

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N°102

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

Par

Christine Menez, épouse Orioux

Née le 23/01/1976 à Brest

Présentée et soutenue publiquement le 26 janvier 2007

Désir de grossesse après cancer du sein
Résultats d'une enquête auprès de 269
patientes
suivies au CRLCC Nantes-Atlantique

Président de jury :

Monsieur le Professeur Paul Barrière

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Pierre-François Dupré

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Georges Boog

Monsieur le Professeur Patrice Lopes

Monsieur le Docteur Jean-Marc Classe

Madame le Docteur Dalila Allaoua-Miannay

SOMMAIRE

A. Introduction	1
B. Matériel et méthodes	3
<i>B.1 Définition de la population</i>	3
<i>B.2 Méthode d'enquête</i>	3
<i>B.3 Envoi et suivi du questionnaire</i>	3
<i>B.4 Restitution des résultats aux patientes</i>	4
<i>B.5 Outils informatiques et statistiques</i>	4
<i>B.6 Réalisation de la bibliographie</i>	4
<i>B.7 Financement</i>	4
C. Résultats	5
<i>C.1 Enquête</i>	5
<i>C. 2 Population étudiée</i>	6
C.2.1 Caractéristiques carcinologiques de la population étudiée	6
C.2.2 Courbes de survie	7
<i>C.3 Caractéristiques démographiques des 139 répondantes</i>	9
C.3.1 Age des patientes	9
C. 3.2 Gestité-parité des 139 patientes avant cancer	10
<i>C. 4 Caractéristiques carcinologiques des tumeurs</i>	11
C.4.1 Carcinome Canalaire In Situ	12
C.4.2 Carcinome infiltrant	15
<i>C.5 Désir de grossesse après cancer du sein</i>	19
<i>C.6 Caractéristiques gynéco-obstétricales des patientes après cancer</i>	22
<i>C.7 Sexualité après cancer du sein</i>	26
<i>C.9 Causes d'échec dans l'obtention de la grossesse (n = 20)</i>	28
<i>C.10 Motivations pour une grossesse après cancer du sein (n=25)</i>	29
<i>C.11 Raisons d'une absence de désir de grossesse (n = 114)</i>	30

D.Discussion	31
<i>D.1 Méthodologie</i>	<i>31</i>
D.1.1 Choix méthodologique	31
D.1.2 Difficultés rencontrées	32
D.1.2.1 Compréhension de l'objectif de l'étude	32
D.1.2.2 Compréhension des questions	32
D.1.3. Biais méthodologiques	33
<i>D.2. Désir de grossesse</i>	<i>34</i>
<i>D.3 AMP et cancer du sein</i>	<i>37</i>
<i>D.4 Fausse-couche après cancer du sein</i>	<i>39</i>
<i>D.5 Troubles du cycle après chimiothérapie</i>	<i>40</i>
<i>D.6 Effets d'un traitement par tamoxifène sur une grossesse</i>	<i>44</i>
<i>D.7 Informations reçues</i>	<i>46</i>
<i>D.8 Sexualité après cancer du sein</i>	<i>47</i>
<i>D.9 Risque de récurrence du cancer du sein et grossesse</i>	<i>49</i>
<i>D.10 Existe-t-il un délai avant d'envisager une grossesse ?</i>	<i>54</i>
<i>D.11. Que peut-on proposer aux femmes qui présentent un risque d'insuffisance ovarienne prématurée ?</i>	<i>55</i>
D.11.1. Avant le traitement	55
D.11.1.1 Cryopréservation d'ovocytes	55
D.11.1.2 Cryopréservation d'embryons en cycle stimulé ou spontané.	55
D.11.1.3 Cryopréservation ovarienne	57
D.11.2 Pendant le traitement : agoniste ou antagoniste de la GnRH	58
D.11.3 Après traitement	59
D.11.3.1 Grossesse spontanée	59
D.11.3.2 Stimulation ovarienne par tamoxifène ou létrozole	59
D.11.3.3 Don d'ovocytes	59
D.11.3.4 Adoption	60
E. Conclusion	61

F. Bibliographie **62**

G. Annexes **71**

Annexe I : le questionnaire 72

Annexe II : Courrier accompagnant le questionnaire 74

Annexe III : Document d'information patiente 75

Annexe IV : Courrier accompagnant les résultats 76

A. Introduction

Le travail présenté repose sur un double constat : l'incidence élevée du cancer du sein et le recul de l'âge de la maternité.

Le cancer du sein est fréquent en France (112,2 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an en 2005).¹ Il survient surtout chez les femmes ménopausées avec une moyenne d'âge voisine de 60 ans mais dans 10% des cas, il touche des femmes en âge de procréer.²

Chez des femmes jeunes, ce cancer est plus souvent de mauvais pronostic, le risque de décès étant inversement proportionnel à l'âge.³ Le pronostic sombre de ces tumeurs incite le soignant à la plus grande réserve concernant l'avenir des patientes. L'incertitude quant à la guérison puis à une rechute de la maladie s'ajoute à d'autres problèmes spécifiques des femmes jeunes du fait :⁴

- de la présence d'enfants au foyer
- du changement de perception de leur image corporelle et de leur sexualité
- de leur carrière et de leur activité professionnelle
- d'un traitement plus lourd avec chimiothérapie
- du risque d'insuffisance ovarienne prématurée avec apparition de troubles vasomoteurs, de conséquences à long terme d'un déficit hormonal et d'une perte de la fonction de fertilité.

Le risque d'hypofertilité des femmes jeunes après traitement d'un cancer du sein peut être pénalisant pour une femme qui n'a pas encore réalisé son projet familial.

L'âge du premier enfant recule. En France, entre 1981 et 2003, la proportion des femmes enceintes de 30-39 ans est passée de 24,1 % à 45,3 % et celle des plus de 35 ans de 5,9 % à 15,9 %.^{5,6}

L'âge moyen des accouchées est passé de 26,5 ans en 1977 à 29,7 ans en 2005^{5,7}

Le recul de l'âge des grossesses et l'amélioration de la survie grâce à de nouveaux traitements vont nous confronter de plus en plus dans l'avenir à un désir de grossesse après cancer du sein.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer ce désir de grossesse.

Les objectifs secondaires sont :

- évaluer les troubles de la fertilité
- évaluer les troubles de la sexualité
- évaluer les informations reçues ou souhaitées sur ces sujets
- connaître les raisons d'un désir de grossesse ou au contraire d'une absence de désir

B. Matériel et méthodes

B.1 Définition de la population

Toutes les patientes prises en charge entre 1990 et 2000 pour un cancer du sein (Carcinome in situ et Carcinome infiltrant), âgées de moins de 42 ans au moment du diagnostic ont été incluses dans l'étude.

L'âge limite de 42 ans correspondait à l'âge maximal de prise en charge d'une infertilité en Médecine de la reproduction au CHU de Nantes.

La date de point a été fixée au 31/7/2005.

Le recrutement de la population et les études de survie ont été réalisés à partir de la base de données « Béréni » du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) de Nantes-Atlantique.

B.2 Méthode d'enquête

Un questionnaire papier (annexe I) a été réalisé en collaboration avec des médecins de différentes spécialités :

- 4 chirurgiens du CRLCC de Nantes-Atlantique : Dr Jean-Marc CLASSE, Dr François DRAVET, Dr Pierre-François DUPRE et Dr Raphaëlle PIOUD.
- 1 médecin spécialisé en Médecine de la Reproduction du CHU de Nantes : Professeur Paul BARRIERE
- 1 médecin statisticien du CRLCC de Nantes-Atlantique : Dr CAMPION.

Le questionnaire a été relu par 4 personnes étrangères au milieu médical afin de s'assurer de sa bonne compréhension.

Un numéro (code d'anonymat) a été donné arbitrairement à chaque patiente et reporté sur le questionnaire pour permettre une analyse des réponses en fonction de la pathologie et des traitements reçus.

B.3 Envoi et suivi du questionnaire

Le questionnaire a été expédié aux patientes sélectionnées, accompagné d'une lettre explicative (annexe II) et d'une enveloppe timbrée pour la réponse.

Enfin, 10 et 15 jours après l'envoi, les non répondantes ont été contactées par téléphone.

B.4 Restitution des résultats aux patientes

Un courrier a été adressé aux 126 répondantes qui avaient souhaité être informées des résultats (annexes III et IV) courant octobre 2006.

B.5 Outils informatiques et statistiques

Les données extraites de la base « BéréniS » et les réponses au questionnaire ont été saisies et traitées grâce au tableur Microsoft®Excel et au logiciel Statistica7®Statsoft.

B.6 Réalisation de la bibliographie

L'analyse de la littérature a été réalisée à partir de pub-med en utilisant les Mesh suivants :

- “pregnancy “ AND “breast neoplasms”
- “epidemiology “ AND “breast neoplasms”
- “infertility” AND “breast neoplasms”
- “fertility” AND “breast neoplasms”
- “sexuality” AND “breast neoplasms”
- “ovarian stimulation” AND “breast neoplasms”
- “amenorrhea” AND “drug therapy” AND “breast neoplasms”
- “anti-Müllerian hormone” AND “chemotherapy”
- “teratogenic” AND “tamoxifen”
- “teratogenic” AND “letrozole”
- “BRCA” AND “pregnancy”

Les données démographiques ont été obtenues sur internet sur les sites de l'INSEE (Institut Nationale de la Statistique et de l'Etude Economique) et de l'INVS (Institut Nationale de Veille Sanitaire).

La bibliographie a été traitée avec le logiciel EndNote8.

L'ordre des références correspond à leur ordre d'apparition dans le texte.

B.7 Financement

Les frais d'envoi ont été pris en charge par l'industrie pharmaceutique (PFIZER®).

C. Résultats

C.1 Enquête

Un total de 269 patientes de moins de 42 ans était répertorié dans la base de données « BéréniS ». Les caractéristiques du recrutement sont regroupées dans un diagramme (**Figure 1**) pour permettre une meilleure lisibilité.

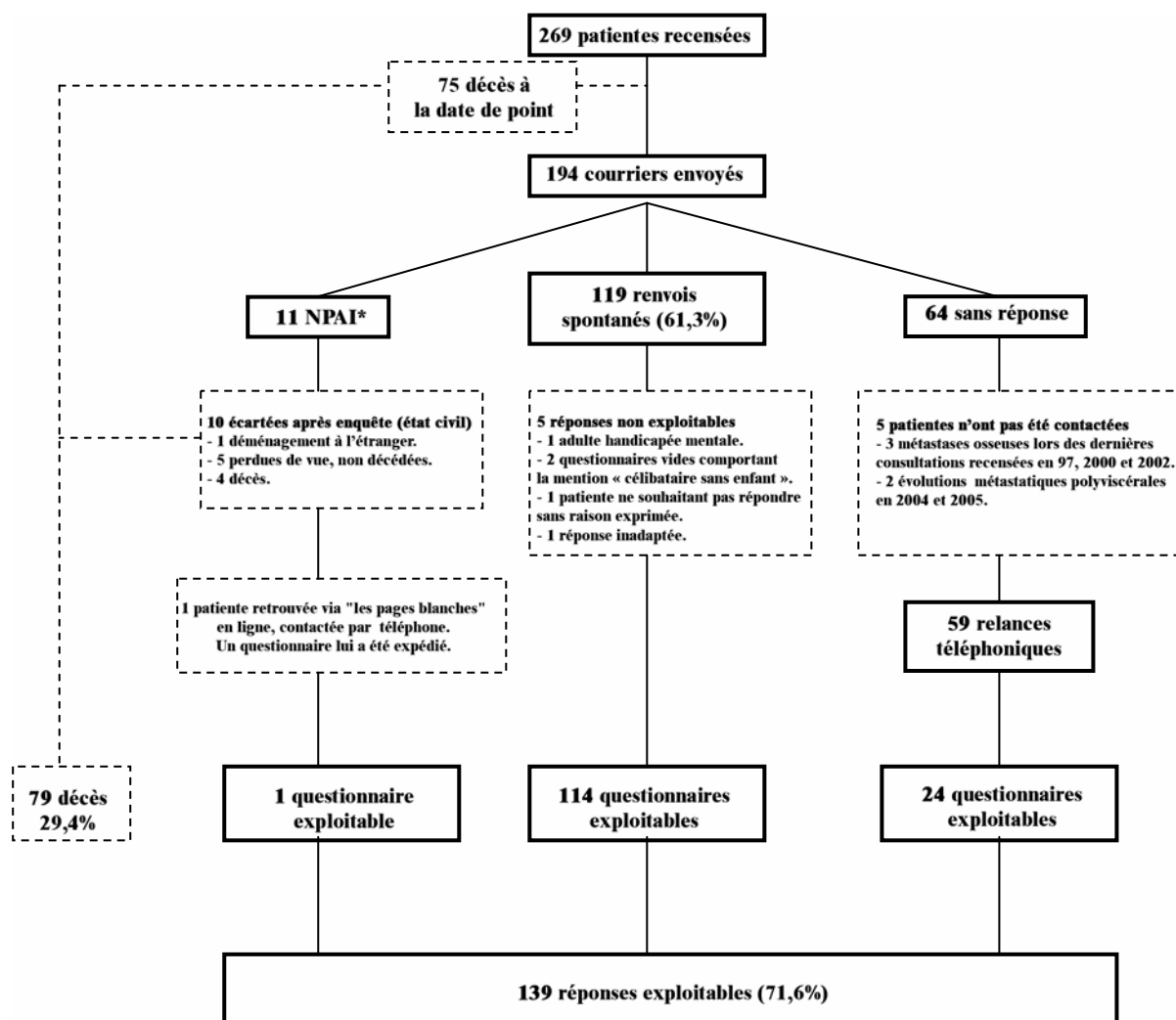


Figure 1 : Diagramme du recrutement

Note de bas de figure 1

* NPAI : n'habite pas à l'adresse indiquée

Au total, 144 patientes ont répondu soit 74,2%.

5 réponses n'étaient pas exploitables, l'analyse porte donc sur 139 réponses (71,6%).

