

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Grossesse après cancer du sein

C. MATHELIN ¹, S. CROCE ²
(Strasbourg)

Résumé

Environ 5 à 7 % des patientes antérieurement traitées pour un cancer mammaire ont une grossesse à l'issue de leur traitement. Le pronostic maternel semble surtout lié au stade initial du cancer mammaire et ne paraît pas aggravé par la grossesse. Sur le plan biologique, les interactions entre la grossesse et la glande mammaire sont complexes, différents mécanismes physiopathologiques étant plutôt bénéfiques (différenciation cellulaire de l'épithélium mammaire, involution de la glande avec apoptose massive, apparition d'anticorps anti-mucines, excrétion d'agents carcinogènes par le lait) et d'autres délétères (stimulation par les hormones gravidiques de cellules épithéliales initiées ou cancéreuses, modifications du stroma mammaire facilitant la croissance tumorale et la survenue de métastases). Le choix de donner la vie après un cancer

CHRU - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre -
Avenue Molière - 67200 Strasbourg cedex
1 - Pôle de gynécologie-obstétrique
2 - Département de pathologie

Correspondance : carole.mathelin@chru-strasbourg.fr

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. 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

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Carole Mathelin, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Environ un quart des cancers du sein survient avant la ménopause et 5 à 7 % 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 (l'âge au premier enfant est en moyenne de 30 ans), il n'est pas rare d'être confronté à une patiente désirant une grossesse après traitement d'un cancer mammaire. Par ailleurs, l'augmentation des remariages entraîne des demandes de grossesses parfois très tardives avec un nouveau projet parental.

La grossesse n'est pas toujours envisageable après traitement d'un cancer mammaire, car les thérapeutiques anticancéreuses peuvent entraîner une défaillance ovarienne définitive. Quand la fertilité est maintenue, la grossesse est généralement vécue comme un gage de bonne santé et comme une revanche contre la maladie. Cependant, l'information concernant l'innocuité de la grossesse, 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 ou portent sur de petits effectifs, ou bien encore ont un suivi court. De plus, elles comportent inévitablement de multiples biais, liés notamment à la sélection des femmes qui optent pour une grossesse et aux répercussions des traitements sur la fertilité [1-4]. Par ailleurs, certaines publications n'incluent que les patientes ayant donné naissance à un enfant vivant, en excluant les patientes ayant une grossesse interrompue [5].

Même si les données portant sur la qualité de vie 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. Le respect d'un « délai de prudence individualisé » est généralement préconisé en raison du risque de survenue des récives précoces et de la nécessité de terminer les traitements adjuvants qui s'étalent souvent sur plusieurs mois, voire plusieurs années en cas de cancer hormonosensible [6].

Le but de notre travail a été d'effectuer une mise à jour 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.

1. LES THÉRAPEUTIQUES ANTICANCÉREUSES MODIFIANT LA FERTILITÉ

1.1. Les hormonothérapies

La castration chirurgicale entraîne une infertilité définitive immédiate. Après une castration par radiothérapie, l'infertilité est également définitive, sauf dans quelques rares cas publiés. La castration hormonale utilise les analogues de la GnRH (α -GnRH) qui ont l'avantage « théorique » d'être réversibles et de permettre une fertilité ultérieure. La reprise des cycles ovariens est toutefois variable, allant de 60 % à 90 % selon les séries publiées [7-9], les taux de réversibilité de l'aménorrhée variant en fonction de la durée du traitement et de l'âge des patientes.

En l'absence de contre-indications, le tamoxifène est l'hormonothérapie de référence pour les femmes non ménopausées présentant une tumeur hormonosensible. Chez les femmes jeunes, il se comporte comme un inducteur de l'ovulation pouvant faciliter les grossesses. Celles-ci sont cependant contre-indiquées du fait des effets tératogènes de cette molécule. L'administration prolongée du tamoxifène provoque une aménorrhée dans 25 à 30 % des cas, en raison d'un effet anti-estrogénique central [10]. Cette aménorrhée est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.

