

Désir de grossesse après cancer du sein : que répondre au couple ?

Pregnancy desire after breast cancer: which answer for couples?

N. Douay-Hauser^{1,2,3}, C. Ngo^{1,2}, A.S. Bats^{1,2,3}, C. Bensaïd¹, J. Seror^{1,2}, J. Médioni^{1,4},
F. Chamming's^{1,5}, B. Dessart-Diana^{1,5}, F. Lécuru^{1,2,3}



N. Douay-Hauser

Un tiers des patientes atteintes d'un cancer du sein sont en âge de procréer. Pour autant, la plupart ne tentent pas réellement d'être enceintes, le taux de grossesses après traitement n'excédant pas 24 %, dont 57 % de naissances vivantes (1).

Envisager une grossesse après un cancer du sein relève d'une décision commune entre la patiente, son conjoint, l'oncologue et le chirurgien. Chaque acteur se devra de répondre à plusieurs questions : l'altération de la fonction ovarienne inhérente à la chimiothérapie permet-elle d'envisager une grossesse par fécondation spontanée, ou nécessitera-t-elle un recours à un centre spécialisé ? Le pronostic maternel pourrait-il être altéré par cette grossesse ? Dans quel délai peut-on raisonnablement envisager une conception ? Peut-on suspendre une hormonothérapie en cours ? Quel risque fœtal est lié aux traitements adjuvants reçus par la mère ? Comment adapter le suivi de la grossesse ?

Épidémiologie des grossesses après cancer du sein

Contrairement aux recommandations actuelles, la grossesse a longtemps été perçue comme un facteur de risque accru de récurrence de cancer du sein. Aussi, les données disponibles concernant les taux de grossesses correspondent principalement à une période où les recommandations et les pratiques étaient différentes.

La méta-analyse de H.A. Azim et al. reprend 14 études publiées entre 1970 et 2009 portant sur la fertilité après cancer du sein. Les taux de grossesses varient entre 5 % et près de 40 %, en fonction de la popu-

lation de référence (cohortes de patientes avec un cancer du sein ou patientes avec désir de grossesse initial). A.H. Partridge et al. ont étudié le devenir de 440 patientes âgées en moyenne de 32,6 ans au moment du diagnostic, avec une médiane de suivi de 2,8 ans : 56 % des patientes avaient un désir de grossesse au moment du diagnostic. Parmi elles, 24 % ont obtenu une grossesse, qui a abouti dans 57 % des cas à une naissance vivante (2). La cohorte australienne d'A. Ives et al. a porté sur 2 539 patientes traitées pour un cancer du sein entre 1982 et 2000, âgées de moins de 45 ans, dont 5 % ont obtenu une grossesse dans les 4 ans (3). Dans cette étude, le pronostic des grossesses dépendait directement du délai entre le diagnostic de cancer et la conception. Les naissances vivantes étaient évaluées à 43 % dans les 2 ans versus 64 % au-delà ; les fausses couches, à respectivement 10 versus 15 %. Les interruptions volontaires de grossesse (IVG) étaient majorées dans les 2 ans, même en excluant les 6 mois de traitements adjuvants (45 versus 21 % ; p = 0,021). Les faibles taux de grossesses ainsi que les taux d'IVG reflètent la nécessité d'informer les patientes sur l'état des connaissances concernant la grossesse après cancer du sein.

Gonadotoxicité des traitements

La toxicité des traitements est évaluée par le taux d'aménorrhées chimio-induites, lui-même dépendant de l'âge au moment de la chimiothérapie et du type et des doses cumulées de chimiothérapie. On note des délais d'apparition des anomalies du cycle variables au cours ou à la fin de la chimiothérapie. Les aménorrhées transitoires sont fréquentes,

¹ Centre expert en sénologie Paris-Descartes, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris ; université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité, Paris.

² Service de chirurgie cancérologique gynécologique et du sein, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

³ Inserm UMR-S 1124, université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité, Paris.

⁴ Service d'oncologie médicale, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

⁵ Service de radiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

Points forts⁺

- » Un tiers des patientes traitées pour un cancer du sein sont en âge de procréer ; la plupart ont un désir de grossesse. Pour autant, ce projet n'est pas toujours concrétisé à l'issue des traitements.
- » La chimiothérapie entraîne des aménorrhées et une altération de la fonction ovarienne pouvant être réversibles, qui devront être évaluées.
- » La grossesse ne modifie pas le pronostic maternel, qui dépend des caractéristiques de la maladie.
- » Les recommandations actuelles sont d'attendre 2 ans en cas de tumeur n'exprimant pas les récepteurs hormonaux, et la fin de l'hormonothérapie en cas de tumeur les exprimant. En l'absence d'hormonothérapie et face à un bon pronostic, un délai minimum de 6 mois après la chimiothérapie sera recommandé afin d'éliminer la fœtotoxicité des traitements.

surtout chez les patientes de moins de 35 ans, et durent en moyenne 6 à 12 mois (temps requis pour que les follicules lésés soient remplacés par de nouveaux follicules primordiaux) ; il faut jusqu'à 24 mois pour retrouver un cycle normal, surtout chez les moins de 35 ans. Ce délai est le paramètre le plus utilisé pour évaluer la fertilité.