Tableau 1 : Nombre et Taux de réponse observés aux différentes questions

Thème	Nombre de réponse (Taux)
Gestité-parité avant cancer	80 (57,5%)
Gestité-parité après cancer	138 (99,3%)
AMP avant cancer	128 (92%)
Aménorrhée après traitement	130 (93,5%)
Irrégularités de règles après traitement	120 (86,3%)
Informations sur la possibilité ultérieure de grossesse	134 (96,4%)
Informations sur la grossesse après cancer du sein	134 (96,4%)
Informations sur la fertilité	126 (90,6%)
Informations sur la sexualité	127 (91,4%)
Altération de la sexualité	132 (95%)
Désir de grossesse	138 (99,3%)
Raisons de l'échec du projet	19 sur 20 (95%)
Raisons du désir de grossesse	24 sur 25 (96%)
Raisons de l'absence de désir de grossesse	113 sur 114 (99%)
Réponses globales	1543 sur 1688 (91,4%)

Note de bas de tableau 1

Les taux de réponse varient entre 57,5% et 99,3% avec une moyenne de 91,4% de réponses aux questions

C. 2 Population étudiée

C.2.1 Caractéristiques carcinologiques de la population étudiée

Tableau 2 : Répartition des types anatomo-pathologiques des tumeurs des 269 patientes

Type anatomo-pathologique	Nombre (%)
Carcinome Canalaire Infiltrant (CCI)	199 (74%)
Carcinome Lobulaire Infiltrant (CLI)	12 (4,5%)
Association d'un CCI et d'un CLI	4 (1,5%)
Carcinome Médullaire	7 (2,6%) dont 2 associés à un CCI
Carcinome Mucineux	5 (1,9%) dont 3 associés à un CCI
Carcinome Tubuleux	2 (0,7%) dont 1 associé à un CCI
Non renseigné dans la base de données	8 (3%)
Carcinome Canalaire In Situ (CCIS)	32 (11,9%)

C.2.2 Courbes de survie

L'analyse de la survie est faite selon la méthode de Kaplan-Meier (estimation de la probabilité de survie au cours de l'étude).

Ci-dessous, sont présentées les courbes actuarielles de survie à 5 ans des :

- 32 patientes présentant un Carcinome Canalaire In Situ (**figure 2**)
- 237 patientes présentant un Carcinome Infiltrant, en différenciant la survie sans récurrence (**figure 3**) et la survie globale (**figure 4**).

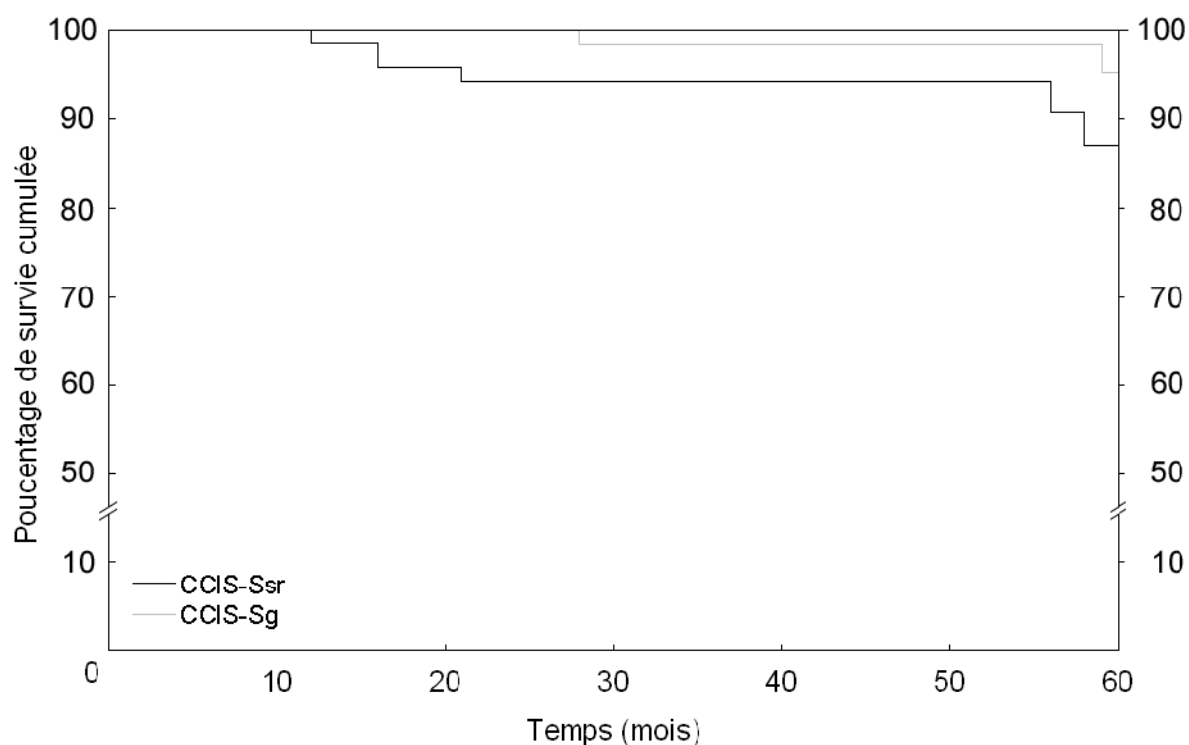


Figure 2 : Survie des 32 patientes présentant un Carcinome Canalaire In Situ

Note de bas de figure 2

CCIS-Ssr : Survie Sans Récurrence des Carcinomes Canaux In Situ

CCIS-Sg : Survie Globale des Carcinomes Canaux In Situ

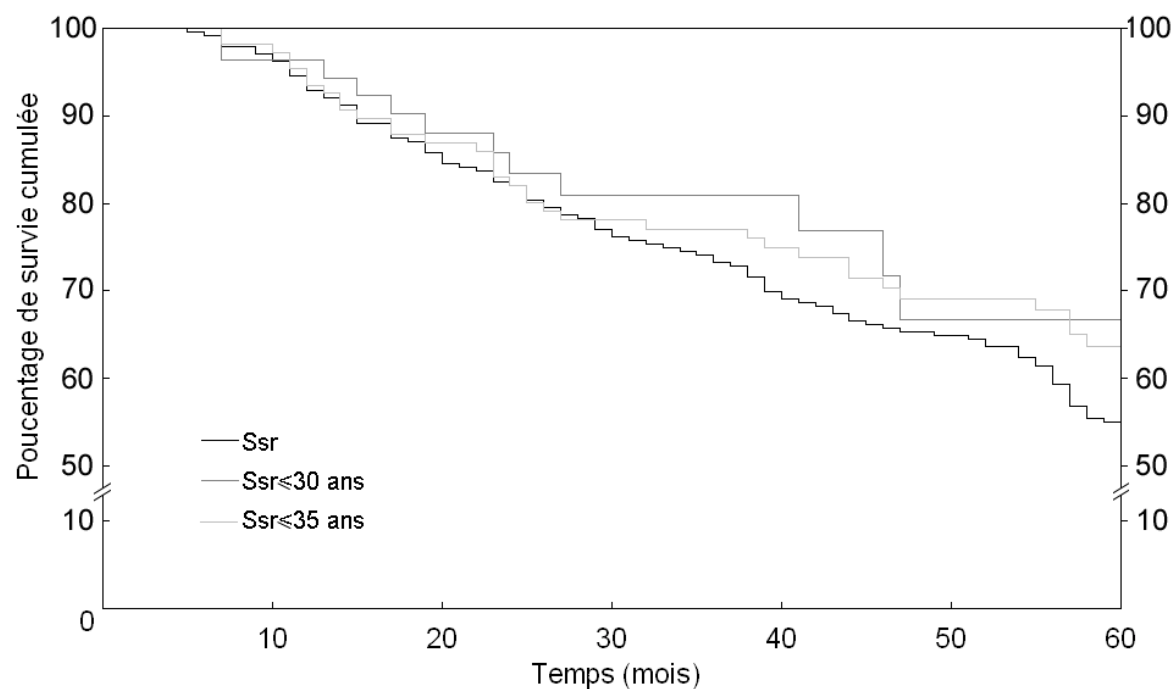


Figure 3 : Survie sans récurrence des 237 patientes présentant un Carcinome Infiltrant

Note de bas de figure 3

Ssr : Survie Sans Récurrence des 237 patientes

Ssr ≤ 30 ans : Survie Sans Récurrence des patientes âgées de 30 ans ou moins

Ssr ≤ 35 ans : Survie Sans Récurrence des patientes âgées de 35 ans ou moins

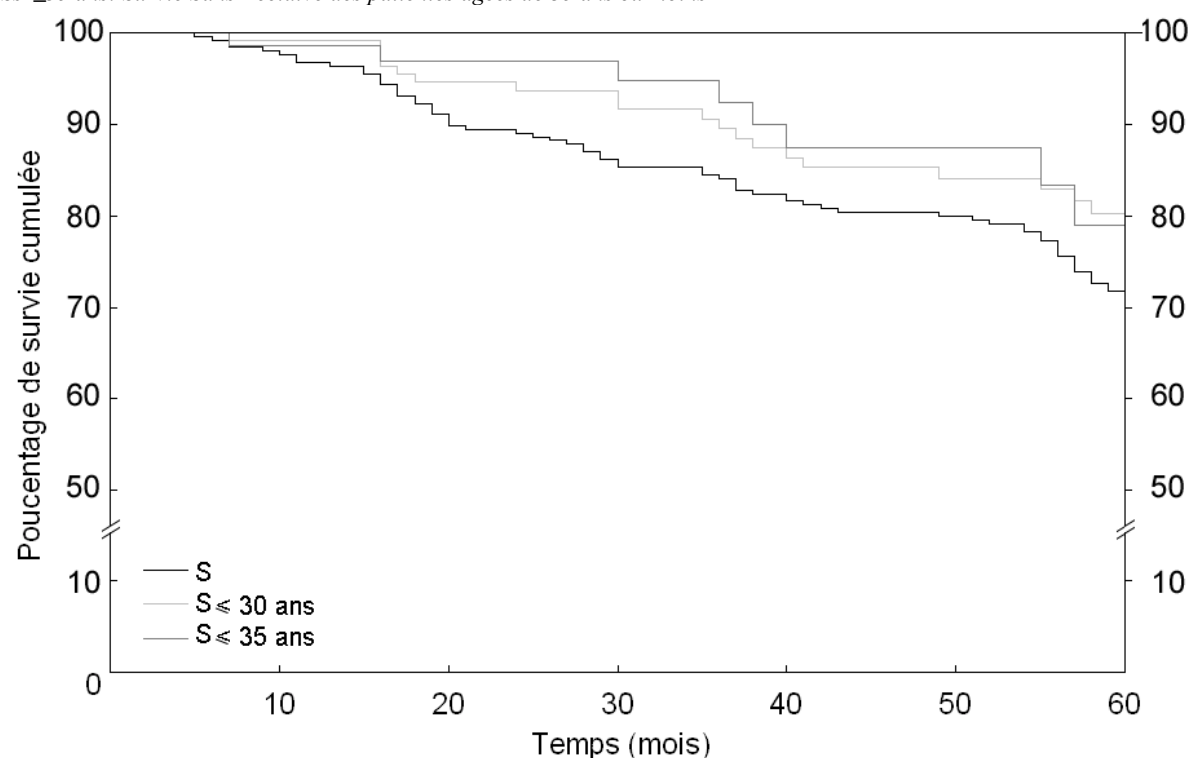


Figure 4 : Survie globale des 237 patientes présentant un Carcinome Infiltrant.

Note de bas de figure 4

S : Survie des 237 patientes

S ≤ 30 ans : Survie des patientes âgées de 30 ans ou moins

S ≤ 35 ans : Survie des patientes âgées de 35 ans ou moins

C.3 Caractéristiques démographiques des 139 répondantes

C.3.1 Age des patientes

Au moment du diagnostic, l'âge moyen des 139 répondantes était de 37,3 ans $\pm$ 3,71 [27;41] ; médiane de 39 ans.

- 9 patientes $\leq$ 30 ans soit 6,5%

- 41 patientes $\leq$ 35 ans soit 29,5%

- 98 patientes $>$ 35 ans soit 70,5%

- 83 patientes $\geq$ 38 ans soit 59,7%

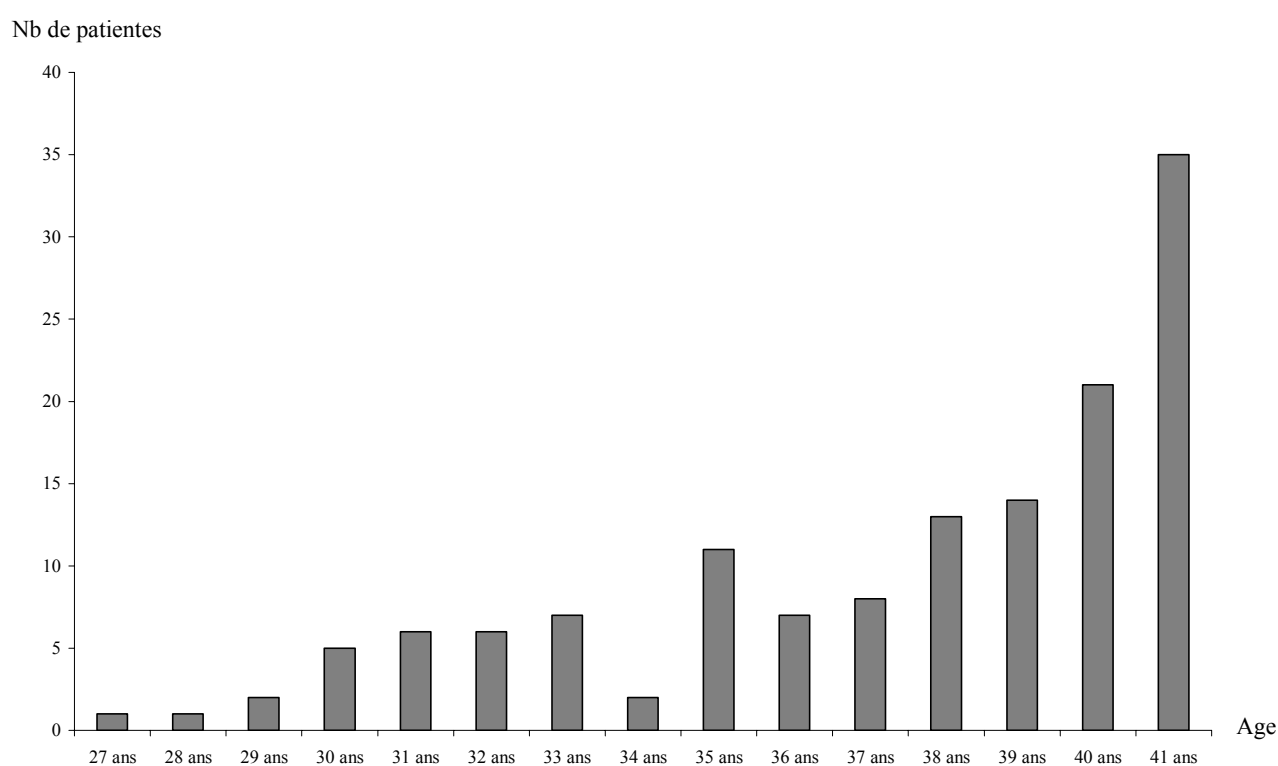


Figure 5 : répartition des patientes en fonction de l'âge.