1.2. La chimiothérapie

L'âge constitue le facteur de risque le plus important d'infertilité. La défaillance ovarienne chimio-induite est presque systématique après 40 ans. Le vieillissement s'accompagne en effet d'une altération du capital folliculaire avec accroissement de la dégénérescence des follicules. Ce sont les agents alkylants qui sont les plus incriminés dans les phénomènes de toxicité gonadique, entraînant quatre fois plus d'infertilité que les autres cytotoxiques. Les sels de platine ont une toxicité ovarienne modérée [11], mais supérieure à celles des antimétabolites, de la vincristine et des anthracyclines dont la toxicité ovarienne est très faible en monothérapie [12]. En revanche, on observe une potentialisation des effets ovario-toxiques lorsque ces différentes molécules sont associées, en particulier aux agents alkylants.

Les données concernant les taxanes sont contradictoires [13-16]. Alors que certaines études n'ont pas retrouvé de toxicité ovarienne des taxanes, d'autres travaux récents ont été plus alarmistes. Ainsi en 2009, Han *et al.* [14] ont publié les résultats d'une série prospective comparant différents protocoles de chimiothérapie. Dans cette étude, l'utilisation de taxanes était corrélée à un risque d'aménorrhée la première année suivant la chimiothérapie, les femmes âgées et les utilisatrices de tamoxifène étant par ailleurs à risque d'aménorrhée définitive. Tham *et al.* [16] ont également montré dans une étude rétrospective portant sur 191 patientes que l'association de taxanes à une chimiothérapie augmentait le risque d'aménorrhée chimio-induite, souvent irréversible chez les femmes de plus de 40 ans. Ainsi, si les taxanes présentent des avantages en termes de survie, les études ultérieures devront préciser si c'est au prix d'une toxicité ovarienne accrue.

La dose totale des cytotoxiques utilisés au cours de la chimiothérapie est un facteur déterminant de la réversibilité de l'insuffisance ovarienne. Plus les doses sont élevées, plus le risque de toxicité

ovarienne est élevé. Il a aussi été démontré que les taux d'insuffisance ovarienne varient dans le temps selon le protocole de chimiothérapie, l'évolution de l'insuffisance ovarienne étant généralement défavorable après traitement par CMF et favorable dans la moitié des cas pour les protocoles contenant une anthracycline. Ainsi, on peut observer à distance de la chimiothérapie une ménopause définitive par atteinte du capital folliculaire. Ces observations interdisent tout pronostic quant à l'intégrité de la fonction ovarienne, même en l'absence d'aménorrhée. En pratique, si une patiente a un désir de grossesse après un traitement par chimiothérapie, il faut idéalement que cette grossesse ait lieu le plus rapidement possible après la fin des traitements et le respect du délai de prudence.

L'ovario-toxicité du trastuzumab est mal connue, notamment du fait qu'il est fréquemment associé à des thérapeutiques adjuvantes telles que des polychimiothérapies et du tamoxifène. De même, les toxicités ovariennes des thérapeutiques antiangiogéniques et des inhibiteurs de la tyrosine kinase restent à évaluer.

1.3. Facteurs génétiques de prédisposition à une insuffisance ovarienne

Certains gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments pourraient se révéler importants dans l'évaluation du risque d'infertilité après traitement d'un cancer mammaire. À titre d'exemple, le cyclophosphamide est une prodrogue convertie en un métabolite actif grâce au cytochrome P450 [17]. De nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 (CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19) sont impliquées dans le métabolisme du cyclophosphamide, des anthracyclines, des taxanes et du tamoxifène [18]. Le polymorphisme génétique le plus commun de CYP2C19 supprime totalement l'activité de l'enzyme chez les individus qui en sont porteurs [19]. Ainsi, les femmes porteuses du variant CYP2C19 sont moins sujettes à une insuffisance ovarienne induite par le cyclophosphamide, mais ce dernier est peut-être moins efficace sur le plan carcinologique. La connaissance de ces variants est très prometteuse pour la détermination d'une sensibilité génétique à la défaillance ovarienne et ceux-ci vont être étudiés dans les cancers du sein.

1.4. La prévention des séquelles ovariennes chimio-induites

L'administration d'a-GnRH mettant l'ovaire au repos, celui-ci devient en théorie moins vulnérable à l'action des cytotoxiques. Des études sur différents modèles animaux (murins, porcins et primates) ont permis de confirmer l'effet protecteur des a-GnRH sur le capital folliculaire pendant une chimiothérapie [20, 21].