Les aménorrhées chimio-induites dépendent de l'âge des patientes. Ainsi, le taux est de 21 à 71 versus 40 à 100 %, respectivement pour les patientes de moins de 40 ans et pour celles de plus de 40 ans (4). Avec le protocole FEC (5-FU + épirubicine + cyclophosphamide), 10 à 25 % des patientes âgées de moins de 40 ans sont ménopausées versus 90 % après 40 ans.

Le type et la dose cumulée de chimiothérapie conditionnent le risque d'aménorrhée : le cyclophosphamide, en particulier, est toxique pour les follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne (4). La prévention par agonistes de la GnRH induirait une hypoestrogénie temporaire et réversible pendant la chimiothérapie. Elle permettrait de préserver les follicules dont la croissance est déjà initiée et entraînerait une diminution de la perfusion ovarienne (4). Cependant, les essais contrôlés randomisés portant sur la diminution des aménorrhées chimio-induites sont discordants. Dans l'essai de phase III présenté cette année au congrès américain en oncologie clinique (POEMS), 257 patientes traitées pour un cancer du sein RH- par chimiothérapie adjuvante ont été randomisées entre chimiothérapie seule et chimiothérapie + gosérelène (5). On observait une insuffisance ovarienne à 2 ans dans respectivement 22 versus 8 % des cas ($p = 0,04$). Le taux de grossesses était supérieur après agonistes (21 versus 11 % ; $p = 0,03$).

Les effets du tamoxifène sont peu connus, car il est souvent précédé d'une chimiothérapie (4). Son impact sur la survenue d'une ménopause précoce est débattu, mais son effet serait moindre chez les patientes jeunes (4). Concernant le trastuzumab, seul le devenir des grossesses a été évalué : le taux de fausses couches spontanées avant et après 3 mois de traitement passait de 25 à 16 %, versus 0 % dans le groupe contrôle. Le taux de naissances vivantes était équivalent que le trastuzumab soit arrêté plus de 3 mois ou non (6).

La grossesse majeure-t-elle le risque de récurrence ?

Les estrogènes jouent un rôle majeur lors de la carcinogenèse. Ainsi, on a longtemps déconseillé aux patientes en rémission d'envisager une grossesse, ce qui a contribué à un taux d'IVG de 30 % chez ces patientes.

Cependant, de récents travaux ont renversé ce dogme. La méta-analyse de H.A. Azim et al. a montré que les patientes ayant obtenu une grossesse après leur cancer du sein avaient une diminution de 41 % du risque de décès par rapport à celles qui n'avaient pas été enceintes (PRR = 0,59 ; IC₉₀ : 0,50-0,70), quel que soit le statut ganglionnaire (1). En analyse de sous-groupe, la comparaison entre les patientes ayant eu une grossesse et celles n'ayant pas été enceintes et n'ayant pas fait de récurrence n'a montré aucune différence (PRR = 0,85 ; IC₉₅ : 0,53-1,35). Cet effet est dénommé "healthy mother effect". Le statut hormonal n'ayant pas été évalué, H.A. Azim et al. ont réalisé une étude rétrospective multicentrique afin de préciser son impact sur le pronostic maternel en cas de grossesse (7). Parmi des patientes ayant eu un cancer du sein, 333 femmes enceintes ont été appariées à 874 femmes non enceintes, parmi lesquelles 686 avaient un statut RO+. Aucune différence de survie sans récurrence n'a été observée en fonction de l'obtention ou non d'une grossesse, quel que soit le statut hormonal, RO+ (HR = 0,91 ; IC₉₅ : 0,67-1,24 ; $p = 0,55$) ou RO- (HR = 0,75 ; IC₉₅ : 0,51-1,08 ; $p = 0,12$). Cependant, le groupe de patientes RO- présentait une meilleure survie globale (HR = 0,54 ; IC₉₅ : 0,33-0,87 ; $p = 0,01$).

Ces arguments ont permis d'inverser les recommandations, en rassurant les patientes sur l'absence d'interaction entre une grossesse et un risque de récurrence.

Quel est le risque fœtal ?

Le risque lié à la chimiothérapie a été évalué dans une étude de cohorte portant sur 216 enfants nés de mères ayant bénéficié d'un traitement chirurgical avec ou sans chimiothérapie (protocoles non précisés) pour un cancer du sein, versus

Mots-clés

Grossesse
Cancer du sein
Chimiothérapie
Aménorrhée
Naissance

Highlights

» One-third of patients treated for breast cancer are of child-bearing age; most have a desire of pregnancy. However, this project is not always achieved at the end of the treatments.

