



HAL
open science

Grossesses après cancer du sein : délai de conception, issues obstétricales et néonatales

Anne Lecourt

► **To cite this version:**

Anne Lecourt. Grossesses après cancer du sein : délai de conception, issues obstétricales et néonatales. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03203915

HAL Id: dumas-03203915

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03203915>

Submitted on 6 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 233

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Grossesses après cancer du sein :
délai de conception, issues obstétricales et néonatales

Présentée et soutenue publiquement
le 21 octobre 2019

Par

Anne LECOURT

Née le 28 décembre 1990 à Agen (47)

Dirigée par Mme Le Docteur Anne-Sophie Hamy-Petit

Jury :

M. Le Professeur Fabien Reyat, PU-PH..... Président

M. Le Docteur Marc Espie, MCU

M. Le Professeur Jean-Yves Pierga, PU-PH

Remerciements

Monsieur le Professeur REYAL, de m'avoir fait l'honneur d'être le président de ma thèse, de soutenir et valoriser notre spécialité de gynécologie médicale, d'être toujours disponible.

Monsieur le Professeur PIERGA et Monsieur le Docteur ESPIE, d'avoir accepté et me faire l'honneur de faire partie du jury de ma thèse.

Madame le Docteur HAMY-PETIT, d'être la directrice de ma thèse, de m'avoir permis de travailler sur ce sujet, de ton aide précieuse et tes conseils pour l'aboutissement de ce travail.

Aux anciennes internes de l'Institut Curie Alice, Charlotte, Aullène, Julie, Lucie, Isabelle et toutes celles qui ont travaillé également sur cette série de patientes ; aux assistantes médicales du service du Pr REYAL qui m'ont aidé à éditer et récupérer les courriers ; aux patientes, qui ont accepté de répondre en livrant leurs expériences ;

À tous mes chefs, qui m'ont enseigné, partagé leurs expériences, guidé, transmis la passion de notre métier.

À mes co-internes, dont certaines sont devenues des amies : chaque stage était inoubliable en grande partie grâce à vous.

Un grand merci à Camille, avec qui j'ai fait mes premiers pas dans les hôpitaux de Paris, pour ton amitié, tes conseils et ton soutien tout au long de l'internat ;

À mes amis, merci pour tous les moments partagés ensemble, pour ce que vous m'apportez, je suis chanceuse de vous avoir à mes côtés.

Morgane, pour ton aide pour la rédaction de la thèse, tu es l'épaule sur laquelle je peux me reposer depuis tant d'années, une amie exceptionnelle.

Inès, Estelle et Sophie merci d'être toujours présentes, vous m'êtes indispensables.

La team des Agenais, les Beleza de Bordeaux, les amies d'enfance, les amis de la fac, les belles rencontres Parisiennes.

Merci à tous, vous m'êtes très chers.

À ma famille, j'ai de la chance d'avoir une famille aussi présente et soudée ; à ma maman Sylvie à qui je dois tout ; à ma petite sœur Aurélie, je suis très fière de la femme que tu es devenue ; à mon papa Jean-François, à Charles mon beau-frère (et bientôt mon futur neveu/nièce), à mes cousins Bastien et Valérie, à Tatïe et Tonton, à mes grands-parents, à Louise, à Antonin, à Lili et à parrain.

Et pour finir, à toi Gauthier merci pour ton soutien, ta patience, ton aide immense pour la réalisation de ce travail ; Merci de toujours croire en moi. Mais surtout, merci pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien.

Abréviations	5
1. Introduction	6
1.1. Epidémiologie du cancer du sein.....	6
1.2. Fertilité après cancer du sein.....	7
1.2.1. <i>Effet des traitements sur la fertilité</i>	8
1.2.2. <i>Préservation de la fertilité</i>	12
1.3. Grossesses après cancer du sein	14
1.3.1. <i>Délai de grossesse et risque de récurrence</i>	14
1.3.2. <i>Issues des grossesses</i>	16
2. Objectifs de l'étude	17
3. Matériels et méthodes	18
3.1. Population étudiée	18
3.1.1. <i>Critères d'inclusion</i>	18
3.1.2. <i>Identification des patientes</i>	18
3.1.3. <i>Identification des grossesses</i>	19
3.2. Variables.....	20
3.2.1. <i>Données des patientes</i>	20
3.2.2. <i>Données anatomopathologiques</i>	20
3.2.3. <i>Traitements reçus</i>	21
3.2.4. <i>Données sur les grossesses</i>	22
3.3. Analyse statistique.....	24
4. Résultats	25
4.1. Caractéristiques de la population	26
4.2. Grossesses après cancer du sein	28
4.2.1. <i>Caractéristiques des grossesses</i>	28
4.3. Délai de grossesse	32
4.3.1. <i>Délai chirurgie - 1^{ère} grossesse</i>	32
4.3.2. <i>Délai de conception</i>	34
4.3.3. <i>Issues obstétricales et néonatales</i>	36
4.4. Cas particuliers	42
4.4.1. <i>Grossesses survenues pendant le traitement</i>	42
4.4.2. <i>Interruption de grossesse</i>	42
4.4.3. <i>Dons d'ovocytes</i>	43
4.4.4. <i>Grossesses après 40 ans</i>	44
5. Discussion	45

5.1.	Délai de conception	45
5.1.1.	<i>Population générale</i>	45
5.1.2.	<i>Délais de conception après cancer du sein</i>	46
5.2.	Taux de fausses couches spontanées	49
5.3.	Taux d'interruption de grossesse.....	51
5.4.	Issues obstétricales et néonatales	52
5.4.1.	<i>Taux de césariennes</i>	53
5.4.2.	<i>Terme et poids de naissance</i>	53
5.4.3.	<i>Apgar</i>	56
5.4.4.	<i>Malformation</i>	56
5.4.5.	<i>Allaitement</i>	56
5.5.	Grossesses après procréation médicalement assistée	60
5.6.	Points forts et limites de l'étude	60
5.6.1.	<i>Points forts de l'étude</i>	60
5.6.2.	<i>Limites de l'étude</i>	61
6.	Conclusion	63
7.	Annexes	64
8.	Références	66

Abréviations

AMH :	Hormone anti-müllérienne
ACC :	Accouchement
ASCO :	American Society of Clinical Oncology
CCIS/DCIS :	Carcinome Canalaire In Situ
CCI :	Carcinome Canalaire Infiltrant
CLI :	Carcinome Lobulaire Infiltrant
FCS :	Fausses couches spontanées
FIV :	Fécondation in vitro
FSH :	Hormone folliculo stimulante
GEU :	Grossesse extra utérine
GnRH :	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
Her2 :	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
ICSI :	Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde
IMC :	Indice de masse corporelle
IMG :	Interruption médicale de grossesse
INCa :	Institut National du Cancer
IVG :	Interruption volontaire de grossesse
LH :	Hormone lutéinisante
MIV :	Maturation in vitro
NA :	Absence de données
PAG :	Petit pour l'âge gestationnel
PMA :	Procréation médicalement assistée
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE :	Récepteur des œstrogènes
RH :	Récepteur hormonaux
RP :	Récepteur de la progestérone
SA :	Semaine d'aménorrhée
TNBC :	Tumeur triple négative
TNM :	T : taille tumeur, N : ganglion lymphatique, M : métastase

1. Introduction

1.1. Epidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec 58 968 nouveaux cas en France métropolitaine en 2017 d'après l'Institut National du Cancer (*Tableau 1*). C'est aussi celui qui cause le plus grand nombre de décès chez la femme avec 11 883 décès estimés en 2017, soit 17,9 % des décès par cancer chez la femme ; dont 856 décès chez les femmes entre 15 et 49 ans (*Tableau 1*).

Nombre de nouveaux cas et de décès en 2017 en France métropolitaine par classe d'âge chez la femme

Classe d'âge	Incidence	Mortalité
[00 ; 14]	0	0
[15 ; 49]	11 135	856
[50 ; 64]	19 034	2 374
[65 ; 74]	15 180	2 620
[75 ; 84]	8 574	2 582
[85; ++]	5 045	3 451
Total	58 968	11 883

Tableau 1 : Incidence et mortalité du cancer du sein en France par classe d'âge, projections de l'INCa à partir de données observées jusqu'en 2013

Le cancer du sein représente 31,8 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. En 2012, l'âge médian au diagnostic était de 63 ans et de 73 ans au décès. Environ 7% des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes de moins de 40 ans (1). La survie nette à 5 ans des femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué entre 2005 et 2010 est de 90 % chez les femmes âgées de 15 à 44 ans, 92-93 % de 45 à 74 ans, et 76 % de 75 ans et plus. (*Tableau 2*)

	Survie nette pour les femmes diagnostiquées entre 2005 et 2010* (%)	Survie nette pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 2010** (%)		Survie nette pour les femmes de moins de 75 ans diagnostiquées entre 1989 et 1998** (%)		
	À 5 ans	À 5 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 10 ans	À 15 ans
Tous [survie nette standardisée]	87	85	76			
15-44 ans	90	87	77	84	73	66
45-54 ans	93	91	84	88	81	76
55-64 ans	92	89	82	85	77	72
65-74 ans	92	87	79	82	73	65
75 et plus	76	75	63			

Tableau 2 : Survie nette des femmes atteintes du cancer du sein, données de l'INCa

1.2. Fertilité après cancer du sein

En France, les femmes donnent naissance à leur premier enfant à 28,5 ans en moyenne (2), soit 4 ans et demi plus tard qu'en 1974 (Figure 1). L'âge de la première maternité en France ne cesse d'augmenter pour différentes raisons : éducationnelle, convenance personnelle, professionnelle, socio-économique. La planification d'une grossesse après cancer du sein devient une situation de plus en plus fréquente.

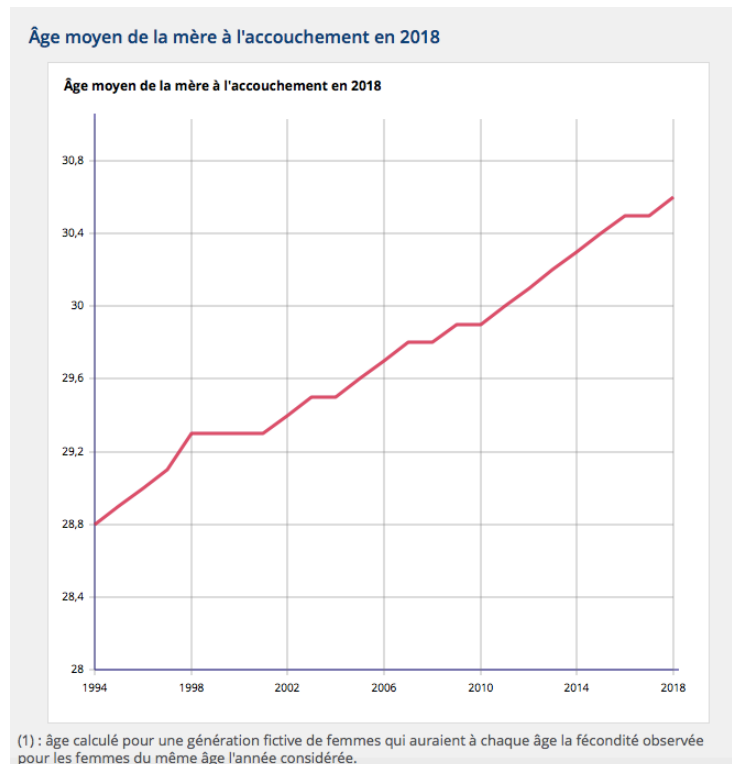


Figure 1 : Insee (institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), données annuelles de 1994 à 2018.

On estime qu'environ 70% des patientes de moins de 45 ans prises en charge pour un cancer du sein souhaiteront un enfant après la fin de leur traitement (3). Le taux de grossesse après cancer du sein varie dans la littérature entre 3,6 et 7 % selon les séries (4)(5)(6)(7)(8)(9)(10). Les tumeurs du sein chez la femme jeune sont phénotypiquement plus agressives. Par conséquent, la majorité des jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein sont candidates à recevoir des traitements plus lourds, notamment une chimiothérapie. Ces patientes peuvent également recevoir une hormonothérapie adjuvante (Tamoxifène par exemple), du fait de récepteurs hormonaux exprimés par nombre de ces tumeurs.

1.2.1. Effet des traitements sur la fertilité

Le choix du traitement du cancer du sein dépend de plusieurs facteurs : le type de cancer du sein, le statut ganglionnaire, la présence de récepteurs hormonaux, le stade de la maladie, les antécédents et l'état général de la patiente. La stratégie thérapeutique fait systématiquement l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement peut se composer d'une chirurgie du sein (associée ou non à un geste ganglionnaire), d'une chimiothérapie néo adjuvante ou adjuvante, d'une radiothérapie et d'une hormonothérapie.

Chimiothérapie

Les trois classes de chimiothérapie les plus utilisées actuellement sont les alkylants (Cyclophosphamide), les anthracyclines (Epirubicine, Doxorubicine) et les taxanes (Taxol, Taxotère). Le traitement standard est en général une chimiothérapie par (F)EC (Cyclophosphamide, Epirubicine et 5 Fluorouracile) ou AC (Doxorubicine et Cyclophosphamide) puis par Taxol ou Taxotère.

La chimiothérapie a un effet immédiat et induit une destruction du pool de follicules en croissance, ce qui entraîne une aménorrhée « de sidération » post-chimiothérapie qui peut être temporaire. La chimiothérapie a également un effet à long terme dépendant de la toxicité directe sur les follicules primordiaux. Elle entraîne une augmentation du recrutement du nombre de follicules primordiaux ainsi qu'une déplétion accélérée du pool de follicules primordiaux (par levée des signaux inhibiteurs) et des phénomènes d'ischémie. Elle a également un effet mutagène et tératogène sur les ovocytes en croissance (11).

La majorité des études qui ont pour objet la question de la fertilité après cancer du sein, a utilisé l'aménorrhée induite par le traitement comme marqueur de gonadotoxicité. Les principaux facteurs associés au risque d'aménorrhée induite par la chimiothérapie sont : l'âge de la patiente et la réserve ovarienne au moment du traitement (plus l'âge est proche de la ménopause naturelle, plus le risque est élevé), le type, le dosage ou la durée de la chimiothérapie (plus la dose cumulée est importante, plus la fonction ovarienne est altérée) (12). Plus on est jeune, plus l'aménorrhée est réversible (13) et plus l'aménorrhée est longue, moins elle est réversible (14). Plus la patiente est âgée, plus le risque d'aménorrhée est élevé (14). Les chimiothérapies type FAC ou FEC les plus utilisées dans le traitement du cancer du sein, induisent un taux d'insuffisance ovarienne prématurée entre 10 et 25% chez des patientes de moins de 40 ans et un taux s'élevant à 90 % chez les patientes de plus de 40 ans (15). Les agents alkylants sont associés au risque le plus élevé d'aménorrhée ; dans la littérature, le Cyclophosphamide induit une aménorrhée dans 10% des cas lorsqu'il est administré pendant 1 mois et dans 60% des cas s'il est administré pendant 12 mois (16). L'impact des taxanes est incertain avec des résultats contradictoires.

Cependant, la présence ou l'absence de cycle est un mauvais marqueur de la fonction ovarienne (17), la réserve ovarienne peut-être diminuée malgré des cycles normaux (18). De plus, la définition de l'aménorrhée varie en fonction des études.

Les dosages hormonaux type FSH, LH, œstradiol ont également une mauvaise valeur prédictive de la fonction ovarienne ultérieure et du caractère définitif de l'aménorrhée.

Les limites du dosage de la FSH sont nombreuses, notamment la variabilité de la FSH au cours du cycle et sa faible reproductibilité.

Des études ont évalué l'apport de marqueurs tel que l'AMH (ou hormone anti-mullérienne) l'inhibine B, et le compte des follicules antraux (par échographie endovaginale) (19). L'inhibine B a été abandonnée en raison des difficultés de dosage de ce marqueur, au profit de l'AMH dont le taux varie peu pendant le cycle et qui est un bon reflet du nombre de follicules primordiaux (20). L'AMH est produite par les cellules de la granulosa des follicules antraux et pré-antraux. Le taux d'AMH est significativement plus bas pour les patientes traitées par chimiothérapie (18). En effet l'AMH semble chuter de manière précoce et marquée jusqu'à devenir indétectable à la fin de la chimiothérapie ou immédiatement après chez la majorité des patientes (21). Cette chute n'est pas toujours réversible, elle dépend du type de chimiothérapie, de l'AMH basale et de l'âge. Le dosage d'AMH avant traitement par chimiothérapie semble être un marqueur prédictif de la fonction ovarienne après chimiothérapie (20)(22). L'AMH semble être également corrélé à la réapparition des cycles, les patientes réglées ont une AMH plus élevée que les patientes en aménorrhée (20). L'étude O.B.A.M.A. montre que le taux d'AMH peut remonter après chimiothérapie à long terme même lorsqu'il a été indétectable, que l'âge avancé et l'aménorrhée de plus de 12 mois sont associés à un taux de récupération de l'AMH plus faible (23).

