

Grossesse après cancer du sein : Revue de la littérature et mise au point

[Pregnancy after breast cancer: Literature review and development]

H. Derdabi, B. Laachiri, J. Kouach, R.D. Moussaoui, and M. Dehayni

Service Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Morocco

Copyright © 2015 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: The prevalence of pregnancy after breast cancer is increasing, since breast cancer occurs in 10-15% of cases in patients under 40 years. This literature review aims to make an update for defining a multidisciplinary management of a patient with a desire for pregnancy after breast cancer.

KEYWORDS: prognosis, evolution, breast, delay, pregnancy.

RÉSUMÉ: La prévalence de la grossesse après cancer du sein ne cesse d'augmenter, vu que le cancer du sein survient dans 10 à 15% des cas chez des patientes de moins de 40 ans. Cette revue de littérature a pour but d'effectuer une mise à jour permettant de définir une prise en charge multidisciplinaire d'une patiente présentant un désir de grossesse après un cancer de sein.

MOTS-CLEFS: prognostic, evolution, sein, délai, grossesse.

1 INTRODUCTION

La survenue d'une grossesse après cancer du sein n'est pas rare en raison du délai de plus en plus tardif avant le premier enfant surtout en occident. La grossesse dans ce contexte particulier suscite plusieurs questions auxquelles nous souhaitons apporter des éléments de réponses à travers cette revue de littérature.

2 EPIDÉMIOLOGIE

2.1 FRÉQUENCE

Si la tendance à une grossesse tardive au cours des prochaines années se précisent le nombre de cas de cancer du sein associé à une grossesse accroîtra étant donné que le risque d'apparition d'un cancer du sein croît également avec l'âge[1][2]

2.2 PHYSIOPATHOLOGIE

La grossesse est une période d'inflation estrogénique et progestative. Si une grossesse survient chez une femme dont les cellules épithéliales indifférenciées sont déjà initiées (c'est-à-dire comportent des altérations génétiques favorisant la transformation maligne), ces cellules initiées vont être stimulées par ces hormones, se multiplier et acquérir d'autres altérations génétiques qui vont aboutir à leur division incontrôlée. De même, lorsqu'il existe des cellules mammaires cancéreuses, leur stimulation par ces hormones favorise leur prolifération. Sachant que le nombre de cellules initiées ou transformées augmente avec l'âge, on comprend bien pourquoi la survenue d'une grossesse après 35 ans augmente le risque

mammaire. De même, la stimulation hormonale des cancers mammaires survenant en cours de grossesse conduit à leur croissance rapide et contribue à leur pronostic défavorable. D'autres modifications biologiques gestationnelles ont été incriminées dans une moindre mesure pour expliquer l'effet péjoratif de la grossesse sur la glande mammaire [3]. Parmi celles-ci, on peut citer l'immunodépression, l'insulinorésistance relative associée à des taux circulants élevés d'insuline et les modifications des taux de mélatonine induites par la grossesse [4]. [5] L'évolution métastatique générale n'est particulière que par une possible localisation placentaire : Keer décrit des métastases placentaires toujours dans les formes évoluées du cancer du sein sans conséquence foetale, il recommande constamment une vérification histologique du placenta en particulier l'invasion vasculaire des villosités placentaires [6]. Petrek signale que seuls le mélanome, la leucémie, le lymphome et l'hépatocarcinome ont été décrits en causant des métastases foetales. Des métastases placentaires ont été reportées dans plus de 50 cas de patients présentant une tumeur solide incluant diverses tumeurs mammaires après accouchement, l'enfant était en bonne santé dans tous les cas [7]. L'examen microscopique du placenta en particulier de l'espace inter villositaire, est important parce que seulement la moitié des patientes présentaient une métastase visible. Cette plus grande fréquence expliquée par l'histoire naturelle de la maladie et le retard de diagnostic, les métastases général allant de 32 % à 12,7 %. Les récepteurs hormonaux posent à l'évidence un problème d'interprétation : leur négativité est plus fréquente lors de la grossesse ; les dosages biochimiques seraient faussés par les forts taux circulants d'oestradiol responsables d'une translocation intranucléaire des récepteurs cytosoliques selon Hoover [8, 9]. Barnavon propose un dosage radio-immunoistochimique de ces récepteurs à l'aide d'anticorps monoclonaux afin de lutter contre cet artefact.