» Chemotherapy causes chemotherapy-induced amenorrhea and impaired ovarian function that may be reversible and should be evaluated.

» Pregnancy does not alter the maternal prognosis. It depends on the initial characteristics of the disease, in particular hormonal status.

» Current recommendations are to wait 2 years in case of negative hormone receptor (HR) tumor, and to wait for the end of the hormone therapy in case of positive HR tumor. In the absence of hormone therapy, when prognosis is good a period of at least 6 months due to fetotoxicity treatments will be recommended.

Keywords

Pregnancy
Breast cancer
Chemotherapy
Amenorrhea
Birth

33 443 enfants contrôles : on ne notait pas de différence en termes de malformations, de prématurité ou de retards de croissance (8). Dans une seconde étude de cohorte évaluant 331 enfants de mères ayant eu un cancer du sein traité par chimiothérapie (protocoles non précisés), le risque relatif de malformations (cardiaques, rénales, urétérales) était de 1,68 (IC₉₅ : 1,41-2,54) [9]. Le temps de maturation ovocytaire justifie la recommandation d'attendre au moins 6 mois avant la conception (4).

Le tamoxifène est à l'origine d'anomalies congénitales s'il est pris pendant la grossesse mais n'a pas d'effet tératogène à distance. Compte tenu de sa demi-vie, il convient de ne pas envisager de grossesse moins de 2 mois après la fin du traitement (4). On ne note pas d'effet tératogène à distance, mais il est recommandé d'attendre 3 à 6 mois après la fin du traitement. Enfin, au-delà de 3 mois après la fin du trastuzumab, on n'observe pas de fœtotoxicité, mais seuls les résultats d'une seule étude ont été publiés sur le sujet (6).

Patientes mutées sur BRCA1 ou BRCA2

Les patientes mutées sur BRCA1 ou BRCA2, plus jeunes lors du diagnostic, ne présentent pas plus d'aménorrhées chimio-induites ni de risque de récurrence après obtention d'une grossesse (10). Une IRM mammaire doit être réalisée au préalable. Enfin, compte tenu du mode de transmission autosomique dominant, si l'enfant est de sexe masculin, son risque d'être porteur de cette mutation est de 50 %. Les hommes ayant reçu un gène BRCA1 ou BRCA2 muté développent rarement un cancer du sein, mais ils peuvent transmettre à leur tour ce gène à leurs enfants. Les enfants de sexe féminin ont un risque équivalent, de 50 %. La pénétrance est variable, et le risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans est de 65 à 85 %. À l'étranger, le diagnostic préimplantatoire est parfois autorisé pour sélectionner des embryons BRCA- (11).

Quel délai respecter ?

Une population de 400 femmes âgées de moins de 35 ans au moment du diagnostic de cancer du sein a été interrogée : la guérison reste, pour elles, une priorité. Par ailleurs, le risque d'infertilité est accepté : 59 % des femmes ont un désir de grossesse, 36 % sont primipares et n'ont pas de désir de grossesse par peur de la récurrence, 8 % ne veulent pas

d'une chimiothérapie qui diminuerait leur fertilité et 48 % accepteraient une chimiothérapie entraînant un risque d'infertilité de 76 à 100 % (12).

L'âge à la première grossesse étant de 30 ans en moyenne, nombre de patientes n'auront pas accompli leur projet parental au moment du diagnostic. La grossesse n'entraînant pas de risque supplémentaire de récurrence, quand paraît-il raisonnable de l'envisager ? Le principal facteur ayant un impact sur cette décision est le délai de récurrence métastatique : chez les patientes RH-, plus de 95 % des rechutes ont lieu dans les 5 ans. À l'inverse, pour les patientes RH+, seule la moitié des rechutes ont lieu dans les 5 ans ; l'autre moitié surviendront après 5 ans (13). La crainte d'une récurrence durant les premières années, notamment pour les patientes RH-, impose donc la prudence. Le délai recommandé est généralement de 2 ans dans le groupe RH-. Pour les patientes RH+, la fréquence d'une hormonothérapie adjuvante impose de facto d'attendre au moins 5 ans avant la conception. Un essai prospectif, mené par le Breast International Group et le North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG), est en cours pour évaluer la possibilité d'interrompre une hormonothérapie au bout de 2 ans en vue d'une grossesse puis de terminer le traitement. En attendant ses résultats, on peut envisager au cas par cas de suspendre l'hormonothérapie puis de la reprendre après l'accouchement. En l'absence d'hormonothérapie, chez une patiente ayant un bon pronostic initial, un délai d'au moins 6 mois dû à la fœtotoxicité des traitements sera proposé.