En clinique humaine, les a-GnRH ont été largement étudiés pour la prévention de la toxicité ovarienne chimio-induite chez des patientes atteintes d'hémopathies malignes [22]. L'innocuité carcinologique des a-GnRH, utilisés lors d'une chimiothérapie afin d'en diminuer la toxicité ovarienne, est controversée dans le cas de cancers du sein hormonosensibles. Il y a donc assez peu de travaux concernant cette question publiés en cancérologie mammaire [23-26], mais la plupart ont confirmé l'effet protecteur ovarien des a-GnRH, ceci ayant également été constaté dans une méta-analyse récente [27].

Ces travaux ont toutefois été critiqués en raison de plusieurs biais méthodologiques, notamment l'absence de groupe contrôle pour certaines études, leur caractère parfois rétrospectif, l'absence de randomisation pour d'autres études, ou encore l'utilisation de doses supérieures d'agents alkylants dans certains groupes contrôles. De ce fait, les essais cliniques prospectifs randomisés ont été encouragés. L'étude d'Ismail-Khan [28] ne semble pas montrer d'efficacité des a-GnRH dans cette indication alors que l'essai ZIPP (Zoladex in premenopausal patients) retrouve, lui, un effet protecteur ovarien des a-GnRH [29]. Quatre essais cliniques randomisés sont actuellement en cours [30]. Dans l'attente de ces résultats, le groupe d'experts de l'American society of clinical oncology qui a établi les recommandations concernant la préservation de la fertilité chez les patients atteints de cancer [31] déplore l'utilisation « non contrôlée » des a-GnRH pour la préservation de la fertilité chimio-induite, notamment chez les patientes ayant une tumeur hormonodépendante, et encourage les inclusions dans les essais cliniques contrôlés.

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

2.1. Effets bénéfiques de la grossesse

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 [32, 33]. 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.

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 [34]. Cette apoptose permet l'élimination des cellules indésirables, malades ou initiées.

L'allaitement contribue à une réduction du risque d'apparition et de progression d'un cancer du sein par différents mécanismes [35]. L'allaitement réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et maintient un niveau d'estrogènes plus bas que celui que l'on observe au cours du cycle menstruel. De plus, l'allaitement fait diminuer le pH, le niveau d'estrogènes et les carcinogènes locaux des lobules et des canaux [36, 37]. Le lait est une voie d'excrétion importante des substances lipophiles en raison de sa composition élevée en graisses. Grâce à l'excrétion des carcinogènes stockés dans les cellules adipeuses du sein, l'allaitement pourrait donc participer à la diminution du risque du cancer du sein.

La protéine MUC1 est une protéine transmembranaire 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. Celle-ci est également présente chez le fœtus. Son passage dans la circulation maternelle [38] aboutit à une présentation d'épitopes antigéniques et à une immunisation [39] qui pourrait être bénéfique en termes de réduction de risque de cancer mammaire.

2.2. Effets péjoratifs de la grossesse

La grossesse est une période d'inflation estrogénique 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. La prolactine a également été impliquée comme promoteur de la croissance et de la progression tumorale [40]. Des récepteurs à la prolactine sont exprimés à des degrés divers dans l'épithélium mammaire cancéreux [41]. L'interaction de ces récepteurs avec la prolactine pourrait contribuer 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 [34]. Parmi celles-ci, on peut citer l'immuno-dépression et l'insulinorésistance relative associées à des taux circulants élevés d'insuline pendant la grossesse [42].

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 [34]. Or, le remodelage du sein au cours de la grossesse 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 [34]. Si une grossesse survient chez une femme dont les cellules épithéliales sont 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 peuvent conduire à l'invasion de ces cellules et à leur dissémination métastatique.

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

3.1. 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 modifié par la

grossesse, mais corrélé au stade et à l'agressivité tumorale initiale [5]. 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 [43], 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 [5]. Une étude récente, basée sur un questionnaire adressé à 304 patientes antérieurement traitées pour un cancer mammaire survenu avant l'âge de 45 ans, s'est intéressée au pronostic du cancer après la grossesse avec un suivi moyen de 60 mois. Parmi ces 304 femmes, 248 étaient en vie. Dix-huit patientes ont été enceintes et dans quatre cas plusieurs fois. La mortalité par cancer mammaire a été de 10 % chez les patientes sans grossesse et de 6 % après grossesse [1].