Néanmoins, la limite majeure de ces études sur les marqueurs de fertilité est l'absence de corrélation avec la survenue des grossesses. Aux effets de la chimiothérapie, se surajoute une baisse de la fertilité avec l'âge de la patiente du fait d'une diminution quantitative et qualitative de la réserve ovarienne.

Tamoxifène

Le Tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM). L'impact du Tamoxifène sur la fertilité n'est pas bien connu. L'incidence de l'aménorrhée induite par le Tamoxifène reste débattue. Une étude, de *A. Zavos et A. Valachis*, retrouve une augmentation du risque d'aménorrhée après la prise de Tamoxifène dans les suites d'une chimiothérapie (*OR : 1,90, IC 95 % [1,45-2,48]*). (24). Du fait du risque tératogène du Tamoxifène il est recommandé d'attendre un intervalle d'au moins 3 mois après la fin du traitement avant d'envisager une grossesse.

Thérapie ciblée

Actuellement, peu de données sont disponibles au sujet de la gonadotoxicité potentielle des thérapies ciblées anti-Her2. Dans une étude rétrospective de *Abusief et al.* l'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie standard n'a pas augmenté le risque d'aménorrhée (*OR : 0,60 IC 95 % [0,22-1,61]*) (25). Dans une étude prospective plus récente menée par *Lambertini et al.*, il est observable que sur 80 patientes enceintes après un cancer du sein Her2+ et traitement par trastuzumab, 54 patientes ont eu une grossesse évolutive et aucune complication obstétricale ou néonatale n'a été décrite (si ce n'est un foetus atteint de trisomie 21) (26).

1.2.2. Préservation de la fertilité

La préservation de la fertilité doit être systématiquement proposée dès le début de la prise en charge initiale du cancer du sein. Les patientes doivent être adressées en consultation de préservation de la fertilité afin d'envisager la stratégie la plus adaptée à leur âge, à leur réserve ovarienne et aux traitements envisagés. D'après *Thewes et al.*, de nombreuses femmes en âge de procréer traitées pour un cancer du sein ont considéré que l'information qu'elles ont reçue concernant le risque d'insuffisance ovarienne prématurée et l'impact sur leur fertilité était insuffisante (3).

Agoniste GnRH

Les études sur l'administration d'agoniste GnRH et la préservation de la fertilité sont contradictoires. Néanmoins, son rôle de suppression ovarienne temporaire pendant la chimiothérapie a été récemment évalué dans la méta-analyse de *Lambertini et al.* (27) : l'administration concomitante d'agoniste GnRH pendant la chimiothérapie a été associée à une réduction significative du risque d'insuffisance ovarienne iatrogène ($OR : 0,38, IC\ 95\ \% [0,26-0,57]$) et à une probabilité significativement plus élevée de grossesse après traitement (*taux d'incidence 1,83, IC 95 % [1,06-3,15]*). L'étude POEMS (*Prevention of Early Menopause Study*) montre chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie associée à un agoniste de la GnRH une diminution significative de l'incidence de l'insuffisance ovarienne prématurée, comparativement à des femmes n'ayant été traitées que par chimiothérapie (8% vs 22 % ; $OR : 0,30, IC\ 95\ \% [0,09-0,87], p = 0,03$), mais également une augmentation des taux de grossesses. En 2019, d'après l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*), l'administration d'agoniste GnRH pendant la chimiothérapie peut être proposée aux patientes afin de préserver leur fonction ovarienne mais ne doit pas être la seule méthode de préservation de la

fertilité en cas de grossesse désirée (28). En 2018, L'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) recommande que l'agoniste GnRH puisse être proposé aux patientes dans l'espoir de réduire la probabilité d'insuffisance ovarienne induite par la chimiothérapie lorsque les méthodes de préservation de la fertilité telles que la cryoconservation d'ovocytes, d'embryons ou de tissus ovariens ne sont pas réalisables ainsi que dans le cas de jeunes femmes atteintes du cancer du sein. (29)

Congélation d'ovocytes et/ou embryons après stimulation ovarienne

La cryopréservation embryonnaire est utilisée dans les centres d'assistance médicale à la procréation, et depuis 2011 la vitrification ovocytaire peut-être proposée comme technique de choix. Le choix entre embryons et ovocytes se fait après discussion avec la patiente, mais elle ne pourra réutiliser les embryons qu'avec son partenaire actuel. Ces techniques nécessitent une stimulation par gonadotrophines pendant 12 à 15 jours et une ponction des ovocytes matures par voie transvaginale échoguidée. Les ovocytes recueillis pourront être vitrifiés et/ou fécondés pour une cryopréservation d'embryons. La stimulation peut être démarrée à n'importe quel moment du cycle. Il est possible de pratiquer deux cycles successifs de stimulation. Des protocoles spécifiques peuvent être proposés avec l'adjonction de Tamoxifène ou Létrozole durant la stimulation.

Cryoconservation de cortex ovarien

Le principe de cette technique est le prélèvement de tissu ovarien par coelioscopie ou laparotomie, le cortex ovarien est alors isolé, fragmenté et congelé. A distance, le cortex est décongelé puis réimplanté en position orthotopique ou hétérotopique. Les taux de réussite de la transplantation de tissus ovariens ont été publiés dans une méta-

analyse récente, rapportant des taux de naissances vivantes et de grossesses en cours de 37,7% (30).

Maturation in vitro (MIV)

Le principe de cette technique est la ponction transvaginale échoguidée de complexe cumulo-ovocytaire des follicules antraux, puis les ovocytes récupérés au stade de vésicule germinative sont maturés pendant 24 à 48 heures au laboratoire dans un milieu spécifique. La MIV ne nécessite pas de stimulation, et peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle et associée à la cryoconservation de cortex ovarien.

1.3. Grossesses après cancer du sein

1.3.1. Délai de grossesse et risque de récurrence

La question du délai de grossesse se pose après le traitement du cancer du sein. Le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (2011), conseille aux femmes d'attendre au moins deux ans après le traitement du cancer du sein avant de démarrer un projet de grossesse. Ce délai est de trois ans selon la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* et cinq ans si la patiente a une atteinte ganglionnaire (31). En 2019, l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) (28) recommande d'effectuer au moins 18 mois d'hormonothérapie dans le cas d'un cancer du sein aux récepteur hormonaux positifs (RH+), et que les femmes désirant une grossesse devraient être encouragées à s'inscrire à des essais cliniques prospectifs, comme l'essai POSITIVE (étude internationale actuellement en cours pour étudier l'interruption temporaire de l'hormonothérapie afin de permettre une grossesse, inclusion de patientes de moins de 42 ans atteintes d'un cancer RH+, qui désirent être

enceinte et qui ont eu entre 18 et 30 mois d'hormonothérapie (32)). De nombreuses études recommandent un délai minimum de deux ans après la fin des traitements du cancer du sein (33) en raison du risque de rechute précoce ; le taux de récurrence de la maladie est plus élevée dans les trois premières années suivant le diagnostic puis diminue (34). Pour certains auteurs, ce délai est de cinq ans chez les femmes ayant un stade avancé (35). La grossesse après cancer du sein n'augmente pas le taux de récurrence (36). Certains auteurs ont constaté une amélioration de la survie globale chez les femmes qui attendaient au moins 24 mois pour concevoir, $HR : 0,48, IC\ 95\ \% [0,27-0,83], p=0,009$, sans différence significative pour un délai de 6 à 24 mois (*Ives et al*, étude rétrospective de 2539 femmes ayant eu un cancer du sein dont 123 femmes enceintes après cancer) (7). Ces derniers proposent de réduire ce délai à moins de 2 ans pour les patientes avec un pronostic favorable. D'autres auteurs décrivent une diminution du risque de mortalité chez les femmes ayant attendu au moins six mois (37). Cependant, ces femmes auraient tendance à avoir un meilleur pronostic (stade plus précoce lors du diagnostic) : ce qui est nommé l'effet « healthy mother » (38). Une étude de *Lambertini* (étude cas-témoins multicentrique, avec un suivi médian de 7,2 ans de 333 patientes ayant eu une grossesse après cancer du sein) ne montre aucune différence de survie sans maladie entre les patientes enceintes et non enceintes après un cancer avec récepteurs aux œstrogènes positifs (RE+) ou négatifs (RE-) ; aucune différence de survie globale n'a été observée chez les patientes RE+ ; les patientes RE- de la cohorte des femmes enceintes avaient une meilleure survie globale ($HR : 0,57, IC\ 95\ \% [0,36-0,90]$) (8). L'étude de *Azim et al.* (333 patientes enceintes après un cancer du sein, appariées à 874 patientes indemnes) prenant en compte le statut hormonal du cancer du sein ne retrouve pas de différence entre la survie sans maladie et la survie globale entre les patientes enceintes après un cancer du sein et celles non

enceintes dans le groupe RE positif (*HR 0,91, IC 95 % [0,67-1,24]*) et dans le groupe RE négatif (*HR 0,75, IC 95 % [0,51-1,08]*). De même, le groupe des patientes enceintes avait une meilleure survie globale (*HR 0,72, IC 95 % [0,54-0,97]*) sans différence en fonction du statut RE+ ou RE-. (39).

C'est une mise en balance perpétuelle entre la sécurité oncologique et la baisse de la fertilité des femmes. L'âge de la patiente et le risque individuel de récurrence doivent donc être pris en compte pour chaque patiente désirant une grossesse. En pratique clinique, les patientes ayant un désir de grossesse au-delà du délai recommandé passent en réunion de concertation disciplinaire afin de valider le projet après un bilan d'extension complet (TEP scanner ou scanner thoraco-abdomino-pelvien, bilan biologique, imagerie mammaire et examen clinique). Cependant, du fait du risque tératogène, le Tamoxifène doit être interrompu trois mois avant la mise en route d'une grossesse et durant l'allaitement.

1.3.2. Issues des grossesses

Il existe seulement quelques études sur l'incidence des naissances vivantes et leurs issues chez les patientes après cancer du sein. Des études menées en Europe du Nord ont décrit une diminution de l'incidence des naissances chez les patientes après un cancer du sein en comparaison avec des femmes de la population générale du même âge (40)(41)(6). Dans une étude récente, *Anderson et al.* décrivent une incidence plus faible de naissances vivantes chez les femmes traitées par chimiothérapie et chez les patientes ayant un stade de maladie plus avancé au diagnostic. Dans leur cohorte, les patientes atteintes d'une tumeur RH+ sont moins susceptibles de donner naissance à un enfant cinq ans après le diagnostic, comparé

aux femmes ayant eu un cancer aux récepteurs hormonaux négatifs (cette différence n'est pas retrouvée à dix ans) (42).

D'autres auteurs rapportent une augmentation de « petit poids de naissance » et d'accouchements prématurés (43)(44)(45)(42), une augmentation de fœtus « petits pour l'âge gestationnel » (PAG) (46). Une étude seulement retrouve une tendance à l'augmentation de malformations (cardiaques majoritairement) (45). Sur le plan obstétrical, certains auteurs décrivent une augmentation du taux de césariennes et d'accouchements par voie instrumentale, sans augmentation d'Apgar inférieur à 7 à la naissance (45). D'après une récente méta-analyse de *Gerstl B* (47), le délai moyen dans la littérature est de 29 mois entre la fin du traitement du cancer du sein et une première grossesse (*rang 11-63 mois*) et de 40 mois pour une première naissance vivante (*rang 10-228 mois*), avec un taux de fausse couche spontanée d'environ 12%. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude sur le délai de conception après cancer du sein à partir du moment où les patientes démarrent leur projet de grossesse.

2. Objectifs de l'étude

Lorsque la grossesse est autorisée par les oncologues après un « délai recommandé », les questions sur le délai de conception chez ces patientes et l'issue de ces grossesses se posent. Dans la littérature, les études publiées sur les grossesses après cancer du sein décrivent seulement le délai entre la fin des traitements (chirurgie le plus souvent) et le début de grossesse. **Il n'existe pas de données sur le délai à partir duquel ces patientes démarrent leur projet de grossesse jusqu'au début de grossesse. Il existe également peu de données dans la littérature sur l'issue de ces grossesses.**

Dans notre étude sur une série de femmes jeunes traitées pour un cancer du sein non métastatique au diagnostic, menée à l'Institut Curie Paris et Saint Cloud, nous nous sommes intéressés au délai de conception après cancer du sein à partir du moment où ces patientes démarrent leur tentative, et aux issues de ces grossesses notamment les issues obstétricales et néonatales.

3. Matériels et méthodes

3.1. Population étudiée

3.1.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patientes prises en charge à l'Institut Curie, pour un cancer du sein non métastatique au diagnostic, sans antécédent d'autre cancer (sein ou primitif) et ayant eu au moins une grossesse après cancer du sein.

3.1.2. Identification des patientes

Nous avons analysé de manière rétrospective deux séries de patientes : une cohorte de femmes de 18 à 40 ans (2005-2012) et une deuxième cohorte de femmes de 18 à 43 ans (2011-2017).

Cohorte de femmes de 18 à 40 ans (2005-2012)

Une première série de 1593 patientes âgées de moins de 40 ans, prises en charge pour un cancer du sein à l'Institut Curie (Paris et Saint Cloud), non métastatique au diagnostic et sans antécédent d'autre cancer (sein ou autre primitif), entre 2005 et 2012 et enregistrées dans la base de données institutionnelles de l'Institut Curie.

Cohorte de femmes de 18-43 ans (2011-2017)

Une deuxième série de 1390 patientes âgées entre 18 et 43 ans, prises en charge pour un cancer du sein infiltrant à l'Institut Curie (Paris et Saint Cloud), non métastatique au diagnostic, sans antécédent d'autre cancer (sein ou autre primitif), entre 2011 et 2017, et ayant eu une chimiothérapie. Cette cohorte est issue d'une première étude sur la préservation de la fertilité, justifiant l'antécédent de chimiothérapie dans les critères d'inclusion. Les patientes ont été identifiées par le moteur de recherche Consore. Consore est une plate-forme lancée par Unicancer visant à poser des requêtes simples ou complexes en texte libre, sur les données du système d'information et à naviguer dans les centaines de milliers de dossiers patients pour en extraire rapidement des données structurées, les analyser et les partager entre les centres de lutte contre le cancer (CLCC).

3.1.3. Identification des grossesses

Application « enceinte » ; « accouch- »

Les données ont été recueillies par une méthode de reconnaissance textuelle dans les dossiers médicaux informatisés de l'Institut Curie. Une recherche des mots clés « enceinte » ou « accouch- » a été appliquée sur le dossier médical de chaque patiente. Cette méthode a été développée puis validée précédemment sur deux jeux de données indépendantes et a montré des performances supérieures à la relecture manuelle des dossiers médicaux pour identifier les grossesses (48).

Revue manuelle des dossiers

Après la recherche par mots clés, tous les dossiers sélectionnés ont ensuite été vérifiés individuellement à la recherche d'une grossesse.

Pour la première série, 1593 patientes de la base institutionnelle de l'Institut Curie ont été inclus, entre 2005 et 2012, durant cette période, 97 patientes ont eu au moins une grossesse après cancer du sein. Pour la deuxième série, 1390 patientes ont été inclus entre 2011 et 2017, la recherche a permis d'identifier 36 patientes ayant eu au moins une grossesse après cancer du sein. Au total, 133 patientes ayant eu au moins une grossesse ont été incluses dans notre étude.

Cette étude a été approuvée par le Groupe d'Étude du Cancer du Sein de l'Institut Curie et a été réalisée selon les règles éthiques de la recherche concernant les patients.

3.2. Variables

3.2.1. Données des patientes

Nous avons recueilli pour chaque patiente l'âge au diagnostic, les cycles avant tentative (réguliers, irréguliers, aménorrhée), le stade TNM du cancer du sein et l'âge à la première grossesse.