3 IMPACT DU CANCER DU SEIN SUR GROSSESSE ULTERIEURE

L'administration de chimiothérapie au cours du premier trimestre de la grossesse est responsable d'un taux de malformation plus élevé que dans la population générale (16% versus 4%). Ce sur-risque de malformation n'est pas retrouvé en cas de traitement au deuxième ou troisième trimestre de grossesse. Dans le cas d'une grossesse survenant à distance d'une chimiothérapie, il n'a pas été rapporté de surrisque de malformations. Ainsi, en 1987, Byrne et al. [10] ont étudié 1600 enfants nés de parents traités par chimiothérapie pour cancer ; le taux de malformation dans cette population était similaire à celui de la population générale, soit aux alentours de 4 %. Il n'y a donc pas de contre-indication à débiter une grossesse après la fin d'une chimiothérapie. Le traitement par tamoxifène a prouvé son efficacité dans le traitement de tumeurs exprimant de façon significative des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone. La durée recommandée de ce traitement est de cinq ans. Dans une étude de 1987, Cunha et al. [11] ont mis en évidence l'effet tératogène du tamoxifène sur l'appareil génital de souris femelles. Ces malformations étaient identiques à celles observées après une exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES) : aplasie des glandes cervicales et endométriales, une désorganisation histologique de l'endomètre et du myomètre et des anomalies tubaires. Dans une revue de la littérature de 2004 [12], 141 grossesses sous tamoxifène sont rapportées. Parmi ces grossesses, 12 malformations ont été décrites : une ambiguïté sexuelle chez une fille, dix malformations dont la nature n'était pas précisée par les auteurs, et un syndrome de Goldenhar (dysplasie oculoauriculo-vertébrale), dont l'étiologie ne peut être rapportée avec certitude au tamoxifène car le foetus avait été exposé à d'autres toxiques in utero. En raison de la tératogénicité d'un traitement par tamoxifène comparable à celle d'un traitement par DES, une grossesse sera contre-indiquée pendant la durée du traitement par tamoxifène.[13] Or il a été montré que l'interruption prématurée du tamoxifène, avant les cinq ans recommandés, peut aggraver le pronostic des femmes jeunes ayant une tumeur surexprimant les RE. L'abstention d'hormonothérapie a entraîné pour les plus jeunes d'entre elles quatre fois plus d'évolutions péjoratives en comparaison avec les patientes traitées de manière complète.[14]

4 IMPACT DE LA GROSSESSE SUR LE CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est une tumeur hormonodépendante. Les conséquences d'une grossesse consécutive à un cancer du sein, en termes de risque de rechute, sont relativement mal appréhendées par les praticiens. Dans une étude menée en 1986 [15] auprès de 316 gynécologues en France, il apparaissait que la majorité d'entre eux déconseillait une grossesse après un cancer du sein, sur l'argument d'un risque de rechute important. Cependant, la plupart d'entre eux reconnaissait mal connaître ce problème. En 1986, Mignot et al. [15] ont mené une enquête cas-témoin sur les grossesses après cancer du sein. Soixante-huit femmes enceintes ont été colligées. Etaient incluses les femmes ayant eu une grossesse survenue au moins un mois après la date du traitement chirurgical de la tumeur primitive. La comparaison de l'ensemble de ces taux de survie à ceux du groupe témoin ne montrait pas de différence significative. Il n'y avait pas non plus de différence significative du taux de survie selon que la grossesse ait été menée à terme ou interrompue précocement. Enfin, 14 femmes avaient débuté une grossesse dans un délai inférieur ou égal à six mois après la fin du traitement, leurs courbes de survie étaient comparables à celles de leurs témoins. Cependant, l'auteur suggère que ce faible taux est dû à un biais de sélection : la grossesse était le plus souvent autorisée car il s'agissait de femmes qui avaient franchi sans rechute la période critique de