Une enquête « Donnez la vie après un cancer du sein » a été menée en France récemment par l'Association francophone de l'après-cancer du sein (AFACS) [44]. Les femmes vivant en France ayant été enceintes plus d'un an après un cancer du sein ont été interrogées en 2006 et 2007 par un questionnaire. Il s'agissait de recueillir le plus précisément possible le vécu du cancer du sein, de l'après-cancer du sein, les détails de la décision de grossesse, de son déroulé psychologique et médical, de son issue ainsi que de l'évolution de la maladie cancéreuse. Au total, 209 femmes ayant eu un cancer du sein suivi d'au moins une grossesse ont répondu à un questionnaire. Celui-ci a été rempli en moyenne 10 ans après le cancer, les patientes ayant à ce moment-là 40 ans en moyenne. Elles avaient eu en moyenne leur cancer du sein vers l'âge de 30 ans. Environ 10 % avaient été traitées par mastectomie, les autres ayant bénéficié d'un traitement conservateur. Ces proportions sont très différentes de celles de l'observatoire français (analyse prospective de 1 647 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant entre juin 2007 et juillet 2008 en France), où les taux de mastectomie pour les femmes de moins de 40 ans étaient de 32,6 % et les taux de conservation de 67,4 %. Cela montre bien que ce sont les femmes ayant des tumeurs de petite taille, accessibles à un

traitement conservateur, qui optent plus volontiers pour une grossesse ultérieure que celles traitées pour un cancer de stade plus avancé. En ce qui concerne l'évolution de ces 209 femmes, 12 récidives locales ou controlatérales étaient survenues pendant la grossesse, 8 récidives dans les 12 mois ayant suivi la grossesse et 20 récidives au-delà. 18 patientes avaient présenté des métastases. Ces données montrent à quel point le dialogue préconceptionnel est important, le choix d'une grossesse devant 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 qui restent significatifs chez ces femmes jeunes.

3.2. 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 % [43, 45]. 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 par tamoxifène, généralement prescrit pour 5 ans, conduit à différer la conception à un âge où la réserve folliculaire est moindre. Dans de rares cas, la connaissance d'un gène de prédisposition au cancer entraîne l'abstention de toute grossesse pour éviter la transmission du gène de susceptibilité.

3.3. Les causes psychologiques du refus de grossesse

La maladie cancéreuse, même lorsqu'elle est en rémission complète, reste associée à l'angoisse de mort. Il est d'ailleurs fréquent d'entendre l'inquiétude selon laquelle la grossesse serait susceptible de provoquer une évolution fatale du cancer. Certaines femmes se demandent ce qu'elles ont fait de mal pour avoir engendré ce cancer ou pour s'être attirées ce mal. C'est un sentiment de culpabilité refoulé mais réactualisé par le cancer, qui confère souvent à cette maladie le pouvoir de châtier ou de punir d'une faute non expiée. La femme, qui se sent implicitement coupable de quelque faute commise, se doit de l'expier d'une manière ou d'une autre : c'est pourquoi ces femmes consentent au sacrifice d'une nouvelle maternité pour vivre. Dans leur

interprétation des choses, pour survivre au cancer, c'est la grossesse ou la vie. Dans l'enquête de l'AFACS [44], parmi les 209 femmes ayant choisi de mettre en route une grossesse, 44 % avaient nécessité l'accompagnement par un psychiatre (17,6 %) ou un psychologue (27 %) ou les deux (4,7 %).

Enfin, les traitements anticancéreux, aboutissant parfois à une mastectomie, une alopécie, une prise de poids ou bien encore une sécheresse vaginale, ont un impact sur le schéma corporel, la sexualité et l'humeur, et peuvent affecter la vie de couple. Parmi les 209 femmes ayant répondu au questionnaire de l'AFACS [44], 17,8 % avaient divorcé après leur cancer et 9 % après leur grossesse.

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

Certaines publications soulignent l'importance de respecter un « délai de prudence ». Clark et Chua [46] 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. Dans l'étude d'Ives [43], 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 explique les recommandations actuelles en faveur d'un « délai de prudence » avant la mise en route d'une grossesse. Les recommandations habituelles préconisent une attente d'au moins 2 ans [47]. 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, pouvait aggraver le pronostic des femmes jeunes ayant une tumeur hormonosensible. 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 histopronostiques 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 [43] 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 [48], voire 5 ans pour les patientes ayant un stade avancé [49] ou un traitement par tamoxifène [50]. L'enquête de

l'AFACS [44] a d'ailleurs montré que le délai moyen de mise en route de la grossesse était de 3 ans et demi.