D'autres facteurs déterminent le délai d'obtention d'une grossesse : la qualité de la réserve ovarienne, pour laquelle une technique de préservation de la fertilité aura été proposée avant la chimiothérapie. Ce projet peut aussi être ajourné suite à la perturbation de l'intimité du couple et de l'image de soi ou à une sexualité perturbée après la fin des traitements. M. Braun et al. ont rapporté que la première motivation pour avoir un enfant, chez 30 patientes ayant eu un cancer du sein quand elles étaient âgées de moins de 40 ans, est "d'obtenir un sentiment d'immortalité". Les principales raisons les faisant redouter une grossesse sont "l'impact sur leur santé" et la peur de "donner naissance à un enfant en mauvaise santé" (14).

Surveillance d'une grossesse après cancer du sein

La surveillance maternelle doit comprendre, en amont, un bilan d'extension par TDM-scintigraphie

osseuse ou TEP-TDM. Un examen clinique et une mammographie-échographie mammaire doivent être pratiqués. Si des anthracyclines ont été prescrites, une échographie cardiaque devra être réalisée afin d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), en raison du surrisque d'insuffisance cardiaque liée à la grossesse.

Pendant la grossesse, un examen clinique régulier par palpation mammaire doit être pratiqué. En cas d'anomalie clinique ou d'examen non contributif, on prescrira préférentiellement une échographie mammaire, compte tenu du faible apport de la mammographie lors d'une grossesse, dû aux modifications hormonales glandulaires, et du risque minime d'irradiation fœtale.

P. Velentgas et al. ont rapporté, sur 53 grossesses après cancer du sein, plus de fausses couches que dans la population générale (RR = 1,7) [15]. Selon l'étude de cohorte de K. Dalberg et al., chez 331 enfants nés de mères ayant des antécédents de cancer du sein traité par chimiothérapie (protocoles non précisés), le risque d'accouchement prématuré (RR = 3,20; IC₉₅: 1,70-6,03), de retard de croissance avec un poids de naissance inférieur à 1500 g (RR = 2,86; IC₉₅: 1,41-5,78), de césarienne (RR = 1,3; IC₉₅: 1-1,7) ou d'extraction instrumentale (RR = 1,5; IC₉₅: 1,2-1,9) était majoré avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) [9]. Il n'y avait pas de différence en termes d'état

néonatal entre les 2 groupes. Il est donc proposé de réaliser une surveillance plus étroite, notamment en fin de grossesse et en cours de travail.

Conclusion

Les récentes publications concernant l'absence d'effet délétère de la grossesse sur le pronostic maternel imposent d'améliorer l'information de ces patientes sur les risques encourus, notamment en amont des traitements. À l'issue de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), toute patiente en âge de procréer devrait recevoir une information éclairée sur les techniques de préservation de la fertilité. Puis, lorsque le couple envisage une grossesse, la recommandation de la RCP sera adaptée au pronostic maternel initial, aux traitements en cours (hormonothérapie, trastuzumab) et à la fonction ovarienne de la patiente, cela dans une approche multidisciplinaire. Quel que soit son âge, toute patiente ne parvenant pas à obtenir une fécondation spontanée doit être adressée à un centre spécialisé. La fonction ovarienne sera évaluée, et un protocole adapté sera proposé. La coordination formalisée des équipes de chirurgie, d'oncologie et de procréation médicale assistée est le socle d'une prise en charge efficace. ■

N. Douay-Hauser déclare ne pas avoir de liens d'intérêts. Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011;47(1):74-83.
2. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J et al. Fertility and menopausal outcomes in young breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2008;8(1):65-9.
3. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334(7586):194.
4. Pagani O, Partridge A, Korde L et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(2):309-17.
5. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: an international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). ASCO® 2014: abstr. LBA505.
6. Azim HA Jr, Metzger-Filho O, de Azambuja E et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(1):387-91.
7. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2013;31(1):73-9.
8. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94(1):142-6.
9. 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(9):e336.
10. Valentini A, Lubinski J, Byrski T et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142(1):177-85.
11. Derks-Smeets IA, de Die-Smulders CE, Mackens S et al. Hereditary breast and ovarian cancer and reproduction: an observational study on the suitability of preimplantation genetic diagnosis for both asymptomatic carriers and breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(3):673-81.
12. Senkus E, Gomez H, Dirix L et al. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psychooncology* 2014;23(2):173-82.
13. Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL. Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer* 1999;85(11):2301-4.
14. Braun M, Hasson-Ohayon I, Perry S, Kaufman B, Uziely B. Motivation for giving birth after breast cancer. *Psychooncology* 2005;14(4):282-96.
15. Velentgas P, Daling JR, Malone KE et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85(11):2424-32.