins appariés	Inchangée
Ariel [49]	1989	47 cas	Inchangée
Sutton [50]	1990	25 cas après chimiothérapie	Inchangée
Sankila [51]	1994	91 cas/471 témoins appariés	Améliorée
Von Schoultz [52]	1995	50 cas/2119 témoins	Inchangée
Malamos [53]	1996	21 cas/222 témoins	Inchangée
Kroman [54]	1997	173 cas/témoins	Inchangée
Velentgas [44]	1999	53 cas/témoins appariés	Inchangée
Gelber [55]	2001	94 cas/148 témoins appariés	Améliorée
Mueller [56]	2003	438 cas/2 775 témoins appariés	Améliorée
Blakely [5]	2004	47 cas/336 témoins	Améliorée
Ives [57]	2007	62 cas	Améliorée

analysé la survie des patientes ayant eu une grossesse après avoir été traitées pour un cancer mammaire sont détaillées dans le tableau II.

Fréquence des grossesses après cancer du sein

Malgré les données rassurantes concernant leur pronostic, peu de femmes en âge de procréer choisissent de mener une grossesse après avoir été traitées pour un cancer mammaire. Les publications internationales rapportent des taux de 3 à 7 % [39, 54, 57]. L'analyse de la littérature permet de retrouver de nombreux éléments pouvant contribuer à expliquer ces taux particulièrement faibles. D'une part, les traitements anticancéreux ont des répercussions sur la fonction ovarienne. L'hormonothérapie additive (tamoxifène), généralement prescrite pour 5 ans, conduit à différer la conception à un âge où la réserve folliculaire est moindre. D'autre part, le diagnostic de cancer mammaire peut induire un refus de la grossesse, par crainte d'une évolution péjorative. Dans de rares cas, la connaissance d'un gène de prédisposition au cancer (BRCA1 ou BRCA2) entraîne l'abstention de toute grossesse pour éviter la transmission du gène de susceptibilité. Enfin, les traitements anticancéreux aboutissant parfois à une alopécie, une prise de poids, une sécheresse vaginale, ont un impact sur le schéma corporel, la sexualité et l'humeur et peuvent affecter la vie de couple.

Fertilité

L'utilisation des analogues de la Gn-RH pour des durées de 2 à 3 ans (castration « temporaire ») ne s'accompagne pas toujours d'une reprise des cycles menstruels, celle-ci n'étant observée que dans trois quarts des cas environ, après l'arrêt de cette hormonothérapie suppressive [58].

Les agents cytotoxiques peuvent altérer la fonction ovarienne de manière réversible ou irréversible s'il apparaît une fibrose ovarienne avec destruction folliculaire. Les séquelles ovariennes chimio-induites sont d'autant plus fréquentes que la femme est plus âgée lors de l'administration des agents cytotoxiques [59, 60]. C'est à partir de 35-38 ans que la fonction ovarienne s'altère de manière irréversible. Parmi les cytotoxiques, ce sont les agents alkylants qui sont le plus souvent incriminés dans les phénomènes de toxicité gonadique. La dose cumulée est un facteur déterminant de la réversibilité de l'hypogonadisme. Par ailleurs, il est difficile de prédire la durée de l'aménorrhée chimio-induite. Même en l'absence d'aménorrhée, on peut observer une infertilité chez les femmes ayant bénéficié d'une chimiothérapie du fait de l'atteinte du capital folliculaire. Ces observations interdisent tout

pronostic ultérieur sur l'intégrité de la fonction ovarienne. L'utilisation d'analogues de la Gn-RH au cours des chimiothérapies pourrait permettre la préservation du capital folliculaire. Différentes études sont en cours afin de préciser leur intérêt dans cette indication et de contrôler leur innocuité carcinologique [59-61]. Actuellement, les analogues de la Gn-RH n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication et ne doivent pas être utilisés en dehors d'essais contrôlés.

La fertilité diminue avec l'âge. Les femmes traitées pour un cancer mammaire ont des grossesses plus tardives que des femmes sans antécédent de pathologie mammaire. À titre d'exemple, dans la série de Dalberg et al. [62] portant sur 331 grossesses après cancer du sein, l'âge moyen des patientes au moment de l'accouchement était de 34 ans, alors qu'il était de 27 ans dans la population contrôle.