Note de bas de figure 5

La majorité des patientes se situe après 38 ans.

C. 3.2 Gestité-parité des 139 patientes avant cancer

En moyenne, les patientes avaient $1,7 \pm 1,1$ enfants [0; 5] ; médiane de 2 enfants.

Tableau 3 : Gestité-parité des 139 patientes

	Nombre (%)
FAUSSE-COUCHE SPONTANEE (FCS)	19 (13,7)
1 FCS	14
2 FCS	4
3 FCS	1
INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (IVG)	3 (2,2)
1 IVG	1
2 IVG	2
GROSSESSE EXTRA-UTERINE	3 (2,2)
INTERRUPTION THERAPEUTIQUE DE GROSSESSE	2 (1,4)
	dont 1 pour prise en charge du cancer
PARITE	
Pas d'enfant	25 (18)
1 enfant	20 (14,4)
2 enfants	52 (37,4)
3 enfants	26 (18,7)
4 enfants	2 (1,4)
5 enfants	1 (0,7)
Non réponse et non-précisé dans les dossiers	13 (9,4)

Note de bas de tableau 3

Avant cancer, 25 patientes n'avaient pas eu d'enfant soit 18% (33% des ≤ 30 ans et 21,9% des ≤ 35 ans).

Avant cancer, 10 patientes avaient eu recours à une technique d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) pour obtenir une grossesse soit 8,4%.

C. 4 Caractéristiques carcinologiques des tumeurs

La répartition anatomo-pathologique des tumeurs des 139 patientes est la suivante :

Tableau 4 : Répartition des types anatomo-pathologiques des tumeurs des 139 répondantes

Type anatomo-pathologique	Nombre (%)
CCIS	20 (14,4)
Carcinome Canalaire Infiltrant (CCI)	98 (70,5)
Carcinome Lobulaire Infiltrant	5 (3,6)
Carcinome Médullaire	6 (4,3) dont 2 associés à un CCI
Carcinome Mucineux	3 (2,2) dont 2 associés à un CCI
Carcinomes Tubuleux	1 (0,7)
Non Renseigné dans la base de données	6 (4,3)

C.4.1 Carcinome Canalaire In Situ

Les caractéristiques carcinologiques et les traitements des 20 patientes présentant un Carcinome Canalaire In Situ sont regroupés dans les 2 tableaux ci-dessous (**Tableaux 5 et 6**)

Tableau 5 : Caractéristiques carcinologiques des 20 patientes présentant un carcinome in situ

TNM		Nombre (%)
T0		15 (75)
N0M0		13
N1 M0		2
T1		0
T2		4 (20)
N0 M0		4
T3		0
Tx		1 (5)
Focalité		
Unifocal		8 (40)
Multifocal		4 (20)
Multicentrique		3 (15)
Non renseigné		5 (25)
Grade nucléaire		
Bas grade		1 (5)
Grade intermédiaire		2 (10)
Haut grade		12 (60)
Comédogène		3 (15)
Non comédogène		2 (10)

Note de bas de tableau 5

La majorité des CCIS est de stade T0, unifocal et de haut grade.

Tableau 6 : Traitements reçus par les 20 patientes présentant un Carcinome Canalaire In Situ

TRAITEMENT	NOMBRE (%)	PRECISIONS
CHIRURGIE		
<i>Traitement conservateur : Tumorectomie</i>	7 (35)	
<i>Traitement radical</i>	13 (65)	
<i>Mastectomie d'emblée</i>	1 (5)	Avec RI ¹ par LGD ³
<i>Tumorectomie suivie d'une mastectomie bilatérale + RI¹ par prothèse</i>	1 (5)	
<i>Tumorectomie suivie d'une mastectomie + RI¹</i>	4 (20)	2 par prothèse 2 par LGD ³
<i>Tumorectomie suivie d'un Patey</i>	7 (35)	
<i>RI¹</i>	3	2 par prothèse 1 par LGD ³
<i>RD²</i>	2 par TRAM ⁴	
<i>Sans reconstruction</i>	2	
RADIOTHERAPIE		
<i>Oui</i>	7 (35)	
<i>Non</i>	13 (65)	
CHIMIOOTHERAPIE ADJUVANTE		
<i>Oui</i>	2 (10)	
<i>Non</i>	18 (90)	

Note de bas de tableau 6

1 : RI : Reconstruction immédiate

2 : RD : Reconstruction différée

3 : LGD : Lambeau du muscle Grand Dorsal

4 : TRAM : Lambeau du muscle Grand Droit

Les 2 patientes traitées par chimiothérapie avaient les caractéristiques suivantes :

- 1 patiente de 31 ans, avec une lésion T0N0M0, de 30 mm, de haut grade, avec nécrose, sans micro-invasion, 1 ganglion positif sur 6 ganglions prélevés, sans dépassement capsulaire. Elle a été traitée par tumorectomie puis Patey, radiothérapie et chimiothérapie par Mitoxantrone/Cyclophosphamide/5-Fluoro-Uracil/Vincristine.
- 1 patiente de 40 ans, avec une lésion T0N1M0, de 30 mm, de haut grade, avec nécrose et micro-invasion, 1 ganglion positif sur 9 ganglions prélevés, sans dépassement capsulaire. Elle a été traitée par tumorectomie puis Patey, pas de radiothérapie puis chimiothérapie par FEC 50 (5-Fluoro-Uracil/Epirubicine/Cyclophosphamide).

Les 7 patientes traitées par radiothérapie sont :

- 6 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur
- 1 des 2 patientes décrites ci-dessus et qui a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

La patiente qui a bénéficié d'un traitement conservateur sans radiothérapie est une femme de 40 ans avec une lésion T0N0M0, de 8mm, de grade intermédiaire, unifocale, avec nécrose, sans micro-invasion et avec des marges opératoires négatives.

C.4.2 Carcinome infiltrant

Les caractéristiques carcinologiques et les traitements des 119 patientes présentant un Carcinome Infiltrant sont présentés dans les 3 tableaux ci-dessous (**Tableaux 7,8 et 9**).

Tableau 7 : caractéristiques carcinologiques des tumeurs des 119 patientes présentant un carcinome infiltrant

CARACTERISTIQUES CARCINOLOGIQUES		NOMBRE (%)	
STADE TNM		NOMBRE (%)	
	T0N0	7 (5,9)	
	T1	54 (45,4)	N0 M0 45 (37,8) N1 M0 9 (7,6)
	T2	41 (34,4)	N0 M0 24 (20,2) N1 M0 15 (12,6) N2 M1 1 (0,8) Nx M0 1 (0,8)
	T3	13 (10,9)	N0 M0 5 (4,2) N0 M1 1 (0,8) N1 M0 6 (5) N2 M0 1 (0,8)
	Tx	4 (3,4)	
SBR			
	I	13 (10,9)	
	II	56 (47)	
	III	36 (30,3)	
	Non renseigné	14 (11,8)	
Focalité			
	Unifocal	80 (67,2)	
	Bifocal	6 (5)	
	Multifocal	8 (6,7)	
	Multicentrique	19 (16)	
	Non renseigné	6 (5)	
Récepteurs hormonaux			
	Estrogène et Progestérone	56 (47)	
	Estrogène seul	7 (5,9)	
	Progestérone seul	7 (5,9)	
	Ni l'un ni l'autre	26 (21,8)	
	Non fait	19 (16)	
	Non renseigné	4 (3,4)	

Note de bas de tableau 7

58% de ces tumeurs étaient T1 ou T2N0M0.

47% et 30% étaient respectivement de grade SBR II ou III.

58,8% exprimaient significativement des récepteurs aux Estrogènes et/ou à la Progestérone

La recherche de la sur-expression d'HER 2-neu n'a pas été prise en compte car elle n'avait été réalisée que 26 fois (22%).

Tableau 8 : Traitements reçus par les 119 patientes présentant un carcinome infiltrant

TRAITEMENT	NOMBRE (%)	PRECISION
CHIRURGIE		
<i>Traitement conservateur par</i>		
<i>Tumorectomie seule</i>	86 (72,3)	
<i>Traitement radical</i>	33 (27,7)	
Mastectomie d'emblée	8 (6,7)	
<i>RI</i>	2	1 prothèse ; 1 LGD
<i>RD</i>	4	2 prothèses ; 2 LGD
<i>Sans reconstruction</i>	2	
Tumorectomie suivie d'une mastectomie bilatérale + MRI	1 (0,8)	
Tumorectomie suivie d'une mastectomie	16 (13,4)	
<i>RI</i>	4	1 prothèse ; 3 LGD
<i>RD</i>	9	3 prothèses ; 2 TRAM ; 3 LGD
<i>Sans reconstruction</i>	3	
Tumorectomie suivie d'un Patey	8 (6,7)	
<i>RI</i>	3	1 prothèse ; 2 LGD
<i>RD</i>	3	1 TRAM ; 2 LGD
<i>Sans reconstruction</i>	2	
RADIOTHERAPIE		
<i>Non</i>	5 (4,2)	
<i>Oui</i>	114 (95,8)	
CHIMIOOTHERAPIE		
<i>Non</i>	33 (27,7)	
<i>Oui</i>	86 (72,3)	
Adjuvante	57 (66,3)	
Néo-adjuvante	29 (33,7)	
TAMOXIFENE		
<i>Avant le 8/10/1999 (80 patientes)</i>	<i>Non renseigné dans la base de données</i>	
<i>A partir du 8/10/1999 (39 patientes)</i>		
<i>Oui</i>	33 (84,6)	
<i>Non renseigné</i>	6 (15,4)	

Note de bas de tableau 8

72% des patientes ont subi un traitement conservateur par tumorectomie seule.

95,8% une radiothérapie post-chirurgicale.

72% une chimiothérapie dont 66% adjuvante.

Un traitement par tamoxifène n'est renseigné dans la base de données qu'à partir du 8/10/1999. A partir de cette date, la distribution des récepteurs hormonaux sur les tumeurs se fait comme suit :

- 27 tumeurs expriment significativement des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone (69,2%)
- 5 des récepteurs aux estrogènes seuls (12,8%)
- 1 des récepteurs à la progestérone seul (2,6%)
- 5 n'expriment pas de récepteurs hormonaux (12,8%)
- 1 non renseigné dans la base de données (2,6%)

Soit 33 tumeurs exprimant de manière significative des récepteurs nucléaires aux estrogènes et/ou à la progestérone (84,6%).

Tableau 9 : Protocoles de chimiothérapie reçue par 86 patientes

TRAITEMENT	NOMBRE (%)
FEC 50 ¹ (5 Fluoro-Uracil/Epirubicine/Cyclophosphamide)	40 (46,5%)
FEC 75 ²	3 (3,5%)
FEC 100 ³	20 (23,2%)
Epirubicine/Navelbine	1 (1,2%)
Docétaxel/Adriamycine	1 (1,2%)
Mitoxantrone/Vinorelbine	1 (1,2%)
Doxorubicine/Paclitaxel ± Cyclophosphamide	9 (10,5%)
FEC 100 ³ ± Docétaxel	4 (4,6%)
Doxorubicine/Docétaxel	6 (7%)
Taxotere/Cisplatine/Herceptine	1 (1,2%)

Note de bas de tableau 91 : FEC 50 (50 mg/m² d'épirubicine)2 : FEC 75 (75 mg/m² d'épirubicine)3 : FEC 100 (100 mg/m² d'épirubicine)

Au total :

- 84 patientes (97,7%) ont reçu des Anthracyclines (Adriamycine, Epirubicine, Doxorubicine, Mitoxantrone)
- 20 patientes (23,3%) ont reçu des Taxanes (Paclitaxel, Docétaxel)
- 77 patientes (89,5%) ont reçu des Agents Alkylants (Cyclophosphamide, Cisplatine)

C.5 Désir de grossesse après cancer du sein

25 patientes désiraient une grossesse après cancer du sein soit 18% :

- 4 patientes ≤ 30 ans soit 44% des moins de 30 ans
- 17 patientes ≤ 35 ans soit 41,4% des moins de 35 ans
- 8 patientes > 35 ans soit 8,16% des plus de 35 ans

Ces 25 patientes avaient en moyenne 34 ± 4 ans [27-41].

Tableau 10 : Gestité-parité de ces 25 patientes avant cancer du sein

	Nombre (%)
Fausse-Couche Spontanée (FCS)	0
Interruption Volontaire de Grossesse (IVG)	1
Grossesse Extra-Utérine (GEU)	0
Interruption Thérapeutique de Grossesse (ITG)	1 pour prise en charge du cancer
PARITE	
Pas d'enfant	12 (48)
1 enfant	5 (20)
2 enfants	4 (16)
3 enfants	0
4 enfants	1 (4)
Non réponse et non-précisé dans les dossiers	3 (12)

Note de bas de tableau 10

48% des patientes étaient nullipares avant le cancer du sein

Parmi ces 25 patientes, 4 présentaient un CCIS et 21 un Carcinome Infiltrant.

Tableau 11 : Caractéristiques carcinologiques des tumeurs des 25 patientes désirant une grossesse

	NOMBRE (%)	CCIS
TNM		
T0	2 (8)	1
T1	10 (40)	
NO M0	8 (32)	
N1 M0	2 (8)	
T2	9 (36)	
N0 M0	5 (20)	2
N1 M0	4 (16)	
T3	2 (8)	
N0 M0	1 (4)	
N0 M1	1 (4)	
Tx	2 (8)	1
Focalité		
Unifocal	17 (68)	
Bifocal	2 (8)	
Multifocal	2 (8)	
Multicentrique	3 (12)	
Non renseigné	1 (4)	
Récepteurs hormonaux		
Estrogène et Progestérone	13 (52)	
Estrogène seul	3 (12)	
Progestérone seul	0 (0)	
Ni l'un ni l'autre	2 (8)	
Non renseigné	3 (12)	
Non fait car CCIS	4 (28)	

Note de bas de tableau 11

52% des tumeurs étaient T1 ou T2N0M0.