3.2.2. Données anatomopathologiques

Concernant les données anatomopathologiques, les tumeurs étaient considérées comme positives pour les récepteurs hormonaux lorsqu'elles étaient positives pour les récepteurs des œstrogènes (RE) ou pour les récepteurs de la progestérone (RP) et négatives lorsqu'elles étaient négatives pour RE et RP. Le seuil de positivité des récepteurs hormonaux des œstrogènes et de la progestérone en France est fixé à une expression supérieure ou égale à 10% en immunohistochimie (IHC) (49). L'expression de Her2 était déterminée en immunohistochimie en utilisant un anticorps monoclonal

anti-Her2. La notation était effectuée conformément aux recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et du College of American Pathologists (CAP) (50) : les scores 3+ étaient positifs, les scores 0 / 1+ étaient négatifs. Les tumeurs avec des scores 2+ étaient testées par une technique d'hybridation in situ (FISH), utilisant une sonde spécifique au gène Her2 et une sonde centromérique pour le chromosome 17. L'amplification du gène Her2 a été définie selon les directives ASCO / CAP : une moyenne de 40 cellules tumorales par échantillon a été évaluée et les signaux Her2 moyens par noyaux ont été calculés. Un ratio Her2 / CEN17 ≥ 2 était considéré comme positif, et un ratio <2 était considéré comme négatif. Ces caractéristiques d'IHC permettent de définir les sous-types moléculaires de cancers du sein en luminal : RH+, Her2+ et triple négatifs (TNBC : RH- et Her2 non sur-exprimé).

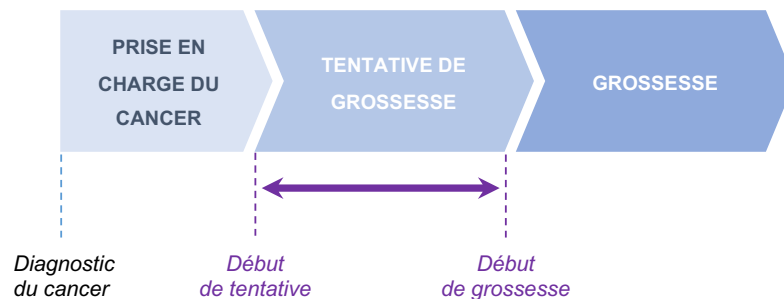
3.2.3. Traitements reçus

Nous avons recueilli pour chaque patiente le type de traitement : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, agoniste de la GnRH, thérapie ciblée. Les traitements étaient décidés en réunion de concertation pluridisciplinaire selon les protocoles conformes aux référentiels en vigueur. Lorsque les patientes ont eu une chimiothérapie néo-adjuvante, la chirurgie a été réalisée quatre à six semaines après la fin de la chimiothérapie. La majorité des patientes a bénéficié d'une radiothérapie adjuvante. Une hormonothérapie (Tamoxifène, inhibiteur de l'aromatase et / ou agonistes de la GnRH) était prescrite lorsqu'elle était indiquée. De même, une thérapie ciblée par trastuzumab était prescrite selon les recommandations habituelles.

3.2.4. Données sur les grossesses

Délai de conception

Pour chaque patiente nous avons identifié le délai de conception, c'est-à-dire le délai entre le début de la tentative de grossesse et le début de grossesse. Le début de la tentative grossesse correspond à la date à partir de laquelle les patientes essayent d'être enceinte. Ce délai a été calculé en mois.



Issues obstétricales et néonatales

Nous avons récupéré les données pour chaque grossesse évolutive sur le déroulement de la grossesse (complications obstétricales), de l'accouchement (terme, voie d'accouchement), des paramètres du nouveau-né à la naissance (sexe, poids, taille, périmètre crânien, Apgar à 5 minutes), des suites de couches et de l'allaitement. Les grossesses gémellaires ont été exclues de l'analyse.

Mode de recueil

➤ Téléphonique

Nous avons contacté les patientes par téléphone. Les patientes étaient interrogées via une trame définie (*Annexe 1*), par deux internes en gynécologie médicale (Alice Hours

et Anne Lecourt), guidées à l'aide du dossier médical informatisé sur le serveur de l'Institut Curie (Paris et St Cloud). En cas de non-réponse, les patientes étaient appelées jusqu'à trois reprises maximum. Dans certains contextes, comme par exemple une rechute en cours ou une patiente décédée, nous n'avons pu les contacter ou avons choisi de ne pas le faire.

➤ Dossier informatisé

Lorsque nous ne pouvions obtenir d'informations par téléphone, les données sur la date de début de tentative étaient recherchées manuellement dans le dossier informatisé de la patiente (à travers les consultations, courriers, et réunion de concertation pluridisciplinaire).

➤ Courrier

Un courrier accompagné d'une enveloppe pré remplie à l'adresse du service du Professeur REYAL à l'Institut Curie Paris a été envoyé à chaque maternité afin de récupérer, pour les naissances vivantes, le compte-rendu de grossesse, d'accouchement et de suite de couche des patientes.

Analyse de la qualité et de la fiabilité des données :

➤ « Fiable », « Assez Fiable »

Nous avons qualifié l'information de « Fiable » lorsque les patientes ont répondu à l'entretien téléphonique ; les données étaient qualifiées de « Assez Fiable » si nous obtenions une information précise sur le début de tentative à l'aide du dossier informatisé et de « NA » si la date de début de tentative n'était pas connue (absence de donnée).

➤ Grossesse « désirée » ou « non désirée »

Pour chaque patiente, nous avons précisé si la grossesse était désirée ou non, en fonction de l'entretien téléphonique et des données du dossier médical informatisé. Pour une grossesse non désirée, le début de tentative était noté « NA » (absence de donnée).

Seules les patientes ayant eu une grossesse « désirée » et dont les données ont été qualifiées de « fiable » ou « assez fiable » ont été prises en compte dans les calculs sur les délais de conception.

3.3. Analyse statistique

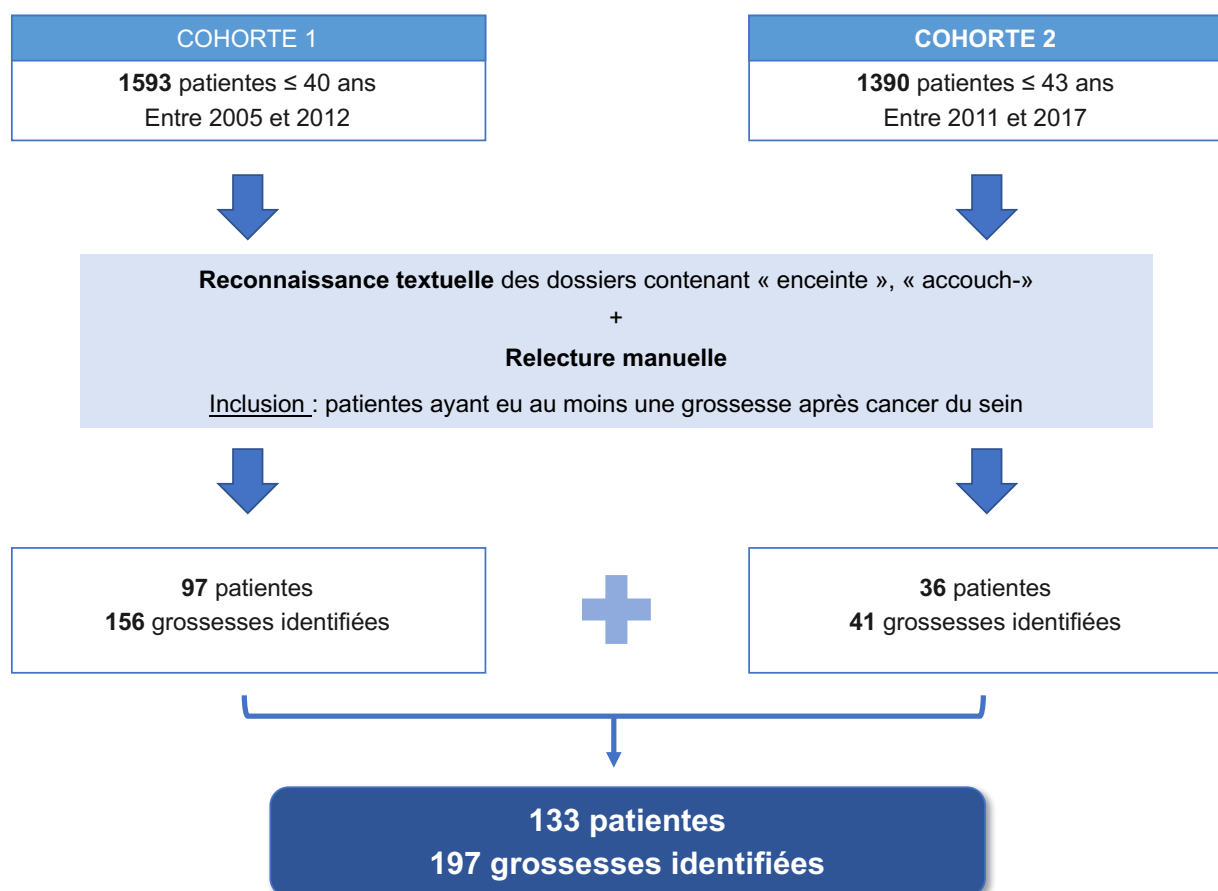
La population a été décrite en fréquence pour les variables qualitatives. Les délais d'obtention de grossesse après cancer du sein ont été représentés à l'aide de fonctions de survie, par la méthode de Kaplan Meyer. Les comparaisons de délais selon les différentes variables ont été réalisées par des tests de log-rank, les facteurs associés à ces délais ont été analysés à l'aide de modèles de Cox.

4. Résultats

Pour la cohorte 1, 1593 patientes de la base institutionnelle de l'Institut Curie ont été incluses, entre 2005 et 2012, durant cette période, 97 patientes ont eu au moins une grossesse après cancer du sein. Pour la cohorte 2, 1390 patientes ont été incluses entre 2011 et 2017, la recherche a permis d'identifier 36 patientes ayant eu au moins une grossesse après cancer du sein.

Au total, 133 patientes ayant eu au moins une grossesse ont été incluses dans notre étude. Sur les 133 patientes, 197 grossesses ont été identifiées.

Diagramme de flux



4.1. Caractéristiques de la population

L'âge moyen au diagnostic de cancer était de 32,8 ans (22-41 ans) et l'âge médian était de 32,6 ans. La majorité des patientes présentait des tumeurs T1 ou T2 (respectivement 41% et 37%) et n'avait pas d'atteinte ganglionnaire (71%). Les tumeurs étaient pour la majorité des tumeurs infiltrantes, dans 34% des cas des tumeurs de sous type luminal (RH+), dans 26% de sous type TNBC (tumeur triple négative) et dans 23% des tumeurs récepteur Her2 positif (HER2+). Toutes les patientes ont bénéficié d'une chirurgie, avec 45% de traitement conservateur. Concernant les traitements complémentaires, 102 patientes ont eu une chimiothérapie (77%), dont 45 patientes en situation néo-adjuvante (34%), 86 patientes ont eu de la radiothérapie (65%), 53 patientes ont eu une hormonothérapie (40%) et 32 patientes ont eu une thérapie ciblée (24%).

Seulement 2 patientes ont eu un agoniste de la GnRH pendant leur chimiothérapie. Après la fin du traitement du cancer du sein, 80 patientes (soit 60 %) avaient des cycles réguliers (dont 63 après chimiothérapie), 21 patientes (soit 16 %) avaient des cycles irréguliers (dont 18 après chimiothérapie) et 3 patientes (soit 1 %) étaient en aménorrhée (dont 3 après chimiothérapie). (*Tableau 3*)

Sur les 133 patientes, 13 patientes ont connu une récurrence, dont 4 avec métastases. Parmi les récurrences, une patiente a eu une récurrence métastatique pendant la grossesse et est décédée par la suite.

Caractéristiques de la population		n	%
Age médian au diagnostic		32,8 ans [22-41]	
Type histologique			
	Infiltrant	116	87%
	In situ	17	13%
Sous-type moléculaire (type infiltrant)			
	Luminal	45	34%
	TNBC	34	26%
	HER2	31	23%
	NA	6	
Taille tumorale			
	T0	18	13%
	T1	55	41%
	T2	49	37%
	T3	9	7%
	T4	2	2%
Statut ganglionnaire			
	N0	95	71%
	N+	38	29%
Grade			
	Grade I/II	35	26%
	Grade III	72	54%
	NA	26	
1er traitement			
	Chirurgie	88	66%
	Chimiothérapie	45	34%
Geste chirurgical			
	Tumorectomie	60	45%
	Mastectomie	44	33%
	NA	29	
Chimiothérapie			
	Oui	102	77%
	* Anthracyclines-taxanes	77	
	* Anthracyclines	18	
	* Taxanes	7	
	Non	31	23%
Radiothérapie			
	Oui	86	65%
	Non	47	35%
Thérapie ciblée			
	Oui	32	24%
	* Trastuzumab	30	
	* Bevacizumab	2	
Hormonothérapie			
	Oui	53	40%
	* Tamoxifène	41	
	* Agonistes LHRH	8	
	* Agonistes LHRH + Tamoxifène	3	
	* Tamoxifène + Inhibiteur aromatase	1	
	Non	80	60%
Agoniste pendant chimiothérapie			
	Oui	2	
Cycles menstruels			
	Réguliers	80	60%
	Irréguliers	21	16%
	Aménorrhée	3	1%
	NA	29	

Tableau 3 : Caractéristiques de la population ; NA : donnée manquante

4.2. Grossesses après cancer du sein

Nous avons identifié 197 grossesses survenues chez 133 patientes.

4.2.1. Caractéristiques des grossesses

Mode de survenue de la grossesse

170 grossesses étaient spontanées (86%), et 22 grossesses (11%) après procréation médicalement assistée (PMA). Pour 5 grossesses, nous ne disposions pas de l'information. Parmi les grossesses secondaires à la PMA, 15 grossesses ont été obtenues après don d'ovocyte (dont 11 naissances vivantes).

Âge lors de la première grossesse

L'âge médian et moyen lors de la première grossesse est de 36,8 ans (de 26,4 ans à 48 ans). Dans notre cohorte, 39 patientes avaient 40 ans ou plus lors de leur première grossesse. Les patientes ayant eu une grossesse obtenue par procréation médicalement assistée (PMA) étaient plus âgées que les patientes ayant eu une grossesse spontanée : l'âge médian lors de la première grossesse spontanée était de 36,5 ans et lors de la première grossesse après PMA était de 40,5 ans (*Figure 2*).

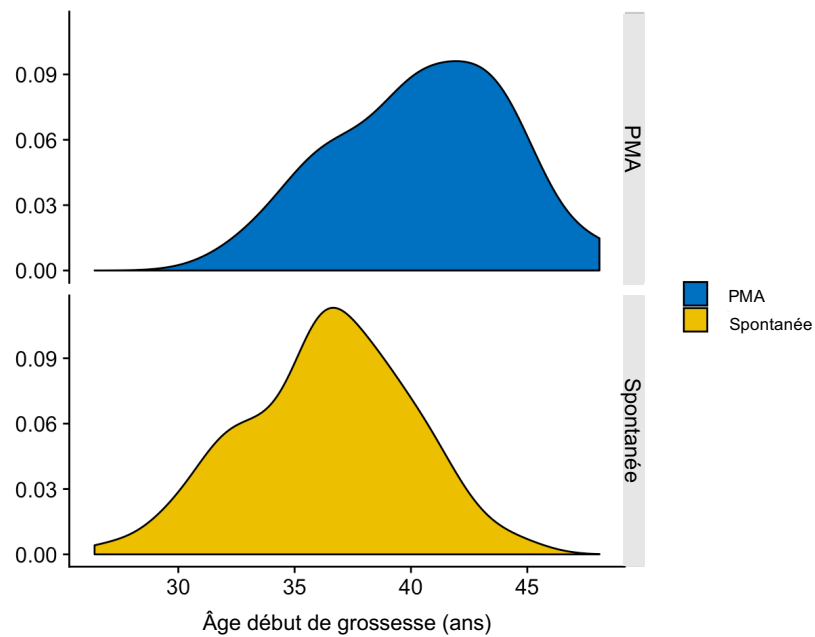


Figure 2 : Âge médian des patientes lors de la 1^{ère} grossesse (PMA vs spontanée)

Issues des grossesses

La majorité des grossesses identifiées (64%) était des grossesses évolutives avec naissance vivante (n=126), 22% de fausses couches spontanées (FCS) (n=43), 8% d'interruptions de grossesses (10 interruptions volontaires de grossesse et 6 interruptions thérapeutiques de grossesse) et 3 grossesses extra-utérines (GEU) (Figure 3).