Largillier [2] a analysé de manière rétrospective une série de 118 patientes de moins de 35 ans ayant eu une grossesse après cancer du sein, et les a comparé à des jeunes femmes sans grossesse ou ayant eu une grossesse avant le cancer. Dans cette étude, la grossesse n'est pas apparue comme un facteur pronostique indépendant de décès. Cependant, la nécessité d'attendre au moins 5 ans avant la mise en route d'une grossesse a été soulignée pour les femmes de moins de 35 ans ayant un cancer de mauvais pronostic.

3.5. 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, traitées ou non pour un cancer mammaire et ayant une mutation BRCA1 ou BRCA2, ont été analysés par Cullinane [51]. Parmi les porteuses de la mutation BRCA1, 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. 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 demie. 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. 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. En revanche, au-delà de 5 ans, l'augmentation de risque a été nettement plus modeste.

3.6. Issue des grossesses

La moitié des femmes de l'enquête de l'AFACS [44] avait déjà été enceinte avant le cancer et avait au moins eu un enfant. Relativement aux 262 grossesses recensées pour ces 209 femmes, on a dénombré 24 grossesses toujours en cours lors du questionnaire, 10 fausses couches, 9 interruptions volontaires de grossesse (dont 5 conseillées par le médecin), une grossesse extra-utérine et 214 accouchements pour la

naissance de 220 enfants. Sur les 209 femmes, 164 n'avaient eu qu'une seule grossesse après le cancer du sein, 32 femmes deux grossesses après leur cancer et 9 femmes trois grossesses. Ces 209 femmes avaient accouché 214 fois, 66,5 % de façon naturelle, 33,5 % par césarienne. Un seul enfant est décédé depuis sa naissance et 98,8 % d'entre eux sont en bonne santé.

4. ALLAITEMENT

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 [52]. Cependant, peu de femmes allaitent après avoir été traitées pour un cancer mammaire [53]. 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.

Bibliographie

- [1] Rippy EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: the importance of active counselling and planning. *Breast* 2009 Dec;18(6):345-50.
- [2] Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume MN, Spielmann M *et al.* Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years: a GET(N)A Working Group analysis. *Cancer* 2009 Nov 15;115(22):5155-65.
- [3] Kontzoglou K, Stamatakos M, Tsaknaki S, Goga H, Kostakis A, Safioleas M. Successful pregnancy after breast cancer therapy: dream or reality? *Int Semin Surg Oncol* 2009;6:7.
- [4] Peccatori F, Cinieri S, Orlando L, Bellettini G. Subsequent pregnancy after breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:57-67.
- [5] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL *et al.* Effects of pregnancy after breast cancer for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004 Feb 1;100(3):465-9.
- [6] This P. Breast cancer and fertility: critical review, considerations and perspectives. *Bull Cancer* 2008 Jan 1;95(1):17-25.
- [7] Jonat W. Overview of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in early breast cancer-benefits of reversible ovarian ablation. *Breast Cancer Res Treat* 2002 Oct; 75(1):S23-6; discussion S33-5.
- [8] Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sisonodi P *et al.* Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil *versus* tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000 Jul;18(14):2718-27.
- [9] Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M *et al.* Adjuvant chemotherapy followed by goserelin *versus* either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003 Dec 17; 95(24):1833-46.
- [10] Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE *et al.* Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006 Mar 1;24(7):1045-51.
- [11] Meirou D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000 Nov 27;169(1-2):123-31.
- [12] Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990 Feb 15;65(4):847-50.
- [13] Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005 Oct 15;104(8):1575-9.
- [14] Han HS, Ro J, Lee KS, Nam BH, Seo JA, Lee DH *et al.* Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009 May;115(2):335-42.
- [15] Minisini AM, Menis J, Valent F, Andreetta C, Alessi B, Pascoletti G *et al.* Determinants of recovery from amenorrhea in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy in the taxane era. *Anticancer Drugs* 2009 Jul;20(6):503-7.
- [16] Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol* 2007 Apr;30(2):126-32.
- [17] Takada K, Arefayene M, Desta Z, Yarboro CH, Boumpas DT, Balow JE *et al.* Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004 Jul;50(7):2202-10.
- [18] Chang TK, Weber GF, Crespi CL, Waxman DJ. Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer Res* 1993 Dec 1;53(23):5629-37.