76,2% des carcinomes infiltrants exprimaient significativement des récepteurs aux Estrogènes et/ou à la Progestérone

Tableau 12 : Traitements curatifs reçus par les 25 patientes désirant une grossesse

TYPE	NOMBRE (%)
Chirurgie	
<i>Traitement conservateur par Tumorectomie</i>	<i>16 (64)</i>
<i>Traitement radical</i>	<i>9 (36)</i>
Mastectomie d'emblée	2 (8)
Tumorectomie suivie d'une mastectomie	4 (16)
<i>RI</i>	2 (8)
<i>RD</i>	1 (4)
<i>Sans reconstruction</i>	1 (4)
Tumorectomie suivie d'un Patey avec RD par LGD	3 (12)
Radiothérapie	
<i>Non</i>	<i>4 (16)</i>
<i>Oui</i>	<i>21 (84)</i>
Chimiothérapie	
<i>Non</i>	<i>7 (28)</i>
<i>Oui</i>	<i>18 (72)</i>
Adjuvante	12 (48)
Néo-adjuvante	6 (24)
Tamoxifène	
<i>Avant le 8/10/1998 (12 carcinomes infiltrants)</i>	Non renseigné
<i>Après le 8/10/1998 (9 carcinomes infiltrants)</i>	
<i>Oui</i>	<i>9 (100)</i>
<i>Non</i>	<i>0</i>

Note de bas de tableau 12

64% des patientes ont été traitée par tumorectomie seule

84% ont reçu une radiothérapie

72% une chimiothérapie.

C.6 Caractéristiques gynéco-obstétricales des patientes après cancer

Pour une meilleure lisibilité, les patientes sont scindées en 2 groupes :

- groupe 1 : femmes ayant donné naissance après cancer du sein
- groupe 2 : femmes n'ayant pas accouché après cancer du sein

C.6.1 caractéristiques gynéco-obstétricales des patientes du groupe 1

5 patientes ont donné naissance à un ou deux enfant(s), soit 20% des patientes désirant une grossesse.

Tableau 13 Caractéristiques carcinologiques et données pertinentes du questionnaire concernant ces 5 patientes

	Patiente 1	Patiente 2	Patiente 3	Patiente 4	Patiente 5
Type de tumeur	Carcinome Canalaire Infiltrant (CCI)	CCI	CCI	CCI	CCIS
Age lors du diagnostic	27 ans	31 ans	34 ans	28 ans	36 ans
Année du diagnostic	1990	1999	1993	1998	1999
Stade TNM	T1N0M0	T1N0M0	T1N0M0	T2N1M0	T2N0M0
Focalité	Unifocale	Unifocale	Unifocale	Multicentrique	Unifocale
Récepteurs hormonaux	Non précisé	Estrogène et Progestérone	Estrogène seul	Estrogène et Progestérone	Non fait
Chirurgie	Tumorectomie	Tumorectomie	Tumorectomie	Tumorectomie puis Mastectomie Reconstruction différée par LGD.	Mastectomie Reconstruction Immédiate par LGD.
Radiothérapie	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Chimiothérapie	Non	Adjuvante	Adjuvante	Néo Adjuvante	Non
Protocole de chimiothérapie		FEC 100 ± Docétaxel	FEC 50	FEC 100	
Tamoxifène	Non renseigné	Oui	Non renseigné	Non renseigné	Non
Grossesses avant cancer	0	1 enfant 1 ITG pour traitement du cancer	0	0	1 enfant
Grossesses après cancer	1 enfant	2 enfants	1 enfant et 1 FCS	1 enfant	1 enfant
Intervalle libre entre diagnostic et accouchement	5 ans	5 et 6 ans	6 ans	2 ans	1 an
AMP avant ou après cancer	Non	Non	Non	Non	Non
Aménorrhée après traitement	Non	Non	Non	Non	Non
Caractéristiques des règles après traitement	Inchangées	moins fréquente	Non-réponse	Inchangées	Inchangées
Altération de la sexualité ¹	0	2	10	4,5	1,5
Programmation grossesse équipe médicale	Oui	Oui	Non	Non	Non
Récidive de la maladie à la date de point	Pas de récurrence	Pas de récurrence	Récidive dans le même quadrant puis rémission complète	Pas de récurrence	Pas de récurrence

Note de bas de tableau 13

1 : altération de la sexualité évaluée par une échelle allant de 0 à 10 (0 : pas du tout altérée et 10 : très altérée)

Les patientes avaient en moyenne 31,2 ans [27-36].

2 patientes avaient déjà des enfants avant traitement.

3 patientes ont été traitées par une chimiothérapie. Elles n'ont pas présenté d'aménorrhée dans les suites mais la patiente 2 signale des règles moins fréquentes.

L'intervalle libre entre le diagnostic et l'accouchement est compris entre 2 et 6 ans pour les carcinomes infiltrants et moins de 1 an pour le CCIS.

2 patientes sur 5 avaient programmé leur grossesse avec l'équipe médicale.

La patiente 3 a présenté une récurrence locale dans le même quadrant 2 ans après le premier diagnostic. Elle a fait une fausse-couche puis accouché à terme en 1999 soit 6 ans après la maladie initiale et 4 ans après la récurrence locale.

C.6.2 Caractéristiques gynéco-obstétricales du groupe 2

- 3 patientes ont fait 1 fausse-couche et 1 patiente a fait 2 fausses-couches spontanées (soit 16% des patientes désirant une grossesse et 41,7% des grossesses totales).
- 1 patiente a subi une IVG (sans rapport avec le vécu du cancer)

Aucune patiente n'a eu recours à une AMP après cancer du sein.

Après traitement, 68 patientes (48,9%) étaient en aménorrhée (2 CCIS, 66 C infiltrant).

Pour 33 d'entre elles, cette aménorrhée était définitive (48,5%).

Lorsque l'aménorrhée était temporaire, elle a duré en moyenne 11,9 mois.

En reprenant par tranche d'âge :

- chez les femmes < 35 ans, 11 aménorrhées (36 %) dont 4 définitives (13 % des femmes de cette tranche d'âge)
- chez les femmes entre 35 et 39 ans, 28 aménorrhées (52,8 %) dont 11 définitives (20,7 % des femmes de cette tranche d'âge)
- chez les femmes $\geq$ 40 ans, 29 aménorrhées (51,8 %) dont 18 définitives (32,1 % des femmes de cette tranche d'âge)

Les 2 aménorrhées survenues chez les patientes présentant un CCIS concernent des femmes de 40 ans ; l'une traitée par chimiothérapie (les caractéristiques carcinologiques de cette patiente ont été décrites dans le chapitre C.4.1 Carcinome Canalaire In Situ) et l'autre avec une lésion T0N0M0 de bas grade traitée par tumorectomie puis radiothérapie.

35 patientes ont présenté des irrégularités de règles soit 25,2%.

Tableau 14 : Répartition des types de troubles des règles

	Nombre (%)
Règles moins abondantes	2 (1,4)
Règles moins fréquentes	9 (6,4)
Règles moins abondantes et moins fréquentes	6 (4,3)
Règles plus abondantes	3 (2,1)
Règles plus fréquentes	5 (3,6)
Règles plus abondantes et plus fréquentes	4 (2,9)
Règles moins fréquentes et plus abondantes	3 (2,1)
Non précisé	3 (2,1)

C.7 Sexualité après cancer du sein

L'altération de la sexualité a été évaluée à $4,7 \pm 3,1$ pour une médiane de 4,5, sur une échelle de 0 à 10 (0 : pas du tout altérée et 10 : très altérée)

Tableau 15 : comparaison de l'altération de la sexualité en fonction des différents traitements reçus, selon un test de comparaison de moyennes au sein de 2 groupes indépendants

TYPE de traitement	Altération de la sexualité sur une échelle de 0 à 10 <i>Moyenne ± écart-type</i>	Significativité
Chirurgie		
<i>Tumorectomie versus Mastectomie sans reconstruction</i>	<i>4,5 ± 3,1 versus 5 ± 3</i>	<i>p = 0,2365</i>
<i>Tumorectomie versus Mastectomie avec reconstruction</i>	<i>4,5 ± 3,1 versus 5 ± 3</i>	<i>p = 0,5366</i>
<i>Mastectomie sans reconstruction versus Mastectomie avec reconstruction</i>	<i>5 ± 3 versus 5 ± 3</i>	<i>p = 0,3929</i>
Chimiothérapie		
<i>Avec chimiothérapie versus sans chimiothérapie</i>	<i>5 ± 3 versus 3,9 ± 2,9</i>	<i>p = 0,1661</i>
Tamoxifène		
<i>Avec tamoxifène versus sans tamoxifène</i>	<i>5,6 ± 3,3 versus 4,4 ± 3</i>	<i>Non réalisé</i>

Note de bas de tableau 15

L'analyse de l'altération de la sexualité en fonction d'un traitement par tamoxifène n'a pas été réalisée du fait d'un effectif insuffisant dans le groupe tamoxifène ($n=6$) pour obtenir une significativité.

C.8 Informations reçues par les patientes

Tableau 16 : informations reçues par les patientes

	Oui Nombre (%)	Non Nombre (%)	Ne sait pas Nombre (%)	Non précisé Nombre (%)
Avez-vous eu des informations sur l'impact du traitement du cancer du sein sur la possibilité ultérieure de grossesse ?	25 (18)	103 (74)	6 (4,4)	5 (3,6)
Lors de votre prise en charge, avez-vous reçu de l'équipe soignante des informations sur la grossesse après cancer du sein ?	20 (14,4)	111 (79,8)	3 (2,2)	5 (3,6)
Auriez-vous souhaité être mieux informée sur la fertilité après cancer du sein ?	53 (38,1)	57 (41)	16 (11,5)	13 (9,4)
Auriez-vous souhaité être mieux informée sur la sexualité après cancer du sein ?	82 (59)	35 (25,2)	10 (7,2)	12 (8,6)

Note de bas de tableau 16

74% des patientes n'avaient pas reçu d'informations sur l'impact du traitement sur la possibilité ultérieure de grossesse. 79,8% n'en avaient pas reçu sur la grossesse après cancer du sein. 38% auraient souhaité être mieux informé sur la fertilité après cancer du sein et 59% sur la sexualité.

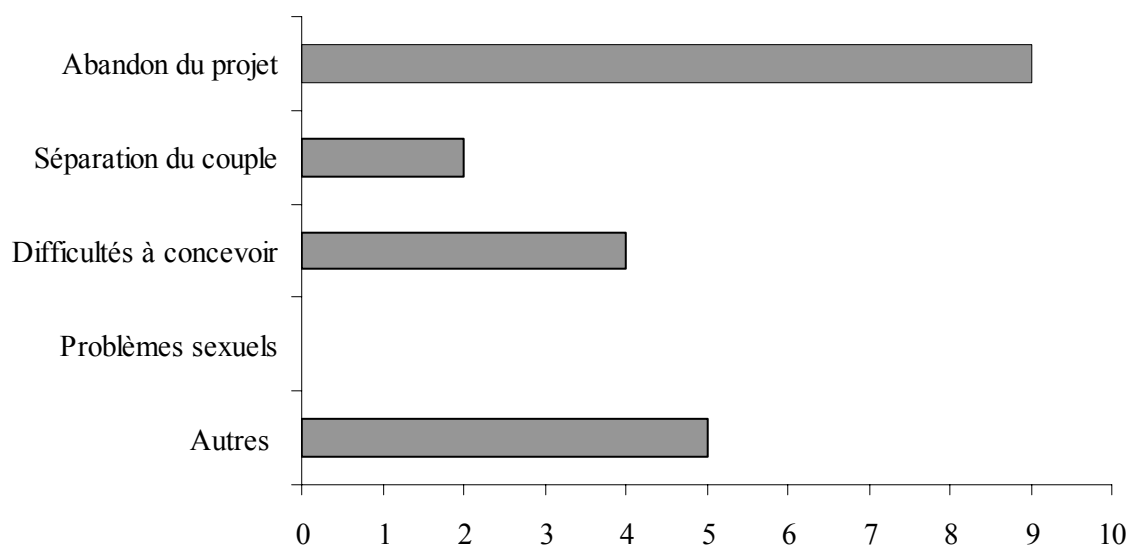
C.9 Causes d'échec dans l'obtention de la grossesse (n = 20)

Figure 6: S'il y a eu échec dans l'obtention de la grossesse, indiquez pour quelles raisons ?

Note de bas de figure 6

Exprimé en nombre.

La cause principale est un abandon du projet (9 femmes sur 20).

Dans la section « autres causes », 5 patientes évoquent :

- une hystérectomie
- des difficultés dans le couple
- un conjoint en désaccord
- l'approche des 40 ans
- « trop de rechute de cancer (3 en 5 ans) »

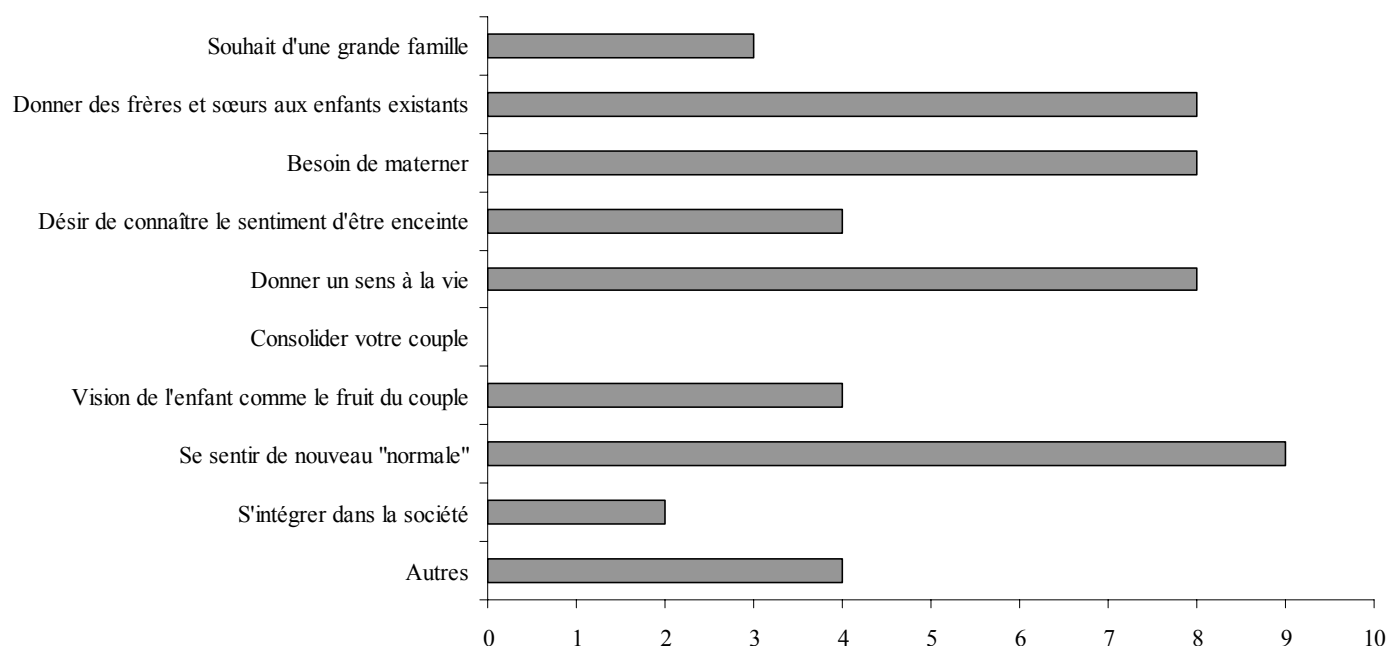
C.10 Motivations pour une grossesse après cancer du sein (n=25)

Figure 7: Pourquoi avez-vous envisagé une grossesse après prise en charge de votre cancer du sein ?