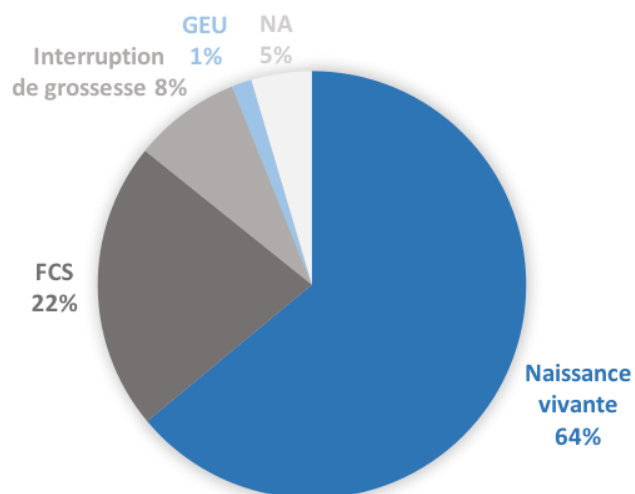


Figure 3 : Répartition de l'ensemble des grossesses (N=197), NA : absence de donnée

Nombre de grossesses

Dans notre cohorte, 89 patientes ont eu une seule grossesse après cancer du sein, 29 patientes ont eu deux grossesses, 12 patientes ont eu trois grossesses, 1 patiente a eu quatre grossesses et 2 patientes ont eu cinq grossesses. (Figure 4)

107 patientes ont eu une naissance vivante, parmi elles, 89 ont eu une seule naissance vivante, 17 ont eu deux naissances vivantes, 1 seule a eu trois naissances vivantes. (Tableau 4 et Figure 5)

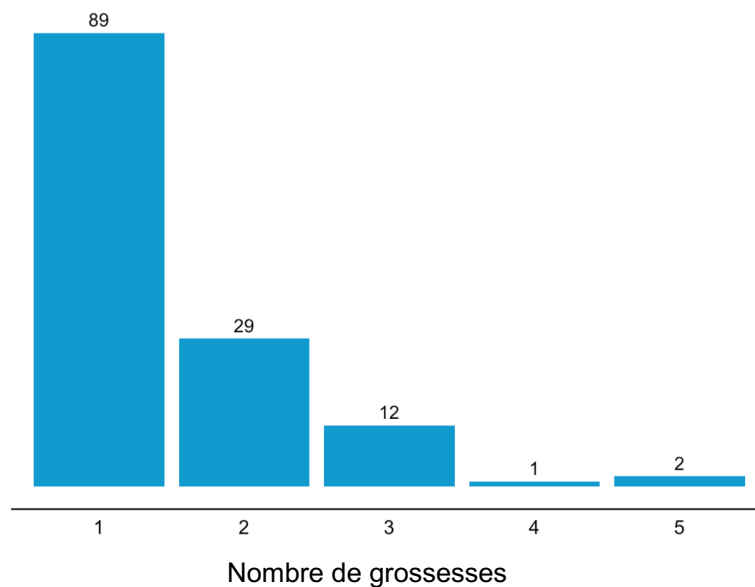


Figure 4 : Nombre de grossesses par patiente

Issues des grossesses		n	%
Issue 1ère grossesse		133	
Grossesse évolutive		83	62
FCS		25	19
GEU		2	1
IVG		9	7
IMG		6	5
Issue 2ème grossesse		44	
Grossesse évolutive		30	68
FCS		11	25
GEU		1	
IVG		1	
Issue 3ème grossesse		15	
Grossesse évolutive		11	73
FCS		4	26
Issue 4ème grossesse		3	
Grossesse évolutive		0	
FCS		3	
Issue 5ème grossesse		2	
Grossesse évolutive		2	

Tableau 4 : Issues des grossesses en fonction du rang

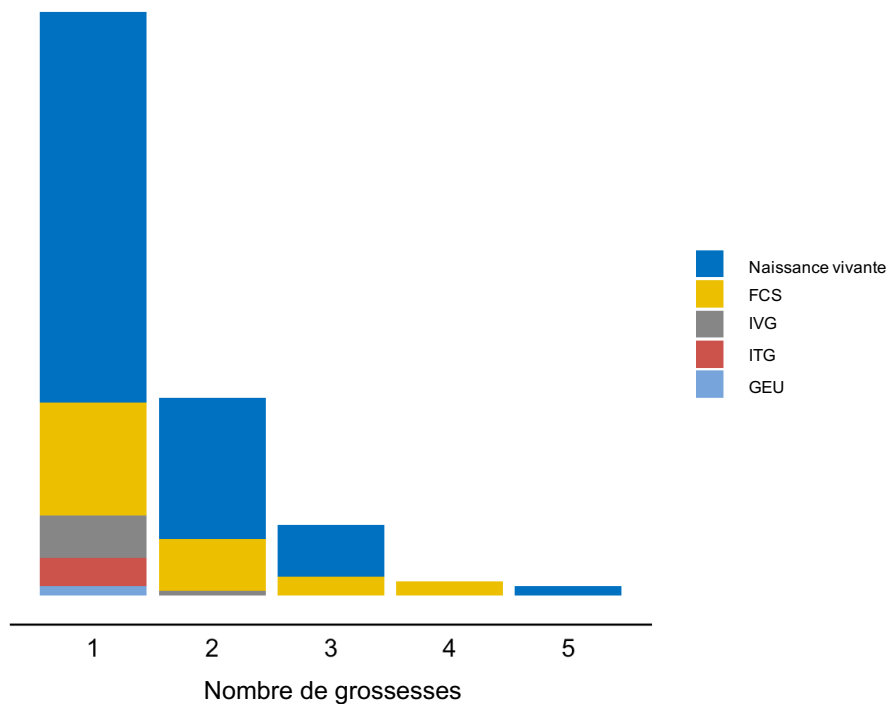


Figure 5 : Répartition des issues des grossesses en fonction du rang

95 patientes ont eu une grossesse « désirée » (71 %). L'issue des grossesses en fonction du groupe était significativement différente. (Figure 6)

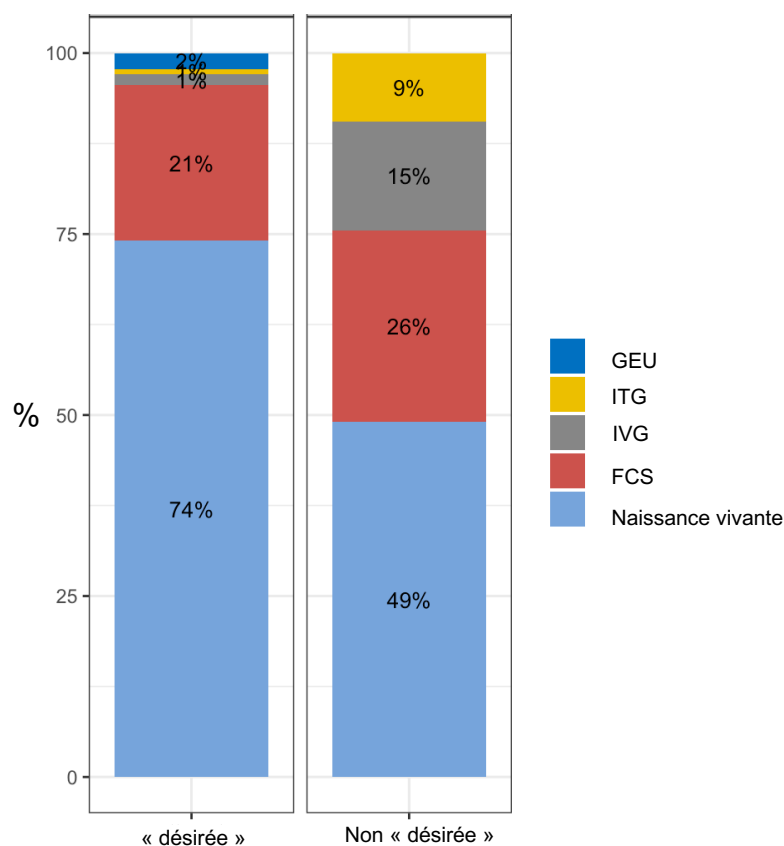


Figure 6 : Issues de grossesse en fonction du désir du grossesse : grossesse « désirée » ou « non désirée »

4.3. Délai de grossesse

4.3.1. Délai chirurgie - 1^{ère} grossesse

Le délai médian entre la chirurgie et la première grossesse était de 45,4 mois. Le délai entre la chirurgie et la première grossesse était différent en fonction du statut du récepteur hormonal de la tumeur, avec une moyenne de 41,6 mois pour les tumeurs RH négatifs et 55,6 mois pour les tumeurs RH positifs ($p < 0.001$) (Figure 7).

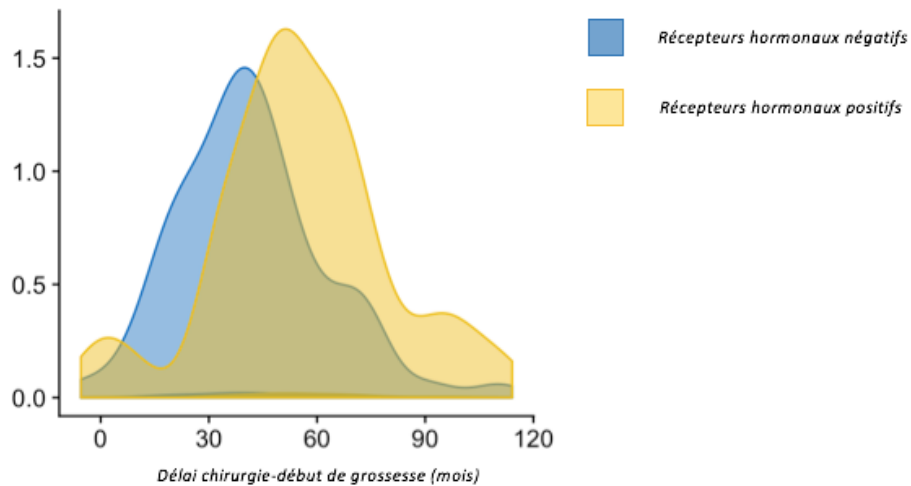


Figure 7 : Délai moyen chirurgie-début de grossesse en fonction du statut hormonal des tumeurs

Le délai médian était également significativement différent en fonction du sous-type de la tumeur, de 53.2 mois pour les tumeurs luminales, 41,5 mois pour les tumeurs triples négatives, 54,8 mois pour les tumeurs Her2+ et 33,6 mois pour les in situ.

(Figure 8)

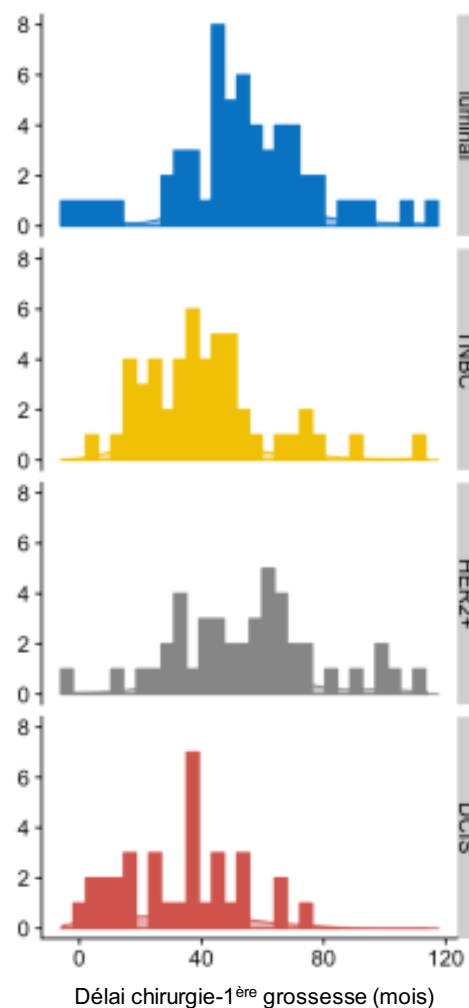
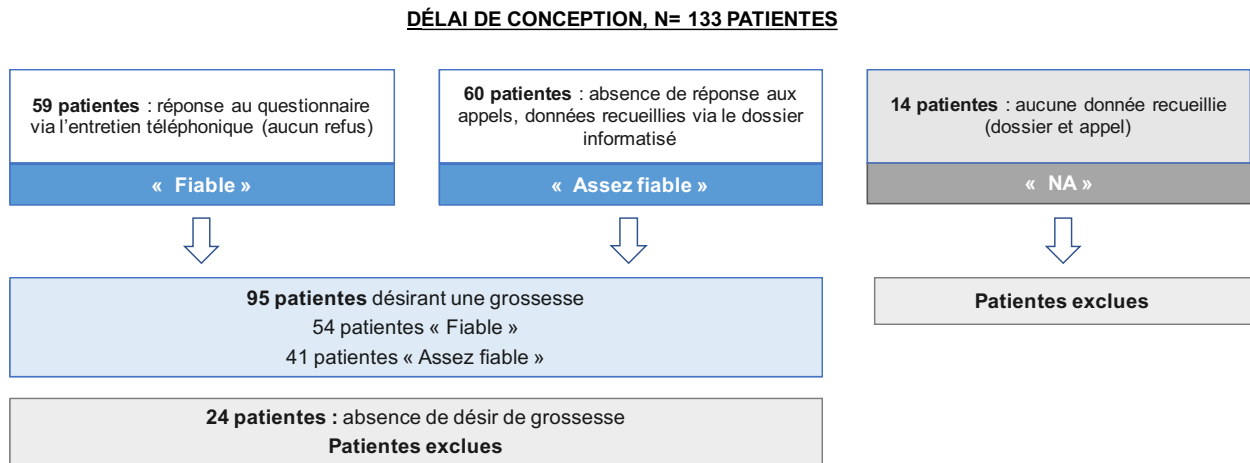


Figure 8 : Délai chirurgie-début de grossesse en fonction du sous type des tumeurs

4.3.2. Délai de conception

Diagramme de flux



Nous avons analysé le délai de conception pour les 95 patientes désirant une grossesse (grossesse « désirée »). Les patientes ayant eu une grossesse « non-désirée » ont été exclues de l'analyse suivante. Nous avons recueilli des informations qualifiées de « Fiable » pour 54 patientes soit 57% (information recueillie lors des entretiens téléphoniques), et « Assez fiable » pour 41 patientes soit 43 % (information recueillie dans le dossier médical informatisé).

Délai médian

Parmi les 95 patientes qui désiraient une grossesse, le délai médian pour une première grossesse était de 4 mois et pour une première naissance vivante de 5,2 mois. On ne retrouve pas de différence significative sur le délai de conception entre les femmes

avec antécédent de chimiothérapie et celles sans antécédent de chimiothérapie (Figure 9 et 10).