deux ans. Les résultats de cette étude confirment ceux de séries antérieures. Les formes sans envahissement ganglionnaire semblent de meilleur pronostic et une grossesse ne doit pas être déconseillée dans ces situations. Une série publiée par Von Schoultz et al. [16] rapporte 50 patientes enceintes après un cancer du sein dans une population de 2119 femmes de moins de 50 ans traitées dans la région de Stockholm entre 1971 et 1988, soit 2 % de cette population. Parmi ces 50 femmes, 60% ont mené une grossesse à terme. La proportion de femmes ayant présenté une métastase au cours de la période de suivi était de 8 % pour les femmes ayant eu une grossesse après cancer, contre 24 % chez les femmes sans grossesse, soit un risque relatif de métastase à distance en cas de grossesse après cancer de 0,42 [0,16–1,12]. Après ajustement pour le statut ganglionnaire et l'âge, ce risque est de 0,48 [0,18–1,29]. Cette étude ne met donc pas en évidence d'effet péjoratif d'une grossesse sur le pronostic du cancer du sein. Gelber et al. [17] ont réalisé une étude rétrospective à partir de 108 patientes ayant été enceintes après un cancer du sein et confirment les conclusions des précédents auteurs. La survie à cinq ans des femmes ayant une grossesse après cancer était de 92 % contre 85 % pour les femmes n'ayant pas eu de grossesse. La survie à dix ans était de 86 % en cas de grossesse et de 74 % pour les témoins. En conclusion, le conseil à apporter à une patiente ayant un désir de grossesse après cancer du sein doit s'appuyer sur les caractéristiques propres de sa maladie. Il apparaît qu'en cas de cancer de bon pronostic, la survie globale après grossesse est bonne quel que soit le délai entre la fin du traitement et le début de la grossesse et il n'y aurait peut-être donc pas de raison objective scientifique à contre-indiquer ou repousser une grossesse. En revanche, en cas de cancer de plus mauvais pronostic (atteinte ganglionnaire, signes d'évolutivité de la maladie), il semble raisonnable de conseiller au couple un délai de trois à cinq ans entre la fin du traitement et le début de la grossesse, non pas parce que la grossesse modifie le pronostic, mais parce que le pronostic de base est péjoratif. Certains auteurs pensent toutefois que la grossesse pourrait avoir, dans certains cas, des effets biologiques favorables sur la glande mammaire en permettant une différenciation des cellules épithéliales, en augmentant de manière considérable l'estradiolémie [18], en favorisant l'apparition d'anticorps antimucines et enfin en provoquant une vaste apoptose de cellules initiées ou malignes.

5 IMPACT DE L'ALLAITEMENT SUR CANCER DU SEIN

L'allaitement maternel n'a pas fait la preuve de sa nocivité voir même serait profitable pour Cappelaere [19]. Néanmoins, il est conseillé de le suspendre en cas de chirurgie ou chimiothérapie. Higgins dans sa série rapporte sa propre expérience dans un groupe de 13 patientes représentant 1,5 % des patientes traitées dans son institution pour un stade précoce de néoplasie mammaire [20]. Toutes les patientes reportent un léger voire aucun gonflement du sein traité pendant la grossesse, modification attribuée à une sclérose lobulaire et atrophiée. Après la grossesse, la lactation issue du sein traité est apparue dans 40 % des cas. Dans tous les cas, le volume du lait produit par le sein traité était moindre que la quantité produite par le sein non traité. La durée de la lactation est parfois extrêmement courte et ne dépasse pas deux à quatre semaines. L'intervalle de temps entre le temps du traitement et le temps de la grossesse n'a pas influencé la lactation du sein traité. La chirurgie conservatrice peut diminuer la lactation par ligature partielle ou totale des galactophores. En cas de mastectomie unilatérale ou d'une hypogalactie du sein traité, l'allaitement d'un seul sein est théoriquement possible. La radiothérapie peut diminuer le potentiel fonctionnel du sein traité en provoquant une fibrose et une sténose des canaux galactophores. Elle peut également affecter l'élasticité du mamelon, rendant la tétée plus difficile pour le nourrisson. Tralins a observé que seules 34 % des femmes antérieurement traitées par radiothérapie pour cancer du sein avaient une lactogénèse suffisante pour allaiter leur nouveau-né [13].