Note de bas de figure 7

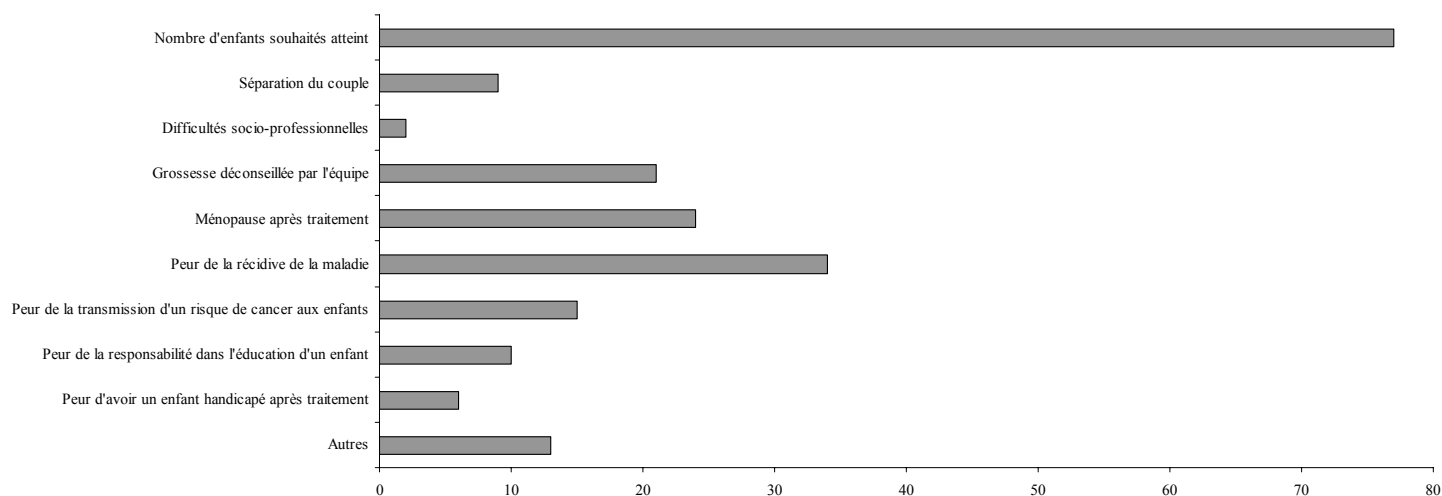
Exprimé en nombre, plusieurs réponses possibles

Les 4 principaux arguments retrouvés sont :

- se sentir de nouveau « normale » (9 sur 25)
- donner des frères et sœurs aux enfants existants (8 sur 25)
- besoin de materner (8 sur 25)
- donner un sens à la vie (8 sur 25).

Dans la section « autres », 4 patientes évoquent :

- « grossesse prévue juste avant le diagnostic »
- « avoir un premier enfant »
- « avoir un enfant »
- « avoir une fille »

C.11 Raisons d'une absence de désir de grossesse (n = 114)**Figure 8: Si vous n'avez pas envisagé de grossesse, pourquoi ?****Note de bas de figure 8***Exprimé en nombre**Le principal item retrouvé est le nombre d'enfant souhaité atteint (77 sur 114)**Ensuite 3 items ressortent :*

- la peur de la récurrence de la maladie (34 sur 114)
- la ménopause après traitement (24 sur 114)
- la grossesse déconseillée par l'équipe (21 sur 114)

Dans l'item «autres causes», 13 femmes évoquent :

- **3 adoptions**
- 6 patientes qui se considèrent trop âgées
- 1 insuffisance rénale
- 1 ligature tubaire
- 1 hystérectomie
- 1 sensation de perte de féminité et peur du regard des autres.

D.Discussion

D.1 Méthodologie

D.1.1 Choix méthodologique

Un questionnaire papier a été adressé à chaque patiente afin d'éviter plusieurs biais.⁸

- pas de modification possible des questions selon le pronostic de la maladie (biais lié à l'enquêteur).
- pas de biais de « prévarication » avec des réponses induites ou suggérées par l'enquêteur.
- code d'anonymat permettant aux patientes de s'exprimer sans crainte.

Le questionnaire a été réalisé à partir de questions fermées à choix simple ou multiple et de quelques questions ouvertes. Cette présentation a permis un recueil des données plus aisé. L'inconvénient principal de ce questionnaire papier était le risque d'un taux de réponse moins favorable que lors d'une enquête en vis-à-vis, les patientes ne se sentant pas « obligées » de répondre. Cet inconvénient est contrebalancé par l'envoi concomitant d'une enveloppe timbrée pour la réponse.

Le choix de la méthodologie est confirmé par le remarquable pourcentage de questionnaires exploitables puisqu'il est de 71,6%. Ce taux est plus élevé que celui de Ganz⁹ qui étudiait la qualité de vie après cancer du sein chez 1440 femmes (40% de réponses), ou que celui de Schover¹⁰ qui étudiait le désir de grossesse de 300 hommes et femmes traités pour cancer (47% de réponses) ou enfin que Partridge¹¹ qui, au travers d'une enquête menée par courrier électronique, étudiait la fertilité de 1702 jeunes survivantes du cancer (38,6% de réponses).

Ce succès tient à plusieurs éléments :

- intérêt des femmes pour les études concernant la fertilité.
- méthodologie : anonymat, absence de face à face et enveloppe de retour affranchie.
- relation de confiance avec la structure de soins liée à une prise en charge globale des patientes (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et soins de support). Le suivi mis en place ultérieurement est organisé en alternance avec les différents médecins référents de la patiente (spécialiste, oncologue, médecin traitant). Il existe donc une « fidélisation » importante des patientes.
- Effectif réduit

D.1.2 Difficultés rencontrées

D.1.2.1 Compréhension de l'objectif de l'étude

Malgré le courrier accompagnant le questionnaire, l'objectif principal de l'étude (désir de grossesse après cancer du sein) n'a pas toujours été compris. Des explications complémentaires ont été fournies aux patientes lors des appels téléphoniques. Elles n'avaient pas répondu à l'enquête pensant que cette dernière portait sur leur désir de grossesse actuel (à parfois plus de 50 ans) et ont répondu qu'elles étaient « trop âgées » pour avoir un enfant. Après explications, 24 femmes ont renvoyé le questionnaire.

D.1.2.2 Compréhension des questions

Lors de l'élaboration du questionnaire, celui-ci a été confié à un panel de personnes extérieures au milieu médical et indemnes de maladie afin de s'assurer de la clarté des questions posées. Malgré cette relecture, les deux items « gestité-parité avant cancer » et « troubles du cycles » ont été mal compris.

Seules 57,5% des femmes ont renseigné la question des grossesses avant cancer. La perte d'informations engendrée a été partiellement corrigée par une revue des dossiers informatiques. Mais elle n'a pu être exhaustive car la gestité et la parité n'étaient pas toujours renseignées.

Cinq femmes qui avaient déclaré une aménorrhée définitive, ont répondu par la suite avoir des irrégularités de cycles et les ont décrites. Ces femmes ont été prises en compte de façon arbitraire dans le pourcentage d'aménorrhée mais pas dans les troubles du cycle en postulant qu'elles n'avaient pas compris la seconde question. Malgré tout, le taux de réponse global du questionnaire est élevé (91,4%).

D.1.3. Biais méthodologiques

L'enquête est rétrospective, ce qui implique un biais de mémorisation. En effet, les femmes sont interrogées sur des faits anciens (entre 5 à 15 ans). Il existe donc une perte d'information.

Par ailleurs, du fait de la faible incidence du cancer du sein avant 40 ans (10%), l'échantillon de population est réduit.¹²

D.2. Désir de grossesse

18% des femmes interrogées avaient envisagé une nouvelle grossesse après cancer. En ne prenant en compte que les patientes de moins de 35 ans, 17 (41%) présentaient un désir de grossesse. Ce pourcentage est important mais il concerne un faible nombre de patientes (41 patientes $\leq$ 35 ans au moment du diagnostic).

Partridge¹¹ en 2004 a interrogé par courrier électronique 657 femmes de moins de 40 ans présentant un cancer du sein (âge moyen : 32,9 ans). 56% souhaitaient des enfants au moment du diagnostic de cancer du sein. Ce taux est plus élevé que celui que nous retrouvons mais il concerne une étude en ligne extraite d'un groupe de discussion non-représentatif de la population générale (forum d'une association de jeunes survivants de cancer). De plus, la population étudiée est plus jeune que la notre (32,9 versus 37,3 ans).

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le « désir de grossesse » et non le « désir d'enfant » : désir de porter un enfant. Vingt-cinq femmes désiraient une grossesse, seules 5 ont accouché. Cependant, 3 femmes ont spontanément indiqué avoir adopté un enfant à l'issue de leur prise en charge. Au total, au moins 8 femmes (5,7%) ont eu un enfant ou plus à l'issue de leur prise en charge.

Schover¹⁰ a étudié le désir d'enfant de 132 hommes et femmes de moins de 35 ans traités pour un cancer et a obtenu des informations sur l'adoption et le don de gamètes. 56% des patients désiraient des enfants et 35% n'en désiraient pas. Pour obtenir un enfant, 62% envisageaient une démarche d'adoption et 25% un don de gamètes. Si 71% des patients pensaient que la maladie n'avait pas modifié leur souhait initial d'enfant, 13% pensaient que cela l'avait renforcé et 16% que cela l'avait diminué.

Dans le cadre du cancer du sein, le désir d'enfant n'est pas altéré par la maladie.¹³ Au contraire, il peut même s'intensifier et donner une nouvelle symbolique aux enfants dans laquelle s'entremêlent le fait d'être « normale » et celui d'être capable de produire quelque chose de beau en opposition avec la mort. Pour les jeunes patientes, la perte de la fertilité peut être aussi douloureuse que la confrontation au cancer.¹⁴ Les femmes ne veulent pas que la maladie modifie les objectifs qu'elles s'étaient fixées en terme de nombre d'enfants

souhaités.¹⁴ L'éventualité du décès par cancer, même à court terme, ne modifie pas ce souhait : 60% veulent être mères même si elles devaient mourir jeunes.

Près de la moitié de nos patientes désireuses d'une grossesse avait déjà un ou plusieurs enfants. Le nombre d'enfants antérieurs n'influence pas le désir de grossesse d'après Schover¹⁰ mais Braun¹³ a constaté que les femmes qui n'avaient pas d'enfants avaient une motivation pour une naissance plus importante que les patientes qui en avaient déjà.

Les enfants jouent un rôle social important et entrent dans les objectifs d'une femme jeune en bonne santé en même temps que le fait d'assouvir sa volonté de carrière, établir une relation intime stable et développer sa féminité.¹³

Le désir de grossesse des femmes aux antécédents de cancer du sein est ambigu. Il concerne à la fois le désir de maternité (témoin d'une bonne santé) et le désir d'enfant (témoin d'une perspective d'avenir). Le besoin de « bonne santé » se retrouve dans les résultats de l'enquête. En effet, la principale motivation d'une grossesse après cancer du sein est représentée par le fait de se sentir de nouveau « normale ». Les patientes évoquent aussi le besoin de mater. Par ailleurs, le désir d'enfant est le témoin d'une perspective d'avenir. En effet, les patientes souhaitent des enfants pour donner un sens à la vie et donner des frères et sœurs aux enfants existants.

Dans notre étude, seules 2 patientes avaient consulté l'équipe médicale pour programmer une grossesse. Ce faible taux est retrouvé dans la littérature puisque dans l'étude de Schover¹⁰, seules 14% des patientes avaient l'intention de consulter un obstétricien spécialisé en grossesse à haut risque pour planifier leur grossesse. Pourtant 34% des patientes jugeaient préférable d'avoir un conseil génétique avant de concevoir, 38% pensaient que leur enfant serait plus à risque d'avoir un cancer et 9% que le traitement du cancer pourrait être responsable de problème de santé chez les enfants. 17% avaient peur que la grossesse provoque une récurrence de la maladie et 13% s'inquiétaient de savoir si la maladie pouvait être délétère sur une future grossesse.

Ganz⁹ a réalisé un sondage-papier auprès de jeunes survivantes du cancer du sein concernant leur qualité de vie. Il retrouvait un désir de grossesse de 20% avant cancer puis une baisse à 11% après cancer. Le désir de grossesse après cancer n'a pas perduré suite à une recommandation médicale (19%), une inquiétude sur les risques encourus (17%), ou pour d'autres raisons (29%) et notamment l'âge avancé ou une situation personnelle. Dans notre étude, les chiffres sont similaires. En effet, pour 18,4% des femmes la grossesse avait été déconseillée par l'équipe, 29,8% avaient peur de la récurrence et seules 5,3% se déclaraient trop âgées.

67,5% des femmes ne désiraient pas de grossesse puisqu'elles avaient atteint le nombre d'enfants souhaités. Ce fort pourcentage tient à la classe d'âge de la population étudiée. En effet, près de 60% des répondantes avaient au moins 38 ans au moment du diagnostic et la moyenne d'enfants était de 1,7 [médiane de 2 enfants] par femme. Ce taux est comparable à celui recensé par l'INSEE en Loire Atlantique, celui-ci variant de 1,82 à 2,01 entre 1990 et 2000.¹⁵

En 2005, une étude israélienne¹³ a étudié les motivations conduisant à une naissance, chez 30 patientes souffrant d'un cancer du sein et chez leurs conjoints. Le désir d'enfant du couple était identique à celui d'une population appariée à l'âge et au nombre d'enfants. Les patientes aux antécédents de cancer du sein et leurs conjoints avaient un nombre d'enfants désirés plus bas que la population témoin (2,89 enfants versus 3,67).