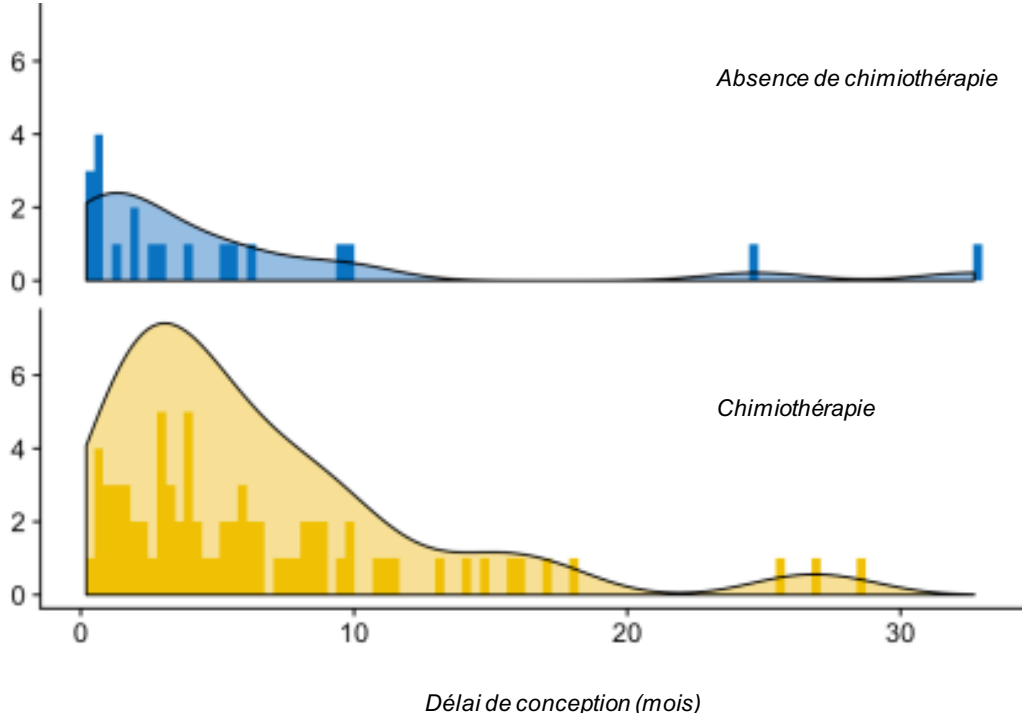


Figure 9 : Délai de conception quel que soit l'issue de grossesse, en fonction de l'antécédent de chimiothérapie

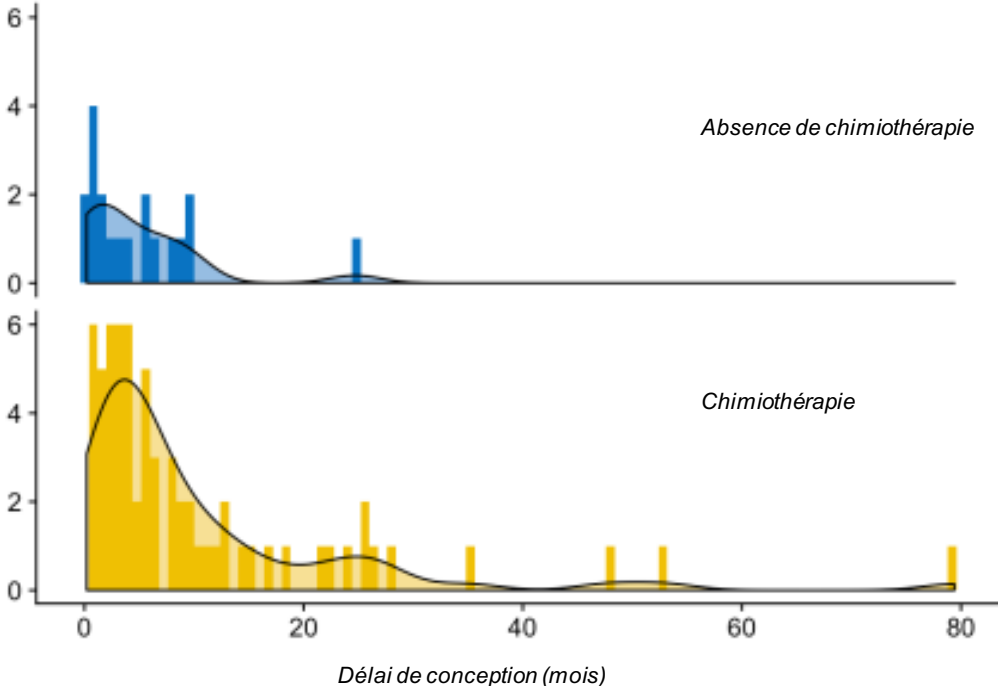
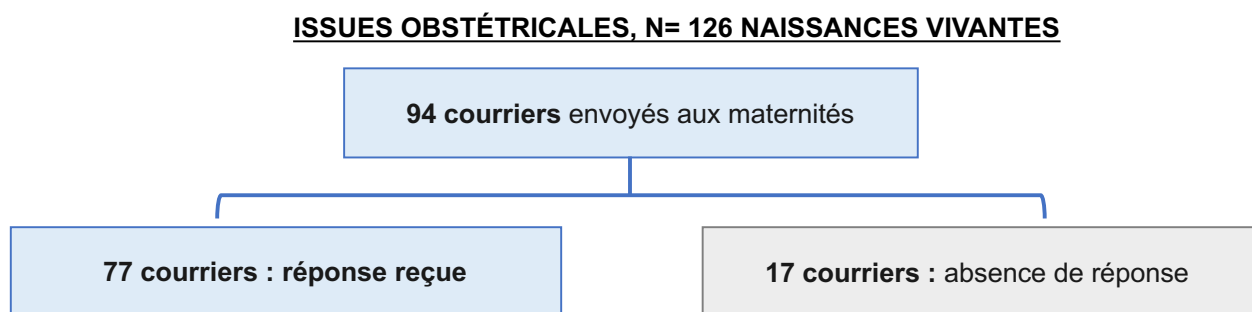


Figure 10 : Délai de conception pour une grossesse évolutive en fonction de l'antécédent de chimiothérapie.

Les délais ont été légèrement plus courts lorsque les analyses ont porté sur le sous-groupe de patientes pour lesquelles les données étaient « Fiables » (3,6 mois pour une 1^{ère} grossesse et 3,7 mois pour une naissance vivante).

4.3.3. Issues obstétricales et néonatales

Diagramme de flux



94 courriers ont été envoyés aux maternités afin de récupérer le compte rendu de grossesse et d'accouchement, nous avons eu une réponse pour 77 courriers.

Au sein des 197 grossesses recueillies, 126 étaient évolutives et ont abouti à une naissance vivante. Parmi elles, 6 étaient des grossesses gémellaires, dont 3 obtenues dans le cadre de la PMA avec don d'ovocytes.

Singleton

Nous avons exclu les grossesses gémellaires et nous avons étudié les caractéristiques de 120 grossesses aboutissant à une naissance vivante.

➤ Complications de grossesse :

8 patientes ont eu un diabète gestationnel dont une pour ses deux grossesses, 2 patientes ont eu une hypertension gravidique, 5 patientes ont eu une pré-éclampsie, 2 patientes ont eu une menace d'accouchement prématuré, et 1 patiente a eu une hémorragie de la délivrance avec embolisation (*Tableau 5*).

Complications obstétricales	n
Diabète gestationnel	8
Hypertension artérielle gravidique	2
Pré-éclampsie	5
Hydramnios	1
Retard de croissance intra utérin	2
Macrosomie	1
Placenta praevia	1
Hémorragie de la délivrance	1
Métastases	1
Aucune	37
NA	63

Tableau 5 : Complications obstétricales ; NA : donnée manquante

➤ Voie d'accouchement :

51 accouchements ont eu lieu par voie basse (43%), et 31 par césariennes (25%). (*Tableau 6*). 28 patientes ont eu un travail spontané (23%) et 43 patientes ont eu un déclenchement (36%).

➤ Issues des nouveaux nés :

Sur les 120 nouveau-nés, 11 sont nés prématurés (<37 semaines d'aménorrhée ou SA), soit 9%, dont 7 de prématurité moyenne (entre 32 et 36 SA) et 1 de grande prématurité (<32 SA) ; 47 nouveau-nés étaient de sexe féminin, et 41 de sexe masculin ; la majorité avait un Apgar supérieur ou égal à 7 à 5 minutes de vie, seulement deux avaient un Apgar inférieur à 7. (*Tableau 6*)

Le poids de naissance médian des nouveau-nés était de 3300 grammes (entre 1465g et 4250g), 6 nouveau-nés avaient un poids de naissance inférieur à 2500 grammes soit 5%, et 1 nouveau-né avait un poids inférieur à 1500g ; la taille de naissance médiane était de 50cm (entre 42 et 54 cm) et le périmètre crânien de naissance médian était de 35 cm (30,5 et 36 cm). (*Figure 11*)

Nouveaux nés		n	%
Voie d'accouchement			
	Voie basse	51	43
	Césarienne	31	25
	NA	38	
Travail			
	Spontané	28	23
	Déclenché	43	36
	NA	49	41
Prématurité			
	<37 SA	11	9
	32-36 SA	7	
	<32 SA	1	
	NA	11	
Sexe			
	Féminin	47	39
	Masculin	41	32
	NA	32	
Apgar			
	>7	63	52,5
	<7	2	2
	NA	55	
Allaitement			
	Maternel	42	35
	Artificiel	27	23
	NA	51	
Taille de naissance			cm
	Moyenne		49,5
	Médiane		50
	Maximum		54
	Minimum		42
	NA	79	
Périmètre crânien			cm
	Moyenne		34
	Médiane		35
	Maximum		36
	Minimum		30,5
	NA	91	
Poids de naissance			g
	Moyenne		3252
	Médiane		3300
	Maximum		4250
	Minimum		1465
	NA	41	

Tableau 6 : Caractéristiques des nouveau nés (n=120) ; NA : donnée manquante

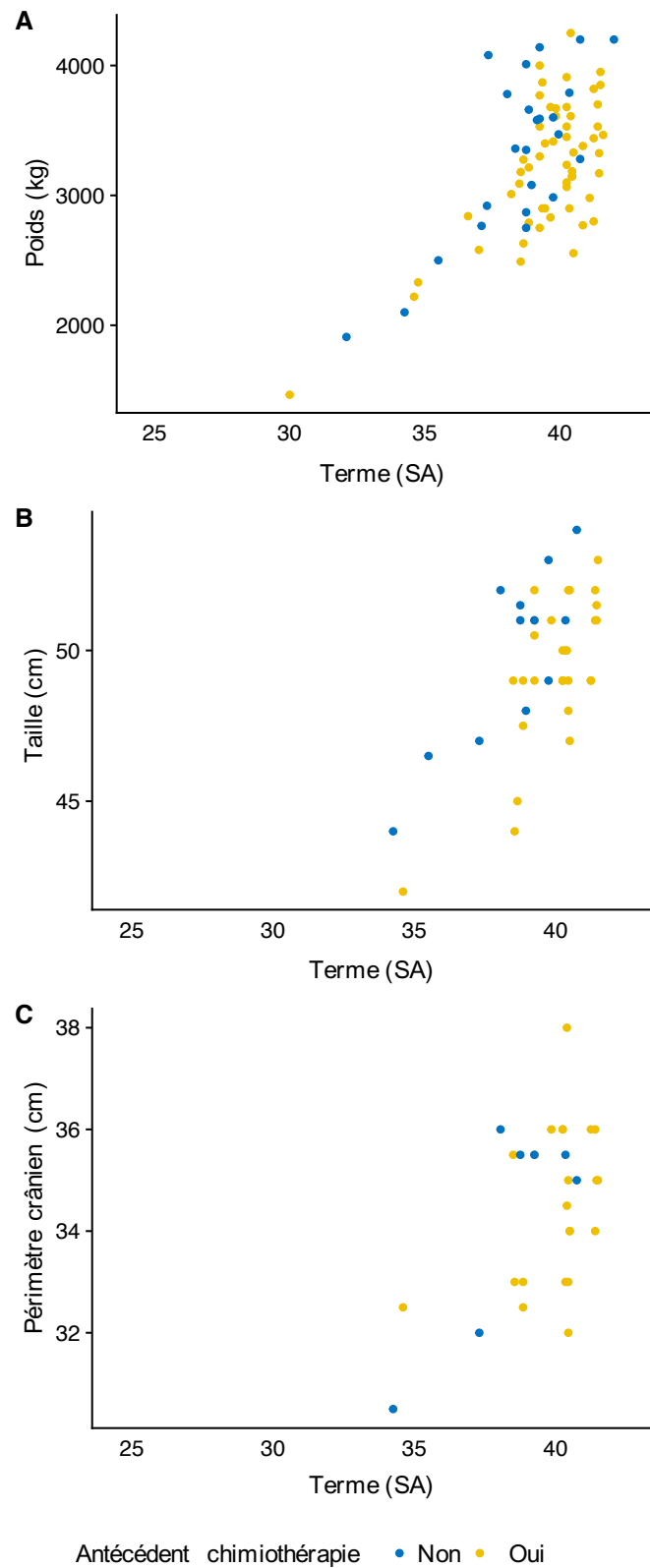


Figure 11 : Poids (g), taille (cm) et périmètre crânien (cm) de naissance en fonction du terme (SA) et de l'antécédent de chimiothérapie

➤ Suites de couches

3 patientes ont eu une hypertension artérielle du post partum, pour le reste des patientes nous n'avons pas relevé de complications ; 42 nouveau-nés ont eu un allaitement maternel et 29 nouveau-nés ont eu un allaitement artificiel.

Grossesses gémellaires

Parmi notre cohorte, 6 grossesses étaient gémellaires avec naissances vivantes, dont 3 grossesses spontanées, et 3 grossesses après don d'ovocytes (*Tableau 7*). Pour 4 patientes, cette grossesse était la première après cancer du sein. Le terme médian était de 37 semaines d'aménorrhée et 4 jours. Les complications obstétricales retrouvées ont été une prééclampsie et un hellp-syndrome. Trois patientes ont accouché par césarienne et trois par voie basse.

Grossesses gémellaires			
Âge diagnostic	Type de tumeur	Mode de survenue	Âge grossesse
31,9	Her2+	Don ovocyte	40,1
33,4	TNBC	Don ovocyte	41,0
28,7	Her2+	Spontanée	38,5
23,8	NA	Spontanée	29,6
35,3	TNBC	Spontanée	39,0
35,4	TNBC	Don ovocyte	39,3

Tableau 6 : Caractéristiques des grossesses gémellaires, NA ; donnée manquante

4.4. Cas particuliers

4.4.1. Grossesses survenues pendant le traitement

Au total, 8 patientes ont eu une grossesse survenue pendant le traitement du cancer du sein. Trois patientes ont eu une grossesse en post-opératoire immédiat, deux d'entre elles ont eu une interruption thérapeutique de grossesse et une patiente une naissance vivante (accouchement par voie basse à 39 SA d'un garçon de 2750g). Deux patientes ont été enceintes durant la chimiothérapie (par Anthracycline pour une, et Anthracycline-Taxane et Trastuzumab pour la 2ème patiente), parmi elles, une a eu une interruption médicale de grossesse et l'autre, une fausse couche spontanée. Deux patientes ont eu une grossesse pendant la radiothérapie, parmi elles, une a eu une interruption médicale de grossesse et l'autre, une naissance vivante (grossesse marquée par un diabète gestationnel, accouchement par césarienne à 38,3 SA pour anomalie du rythme cardio fœtal d'une fille de 3780g, Apgar 10). Une patiente était enceinte pendant l'hormonothérapie (Tamoxifène) et a eu une interruption volontaire de grossesse.

4.4.2. Interruption de grossesse

Le taux d'interruption de grossesse dans notre étude était de 8 %, avec 5% d'interruption volontaire de grossesse et 3% d'interruption thérapeutique de grossesse. Les différentes causes identifiées d'interruption thérapeutique de grossesse étaient une trisomie 13, une pré-éclampsie sévère, la survenue de la grossesse en post-opératoire immédiat avant chimiothérapie, pendant la chimiothérapie, et pendant la radiothérapie.

4.4.3. Dons d'ovocytes

22 grossesses ont été obtenues après procréation médicalement assistée (11%), dont 7 grossesses après FIV ou ICSI (3 grossesses à partir d'ovocytes congelés) et 15 grossesses après don d'ovocyte (*Tableau 8*).

L'âge médian au diagnostic était de 35,4 ans et de 40,8 ans à la première grossesse pour les patientes enceintes après un don d'ovocyte. Après don d'ovocytes, 11 patientes ont eu une naissance vivante (73%) dont trois grossesses gémellaires, 3 patientes ont eu une fausse couche spontanée (20%). Le terme moyen à l'accouchement était de 39 semaines d'aménorrhée, 4 patientes ont eu une césarienne, et 2 ont accouché par voie basse, pour 5 patientes nous n'avons pas eu d'information sur le déroulement de l'accouchement. Sur le plan obstétrical, 2 patientes ont eu une pré-éclampsie (dont une grossesse gémellaire), le poids moyen à la naissance était de 3252g (NA=6).