Influence du délai entre le cancer et la grossesse sur le pronostic des patientes

Certaines publications internationales soulignent l'importance de respecter un « délai de prudence ». Clark et Chua [42] ont rapporté une survie à 5 ans de 54 % pour les patientes ayant débuté une grossesse moins de 6 mois après le diagnostic du cancer, celle-ci étant de 78 % pour celles qui ont débuté leur gestation dans l'intervalle 6 mois-1 an et 100 % pour celles qui ont attendu plus de 5 ans [42]. Dans l'étude d'Ives et al., l'amélioration du pronostic a également été observée pour les patientes ayant attendu plus de 6 mois avant de concevoir. L'ensemble de ces résultats expliquent les recommandations actuelles en faveur d'un « délai de prudence » avant la mise en route d'une grossesse. La durée de ce délai est variable selon les publications. Les recommandations habituelles préconisent une attente d'au moins 2 ans [7]. Cependant, si la patiente est traitée par tamoxifène, celui-ci doit être interrompu avant la mise en route de la grossesse en raison de ses effets tératogènes. Or il a été montré que l'interruption prématurée du tamoxifène, avant les 5 ans recommandés, peut aggraver le pronostic des femmes jeunes ayant une tumeur surexprimant les RE. Dans la série de Colleoni et al. [63] portant sur 841 patientes non ménopausées (dont 101 de moins de 35 ans), traitées pour un cancer du sein pT1-3, pN0, M0 entre 1997 et 2001, l'abstention d'hormonothérapie a entraîné pour les plus jeunes d'entre elles quatre fois plus d'évolutions péjoratives en comparaison avec les patientes traitées de manière complète. Les auteurs ont pu montrer que les patientes n'ayant pas reçu d'hormonothérapie ou qui l'ont interrompue prématurément ont eu

une réduction significative de leur survie sans récurrence (HR 7,77 ; 95 % IC 1,98 - 30,6, $p = 0,0033$ pour la survie sans récurrence). Il paraît donc fondamental d'établir pour chaque patiente un « délai de prudence individuel » tenant compte de l'âge de la patiente, de l'hormonothérapie en cours et des facteurs histo-pronostiques de la tumeur. Ainsi, dans certaines situations où le pronostic mammaire est particulièrement favorable et où l'attente pourrait nuire à la fertilité, certains auteurs [57] proposent de réduire le délai de prudence à moins de 2 ans. À l'inverse, les femmes les plus jeunes (moins de 35 ans) ou celles ayant un risque élevé de rechute devraient différer leur grossesse d'au moins 3 ans [64], voire 5 ans pour les patientes ayant un stade III [65] ou un traitement par tamoxifène [63].

Influence du délai entre le cancer et la grossesse sur l'issue de la grossesse

Les grossesses de survenue précoce après le diagnostic de cancer mammaire ont fréquemment une issue défavorable. À titre d'exemple, dans la série d'Ives et al., les patientes dont la grossesse est survenue moins de 2 ans après le cancer mammaire n'ont choisi de poursuivre leur grossesse que dans 43 % des cas [57]. Après respect du délai de prudence de 2 ans, 64 % des grossesses ont abouti à la naissance d'un enfant vivant. Quatre raisons principales permettent d'expliquer, selon Ives et al. [57], ces grossesses précoces et leur issue défavorable. Celles-ci ont souvent eu lieu juste après le traitement chirurgical du cancer, la patiente ignorant à ce moment la nécessité d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie complémentaire. Dans d'autres cas, les informations sur la fertilité ou la contraception ont été absentes ou mal comprises et aucune méthode de contraception n'avait été prescrite. Lorsqu'une grossesse était survenue pendant une chimiothérapie, une radiothérapie ou un traitement par tamoxifène, celle-ci était généralement interrompue du fait des risques malformatifs pour l'enfant à naître. Enfin dans de rares cas, le désir de grossesse était parfaitement conscient mais non assumé [57].

Influence de la parité sur le risque de cancer mammaire

La multiparité est associée à une réduction du risque de cancer du sein, celui-ci diminuant d'environ 7 % à chaque naissance [66]. À court terme cependant, il existe une augmentation transitoire et modérée des

cancers du sein au cours des quelques années qui suivent une grossesse [67, 68]. Dans une étude prospective norvégienne, une augmentation à court terme des cancers mammaires a été observée trois à quatre ans après l'accouchement (RR 1,99, IC de 95 % 1,7-2,3) [67, 69-71]. Des résultats semblables ont été observés dans une étude cas-témoins portant sur des Suédoises appariées suivant l'âge [72]. Après ajustement pour la parité et l'âge à la première naissance, le RR d'apparition d'un cancer du sein dans les trois ans suivant le dernier accouchement est 1,2 fois celui des femmes dont le dernier accouchement avait eu lieu 10 ans auparavant ou plus (IC de 95 % 1,02-1,44) [72].