Les motivations des femmes aux antécédents de cancer du sein et des femmes indemnes ne sont pas les mêmes. Les premières émettent le souhait d'une grande famille. Les secondes expriment la joie d'être parent et la représentation de l'enfant comme une expression de la relation du couple. Dans notre étude, le souhait d'une grande famille est clairement exprimé mais il n'est pas la motivation principale. Par contre, ce souhait peut être rapproché de l'item « donner des frères et sœurs aux enfants existants », cet item étant cité dans 32% des cas. Comme dans l'étude israélienne, la vision de l'enfant comme le fruit du couple n'est pas souvent citée (16%).

Nous n'avons pas étudié les motivations des conjoints. Dans l'étude de Braun¹³, les conjoints des patientes étaient plus motivés par la symbolique de l'immortalité et le désir d'être heureux. Les conjoints des femmes malades rapportaient beaucoup moins de peur de la

responsabilité dans l'éducation d'un enfant que les conjoints des patientes indemnes. Cependant pour Schover¹⁴, 58% des femmes ne voulaient pas laisser leur partenaire seul pour élever de jeunes enfants.

Au total, le désir de grossesse après cancer du sein est présent chez 11 à 56% des patientes. Il n'est pas altéré par la maladie. Pour les femmes, la grossesse et l'enfant sont les témoins du plein réinvestissement de leur statut familial et social.

D.3 AMP et cancer du sein

Une technique d'AMP a été utilisée chez 6,5% des patientes avant le cancer. Ce chiffre est comparable à celui présenté par Blondel avec 5,7% des grossesses obtenues après traitement d'une hypofertilité en France.⁶

Les cellules tumorales mammaires expriment de façon significative des récepteurs nucléaires aux estrogènes et/ou à la progestérone (58,8% dans notre population de Carcinomes Infiltrants). Les traitements inducteurs de l'ovulation entraînent une augmentation importante du taux des estrogènes circulants, notamment lors des cycles de fécondation in vitro (FIV). Une association entre cancer du sein et traitement de l'hypofertilité a donc été évoqué.

En 1999, Venn¹⁶ a retrouvé un risque augmenté de cancer du sein lors de l'année qui suit la stimulation (Ratio Standardized Incidence (RSI):1,96[1,22-3,15]). Il émet deux hypothèses pour expliquer ce sur-risque. La première est que le diagnostic précoce serait la conséquence de la prise en charge et du suivi du traitement de l'hypofertilité. La seconde hypothèse est que les traitements utilisés lors d'un cycle de FIV stimuleraient un cancer pré-existant par augmentation importante des taux d'estrogènes circulants.

Dans une étude de 2003¹⁷, ce même auteur ne retrouvait pas de sur-risque de cancer du sein chez les femmes infertiles traitées (OR:1,2[95% CI, 0,8-1,7]). Par contre, il retrouvait un risque de cancer du sein chez les femmes infertiles traitées par hMG (human Menopausal Gonadatropin) pendant plus de 6 mois (OR:2,8[95% CI, 1,1-6,8]) ou plus 6 cycles (OR:3,8 [95% CI, 1,2-11,8]). Ce risque n'est pas retrouvé dans le groupe « autres drogues »,

comprenant le Danazol (androgène antigonadotrope), le Lupron® (analogue de la Gn-RH) et la Metrodin® (FSH purifiée).

Rossing¹⁸ en 1996 a mis en évidence une tendance à la diminution du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par Citrate de Clomiphène (CC) (RR:0,5 [95% CI, 0,2-1,2]), mais cette diminution n'était pas significative. Il ne retrouvait pas de différence en fonction du nombre de cycles. Il a émis l'hypothèse selon laquelle l'action du CC serait en rapport avec son analogie structurelle avec le tamoxifène. Ces deux molécules sont des SERMs (Selective Oestrogen Receptor Modulators). Ceux-ci ont des effets agonistes sur certains tissus et antagonistes sur d'autres, le CC aurait le même effet anti-prolifératif sur le sein que le tamoxifène.¹⁹ D'ailleurs, le tamoxifène a lui-même été utilisé comme inducteur de l'ovulation.

Un effet-dose a été évoqué par Potashnik²⁰ en 1999. Le risque de cancer du sein était plus élevé chez les patientes exposées à 1 ou 2 cycles de CC (RSI:2,45[95% CI, 1,19-5]) mais n'était plus retrouvé pour 3-5 cycles (RSI:1,32[95% CI, 0,35-3,37]). De plus, il retrouvait un sur-risque pour une dose cumulative de CC $\leq 1\ 000$ mg (RSI:2,52[95% CI, 1,21-4,64] mais pas pour une dose supérieure. Burkman¹⁷ a évoqué une tendance à l'augmentation du risque chez les femmes infertiles traitées par du CC pendant moins de 6 mois (OR:1,7[95% CI, 0,9-3,2]) ou moins de 6 cycles (OR:1,7[95% CI, 0,9-3]). Mais cette observation est critiquable car l'auteur n'a pas cité les données au dessus de 6 mois ou 6 cycles qui avaient pourtant des intervalles de confiance pratiquement aussi proches de 1 (respectivement OR:1,3[95% CI, 0,8-2,2] et OR:1,2[95% CI, 0,7-2]).

L'étude de Lerner-Geva²¹ en 2006 ne va pas dans le même sens. L'auteur a retrouvé une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par CC seul dans une étude de cohorte de 120 895 femmes-années (RSI:1,4[95% CI, 1,05-1,83]). Cette augmentation n'était pas mise en évidence quand le traitement par CC était suivi d'un traitement par hMG (RSI:1,06[95% CI, 0,59-1,75]). Mais l'auteur ne précisait pas le nombre de cycles de CC institué.

Salhab²² en 2005 a réalisé une revue de la littérature pour examiner l'effet potentiel du traitement de FIV sur l'incidence du cancer du sein. L'auteur a repris 15 études (11 études de cohorte et 4 études cas-témoin). L'analyse combinée des 11 études de cohorte (60 050 femmes traitées pour FIV) ne retrouvait pas d'augmentation d'incidence du cancer du sein

(RR : 1,06 ; $p = 0,337$). Les 4 études cas-témoin (11 303 femmes suivies pour un cancer du sein versus 10 930 femmes dans le groupe témoin) ne retrouvaient pas plus de femmes traitées par FIV dans un groupe ou dans l'autre (2,2% dans le groupe cancer du sein versus 2,5% dans le groupe contrôle ; OR = 0,88, $p = 0,224$).

Ce sur-risque de cancer du sein chez les patientes en AMP a également été infirmé en France par l'étude E3N publiée en 2004.²³ Cette étude prospective a étudié un panel de 92555 femmes dont 6602 traitées pour infertilité. Il ne retrouvait pas de différence entre ses deux populations, après 9,7 ans de suivi en moyenne, concernant le risque de cancer du sein après infertilité (RR:0,95[95% CI, 0,82-1,11]) ou après traitement de l'hypofertilité (RR:0,94[95% CI, 0,78-1,12]). Il n'existait pas non plus d'impact de la durée du traitement ou de l'âge de la patiente. Par contre, l'auteur a souligné une tendance à l'augmentation du risque chez les patientes avec une histoire familiale de cancer du sein au premier degré (RR:1,37[95% CI, 0,99-1,87]).

Au total, il n'apparaît pas de façon claire qu'il existe une augmentation du risque de cancer du sein lié aux techniques d'AMP. Mais ces techniques sont sans doute à utiliser avec précaution chez des patientes présentant spontanément un risque élevé de cancer du sein (antécédents familiaux).

D.4 Fausse-couche après cancer du sein

Nous retrouvons 13,7% de fausse-couches avant cancer et 41,7% après traitement. Ce chiffre est plus élevé que Blakely²⁴, qui a rapporté 29,8% de perte fœtale. Velentgas²⁵ retrouvait 24% de fausse couche chez les patientes aux antécédents de cancer du sein, comparativement à 18% dans une population témoin du même âge, avec un risque relatif de 1,7 [95% CI 1,1-2,8].²⁵ Notre pourcentage élevé de fausse-couche peut être en rapport avec un effectif peu important (5 fausse-couches pour 12 grossesses). Les femmes ayant fait une fausse-couche avaient en moyenne 34 ans. L'âge en lui-même ne semble pas pouvoir expliquer un taux élevé de fausse-couche à 41,7%. En effet, dans la littérature le taux de fausse couche à 35 ans est de 20% environ.²⁶

Le traitement des patientes par chimiothérapie favoriserait les fausses-couches par altération de la maturation ovocytaire.²⁷ Ce traitement n'est peut-être pas seul en cause car Velentgas

nous fait remarquer que, dans sa série, 50% des patientes qui ont fait une fausse-couche ont ensuite obtenu au moins une grossesse à terme. De plus, le taux plus élevé de fausses-couches tient probablement à l'âge des femmes qui est plus élevé que dans la population générale.²⁴

D.5 Troubles du cycle après chimiothérapie

Dans notre série, un traitement par chimiothérapie a été instauré chez 63% des patientes. La proportion de femmes traitées par chimiothérapie est importante du fait de l'âge des patientes (37,3 ans en moyenne); traitement en conformité avec la conférence de consensus européenne de Saint-Gallen et nord-américaine de Bethesda, qui dit que toute patiente de moins de 35 ans présentant une tumeur infiltrante du sein doit bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante quelles que soient les autres caractéristiques de la tumeur.²⁸

Nous retrouvons l'effet de la chimiothérapie dans l'étude puisque 48,9% des patientes étaient en aménorrhée après chimiothérapie et 25% présentaient des troubles du cycle. Il existe une différence entre les patientes jeunes (36% d'aménorrhée et 13% définitive) et les femmes de plus de 35 ans (52,3% d'aménorrhée et 26,6% définitive). Si le pourcentage d'aménorrhée est identique chez les femmes de plus de 40 ans et chez celles de 35-39 ans, cette aménorrhée est plus souvent définitive chez les femmes plus âgées (32,1% versus 20,7%). Ceci est décrit par Bines dans une revue de la littérature.²⁹ L'aménorrhée est réversible dans 0 à 56% des cas. Mais cette réversibilité varie de 22 à 56% chez les femmes jeunes (moins de 40 ans) et de 0 à 11% chez les femmes plus âgées.²⁹

A la naissance, la femme possède un stock folliculaire d'environ 1 à 2 millions de follicules primordiaux puis une dégénérescence massive se produit avec environ 300 à 500 000 follicules à la puberté et 400 au moment de la ménopause.³⁰ Ce stock ne peut pas se reconstituer. L'état ovarien après chimiothérapie dépend donc de la réserve folliculaire au moment du traitement et de l'âge de la patiente.

Les molécules de référence utilisées dans le cancer du sein sont les anthracyclines et les taxanes. Dans les protocoles utilisant les anthracyclines, des agents alkylants (Cyclophosphamide) sont souvent associés (protocole FEC : 5Fluoro-Uracil/Epirubicine/Cyclophosphamide et protocole AC : Adriamycine/Cyclophosphamide).

La gonadotoxicité des molécules utilisées peut être classée comme suit :³¹

- Haut risque : Cyclophosphamide, Melphalan, Busulfan, Chlorambucil, Procarbazine
- Risque intermédiaire : Cisplatine, Adriamycine, Paclitaxel (risque intermédiaire à confirmer)
- Bas risque ou risque absent : Methotrexate, 5Fluoro-Uracil, Vincristine, Bleomycine.

La toxicité du Cyclophosphamide se manifeste par une destruction des follicules primordiaux et une altération de la maturation folliculaire.³² Le mécanisme d'action exact n'est pas encore totalement connu. Toutefois, il est établi que cette chimiothérapie induit in-vitro une modification de l'apoptose des cellules de la granulosa. Oktay a proposé d'évaluer la gonadotoxicité des chimiothérapies en réalisant une xénogreffe de tissu ovarien fœtal sur une souris.³³ Une seule injection de Cyclophosphamide provoque la destruction de 93% de la réserve folliculaire. Cette apoptose présente un pic 12 heures après l'injection et est terminée 72 heures plus tard.

Les drogues spécifiques du cycle cellulaire comme le Méthotrexate ou le 5Fluoro-Uracile n'ont pas d'effet délétère sur le capital folliculaire du fait du blocage du follicule au stade diplotène de la prophase de la première division méiotique.³¹ Par contre, elles agissent sur la croissance folliculaire avec un blocage possible de l'axe hypothalamo-hypophysaire et apparition de troubles du cycle.³⁴

Le statut ovarien après traitement du cancer dépend du type de protocole utilisé, de la dose de chimiothérapie et de l'âge de la patiente.³⁴ La toxicité imputable à chaque molécule est difficile à évaluer du fait de l'utilisation de protocoles associant plusieurs drogues. De plus, les taux d'aménorrhée sont à interpréter avec prudence car les auteurs ne définissent pas tous l'aménorrhée de la même façon.