Grossesses après don d'ovocyte					
Âge diagnostic	Type de tumeur	Cycles	Âge grossesse	Délai chirurgie-grossesse (mois)	Issue grossesse
31,9	Her2+	Irréguliers	40,1	92,3	Naissance vivante
33,4	TNBC	Réguliers	41,0	91,4	Naissance vivante
33,2	Luminal	Réguliers	42,8	114,1	Naissance vivante
35,6	Her2+	Réguliers	43,9	98,4	Naissance vivante
35,9	Luminal	Irréguliers	43,8	94,4	FCS
35,9	Luminal	Irréguliers	44,7	105,7	Naissance vivante
37	Luminal	Irréguliers	42,2	53,9	Naissance vivante
41,4	Luminal	Aménorrhée	48,1	75	Naissance vivante
35,4	TNBC	Irréguliers	36,7	16,3	FCS
35,4	TNBC	Irréguliers	37,1	21,2	FCS
35,4	TNBC	Irréguliers	39,3	46,9	Naissance vivante
35,2	Her2+	Irréguliers	39,6	46,7	Naissance vivante
35,2	Her2+	Irréguliers	40,8	61,1	Naissance vivante
34	Luminal	Aménorrhée	40,2	67,8	Naissance vivante
32,2	Luminal	Réguliers	36,0	45,1	Naissance vivante

Tableau 7 : Caractéristiques des grossesses après don d'ovocyte`

4.4.4. Grossesses après 40 ans

39 patientes ont eu une grossesse après 40 ans (29 %). Parmi elles, 29 avaient un antécédent de chimiothérapie (74%), 28 patientes ont eu une grossesse « attendue » (72%). La majorité des grossesses était spontanée (67%) et 23% après don d'ovocyte. Concernant les issues des grossesses, 24 patientes ont eu une naissance vivante (61%), 11 patientes ont eu une FCS (28%) et 2 une interruption de grossesse. Ci-dessous les caractéristiques des patientes (*Tableau 9*).

Grossesses après 40 ans	n	%
<i>Sous-type tumeur</i>		
Luminal	14	36%
TNBC	4	10%
HER2	13	33%
DCIS	4	10%
NA	4	
<i>Chimiothérapie</i>		
Oui	29	74%
Non	10	26%
<i>Grossesse "attendue"</i>		
Oui	28	72%
Non	11	28%
<i>Mode de survenue</i>		
Spontanée	26	67%
FIV intraconjugale	1	2%
Ovocyte congelé	3	8%
Don ovocyte	9	23%
<i>Issue grossesse</i>		
Naissance vivante	24	61%
FCS	11	28%
Interruption	2	5%
NA	2	

Tableau 9 : Grossesses après 40 ans ; NA : absence de donnée

5. Discussion

La majorité des grossesses de notre cohorte était spontanée, avec 64% de naissances vivantes. Le taux de fausses couches spontanées était de 22% et le taux d'interruption de grossesse de 8%. L'âge médian à la 1ère grossesse était de 36,8 ans, le délai médian pour concevoir une grossesse était de 4 mois et le délai médian pour obtenir une première grossesse évolutive était de 5,2 mois. Nous n'avons pas retrouvé de différence en fonction de l'antécédent de chimiothérapie.

Concernant les issues obstétricales, nous avons retrouvé un taux de césarienne à 25%, un taux de prématurité (<37 SA) de 9%, le poids de naissance médian était de 3300g, la majorité des nouveau-nés avait un Apgar >7 à la naissance, aucune malformation n'a été décrite, 35% des nouveau-nés ont eu un allaitement maternel.

5.1. Délai de conception

5.1.1. Population générale

Dans la littérature, d'après l'Inded (*Figure 12*), sur 100 couples désirant un enfant, 25% seulement obtiennent la grossesse désirée au cours du mois.

Le délai de grossesse s'allonge avec l'âge maternel (51), d'après *Wesselink et al.*, le pourcentage de grossesse après 12 mois est de 79,3 % entre 25 et 27 ans, 74,8 % entre 34 et 36 ans et de 55,5 % entre 40 et 45 ans avec un taux de fécondité stable entre 28 et 33 ans. (52)

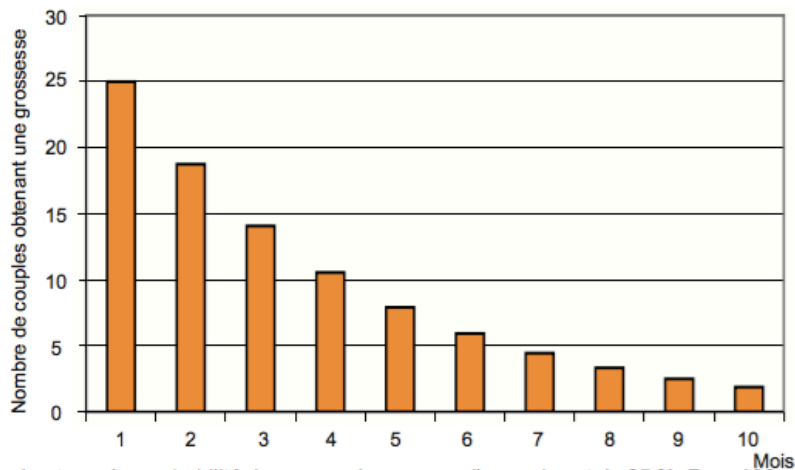


Figure 7 : Délai de conception en mois pour 100 couples souhaitant concevoir (données de l'Ined 2010)

5.1.2. Délais de conception après cancer du sein

Dans la littérature, le délai calculé est celui entre le diagnostic du cancer du sein, ou la chirurgie et le début de la grossesse. Le délai moyen entre le diagnostic et une naissance vivante varie entre 23 mois et 45 mois en fonction des études, (53)(6)(7)(10)(43)(46)(8)(54)(39)(42)(55)(47)(56) (Tableau 10). D'après la méta-analyse de Gerstl et al (47), le délai moyen entre la fin du traitement et la 1^{ère} grossesse était de 29 mois (entre 11 et 63 mois) et de 40 mois (entre 10 et 228 mois) jusqu'à la première naissance vivante. Dans notre étude, le délai médian entre la chirurgie et la première grossesse était de 45,4 mois, avec un délai significativement différent en fonction du statut hormonal de la tumeur (RE+ : 55,6 mois vs RE- : 41,6 mois) et du sous type de tumeur (53,2 mois pour les tumeurs lumineales, 41,5 mois pour les tumeurs triples négatives, 54,8 mois pour les tumeurs Her2+ et 33,6 mois pour les in situ). Cette différence en fonction du type de tumeurs était attendue, les patientes avec un cancer du sein hormonodépendant ont eu un traitement par hormonothérapie pour un délai pouvant atteindre cinq ans, ce qui décale leur projet parental. Il était ainsi attendu que le délai entre la chirurgie et la première grossesse ou naissance vivante soit plus élevé.

Lors du calcul du délai de conception (entre le moment où le couple désire et tente d'avoir un enfant et le début d'une grossesse), le délai médian calculé était de 4 mois et à 5,2 mois pour une première naissance vivante. On ne retrouve pas de différence en fonction de l'antécédent de chimiothérapie. L'hormonothérapie pouvant décaler le projet parental, par conséquent l'âge médian des patientes à la première grossesse était de 36,8 ans. Les patientes de notre cohorte ont donc eu une grossesse à un âge plus avancé que la population générale (51). Par conséquent, il était attendu que le délai de conception après cancer du sein obtenu soit allongé comparé au délai de conception dans la population générale (pour les femmes du même âge).

Auteur	Journal	Design	Âge moyen diagnostic	Patiente enceinte (n)	Grossesse (n)	Nouveau-né (n)	Taux de grossesse %	Âge moyen grossesse	Délai dg-grossesse (mois)
Gelber, 2001	Journal of Clinical Oncology	Etude rétrospective multicentrique (International Breast Cancer Study Group, US)	31.2	94	137	91	-	-	33
Langagergaard, 2006	British Journal of Cancer	Etude rétrospective de registre (Danemark)	-	216	-	216	-	-	62,5
Ives, 2006	British Medical Journal	Etude rétrospective de registre (Australie)	-	123	175	66	5,0%	35	23
Kroman, 2008	Acta Oncologica	Etude rétrospective de registre (Danemark)	-	371	465	236	3,6%	-	39
Azim, 2013	Journal of Clinical Oncology	Etude rétrospective multicentrique (6 centres en Europe)	32	333	-	-	-	-	28,8
Goldrat, 2015	European Journal of Cancer	Etude multicentrique rétrospective (5 centres en Europe)	31,4	173	247	190	-	35,3	42
Anderson, 2017	JAMA oncology	Etude rétrospective de registre (Caroline du Nord)	32	367	-	367	-	-	36
Black, 2017	Breast Cancer Research	Etude rétrospective de registre (Caroline du Nord)	31,8	512	-	512	-	34,6	39,6
Anderson, 2018	International Journal of Cancer	Etude rétrospective de registre (Caroline du Nord)	-	293	-	338	-	35	45,6
Jacob, 2017	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	Etude rétrospective base de données de l'IMS Health (Allemagne)	34,6	165	-	165	-	-	18
Dieci Maria Vittoria, 2018	Journal of women's health	Etude rétrospective unicentrique (Institut d'oncologie de Vénétie et Padoue)	26	26	38	30	4,4%	38	64
Gerstl, 2018	Clinical Breast Cancer	Métanalyse, 16 études	-	-	-	-	14,0%	32	29
Lambertini, 2018	Journal of the National Cancer Institute	Etude rétrospective multicentrique (6 centres en Europe)	32	333	-	188	-	-	28,8

Tableau 10 : Délai moyen de grossesse (mois) entre le diagnostic (Dg) et la 1^{ère} grossesse dans la littérature (10)(54)(7)(6)(39)(53)(43)(46)(42)(55)(56)(47)(8)

5.2. Taux de fausses couches spontanées

Dans notre étude, le taux de fausses couches spontanées était de 22%. Dans la méta-analyse de *Gerst et al.* (57) (2523 grossesses après cancer du sein), le taux global de fausses couches spontanées était de 12%, ce taux variant de 2% à 24% selon les études (53)(58)(6)(59)(7)(9)(10)(8) (*Tableau 11*). Notre taux de fausse couche semble plus élevé que dans la littérature. Au cours des entretiens téléphoniques avec les patientes, nous avons constaté que le taux était probablement sous-estimé. En effet certaines patientes n'avaient pas rapporté à leurs médecins la survenue d'une fausse couche. Le taux élevé de fausse couche est probablement expliqué par l'âge des patientes de notre cohorte. L'âge médian lors de la première grossesse était de 36,8 ans et 39 patientes avaient 40 ans ou plus lors de leur première grossesse. L'âge est connu et décrit dans la littérature comme facteur de risque de fausse couches spontanées avec une augmentation du risque en fonction de l'âge (60).

Auteur	Journal	Design	Patiente enceinte (n)	Âge moyen diagnostique	Grossesse (n)	Nouveauté (n)	FCS %	Âge moyen grossesse
Gelber, 2001	Journal of Clinical Oncology	Etude rétrospective multicentrique (International Breast Cancer Study Group,US)	94	31,2	137	91	9,0%	-
Blakely, 2004	American Cancer Society	Etude prospective unicentrique (Centre Anderson à Houston)	47	-	47	32	9,0%	-
Ives, 2006	British Medical Journal	Etude rétrospective de registre (Australie)	123	-	175	66	12,0%	35
Partridge, 2008	Clinical Breast Cancer	Etude rétrospective unicentrique de l'Institut Dana-Farber (Boston)	70	32,6	-	40	2,0%	-
Kroman,2008	Acta Oncologica	Etude rétrospective de registre (Danemark)	371	-	465	236	8,0%	-
Rippy, 2009	The Breast	Etude rétrospective unicentrique, Royal Surrey County Hospital (Royaume Uni)	18	32,9	23	17	22,0%	36,6
Goldrat, 2015	European Journal of Cancer	Etude multicentrique rétrospective (5 centres en Europe)	173	31,4	247	190	12,6%	35,3
Jacob, 2017	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	Etude rétrospective base de données IMS Health (Allemagne)	165	34,6	-	165	1,8%	-
Dieci Maria Vittoria, 2018	Journal of women's health	Etude rétrospective unicentrique (Institut d'oncologie de Vénétie et Padoue)	26	26	38	30	21,0%	38
Gerstl, 2018	Clinical Breast Cancer	Métanalyse, 16 études	-	-	-	-	12,0%	32
Lambertini, 2018	Journal of the National Cancer Institute	Etude rétrospective multicentrique (6 centres en Europe)	333	32	-	188	16,3%	-

Tableau 11 : Taux de fausses couches spontanées après cancer du sein dans la littérature (10)(9)(7)(59)(6)(58)(53)(55)(56)(47)(8)

5.3. Taux d'interruption de grossesse

Le taux d'interruption de grossesse dans notre étude était de 8 %, avec 5% d'interruption volontaire de grossesse et 3% d'interruption thérapeutique de grossesse. Dans la littérature, la plupart des études ne distinguent pas l'interruption « volontaire » de l'interruption « médicale » de grossesse : le taux varie de 3% à 42% (53)(6)(59)(7)(9)(10)(8) (*Tableau 12*). Les raisons rapportées par les femmes ayant choisi d'avorter étaient le manque de connaissance de l'impact de la grossesse sur l'évolution de leur maladie, le manque d'information de la part des médecins sur la contraception, l'échec d'une méthode contraceptive ou enfin des raisons personnelles (séparation avec leur conjoint). Les différentes causes d'interruption thérapeutique de grossesse identifiées étaient une trisomie 13, une pré-éclampsie sévère, la survenue de la grossesse avant chimiothérapie, pendant la chimiothérapie ou la radiothérapie et donc un risque tératogène des traitements.

Auteur	Journal	Design	Patientes enceintes (n)	Âge moyen diagnostic	Grossesses (n)	Âge moyen grossesse	Interruption de grossesse %	IVG	ITG
Gelber, 2001	Journal of Clinical Oncology	Etude rétrospective multicentrique (International Breast Cancer Study Group, US)	94	31.2	137	-	24,0%	7%	17%
Blakely, 2004	American Cancer Society	Etude prospective unicentrique (Centre Anderson à Houston)	47	-	47	-	21,0%	-	-
Ives, 2007	British Medical Journal	Etude rétrospective de registre (Australie)	123	-	175	35	34,0%	-	-
Partridge, 2008	Clinical Breast Cancer	Etude rétrospective unicentrique de l'Institut Dana-Farber (Boston)	70	32,6	-	-	3,0%	-	-
Kroman, 2008	Acta Oncologica	Etude rétrospective de registre (Danemark)	371	-	465	-	42,0%	-	-
Goldrat, 2015	European Journal of Cancer	Etude multicentrique rétrospective (5 centres en Europe)	173	31,4	247	35,3	9,7%	-	-
Lambertini, 2018	Journal of the National Cancer Institute	Etude rétrospective multicentrique (6 centres en Europe)	333	32	-	-	27,3%	-	-

Tableau 12 : Taux d'interruption de grossesse (IVG et ITG) après cancer du sein, dans la littérature (10)(9)(7)(59)(6)(53)(8)

5.4. Issues obstétricales et néonatales

Les données concernant les nouveaux nés et les issues obstétricales de la population générale sont issues du rapport de l'INSERM et la DRESS d'octobre 2017 sur la situation et les naissances depuis 2010 en France (61).

5.4.1. Taux de césariennes

Le taux de césariennes était de 25 % dans notre étude, ce taux semble plus élevé que le taux de césariennes en France avec un taux stable depuis 2010 de l'ordre de 20,6%. Le taux de césariennes après cancer du sein dans la littérature varie de 17,10% à 43,6 % (43)(45)(44)(42)(55). Le taux élevé de césariennes pourrait être dû à une surveillance plus rapprochée des grossesses après cancer du sein avec augmentation du monitoring. Certains auteurs, comme *Dalberg K. et al.* (étude de registre de naissances en Suisse, 331 naissances après cancer du sein, comparées à 2 870 932 naissances de singletons, entre 1973 et 2002), décrivent une augmentation du taux de césariennes (*taux de 21%, OR 1,26 IC 95% [1-1,66]*) et d'accouchements par voie instrumentale (*taux de 10%, OR 1,43 IC 95% [0,99-2,06]* mais non significatif) (45). Pour ces auteurs cette augmentation pourrait être la conséquence d'une surveillance foetale augmentée. Anderson et al. (étude de registre en Caroline du Nord) retrouvent un taux de césariennes à 43% dans le sous-groupe avec antécédents de cancer du sein avec une discrète augmentation (*PR 1,17 IC 95% [1,04-1,33]*) (43). D'autres auteurs ne retrouvent pas de différence significative du taux de césariennes après cancer du sein (42)(44)(55).

5.4.2. Terme et poids de naissance

Dans notre étude, 11 nouveaux nés étaient prématurés (<37 SA), soit 9%. Ce taux semble légèrement plus élevé que le taux de prématurité en France, qui se situe autour de 6% (61). Seulement un nouveau-né est né avant 32 semaines d'aménorrhée. Le poids de naissance moyen de la cohorte était de 3252g, ce qui semble similaire au

poids de naissance moyen dans la population générale d'après la synthèse de l'INSERM (3246,6g) (61).