Influence des mutations délétères BRCA1 et BRCA2

La multiparité est associée à une réduction du risque de cancer du sein dans la population générale. Pour connaître l'influence de la parité en cas de mutation délétère BRCA1 ou BRCA2, 2 groupes de 1 260 femmes, traités ou non pour un cancer mammaire et ayant une mutation BRCA1 ou BRCA2 ont été analysés par Cullinane et al. [73]. Parmi les porteuses de la mutation BRCA1, de manière globale, les patientes multipares n'ont pas eu de diminution du risque de cancer mammaire en comparaison avec les nullipares (OR pour les multipares *versus* nullipares = 0,94 ; 95 % IC = 0,75-1,19). Cependant, une diminution de 38 % du risque de cancer mammaire a été observée pour les patientes ayant eu 4 enfants ou plus en comparaison avec les nullipares (OR = 0,62 ; 95 % IC = 0,41-0,94).

À l'opposé, pour les porteuses de la mutation BRCA2, les patientes multipares ont eu une augmentation du risque de cancer mammaire en comparaison avec les nullipares, les patientes ayant 2 enfants ou plus ayant un risque augmenté d'une fois et demi (OR = 1,53 ; 95 % IC = 1,01-2,32 ; $p = 0,05$). Pour les patientes porteuses de la mutation BRCA2 et ayant moins de 50 ans, les auteurs ont calculé une augmentation du risque de 17 % pour chaque grossesse additionnelle (OR = 1,17 ; 95 % IC = 1,01-1,36 ; $p = 0,03$). Pour les patientes porteuses de la mutation BRCA2, une augmentation de 70 % des cancers du sein a été observée au cours des 2 ans qui suivent une grossesse (OR = 1,70 ; 95 % IC = 0,97-3,0). En revanche, au delà de 5 ans, l'augmentation de risque a été nettement plus modeste (OR = 1,24 ; 95 % IC = 0,79-1,95) [73].

Allaitement

L'allaitement réduit le risque de cancer invasif du sein, particulièrement s'il est prolongé et même chez les patientes porteuses de la mutation BRCA1 [74]. En revanche, parmi les patientes porteuses d'une mutation BRCA2, l'allaitement n'est pas associé à une réduction significative de ce risque [74]. Il n'y a pas de données épidémiologiques objectivant un effet délétère de l'allaitement pour les patientes antérieurement traitées pour un cancer mammaire lorsque la maladie cancéreuse est en rémission complète [75]. Cependant, peu de femmes allaitent après avoir été traitées pour un cancer mammaire [76]. Diverses raisons peuvent être évoquées. D'une part, les traitements du cancer du sein peuvent entraver la capacité d'allaiter. La ligature des galactophores, partielle ou totale, en est un exemple. De même, la radiothérapie peut altérer le potentiel fonctionnel du sein traité, en provoquant une fibrose et une sténose des canaux galactophores. L'élasticité du mamelon peut en être affectée, ce qui peut empêcher le nourrisson de téter correctement. La radiothérapie peut aussi provoquer une diminution de la production de lait dans le sein traité. Tralins [77] a rapporté que seulement 34 % des femmes ayant accouché après une radiothérapie pour cancer du sein avaient une lactogénèse adéquate leur permettant d'allaiter leurs nouveau-nés. Dans le cas d'une mastectomie unilatérale complète, ou dans le cas d'une hypogalactie du sein traité, la patiente peut allaiter d'un seul sein. Cependant, la maladie cancéreuse et les traitements qui lui sont associés peuvent avoir un impact inconscient sur le psychisme des patientes qui redoutent la transmission par le lait de la maladie ou de substances toxiques et peuvent ainsi affecter le désir d'allaitement.

CONCLUSION

Les grossesses sont plus volontiers observées chez les patientes traitées pour un cancer mammaire, dont la survie est prolongée et qui sont indemnes de maladie résiduelle. Le pronostic maternel est surtout lié au stade initial du cancer mammaire et non à la grossesse elle-même. Le choix d'une grossesse devrait être pris par le couple dans le cadre d'une décision partagée avec l'équipe médicale pluridisciplinaire, au terme d'une information loyale sur les risques de récurrence du cancer.