Le risque de ménopause précoce chez une patiente traitée par CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate et Fluoro-uracil) est de 18 à 61% chez une femme de moins de 40 ans et de 61 à 97% chez une femme de plus de 40 ans.³⁵ Le temps au bout duquel une aménorrhée survient dépend également de l'âge de la patiente. Une femme de moins de 40 ans, développe une aménorrhée au bout de 4-8 mois de traitement alors qu'elle survient au bout de 2-4 mois chez une femme de plus de 40 ans.³²

La gonodotoxicité des anthracyclines est également variable en fonction de l'âge des patientes. Avec un protocole FEC 50 ou 100 (Fluoro-uracil/Cyclophosphamide et 50 ou 100 mg/m² d'Epirubicine), 70 % des femmes sont en aménorrhée au bout de 6 cycles. Mais aucune des patientes de moins de 32 ans ne présentera d'aménorrhée, 32% des 32-39 ans et 88% des femmes de plus de 40 ans.³⁵ L'impact des doses d'anthracyclines est controversé. D'un côté, les taux d'aménorrhée ne sont pas modifiés par différentes doses de Doxorubicine d'un protocole CAF (Cyclophosphamide/Fluorouracil avec 30, 40 ou 60 mg/m² de Doxorubicine).³⁵ D'un autre côté, une étude française a retrouvé un impact de la dose d'Epirubicine lors d'un protocole FEC (Fluorouracil/Cyclophosphamide avec 50, 75 ou 100 mg/m² d'Epirubicine). Les taux d'aménorrhée étaient de 52%, 58% et 69% avec des doses cumulatives, respectivement de 300 mg/m², entre 300 et 450 mg/m² et plus de 450 mg/m².³⁶

Le risque d'aménorrhée définitive dans le cadre d'un protocole AC (4 cycles : Adriamycine/Cyclophosphamide) avec ou sans Taxanes chez une patiente de moins de 40 ans est de 15% en moyenne.³⁷ Par contre, il est de plus de 70% chez une femme de plus de 45 ans.³²

La toxicité des Taxanes est controversée.³⁵ En comparant 6 cycles de FEC 100 à 3 cycles de FEC 100 puis 3 injections de Taxanes (Docetaxel), une étude française n'a pas retrouvé de différence significative en terme d'aménorrhée (72,4 versus 68,4%).³⁸ En 2006 dans un abstract, Reh³⁹ a présenté un taux d'aménorrhée, 6 mois après chimiothérapie, plus important chez les femmes qui recevaient des Taxanes en association avec un protocole AC que chez des femmes traitées par protocole AC seul (50% versus 26%). Mais à plus long terme, le taux d'aménorrhée était identique. L'impact négatif des Taxanes avait été mis en évidence par Kramer. Il retrouvait chez les femmes de moins de 40 ans, 44% d'aménorrhée lors de 4 cycles d'AC et 61% quand le traitement avait été suivi de 3 mois de Taxanes.³⁵

Le tamoxifène pourrait augmenter l'incidence d'une aménorrhée chimio-induite. Le mécanisme n'est pas parfaitement compris mais le tamoxifène, par augmentation des taux circulants d'estradiol perturberait l'interaction entre l'axe hypothalamo-hypophysaire et l'ovaire.³⁵

La question à se poser quand on évoque l'aménorrhée post-chimiothérapie est l'évaluation de son impact sur la survie des patientes. L'aménorrhée pourrait améliorer la survie des patientes dont la tumeur exprime des récepteurs hormonaux tout comme le tamoxifène, la castration chirurgicale ou chimique mais cette question n'est pas encore résolue.³⁵

Le marqueur « aménorrhée », utilisé seul, est insuffisant pour évaluer la gonadotoxicité. La récupération des cycles ne permet pas d'affirmer la récupération de la fertilité. En effet, Reh³⁹ retrouvait des marqueurs de réserve ovarienne altérés (FSH>12 mUI/ml et/ou E2>85 mUI/ml au 3^{ème} jour du cycle) chez 72% des patientes qui pourtant conservaient des cycles menstruels. Les femmes de plus de 35 ans qui conservent des cycles, vont présenter une diminution progressive de la fonctionnalité de leurs ovaires dans les 10-15 ans suivant le traitement. Cette pré-ménopause se caractérisera par une modification des saignements et de la durée des cycles, des cycles anovulatoires et des variations de taux hormonaux.³²

Actuellement, la recherche biomédicale porte sur de nouveaux marqueurs génétiques de risque d'insuffisance ovarienne prématurée.⁴⁰ Ainsi, des mutations ont été identifiées comme responsables d'une ménopause prématurée (gène du récepteur de la FSH, variant β de la FSH et de la LH, BMP 15...). Cependant, rien ne prouve à ce jour que la présence d'une de ces mutations puisse expliquer la survenue d'une insuffisance prématurée chez les patientes traitées par chimiothérapie. D'autres voies de recherche portent sur les voies de métabolisme des drogues et notamment sur le CYP2C9 dont la mutation pourrait expliquer une sensibilité ovarienne différente au Cyclophosphamide.⁴⁰

Il aurait été intéressant de connaître le statut ovarien de ces patientes avant traitement, avec un dosage hormonal (FSH (Follicule Stimulating Hormone) et E2 (Estradiol), un dosage d'AMH (Hormone Anti-Müllérienne) et un compte des follicules antraux (CFA). Un trouble des règles ne signifie pas obligatoirement une baisse de la fertilité et inversement des règles inchangées peuvent masquer une hypofertilité. En effet, au moment de la ménopause, l'aménorrhée est un signe de l'arrêt complet du fonctionnement ovarien. Pourtant l'infertilité survient 5 à 10 ans plus tôt avec un taux de fécondité proche de 0 à 45 ans. Le dosage de FSH et d'E2 au 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle est un bon indicateur de fertilité mais il est variable d'un cycle à l'autre et va être modifié par un traitement par tamoxifène. En effet, cette molécule, de la famille des SERMs stimule les ovaires entraînant une augmentation de l'E2 et donc une diminution de la FSH par rétro-contrôle négatif. L'AMH paraît plus adapté car son taux n'est pas influencé par le cycle ovarien.⁴¹ Cette AMH est produite par les cellules de la granulosa des follicules primaires jusqu'aux follicules antraux.⁴² Son dosage est un indicateur précoce de l'insuffisance ovarienne induite par la chimiothérapie du cancer du sein.⁴³ Le CFA est aussi

prometteur. En effet, le CFA échographique au 3^{ème} jour du cycle est proportionnel à l'âge des patientes et serait donc un bon marqueur de la réserve folliculaire.⁴⁴

En ce qui concerne les patientes de l'étude, certaines avaient été prélevées en pré-opératoire dans le cadre de la constitution d'une sérothèque. Ces échantillons n'ont pu être utilisés pour le dosage de l'AMH en raison des conditions nécessaires de congélation du prélèvement qui n'étaient pas réunies ici.

Nous n'avons pas demandé aux patientes si elles présentaient des symptômes de ménopause. Pourtant cette notion est importante puisque ces symptômes peuvent altérer la qualité de vie des jeunes survivantes du cancer du sein. Leining⁴⁵ a étudié par l'intermédiaire d'un courrier électronique, les symptômes de 371 patientes de moins de 40 ans. 52% se plaignaient de mastodynies, 51% de sécheresse vaginale, 46% de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes, 39% de dyspareunies. 60% des femmes étaient gênées par des envies de sieste ou de rester au lit et 52% se plaignaient d'une difficulté au réveil. Entre 71 et 81% se plaignaient de difficultés de concentration, de manque d'attention ou de mémoire. De plus, 79% étaient gênées par leur apparence physique et 62% par le gain pondéral.

Au total, la survenue d'une aménorrhée est fonction du protocole reçu, des doses de chimiothérapie et de l'âge de la patiente au moment du traitement. Cette aménorrhée doit être correctement prise en compte car elle peut être responsable d'un amoindrissement de la qualité de vie de la patiente et elle peut être vécue comme une perte de choix dans la possibilité d'avoir un enfant.³²

Mais la recherche d'une hypofertilité post-chimiothérapie ne devrait pas se limiter à l'étude de la survenue d'une aménorrhée. En effet, il apparaît que la chimiothérapie aurait un effet délétère sur la réserve ovarienne même chez les femmes qui conservent des cycles après traitement.³⁹

D.6 Effets d'un traitement par tamoxifène sur une grossesse

Les patientes se trouvent dans une situation paradoxale. Elles veulent attendre la fin du traitement par tamoxifène avant de débuter une grossesse mais en la retardant, elles risquent de se trouver dans une situation d'hypofertilité.

Un traitement adjuvant par tamoxifène est recommandé pendant 5 ans chez les femmes non-ménopausées dont la tumeur exprime de manière significative des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone.⁴⁶ Chez ces patientes, on a observé :

- une réduction du risque de rechutes de 47% après 5 ans de traitement
- une réduction de la mortalité par cancer du sein de 26%
- une réduction du risque de cancer controlatéral de 47% au bout de 5 ans.

Cependant, l'utilisation du tamoxifène est contre-indiquée lors d'une grossesse. Des études chez l'animal ont révélé des anomalies du tractus génital. Ces anomalies étaient identiques à celles décrites lors d'un traitement par diethylstilbestrol.⁴⁷ De plus, l'exposition in-utéro de souris a révélé une augmentation d'incidence d'adénomyose.⁴⁸ L'étude histologique de l'utérus a mis en évidence des glandes endométriales et du stroma au sein d'un myomètre anormal. Le muscle lisse présentait des faisceaux désorganisés et une augmentation de dépôt des fibres collagène. Dans certains cas, l'étude de l'endomètre a mis en évidence une hyperplasie avec une métaplasie squameuse mais sans signe histologique de malignité.

141 grossesses sous tamoxifène ont été rapportées dans la littérature⁴⁷, 12 malformations ont été décrites :

- une ambiguïté sexuelle chez une petite fille
- un syndrome de Goldenhar's (ou dysplasie oculo-auriculo-vertébrale) mais le fœtus avait été exposé in-utéro à d'autres toxiques (cocaïne, marijuana et radiographie osseuse) et la responsabilité du tamoxifène ne peut être établie.
- 10 malformations dont 2 cranio-faciales sans précision de l'auteur

Au total, peu de malformations sont rapportées chez l'homme. Pourtant, l'utilisation du tamoxifène lors d'une grossesse doit être prudente. En effet, il n'existe pas de vision à long-terme des enfants exposés in-utéro à cette molécule. Ceci est particulièrement à prendre en compte du fait de la similitude des malformations observées chez l'animal entre le diethylstilbestrol et le tamoxifène.

D.7 Informations reçues

Peu de patientes ont reçu des informations sur la possibilité de grossesse (18%) et son déroulement (14,4%) après cancer du sein. Pourtant, les femmes interrogées ne semblent pas vouloir obtenir plus d'informations puisque seules 38% auraient souhaité être mieux informées sur la fertilité et 59% sur la sexualité après cancer.

Si l'information reçue semble insuffisante, plusieurs biais doivent être pris en compte. Tout d'abord, les consultations de cancérologie sont très denses et contiennent beaucoup d'informations. Celles-ci ne sont probablement pas enregistrées en une seule consultation surtout chez des patientes fragilisées psychologiquement. De plus, il existe une différence entre l'information donnée et la compréhension effective par les patientes.

Dans l'étude de Duffy⁴⁹, 98% des patientes déclaraient avoir eu une discussion sur les effets secondaires du traitement mais seulement 68% sur les risques de ménopause après traitement et 34% sur la fertilité. Ces informations avaient été communiquées plutôt par l'oncologue médical que par le chirurgien, le radiothérapeute ou le médecin de famille.

Le défaut d'informations est source d'anxiété pour les patientes. Avis⁴ a étudié chez des patientes pré-ménopausées la qualité de l'information. 57,3% des patientes exprimaient une inquiétude vis-à-vis d'une éventuelle ménopause précoce, 48,3% une inquiétude sur les conséquences d'une grossesse sur leur cancer et 43,1% une inquiétude vis-à-vis de leur fertilité. Dans cette étude, le manque d'information concernant l'éventualité d'une ménopause précoce après chimiothérapie est considéré par les patientes comme une faute.

Dans un même ordre d'idée, Partridge¹¹ retrouvait 57% de patientes inquiètes sur la possibilité de devenir infertile après traitement. Mais cette inquiétude ne retentissait pas sur la décision de traitement dans 29% des cas. 86% des patientes se déclaraient au courant du risque d'effet de la chimiothérapie sur leur fertilité. Plus de la moitié d'entre elles étaient prêtes à accepter un risque d'infertilité de plus de 50% après chimiothérapie. Dans cette étude, 72% des patientes avaient discuté de fertilité avec leur médecin. Seulement la moitié avait trouvé que leurs inquiétudes avaient été correctement prises en considération.

L'information doit donc être donnée lors d'une période de bonne réceptivité de la patiente. Thewes⁵⁰ a tenté de définir cette période en interrogeant par courrier électronique un panel de 228 femmes de moins de 40 ans. Il apparaît que plus elles avançaient dans leur traitement et plus elles jugeaient l'information importante. Au moment du diagnostic et de la décision de traitement, elles souhaitaient plus d'informations sur la fertilité. Au moment de la radiothérapie et du suivi, elles recherchaient des informations sur la ménopause. De plus, les moments jugés les plus propices à recevoir une information sur la fertilité étaient lors du choix du traitement et lors du suivi. Dans cette étude, 71% des patientes avaient parlé de fertilité avec un médecin (dont 29% avec un spécialiste de la fertilité) mais dans près de la moitié des cas, c'est la patiente elle-même qui avait initié la discussion. Concernant le support de l'information, les patientes souhaitaient par ordre de préférence une consultation avec un médecin spécialisé puis une information vidéo. Les patientes ne souhaitaient pas une information par internet ni par groupe de soutien ni par écrit.

Au total, l'information délivrée aux patientes de notre étude concernant la fertilité et la sexualité après cancer du sein paraît insuffisante. La mise en place de dispositif d'annonce du cancer doit tenir compte de ses items. Pour être plus facilement audible, l'information sur la fertilité et la sexualité doit être donnée lors de moments propices à l'écoute et par un médecin spécialisé.

D.8 Sexualité après cancer du sein

Les patientes évaluent l'altération de leur sexualité à 4,7 sur une échelle de 0 à 10 et 59% des patientes auraient souhaité une information sur le sujet.

Les troubles de la sexualité peuvent être préexistants au cancer, secondaires à une réaction psychique à l'annonce du diagnostic ou secondaires à la chimiothérapie (ménopause prématurée avec bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, troubles du sommeil et symptômes urinaires) ou à l'hormonothérapie (prise de poids, prurit vulvaire, bouffées de chaleur, leucorrhées, troubles de l'humeur).^{32,51}

Ces troubles de la sexualité amoindrissent la qualité de vie tout comme les symptômes de ménopause induite par la chimiothérapie.³²

La prise en charge des problèmes sexuels est très importante puisque 69% des patientes de moins de 50 ans se déclaraient actives sexuellement au moment du diagnostic et 5 ans plus tard.⁵²

L'image corporelle est fonction du type de chirurgie reçue. Sa perception se dégrade progressivement du traitement conservateur à la mastectomie avec reconstruction immédiate puis à la mastectomie simple.⁵³ Mais ceci ne semble pas modifier le taux de satisfaction sexuelle des patientes.⁵⁴ Nous ne retrouvons pas non plus de différence dans l'altération de la sexualité en fonction de la chirurgie reçue par la patiente.

Par contre, dans la littérature, la satisfaction sexuelle est fortement dégradée par la chimiothérapie ainsi que par l'aménorrhée.^{4,54,55} Nous retrouvons une tendance à une influence de la chimiothérapie mais la significativité n'est pas atteinte.

L'influence négative du tamoxifène est contestée.^{9,55} Dans notre étude, un effet du tamoxifène n'a pas été mis en évidence du fait d'un effectif trop faible.