Dans notre cohorte, 6 nouveau-nés avaient un poids de naissance inférieur à 2500 grammes (soit 5%) et 1 nouveau-né avait un poids de naissance inférieur à 1500g. La taille de naissance moyenne de notre cohorte était de 49,5 cm et le périmètre crânien de 34 cm, semblant similaire aux statistiques de la population générale (49,3 cm et 34,2 cm respectivement)(61).

Dans la littérature, ces résultats sont contradictoires. *Anderson et al.* (étude de registre de Caroline du Nord, 2598 naissances après cancer de la cohorte « AYA Cancers Survivors », dont 367 après cancer du sein, comparées à 12 990 naissances entre 2000 et 2013) retrouvent dans le sous-groupe avec antécédents de cancer du sein, une augmentation de prématurité <37 SA avec un taux de 19% *PR 1,98 IC 95% [1,56-2,51]* et de petits poids de naissance inférieurs à 2500g avec un taux de 13% *PR 1,59 IC 95% [1,18-2,15]*), les données ont été ajustées à certains facteurs de risque de prématurité (âge, statut socio-économique, tabac pendant la grossesse), mais dans cette étude, pour 91 patientes le cancer du sein est survenu pendant la grossesse (43); une deuxième étude de *Anderson et al.* (étude de registre de Caroline du Nord, 338 naissances après cancer du sein, comparées à 6760 naissances, entre 2000 et 2014) retrouve seulement une augmentation du risque de prématurité chez les patientes avec un cancer du sein RE- (taux 18% *OR 1,84 IC 95% [1,11-3,06]*), les données ont également été ajustées à certains facteurs de risque de prématurité (âge, statut socio-économique, tabac pendant la grossesse) ; *Hartnett et al.* (étude de registre de Caroline du Nord, Géorgie et Tennessee, 4203 naissances après cancer dont 754 après cancer du sein, comparées à 4.031.349 naissances) décrivent une augmentation de prématurité <37 SA avec un taux de 15% *RR 1,3 IC 95% [1,1 ;1,7]*,

une augmentation de petits poids de naissance inférieurs à 2500g avec un taux de 12,7 % *RR 1,6 IC 95% [1,3-3,2]*, et une augmentation de poids de naissance inférieur à 1500g avec un *taux de 3% (RR 1,8 IC 95% [1,1-2,8])* (données non ajustées) (44) ; *Black et al.* (étude de registre de Caroline du Nord, 512 naissances après cancer du sein, comparées à 1.911.757 naissances, de 1990 à 2009) retrouvent une augmentation de prématurité <37 SA avec un taux de 21,10% *PR 1,67 IC 95% [1,42-1,97]*, une augmentation de petit poids pour l'âge gestationnel « PAG » avec un taux de 13,30% *PR 1,30 IC 95% [1,05-1,61]*, une augmentation de petits poids de naissance inférieurs à 2500g avec un taux de 14,8% (*PR 1,50 IC 95% [1,23-1,84]*) ainsi qu'une augmentation du risque de ces trois paramètres si antécédent de chimiothérapie, si naissance dans les 2 ans après le diagnostic de cancer, ou en fonction de l'ethnie (données ajustées à certains facteurs de risque de prématurité comme l'âge et le tabac) (46) ; *Dalberg et al.* (étude de registre de naissances en Suisse, 331 naissances après cancer du sein, comparées à 2 870 932 naissances de singletons, entre 1973 et 2002), décrivent une augmentation des grands prématurés inférieur à 32 SA avec un taux à 3% *OR 3,2 IC 95% [1,7-6]* et du poids de naissance inférieur à 1500g avec un taux de 2% (*OR 2,9 IC 95% [1,4 et 5,8]*) (données ajustées à l'âge et la parité) (45). Dans ces différentes études, les données telles que les comorbidités, le statut socio-économique et les facteurs de risque comme le tabac, pouvant expliquer ces associations, n'étaient pas disponibles. Certains auteurs expliquent leurs résultats par l'augmentation de la surveillance de ces grossesses pouvant entraîner une augmentation des naissances prématurées iatrogènes.

Certains auteurs ne retrouvent pas de différence d'augmentation du risque de prématurité et de petits poids de naissance : *Langegegaard et al.* (étude de registre danois, 216 nouveau-nés de mères avec antécédent de cancer du sein traitées entre

1973 et 2002, appariés à un groupe témoin de 33 443 nouveau-nés de mères indemnes de pathologie mammaire) (54) et *Jacop et al.* (55) (étude rétrospective de 165 nouveau-nés, base de données de l'IMS Health en Allemagne).

5.4.3. Apgar

Seulement deux nouveaux nés avaient un Apgar à 5 minutes inférieur à 7 dans notre cohorte. Dans la littérature *Hartnett et al.* décrivent une augmentation du nombre de nouveaux nés avec un Apgar inférieur à 7 avec un taux de 3,4% (*RR 1,7 IC 95% [1,1-2,7]*) sans augmentation du taux d'admission en soins intensifs de néonatalogie, (44) ; aucune différence significative d'Apgar à la naissance n'est retrouvée dans deux autres études (45)(43).

5.4.4. Malformation

Nous n'avons pas rapporté dans notre étude de cas de malformations néonatales. Dans la littérature seulement une étude (*Dalberg et al.*) retrouve une tendance à l'augmentation de malformations (cardiaques majoritairement) avec un taux de 7,5% *OR 1,68 IC 95% [1,11-2,54]* (45) ; *Langagergaard et al.* ne retrouvent pas d'augmentation des malformations (54).

5.4.5. Allaitement

Enfin, 35 % des nouveaux nés ont eu un allaitement maternel (mixte ou exclusif) dans notre cohorte. Ce taux est plus faible que dans la population générale (69 %) (61). Au cours des entretiens téléphoniques avec les patientes, les explications rapportées étaient la contre-indication par leur médecin d'allaiter avec le sein traité ou les deux

seins, la réticence des patientes à allaiter après leur traitement par peur de « transmettre » leur maladie à leur enfant, par peur de la récurrence et l'impossibilité d'allaiter en rapport avec leur traitement chirurgical.

Il y a peu de données dans la littérature sur la pratique de l'allaitement après un cancer du sein. Dans une des premières études, celle de *Higgins et Haffty* [44], seulement quatre patientes sur dix ont pu allaiter à partir du sein traité, mais l'allaitement était possible pour l'ensemble des patientes sur le sein controlatéral. D'après *Moran et al.* les patientes peuvent allaiter par le sein traité (après traitement conservateur) mais la lactation semble significativement diminuer sur le sein traité (59) (la production de lait est limitée chez 50 % des patientes et dans 80 % des cas il y a une asymétrie morphologique aux dépens du sein traité), et en cas de mastectomie l'allaitement est possible avec le sein controlatéral. Certains traitements chirurgicaux peuvent ainsi diminuer les possibilités d'allaiter (incision péri aréolaire, localisation centrale de la tumeur) et la radiothérapie peut également provoquer une diminution de la production de lait dans le sein traité en provoquant dans le sein une fibrose et une sténose des canaux galactophores, l'élasticité du mamelon peut également être affectée, ce qui peut empêcher le nourrisson de téter correctement. L'étude de *Tralins* rapporte 53 femmes enceintes après un cancer du sein et traitées par tumorectomie, curage axillaire et radiothérapie, parmi ces patientes 34 % présentaient une lactation du sein irradié et 24,5 % ont pu allaiter avec succès du sein concerné. L'allaitement ne semble pas affecter la survie après cancer du sein. Une étude de 20 patientes de *Azim et al.* (dont 10 patientes allaitants) ne retrouve pas d'augmentation du risque de récurrence après allaitement (63) , les principales raisons des patientes n'ayant pas allaité dans cette étude étaient " l'incertitude quant à la sécurité maternelle " et " l'infaisabilité a priori " exprimées soit par l'obstétricien, soit par l'oncologue. Dans une étude

qualitative de *Gorman et al.* sur l'expérience de l'allaitement après cancer du sein, les patientes décrivaient une quantité réduite de lait, des douleurs physiques et de la fatigue (64). Ci-dessous les issues obstétricales et néonatales après cancer du sein dans la littérature (*Tableau 13*).

Auteur	Design	Journal	Nouveau né (n)	Césarienne	Instruments	Acc <37SA	Acc <32SA	Poids <2500g	Poids <1500g	PAG	Malformations	Apgar <7
Anderson, 2018	Etude rétrospective de registre (Caroline du Nord)	International Journal of Cancer	338	42% , PR 1.14 IC95%[1,00-1,31]	-	11% , PR 1.10 IC95%[0,78-1,54]	-	9% , PR 1.11 IC95%[0,77-1,61]	-	10% , PR 1.02 IC95%[0,72-1,45]	-	-
Black, 2017	Etude rétrospective de registre (Caroline du Nord)	Breast Cancer Research	512	-	-	21,1% , PR 1,67 IC95%[1,42-1,97]	-	14,8% , PR 1,50 IC95%[1,23-1,84]	-	13,3% , PR 1,30 IC95%[1,05-1,61]	-	-
Langagergaard, 2006	Etude rétrospective de registre (Danemark)	British Journal of Cancer	216	-	-	6,5% , OR 1,30 IC95%[0,7-2,2]	-	1,5% , OR 1,20 IC95%[0,4-3,8]	-	-	3,4% , OR 0,90 IC95%[0,4-1,9]	-
Dalberg, 2006	Etude rétrospective de registre (Suisse)	Plos Medecine	331	21% , OR 1.26 IC95%[1,00-1,66]	10% , OR 1.43 IC95%[0,99-2,06]	11%	3% , OR 3.2 IC95%[1,7-6]	6%	2% , OR 2,90 IC95%[1,4-5,8]	-	7,5% , OR 1,68 IC95%[1,11-5,8]	2% , OR 1.41 IC95%[0,69-3,10]
Hartnett, 2017	Etude rétrospective de registre (Caroline du Nord, Georgie, Tennessee)	International Journal of Cancer	754	43,6% , RR 1.10 IC95%[1,0-1,2]	-	15% , RR 1,30 IC95%[1,1-1,7]	2,9% , RR 1.50 IC95%[1,0-2,5]	12,7% , RR 1,60 IC95%[1,3-2]	3% , RR 1.80 IC95%[1,1-2,8]	12% , RR 1.10 IC95%[0,9-1,3]	-	3,4% , RR 1,70 IC95%[1,1-2,7]
Anderson, 2017	Etude rétrospective de registre (Caroline du Nord)	JAMA oncology	367	43% , PR 1.17 IC95%[1,04-1,33]	-	19% , PR 1,98 IC95%[1,56-2,51]	-	13% , PR 1,59 IC95%[1,18-2,15]	-	11% , PR 1.0 IC95%[0,73-1,36]	-	2% , PR 0.90 IC95%[0,40-2,02]
Jacob, 2017	Etude rétrospective base de données IMS Health (Allemagne)	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	165	17,1% , OR 0.85 IC95%[0,49-1,49]	-	1,2% , OR 2.01 IC95%[0,18-22,41]	-	-	-	-	-	-

Tableau 13 : Issues obstétricales et néonatales après cancer du sein, dans la littérature (43)(46)(54)(45)(44)(42)(55)

5.5. Grossesses après procréation médicalement assistée

Dans notre série, 22 patientes ont eu une grossesse après procréation médicalement assistée, dont 15 patientes après don d'ovocytes. La majorité de ces patientes ont eu une naissance vivante (n = 16). Le taux de fausses couches spontanées (23%) était similaire aux patientes ayant eu une grossesse spontanée. Dans la littérature, *Goldrat, Azim et al.* décrivent dans une étude rétrospective de plusieurs centres européens des grossesses après cancer du sein de 198 patientes, dont 25 avec l'aide de la procréation médicalement assistée (13 cycles de don d'ovocytes, 13 cycles de FIV et 11 cycle de stimulation simple), un âge plus avancé au diagnostic des patientes ayant eu une PMA (31,4 ans contre 33,7 ans, $p = 0,009$) et à la conception (38 ans contre 35 ans, $p < 0,001$) et un taux de fausses couches spontanées plus élevé (23,5% contre 12,6%, $p = 0,082$). Aucune différence significative dans les deux groupes n'a été retrouvée lors du suivi concernant les événements liés au cancer du sein (récidive, 2^{ème} cancer, décès...) [39].

5.6. Points forts et limites de l'étude

5.6.1. Points forts de l'étude

Actuellement, il n'existe pas d'étude dans la littérature sur le délai de conception des patientes après cancer du sein, et on retrouve peu d'études sur les issues de ces grossesses notamment obstétricales et néonatales. Notre étude apporte donc une nouvelle donnée sur le délai de conception après cancer du sein ainsi que des données rassurantes sur les nouveau-nés.

Le nombre inclus de patientes (n=133) est important compte tenu de la faible prévalence des grossesses après cancer du sein, nous avons ainsi pu analyser 197 grossesses dont 126 naissances vivantes, ce qui fait la force de notre étude.

Les données recueillies sur les issues obstétricales et néonatales grâce aux comptes rendus d'accouchement et de suite de couches envoyés directement par les maternités ont permis d'obtenir des informations fiables et complètes.

5.6.2. Limites de l'étude

Nous n'avons pas inclus dans notre étude les patientes désirant une grossesse mais seulement celles ayant obtenu une grossesse. Nous n'avons donc pas pu estimer le taux de grossesse des patientes après cancer du sein et nous ne pouvons pas estimer la fertilité après cancer du sein. Nos résultats sont à interpréter en partant du fait que le délai de conception après cancer du sein concerne seulement les patientes ayant eu une grossesse désirée après cancer du sein.

Concernant les grossesses après procréation médicalement assistée, nous n'avons pas d'information sur le type de traitement reçu ainsi que sur le schéma des protocoles. Notre étude est rétrospective, les patientes ont été contactées via un entretien téléphonique, il existe donc probablement un biais de mémorisation, les patientes ne se souvenant pas systématiquement du moment précis où elles ont commencé à concevoir.

Concernant les issues obstétricales et néonatales des grossesses, nous n'avons pas de groupe « contrôle » de patientes sans antécédent de cancer du sein. Par conséquent nous avons pu seulement décrire ces grossesses et leurs issues, mais nous n'avons pas pu mettre en évidence d'augmentation de risque d'évènement, nous

avons donc essayé de comparer nos données aux dernières données des issues obstétricales et néonatales actualisées en France et ainsi qu'à celles de la littérature. Les patientes ayant une grossesse après cancer du sein ont probablement un meilleur pronostic que celles après cancer du sein n'ayant pas eu de grossesse : il existe donc un biais « healthy mother » concernant les complications obstétricales.

Le taux de fausses couches était élevé dans notre cohorte et il est possible que ce taux soit sous-estimé. En contactant les patientes par téléphone, certaines n'avaient pas rapporté systématiquement à leurs médecins référents cet événement. Il est possible que certaines patientes non-joignables par téléphone et dont les données ont été recueillies sur le dossier médical informatisé n'aient pas rapporté cette information. De plus, la reconnaissance textuelle des dossiers informatisés est performante pour identifier les grossesses évolutives (« enceinte », « accouché »). Or, il est possible que nous n'ayons pas pris en compte certaines fausses couches lors de l'inclusion des patientes.

Une étude prospective est nécessaire afin d'évaluer la fertilité des patientes après cancer du sein et le suivi à long terme des femmes et nouveaux nés. Actuellement, l'étude française prospective FEERIC (*Annexe 2*) est en cours et évalue le taux de grossesses spontanées et le délai de conception chez des patientes avec antécédent de cancer du sein en comparaison à des femmes indemnes ; une étude internationale P.O.S.I.T.I.V.E (32) est actuellement en cours pour étudier l'interruption temporaire de l'hormonothérapie afin de permettre une grossesse (inclusion de patientes de moins de 42 ans atteintes d'un cancer RH+, qui désirent être enceinte et ont eu entre 18 et 30 mois d'hormonothérapie).

6. Conclusion

Nous sommes de plus en plus confrontés au suivi de patientes jeunes ayant un antécédent de cancer du sein avec un projet de grossesse.