Abréviations : OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de Confiance, HR : Hazard Ratio, RR : Risque Relatif

Résumé

Environ 3 à 7 % des patientes antérieurement traitées pour un cancer mammaire ont une grossesse à l'issue de leur traitement. L'issue de ces grossesses est généralement favorable, sauf lorsqu'elles surviennent précocement après le diagnostic du cancer. Le pronostic maternel semble surtout lié au stade initial du cancer mammaire et ne paraît pas aggravé par la grossesse. Ces données épidémiologiques doivent, toutefois, être interprétées avec prudence car les séries publiées ont de faibles effectifs et comportent de multiples biais. De plus, sur le plan biologique, les interactions entre la grossesse et la glande mammaire sont complexes et paradoxales. Différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans la réduction de risque de rechute induite par la grossesse, tels que la différenciation cellulaire de l'épithélium mammaire, l'involution de la glande, l'apparition d'anticorps anti-mucines, et enfin, l'excrétion d'agents carcinogènes par le lait lorsqu'il y a un allaitement. D'autres mécanismes sont délétères et des études récentes impliquent en plus de la stimulation par les hormones gravidiques de cellules épithéliales initiées ou cancéreuses, les modifications gravidiques et postnatales du stroma mammaire, et notamment de la matrice extra-cellulaire, qui peut faciliter la croissance tumorale et la survenue de métastases. Le choix de donner la vie après cancer mammaire devrait être pris par le couple dans le cadre d'une décision partagée avec l'équipe médicale pluridisciplinaire, après la réalisation d'un bilan d'évaluation complet. Ce choix nécessite une information loyale sur les risques de récurrence du cancer et la détermination d'un « délai de prudence individualisé » tenant compte de nombreux paramètres (âge de la patiente, type de cancer, stade évolutif, intervalle entre le cancer et la conception, durée de l'hormonothérapie, existence d'une mutation délétère BRCA1 ou BRCA2...). À l'issue de la grossesse, un nouveau bilan d'évaluation doit être conseillé, celui-ci pouvant être différé de quelques mois si la patiente a choisi d'allaiter.

Mots clés : cancer du sein, grossesse, involution, pronostic, récepteurs hormonaux, remodelage de la matrice extra-cellulaire

Bibliographie

- [1] Belot A, Grosclaude P, Bossard N et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159-175.
- [2] Petrek JA. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer* 1994;74:528-531.
- [3] Mignot L, Morvan F, Berdah J et al. [Pregnancy after treated breast cancer. Results of a case-control study]. *Presse Med* 1986;15:1961-1964.
- [4] Lesieur B, Vercambre M, Dubernard G et al. [Risk of breast cancer related to pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37:77-81.
- [5] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;100:465-469.
- [6] Dow KH, Harris JR, Roy C. Pregnancy after breast-conserving surgery and radiation therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;131-137.
- [7] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pregnancy and breast cancer. Guideline No. 12 2004; http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Pregnancy_breast_cancer_No12.pdf.
- [8] This P. [Breast cancer and fertility: critical review, considerations and perspectives]. *Bull Cancer* 2008;95:17-25.
- [9] Russo J, Russo IH. Toward a unified concept of mammary carcinogenesis. *Prog Clin Biol Res* 1997;396:1-16.
- [10] Ismail PM, Amato P, Soyak SM et al. Progesterone involvement in breast development and tumorigenesis--as revealed by progesterone receptor "knockout" and "knockin" mouse models. *Steroids* 2003;68:779-787.
- [11] Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP. Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003;8:205-214.
- [12] Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2:5-73.
- [13] Russo J, Gusterson BA, Rogers AE et al. Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis. *Lab Invest* 1990;62:244-278.
- [14] Russo J, Moral R, Balogh GA et al. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7:131-142.
- [15] Russo J, Mailo D, Hu YF et al. Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res* 2005;11:931s-936s.
- [16] Russo J, Hu YF, Silva ID, Russo IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc Res Tech* 2001;52:204-223.
- [17] Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell* 2006;9:151-153.
- [18] McNeilly AS, Tay CC, Glasier A. Physiological mechanisms underlying lactational amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 1994;709:145-155.
- [19] Kennedy KI. Effects of breastfeeding on women's health. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47 Suppl:S11-20; discussion S20-11.
- [20] Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer (1). *N Engl J Med* 1992;327:319-328.
- [21] Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE et al. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:181-188.
- [22] Ing R, Petrakis NL, Ho JH. Unilateral breast-feeding and breast cancer. *Lancet* 1977;2:124-127.
- [23] Gendler SJ, Cohen EP, Craston A et al. The locus of the polymorphic epithelial mucin (PEM) tumour antigen on chromosome 1q21 shows a high frequency of alteration in primary human breast tumours. *Int J Cancer* 1990;45:431-435.
- [24] Croce MV, Isla-Larriain MT, Capafons A et al. Humoral immune response induced by the protein core of MUC1 mucin in pregnant and healthy women. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:1-11.
- [25] Botelho F, Clark DA. How might pregnancy immunize against breast cancer? *Am J Reprod Immunol* 1998;39:279-283.
- [26] Keydar I, Chou CS, Hareuveni M et al. Production and characterization of monoclonal antibodies identifying breast tumor-associated antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:1362-1366.