- [19] Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(12):913-58.
- [20] Tan SJ, Yeh YC, Shang WJ, Wu GJ, Liu JY, Chen CH. Protective effect of a gonadotropin-releasing hormone analogue on chemotherapeutic agent-induced ovarian gonadotoxicity: a mouse model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Apr;149(2):182-5.
- [21] Lemos CN, Reis FM, Pena GN, Silveira LC, Camargos AF. Assessment of fertility protection and ovarian reserve with GnRH antagonist in rats undergoing chemotherapy with cyclophosphamide. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8:51.
- [22] Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2007 Jun 27.
- [23] Recchia F, Sica G, De Filippis S, Saggio G, Rosselli M, Rea S. Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: a phase II pilot study. *Anticancer Drugs* 2002 Apr;13(4):417-24.
- [24] Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G *et al.* Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006 Feb 1;106(3):514-23.
- [25] Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, Bell C, Sertoli MR, Bighin C *et al.* Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006 Jan;17(1):74-8.
- [26] Fox K, Scialla J, Moore H. Preventing chemotherapy-related amenorrhea using leuprolide during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:13 (Abstr 50).
- [27] Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC *et al.* Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009 Mar;18(3):311-9.
- [28] Ismail-Khan R, Minton S, Cox C, Sims I, Lacey M, Gross-King M *et al.* Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a randomized trial using the GnRH agonist (triptorelin) during chemotherapy. *JCO, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2008 May 20;26(15): 524.
- [29] Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Oct;117(3):561-7.
- [30] Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009 Mar;91(3):694-7.
- [31] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006 Jun 20;24(18): 2917-31.
- [32] Russo J, Russo IH. Toward a unified concept of mammary carcinogenesis. *Prog Clin Biol Res* 1997;396:1-16.
- [33] Russo J, Russo IH. Differentiation and breast cancer. *Medicina (B Aires)* 1997;57(2): 81-91.
- [34] Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell* 2006 Mar;9(3):151-3.
- [35] McNeilly AS, Tay CC, Glasier A. Physiological mechanisms underlying lactational amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 1994 Feb 18;709:145-55.
- [36] Kennedy KI. Effects of breastfeeding on women's health. *Int J Gynaecol Obstet* 1994 Dec;47:11-20; discussion S-1.
- [37] Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer (1). *N Engl J Med* 1992 Jul 30;327(5):319-28.
- [38] Croce MV, Isla-Larrain MT, Capafons A, Price MR, Segal-Eiras A. Humoral immune response induced by the protein core of MUC1 mucin in pregnant and healthy women. *Breast Cancer Res Treat* 2001 Sep;69(1):1-11.
- [39] Botelho F, Clark DA. How might pregnancy immunize against breast cancer? *Am J Reprod Immunol* 1998 Apr;39(4):279-83.
- [40] Tworoger SS, Hankinson SE. Prolactin and breast cancer risk. *Cancer Lett* 2006 Mar 9.

- [41] Clevenger CV. Role of prolactin/ prolactin receptor signaling in human breast cancer. *Breast Dis* 2003;18:75-86.
- [42] Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Mediavilla D, Martinez-Campa C, Gonzalez A, Alonso-Gonzalez C. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res* 2005 May;38(4):217-22.
- [43] Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *Bmj* 2007 Jan 27; 334(7586):194.
- [44] <http://60gp.ovh.net/~afacs/internet/index.php?numarticle=970&numrubrique=469&siteweb=afacs>
- [45] Kojouharova T, Arnould N, Favreau JJ, Gharbi M, Walther H, Youssef C *et al.* Pregnancy after infiltrative breast cancer treatment: experience of the CHRU of Strasbourg with literature review. *Gynecol Obstet Fertil* 2008 Jul-Aug;36(7-8):757-66.
- [46] Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989 Sep;1(1):11-8.
- [47] 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
- [48] De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR *et al.* Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993 Apr 24;341(8852):1039-43.
- [49] Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL. Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer* 1999 Jun 1;85(11): 2301-4.
- [50] Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Orlando L, Ghisini R *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 Oct;17(10):1497-503.
- [51] Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C *et al.* Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in *BRC1/BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer* 2005 Dec 20;117(6):988-91.
- [52] Bercovich D, Goodman G. Pregnancy and lactation after breast cancer elevate plasma prolactin, do not shorten and may prolong survival. *Med Hypotheses* 2009 Dec;73(6):942-7.
- [53] Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994 Apr 15;73(8):2175-80.