6 CONCLUSION

En conclusion, les grossesses observées chez les patientes antérieurement traitées pour un cancer mammaire restent rares, même lorsqu'elles sont autorisées par l'équipe médicale. L'issue de ces grossesses est généralement favorable, sauf lorsqu'elles surviennent précocement après la fin des traitements. Le pronostic maternel est surtout lié au stade initial du cancer mammaire et ne paraît pas aggravé par son hormonodépendance [14]. Les recommandations actuelles ne contre-indiquent pas la grossesse lorsqu'elle est souhaitée par une patiente dont le cancer mammaire est en rémission complète [21]. Le respect d'un délai de prudence d'au moins deux ans est généralement préconisé en raison du risque de survenue des récives précoces et de la nécessité de terminer les traitements adjuvants qui s'étalent souvent sur plusieurs mois [21]. De plus, afin d'éviter tout risque tératogène, il est souhaitable d'attendre au moins une année après la dernière cure de chimiothérapie et deux mois après l'arrêt du tamoxifène. En fait, le respect de ce délai de prudence est actuellement controversé, car il ne protège pas les femmes du risque de récives tardives et expose celles qui approchent de la quarantaine à une infertilité par vieillissement ovarien [14].

REFERENCES

- [1] Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994 ; 74 Suppl 1 : 518-27
- [2] Mise au point : cancer du sein et grossesse. *Revue de la littérature* D. Dequanter*, D. Hertens, I. Veys, J.M. Nogaret *Gynécol Obstét Fertil* 2001 ; 29 : 9-14
- [3] Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell* 2006;9(3):151-3.
- [4] Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Mediavilla D, Martinez-Campa C, Gonzalez A, Alonso-Gonzalez C. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res* 2005;38(4):217-22.
- [5] Effets paradoxaux de la grossesse sur le cancer du sein. C. Mathelina, C. Youssefa, J.-P. Brettesa, M.-C. Riob *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) 449-456
- [6] Levêque J, Giono A, Poulain P, Broux PL, Loget P, et al. Cancer du sein associé à la grossesse. *J Gynécol Obstet Reprod* 1992 ; 21 : 616-24.
- [7] Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994 ; 74 Suppl 1 : 518-27.
- [8] Barnavon Y, Wallack M. Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1990 ; 171 : 347-52.
- [9] Hoover H. Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1990 ; 70 : 1151-63.
- [10] Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1315-21.
- [11] Cunha GR, Taguchi O, Namikawa R, Nishizuka Y, Robboy SJ. Teratogenic effects of clomiphene, tamoxifen, and diethylstilbestrol on the developing human female genital tract. *Hum Pathol* 1987;18:1132-43.
- [12] Barthelmes L, Gately CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004;13: 446-51.
- [13] Grossesse après cancer du sein : le point de vue de l'obstétricien. *Revue de la littérature* G. Werkoff, O. Morel, C. Malartic, P. Desfeux, G. Akerman, L. Tulpin, E. Barranger *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 1022-1029
- [14] Grossesse après cancer infiltrant du sein : expérience du CHRU de Strasbourg et revue de littérature T. 758 Kojouharova et al. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 757-766
- [15] Mignot L, Morvan F, Berdah J, et al. Grossesses après cancer du sein traité. Résultats d'une étude cas-témoins. *Presse Med* 1986;15:1961-4.
- [16] Von Shoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13:430-4.
- [17] Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1671-5.
- [18] Cappelaere P, Demaille A. Cancer et grossesse. *Presse Med* 1984 ; 13 : 155-60.
- [19] Higgins S, Haffty G. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994; 73 : 2175-8.
- [20] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pregnancy and breast cancer. Guideline No. 12 2004;
- [21] This P. Breast cancer and fertility: critical review, considerations and perspectives. *Bull Cancer* 2008;95(1):17-25.