- [27] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-8423.
- [28] Bertucci F, Viens P, Birnbaum D. DNA microarrays for gene expression profiling of breast cancer: principles and prognostic applications. *Pathol Biol (Paris)* 2006;54:49-54.
- [29] Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-7360.
- [30] Ursin G, Bernstein L, Lord SJ et al. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. *Br J Cancer* 2005;93:364-371.
- [31] Colditz GA, Rosner BA, Chen WY et al. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:218-228.
- [32] Tworoger SS, Hankinson SE. Prolactin and breast cancer risk. *Cancer Lett* 2006; 243: 160-169.
- [33] Clevenger CV. Role of prolactin/prolactin receptor signaling in human breast cancer. *Breast Dis* 2003;18:75-86.
- [34] Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Mediavilla D et al. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res* 2005;38:217-222.
- [35] Kinzler KW, Vogelstein B. Landscaping the cancer terrain. *Science* 1998;280:1036-1037.
- [36] Grubbs CJ, Peckham JC, Cato KD. Mammary carcinogenesis in rats in relation to age at time of N-nitroso-N-methylurea administration. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:209-212.
- [37] McDaniel SM, Rumer KK, Biroc SL et al. Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *Am J Pathol* 2006;168:608-620.
- [38] Bemis LT, Schedin P. Reproductive state of rat mammary gland stroma modulates human breast cancer cell migration and invasion. *Cancer Res* 2000;60:3414-3418.
- [39] Kojouharova T, Arnould N, Favreau JJ et al. Pregnancy after infiltrative breast cancer treatment: Experience of the CHRU of Strasbourg with literature review. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:757-766.
- [40] Peters M. The effect of pregnancy in the breast cancer. Prognostic factors in breast cancer. London: Ed Forrester and Kunkler 1968.
- [41] Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Ann Surg* 1970;171:429-433.
- [42] Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1:11-18.
- [43] Ribeiro GG, Palmer MK. Breast carcinoma associated with pregnancy: a clinician's dilemma. *Br Med J* 1977;2:1524-1527.
- [44] Velentgas P, Daling JR, Malone KE et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999; 85: 2424-2432.
- [45] Clark RM, Reid J. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:693-698.
- [46] Harvey JC, Rosen PP, Ashikari R et al. The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153:723-725.
- [47] Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986;73:607-609.
- [48] Querleu D, Laurent JC, Verhaeghe M. [Pregnancy following surgery for cancer of the breast]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1986;15:633-639.
- [49] Ariel IM, Kempner R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg* 1989;74:185-187.
- [50] Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847-850.
- [51] Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: « healthy mother effect ». *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:818-823.
- [52] von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13:430-434.
- [53] Malamou NA, Stathopoulos GP, Keramopoulos A et al. Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology* 1996; 53:471-475.
- [54] Kroman N, Jensen MB, Melbye M et al. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350:319-322.
- [55] 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;19:1671-1675.

- [56] Mueller BA, Simon MS, Deapen D et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;98:1131-1140.
- [57] Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334:194.
- [58] Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:4628-4635.
- [59] Anderson RA, Cameron DA. Assessment of the effect of chemotherapy on ovarian function in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1630-1631; author reply 1632.
- [60] Marhohm E, Cohen I. Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:58-72.
- [61] Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008 Jan;89(1):166-73. Epub 2007 Jun 28.
- [62] Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer--a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006;3:e336.
- [63] Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol* 2006;17:1497-1503.
- [64] de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341:1039-1043.
- [65] Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL. Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer* 1999;85:2301-2304.
- [66] Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187-195.
- [67] Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvale G. Clinical stage of breast cancer by parity, age at birth, and time since birth: a progressive effect of pregnancy hormones? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:65-69.
- [68] Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5-9.
- [69] Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *Br J Cancer* 1995;72:480-484.
- [70] Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005;92:167-175.
- [71] Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvale G. Family history of breast cancer and short-term effects of childbirths on breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006;119:1468-1474.
- [72] Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJ et al. Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy. *Cancer Causes Control* 1995;6:283-291.
- [73] Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005;117:988-991.
- [74] Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1094-1098.
- [75] Helewa M, Levesque P, Provencher D et al. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:164-180; quiz 181-164.
- [76] Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994;73:2175-2180.
- [77] Tralins AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 1995;18:40-43.