Il est nécessaire d'informer et d'aborder les questions de la fertilité et de la maternité dès le diagnostic de cancer du sein et au cours du suivi. La préservation de la fertilité doit être systématiquement proposée au cours d'une consultation dédiée avant tout traitement gonadotoxique. Malgré l'absence d'augmentation du risque de récurrence après une grossesse, cette grossesse doit être planifiée et discutée avec les médecins oncologues et gynécologues au cas par cas. Le délai de conception de nos patientes semblait court et similaire à celui de la population générale, ce qui encourage l'interruption temporaire de l'hormonothérapie afin de permettre une grossesse. Les patientes peuvent être rassurées quant aux risques obstétricaux et néonataux.

7. Annexes

Annexe 1 : Trame téléphonique

« Bonjour, je suis le Dr xxx, je travaille dans le département de chirurgie du Pr Reyal à l'Institut Curie. Tout d'abord, rassurez-vous, je ne vous appelle pas à la suite d'un examen médical ou d'une consultation. Je me permets de vous appeler dans le cadre d'une étude réalisée dans notre centre portant sur les femmes jeunes, le cancer du sein et la fertilité. Nous réévaluons tous les dossiers des patientes jeunes traitées à l'Institut Curie pour savoir si elles réussissent à avoir une grossesse ou non après leurs traitements. Est-ce que vous accepteriez de répondre à quelques questions dans le cadre de notre étude ? Cela prendra environ 5 minutes.

Si non, bien le colliger.

Si oui,

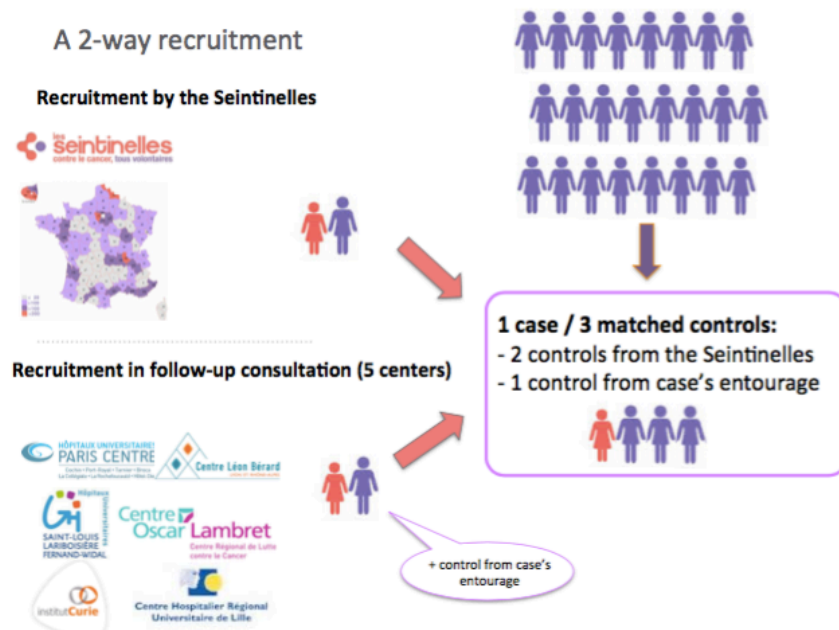
- 1) Avez-vous essayé d'être enceinte après votre cancer du sein ?

Uniquement pour celles ayant eu de l'hormonothérapie :

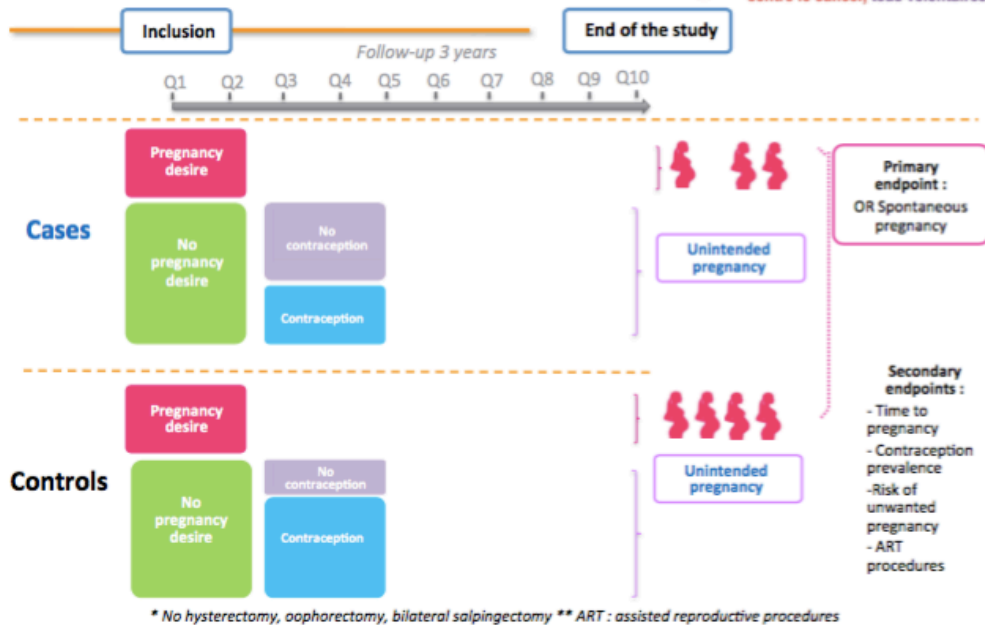
- 2) Quand avez-vous arrêté votre hormonothérapie ?
- 3) Combien de temps avez-vous attendu avant de tenter de débuter la grossesse après l'arrêt de l'hormonothérapie ? (Mois, année)
- 4) A quelle date avez-vous essayé d'avoir un enfant après le diagnostic ?
- 5) Comment étaient vos règles les 6 mois avant d'avoir cette grossesse :
Régulières / Irrégulières / Aménorrhée
- 6) Vous souvenez-vous de la date du début de grossesse ?

- 7) Est-ce une grossesse spontanée ? Par Procréation médicalement assistée ? Si Oui, par don d'ovocytes ?
- 8) Dans quelle maternité s'est déroulé l'accouchement ?
(Date d'accouchement, voie d'accouchement, pathologie pendant la grossesse, poids de naissance, taille et périmètre crânien, sexe, pathologie du post partum, allaitement)
- 9) Acceptez-vous que l'on vous recontacte par téléphone si nous avons besoin d'autres renseignements ? »

Annexe 2 : FErtility, PrEgnancy, contRaction after breast Cancer in France : the FEERIC study (Projet : Anne-Sophie HAMY-PETIT)



Case control study nested in a cohort



8. Références

1. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol*. juin 2009;36(3):237-49.
2. Bellamy V. En 2015, un nouveau-né sur vingt a une mère de 40 ans ou plus, comme en 1948. *Insee Focus* [Internet]. sept 2016;(64). Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2121626#documentation>
3. Thewes B, Meiser B, Taylor A, Phillips KA, Pendlebury S, Capp A, et al. Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2005;23(22):5155-65.
4. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer*. 1 juin 1999;85(11):2424-32.
5. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer*. 15 sept 2003;98(6):1131-40.
6. Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer – A population-based study on behalf of Danish Breast Cancer

Cooperative Group. *Acta Oncol.* janv 2008;47(4):545-9.

7. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ.* 27 janv 2007;334(7586):194.

8. Lambertini M, Kroman N, Ameys L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 avr 2018;110(4):426-9.

9. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer.* 1 févr 2004;100(3):465-9.

10. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, et al. Effect of Pregnancy on Overall Survival After the Diagnosis of Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 15 mars 2001;19(6):1671-5.

11. Roness H, Kalich-Philosoph L, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update.* 1 sept 2014;20(5):759-74.

12. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update.* juin 2009;15(3):323-39.

13. 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.* mars 2006;24(7):1045-51.

14. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, Singletary SE, Paskett ED, Petrek JA, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: A prospective study. *Cancer.* 9 avr 2010;116(13):3102-11.

15. Stearns V, Schneider B, Henry NL, Hayes DF, Flockhart DA. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nat Rev Cancer.* nov 2006;6(11):886-93.

16. Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* déc 2002;9(6):466-72.

17. Pagani O, Partridge A, Korde L, Badve S, Bartlett J, Albain K, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast Cancer Res Treat.* sept

2011;129(2):309-17.

18. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril*. juill 2010;94(2):638-44.
19. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Looman CWN, Blankenstein M, Fauser BCJM, teJong FH, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod Oxf Engl*. avr 2003;18(4):700-6.
20. Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment Serum Anti-Müllerian Hormone Predicts Long-Term Ovarian Function and Bone Mass after Chemotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2011;96(5):1336-43.
21. Anderson RA, Themmen APN, -Qahtani AA, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod*. 1 oct 2006;21(10):2583-92.
22. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer*. nov 2013;49(16):3404-11.
23. Hamy A-S, Porcher R, Cuvier C, Giacchetti S, Schlageter M-H, Coussieu C, et al. Ovarian reserve in breast cancer: assessment with anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online*. nov 2014;29(5):573-80.
24. Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2 juin 2016;55(6):664-70.
25. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 15 févr 2010;116(4):791-8.
26. Lambertini M, Martel S, Campbell C, Guillaume S, Hilbers FS, Schuehly U, et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials: Pregnancies in Women With HER2+ Breast Cancer. *Cancer*. 15 janv 2019;125(2):307-16.
27. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et

- al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient–Level Data. *J Clin Oncol*. juill 2018;36(19):1981-90.
28. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 août 2019;30(8):1194-220.
29. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. juill 2018;36(19):1994-2001.
30. Pacheco F, Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reprod Sci*. août 2017;24(8):1111-20.
31. Helewa M, Lévesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM, et al. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. févr 2002;24(2):164-80; quiz 181-4.
32. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, Saunders C, Peccatori F, Cardoso F, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *The Breast*. juin 2015;24(3):201-7.
33. Petrek JA. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer*. 1 juill 1994;74(1 Suppl):528-31.
34. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol*. 20 mars 2016;34(9):927-35.
35. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume M-N, 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*. 15 nov 2009;115(22):5155-65.
36. Kroman N, Jensen M-B, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *The Lancet*. août 1997;350(9074):319-22.
37. Iqbal J, Amir E, Rochon PA, Giannakeas V, Sun P, Narod SA. Association of

the Timing of Pregnancy With Survival in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 1 mai 2017;3(5):659.

38. Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: « healthy mother effect ». *Am J Obstet Gynecol.* mars 1994;170(3):818-23.

39. Azim HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameje L, et al. Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol.* janv 2013;31(1):73-9.

40. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *Int J Cancer.* 1 sept 2011;129(5):1225-36.

41. Hartman M, Liu J, Czene K, Miao H, Chia KS, Salim A, et al. Birth rates among female cancer survivors: A population-based cohort study in Sweden. *Cancer.* 15 mai 2013;119(10):1892-9.

42. Anderson C, Engel SM, Anders CK, Nichols HB. Live birth outcomes after adolescent and young adult breast cancer: Live births after breast cancer. *Int J Cancer.* 15 mai 2018;142(10):1994-2002.

43. Anderson C, Engel SM, Mersereau JE, Black KZ, Wood WA, Anders CK, et al. Birth Outcomes Among Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. *JAMA Oncol.* 1 août 2017;3(8):1078.

44. Hartnett KP, Ward KC, Kramer MR, Lash TL, Mertens AC, Spencer JB, et al. The risk of preterm birth and growth restriction in pregnancy after cancer: The risk of preterm birth and growth restriction. *Int J Cancer.* 1 déc 2017;141(11):2187-96.

45. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth Outcome in Women with Previously Treated Breast Cancer—A Population-Based Cohort Study from Sweden. *Fisk N, éditeur. PLoS Med.* 12 sept 2006;3(9):e336.

46. Black KZ, Nichols HB, Eng E, Rowley DL. Prevalence of preterm, low birthweight, and small for gestational age delivery after breast cancer diagnosis: a population-based study. *Breast Cancer Res [Internet].* déc 2017 [cité 28 janv 2019];19(1).

47. Gerstl B, Sullivan E, Ives A, Saunders C, Wand H, Anazodo A. Pregnancy Outcomes After a Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* févr 2018;18(1):e79-88.

48. Lam T, Abdennebi I, Labrosse J, Sebbag C, Benque M, Hamy Petit AS. Text Mining versus Traditional re-reading of the medical file : a much more efficient skill to identify pregnancy after breast cancer. 2018;
49. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1999;17(5):1474-81.
50. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2013;31(31):3997-4013.
51. CECOS Fédération, Schwartz D, Mayaux MJ. Female Fecundity as a Function of Age: Results of Artificial Insemination in 2193 Nulliparous Women with Azoospermic Husbands. *N Engl J Med*. 18 févr 1982;306(7):404-6.
52. Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Wise LA. Age and fecundability in a North American preconception cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2017;217(6):667.e1-667.e8.
53. Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, Cordoba O, Pistilli B, Lidegaard O, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer*. août 2015;51(12):1490-6.
54. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Nørgård B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer*. janv 2006;94(1):142-6.
55. Jacob L, Kalder M, Arabin B, Kostev K. Impact of prior breast cancer on mode of delivery and pregnancy-associated disorders: a retrospective analysis of subsequent pregnancy outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol*. juin 2017;143(6):1069-74.
56. Dieci MV, Ghiotto C, Barbieri C, Griguolo G, Saccardi C, Gangemi M, et al. Patterns of Fertility Preservation and Pregnancy Outcome After Breast Cancer at a Large Comprehensive Cancer Center. *J Womens Health*. avr 2019;28(4):544-50.
57. Gerstl B, Sullivan E, Ives A, Saunders C, Wand H, Anazodo A. Pregnancy Outcomes After a Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. févr 2018;18(1):e79-88.

58. Rippy EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: The importance of active counselling and planning. *The Breast*. déc 2009;18(6):345-50.
59. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Ginsburg E, Sampson E, Rosenberg R, et al. Fertility and Menopausal Outcomes in Young Breast Cancer Survivors. *Clin Breast Cancer*. févr 2008;8(1):65-9.
60. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 24 juin 2000;320(7251):1708-12.
61. Inserm, Drees. Enquête nationale périnatale, rapport 2016 [Internet]. 2017.
62. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, Wilson LD, Lund MW, Higgins SA. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J Sudbury Mass*. oct 2005;11(5):399-403.
63. Azim HA, Bellettini G, Liptrott SJ, Armeni ME, Dell'Acqua V, Torti F, et al. Breastfeeding in breast cancer survivors: Pattern, behaviour and effect on breast cancer outcome. *The Breast*. déc 2010;19(6):527-31.
64. Gorman JR, Usita PM, Madlensky L, Pierce JP. Young Breast Cancer Survivors: Their Perspectives on Treatment Decisions and Fertility Concerns. *Cancer Nurs*. janv 2011;34(1):32-40.

Grossesses après cancer du sein : délai de conception, issues obstétricales et néonatales

Contexte : Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, environ 7% des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes de moins de 40 ans. Nous sommes de plus en plus confrontés au suivi de patientes jeunes ayant un antécédent de cancer du sein avec un projet de grossesse. Il existe actuellement un nombre restreint d'études à ce sujet. **Matériel et méthodes** : Nous avons étudié rétrospectivement le délai de conception, les issues obstétricales et néonatales des grossesses, dans deux cohortes de femmes jeunes de moins de 43 ans traitées à l'institut Curie (Paris et St-Cloud) pour un cancer du sein non métastatique au diagnostic. **Résultats** : 133 patientes ont été incluses, et 197 grossesses ont été identifiées. La majorité était des grossesses évolutives avec naissance vivante (n=126), le taux de fausses couches spontanées était de 22% et le taux d'interruption de grossesse de 8%. L'âge médian à la 1ère grossesse était de 36,8 ans. Le délai de conception des patientes désirant une grossesse était de 4 mois pour une première grossesse et de 5,2 mois pour une première naissance vivante sans différence significative si antécédent de chimiothérapie. Sur le plan obstétrical, le taux de césarienne était de 25%, 11 enfants sont nés avant 37 semaines d'aménorrhée (9%), le poids de naissance médian était de 3300g, la majorité des nouveau-nés avait un Apgar >7 à la naissance, aucune malformation n'a été décrite, 35% des nouveau-nés ont eu un allaitement maternel. **Conclusion** : Le délai de conception dans notre cohorte semble être similaire à la population générale. Les patientes peuvent être rassurées quant aux risques obstétricaux et néonataux.

Mots clés : Cancer du sein ; Grossesse ; Fertilité ; Délai de conception ; Issues de grossesse.

Titre en anglais : Time to pregnancy and birth outcomes after breast cancer

Keywords : Breast Cancer ; Pregnancy ; Fertility ; Time to pregnancy ; Birth outcomes

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15 rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06