Chez les patientes actives sexuellement, Bloom⁵² retrouvait une baisse du désir (56%), une difficulté d'excitation (46%), de plaisir (35%) et d'orgasme (38%). De plus, Avis⁴ y ajoute 41,7% de problème de lubrification vaginale avec des dyspareunies chez 45% des patientes.

Notre questionnaire a permis d'identifier des troubles de la sexualité avec là aussi un défaut d'information. Nous ne sommes pas allés plus loin sur l'étude de la qualité de vie. L'objectif de notre étude étant l'évaluation du désir de grossesse après cancer du sein. La qualité de vie fait l'objet de nombreuses études à partir de grilles validées et codifiées (FACT-B, CARES, MOS SF-36, Rosenberg Self-Esteem Scale, EMS....).^{4,13,52,53}

D.9 Risque de récurrence du cancer du sein et grossesse

Dans la pensée médicale, la grossesse après cancer du sein est à haut risque pour la survie des patientes. Une enquête de la Société Française de Gynécologie, effectuée en 1985⁵⁶, a interrogé 316 gynécologues sur la question de la grossesse après cancer du sein. La majorité déconseillait une grossesse en estimant qu'elle augmentait le risque de rechute tout en exprimant une grande méconnaissance du problème.

Les modifications hormonales observées pendant la grossesse sont susceptibles en théorie d'influencer le pronostic des tumeurs hormono-sensibles. Cependant, plusieurs études ne montrent pas de différence significative en terme de survie que les femmes aient obtenu ou non des grossesses, ou enfants, après cancer du sein.^{24,25,57-64} Deux études présentent même une meilleure survie chez les patientes qui ont eu un enfant après cancer.^{65,66}

Harvey⁵⁷, en 1981 a étudié la survie de 41 patientes de 34 ans en moyenne (24-45 ans) qui avaient obtenu une grossesse après cancer du sein. La survie sans récurrence à 10 ans était de 79-80% quelque soit le statut ganglionnaire de la patiente. Les grossesses avortées du 1^{er} trimestre, correspondant à 33% des grossesses, ne semblaient pas améliorer la survie (survie à 37%). Quand la grossesse survenait moins de 2 ans après la mastectomie, la survie était de 69 à 71%. L'auteur conclut que la grossesse ne doit pas être évitée ou arrêtée chez une femme en apparente rémission.

En 1985, la société française de gynécologie⁶⁷ a regroupé 68 observations de grossesse après cancer du sein traité et a comparé ces femmes à 136 patientes, appariées à la date de traitement et au stade de la tumeur. 40% de ces femmes ont eu une grossesse interrompue volontairement ou non. Dans la population étudiée, la survie à 5 ans était de 96% et de 71% à 10 ans et n'était pas différente de celle de la population témoin. Les 14 femmes qui avaient eu une grossesse moins de 6 mois après le traitement ne présentaient pas un pronostic plus défavorable. L'interruption de grossesse n'influait pas la survie des femmes.

Ribeiro⁵⁸ a étudié la survie de 57 patientes ayant obtenu une grossesse après traitement. Une fausse-couche précoce ou tardive était survenue dans 10 cas (16%) et une Interruption

Thérapeutique de Grossesse (ITG) a été réalisée dans 20 cas (32%) pour récurrence du cancer ou mauvais pronostic initial de la tumeur. La survie sans récurrence à 10 ans était de 64% chez les N- (ganglions négatifs) et de 26% chez les N+ (ganglions positifs). Il conclut que le pronostic des patientes est dépendant du pronostic initial de la tumeur au moment de la prise en charge, indépendamment de la survenue d'une grossesse. Les patientes N+ doivent être informées du pronostic péjoratif avant d'envisager une grossesse mais il faut prendre en considération les aspects cliniques, psychologiques et religieux de la famille.

Ariel⁵⁹ a comparé la survie de 46 patientes ayant obtenu une grossesse après cancer du sein à celle de 960 patientes, sans grossesse. Chez les patientes N-, la survie à 10 ans était de 77% contre 70% dans le groupe témoin. Elle était de 56% contre 53% dans le groupe témoin, chez les patientes N+. Il ne retrouvait pas de différence si la grossesse survenait dans les 2 ans après le traitement. Il conclut lui aussi, que la grossesse ne doit pas être évitée ou arrêtée chez une femme en apparente rémission.

Sankila⁶⁵ en 1994 a comparé 91 patientes qui ont accouché au minimum 10 mois après le diagnostic à 471 femmes. A chacune des 91 patientes correspondaient des témoins appariés à l'âge, au stade de la tumeur, à l'année du diagnostic; en moyenne 5,2 témoins par cas exposé. La survie des témoins devait être au moins égale à l'intervalle entre le diagnostic et la première grossesse des cas exposés. La survie à 10 ans était meilleure dans le groupe exposé (92% versus 60%) quelque soit le stade de la tumeur avec un risque relatif de 4,8. Sankila introduit la notion de « healthy mother effect ». Les patientes qui ont des enfants après cancer sont les patientes en bonne santé, qui avaient le meilleur pronostic au départ et donc qui ont une meilleure survie à 5 et 10 ans.

Sur une population de 2219 patientes, avec un suivi moyen de 7 ans, Von Schoultz⁶⁸ a retrouvé 50 femmes qui ont obtenu une grossesse après le cancer. 60% de ces femmes ont accouché. Lors de ce suivi, 8% de ces patientes ont développé des métastases à distance contre 24% dans le groupe contrôle, correspondant à un risque relatif de 0,48 en appariant à l'âge et au statut ganglionnaire. L'auteur conclut qu'il n'existe pas d'argument prouvant qu'une grossesse après cancer du sein puisse influencer le pronostic mais que les études publiées ont toutes des effectifs faibles.

Kroman⁶¹ en 1997 a suivi 5725 patientes pendant 35 067 patientes-années. Parmi celles-ci, 173 femmes ont obtenu une grossesse après cancer (46% d'accouchements, 10,4% de fausse-couche et 43,6% d'IVG et d'ITG). Le risque relatif de décès n'était pas significativement différent entre les patientes qui avaient accouché et celles qui n'avaient pas obtenu de grossesse à terme (0,55[95% CI :0, 28-1,06]. Il ne retrouvait pas non plus de différence en terme de survie sans récurrence. De plus, l'arrêt de la grossesse (fausse-couche ou Interruption de Grossesse) ne modifiait pas le pronostic. L'auteur conclut que la grossesse n'a pas un effet délétère sur la survie des femmes.

Surbone⁶⁹ explique la dualité de l'effet de la grossesse sur le cancer du sein. La grossesse augmenterait le risque à court terme de cancer du sein en stimulant la prolifération des cellules sensibles aux hormones ayant débuté une transformation maligne. Mais de l'autre côté, la grossesse a un effet protecteur à long terme sur le tissu mammaire en permettant la différenciation des cellules normales.

Il souligne aussi les biais des différentes études publiées qui sont souvent rétrospectives et sur de faibles effectifs. La proportion de grossesses rapportée dans la littérature n'est probablement pas représentative de la population totale de jeunes femmes enceintes après cancer.

Concernant l'étude de Sankila⁶⁵, Surbone considère que la différence importante en terme de survie est liée à un biais de sélection du groupe contrôle. Il émet l'hypothèse selon laquelle les patientes ayant obtenu une grossesse n'avaient pas de récurrence au début du suivi alors que dans le groupe contrôle, certaines présentaient déjà une récurrence.

Velentgas²⁵ a réalisé une étude de cohorte à partir de 618 patientes de moins de 40 ans traitées pour un cancer du sein. 53 patientes avaient obtenu une grossesse après le cancer (68% d'accouchements et 24% de fausse-couche). Le risque relatif de mortalité chez les femmes avec une grossesse par rapport aux femmes sans grossesse était de 0,8[95% CI :0,3-2,3]. Il n'y avait pas de décès chez les patientes ayant avorté par rapport à 4 décès chez les femmes qui n'avaient pas eu de grossesse. L'auteur conclut en confirmant l'absence d'effet délétère de la grossesse sur la survie après cancer du sein.

Gelber⁶⁶ en 2001, a étudié la survie de 94 patientes ayant obtenu 137 grossesses après cancer du sein (65% d'accouchements, 24% d'ITG dont 70% recommandés par les médecins, 8,7% de fausse-couche, 1 mort fœtale in utero et 2 grossesses en cours). La survie à 10 ans (86%)

était supérieure à celle d'un groupe de 188 patientes, apparié au pronostic de la tumeur (74%) avec un risque calculé de 0,44[95% CI :0,21-0,96]. La survie n'était pas modifiée par la survenue d'une grossesse à terme ou pas. Il conclut que les femmes qui souhaitent une grossesse doivent être rassurées sur le fait que la grossesse n'affectera pas leur propre survie.

Upponi⁶³ a fait une revue de la littérature en 2003 et a répertorié 4 études de cohorte^{25,61,65,68} et 15 études cas-témoin. Il souligne que les taux de récurrences ne sont pas toujours indiqués dans ces études du fait du caractère rétrospectif de celle-ci. En regroupant 3 études, le taux de récurrence était de 14 à 28% chez les femmes qui avaient obtenu une grossesse contre 8 à 46% dans le groupe témoin. Il en conclut qu'il n'existe pas de différence.

En 2003, Mueller⁶⁴ a réalisé une étude de cohorte dans une population de femmes de moins de 45 ans aux antécédents de cancer du sein invasif avec un suivi médian de 105 mois [16-203]. 329 femmes ayant accouché plus de 10 mois après le diagnostic ont été comparées à 2088 témoins appariés à l'âge, l'ethnie, le stade de la tumeur et l'année du diagnostic. Les femmes ayant accouché avaient un risque moindre de décès (RR=0,54[95% CI :0,41-0,71]). Ce risque n'est pas fonction de l'âge ou de l'envahissement ganglionnaire. Par contre, la diminution du risque est retrouvée aussi chez les femmes d'origine africaine ou asiatique mais avec un intervalle de confiance comprenant le 1. L'auteur explique cette différence par un accès au soin plus difficile dans cette population ou par une insuffisance de pouvoir statistique. L'auteur conclut que nous pouvons rassurer les jeunes patientes sur le fait que la grossesse n'augmente pas le risque de mortalité.

Blakely²⁴ en 2004, a réalisé une étude de cohorte pendant 22 ans au sein d'une population de 383 patientes. 47 patientes ont obtenu au moins une grossesse après cancer (70% d'accouchement, 30% d'arrêt de grossesse spontané ou induit). Le taux de survie sans récurrence à 5 ans était meilleur chez les femmes ayant obtenu une grossesse (82%) que dans le groupe contrôle (49%). L'auteur nous fait remarquer que les patientes qui ont obtenu une grossesse étaient plus jeunes, avec un stade de tumeur moins avancé et moins de ganglions positifs. En intégrant ces critères dans l'analyse, il ne met pas en évidence une réelle différence entre les 2 groupes. Il conclut que chez une femme présentant un stade peu avancé, la grossesse elle-même n'augmente pas le risque de décès. La décision de concevoir n'appartient qu'à la patiente mais le médecin doit être au courant du pronostic pour lui donner de bonnes informations.

Dernièrement, une étude suédoise⁷⁰ a analysé le devenir des enfants nés après un cancer du sein. Sur 2 870 932 singletons, l'auteur retrouvait 331 enfants nés après cancer du sein avec un intervalle entre la chirurgie du cancer et la grossesse de 37 mois (7-163 mois). Les mères exposées au cancer étaient plus âgées (34 ans versus 27 ans). Les grossesses n'avaient pas présenté plus de complication (Hypertension artérielle gravidique, diabète gestationnel). 31% des enfants étaient nés par césarienne ou par extraction instrumentale versus 17% dans le groupe non-exposé. Les femmes exposées avaient accouché plus souvent avant terme (11% versus 5%) et avaient présenté plus de complications lors de l'accouchement (52 versus 35%). Par contre, le poids de naissance et l'Apgar à 5 minutes étaient identiques. Les enfants du groupe exposé présentaient des malformations dans 7,5% des cas versus 4,3% des cas dans le groupe non-exposé avec un Odd Ratio à 1,68[95% CI :1,11-2,54]. Du fait des complications obstétricales plus fréquentes, l'auteur conclut que les grossesses chez les femmes aux antécédents de cancer du sein doivent être surveillées plus étroitement. Il évoque la possibilité que les différences de terme, de voie d'accouchement et de malformations soient la conséquence de l'âge maternel.

Aucune des études citées ci-dessus n'individualise le problème des femmes présentant une mutation sur un des gènes BRCA1 ou BRCA2. Ces femmes sont à risque de développer un cancer du sein dans 50 à 80% des cas et un cancer de l'ovaire dans 16 à 65% des cas.⁷¹ Une ovariectomie bilatérale prophylactique est habituellement proposée après réalisation du désir de grossesse. Une surveillance sénologique spécifique (IRM mammaire) est le plus souvent réalisée.

La femme jeune présentant un cancer du sein en rapport avec une mutation sur un des gènes BRCA 1 ou 2 est en théorie confrontée à une situation paradoxale : réaliser rapidement son désir de grossesse avec peu de recul vis-à-vis de la surveillance de son cancer du sein. Le mode de transmission autosomique dominant de ces mutations pose également le risque de transmission de la mutation à la descendance et celui de son diagnostic prénatal.⁷¹

Au total, nous n'avons pas d'argument en faveur d'un effet péjoratif d'une grossesse après cancer du sein. Surbone⁶² a résumé les choses comme suit : « Après une information complète, la décision de grossesse doit rester à la patiente. Le médecin doit faire la balance entre les incertitudes concernant la sécurité d'une future grossesse et la nécessité pour la

patiente de retrouver une vie saine et pleine d'espoir qui chez de nombreuses femmes inclu le fait d'avoir un enfant.

D.10 Existe-t-il un délai avant d'envisager une grossesse ?

Il a été proposé de patienter 2 ans avant d'envisager une grossesse.⁵⁶ Ce délai est fondé sur le risque de survenue d'une récurrence. En effet, les métastases surviennent dans 50 à 75% des cas lors des 2 premières années et dans 65 à 85% des cas au cours des 3 premières années. De plus, le risque de récurrence local est plus important les 5 premières années. Ce délai de 2 ans pour les tumeurs de bon pronostic et de 5 ans pour les tumeurs de mauvais pronostic permettrait en théorie d'éviter le traitement d'une récurrence pendant une grossesse. Cette proposition doit être pondérée d'une part par l'absence d'élément permettant d'évaluer le risque individuel de récurrence et d'autre part par le risque d'induire une hypofertilité liée à l'âge en retardant la grossesse.

D.11. Que peut-on proposer aux femmes qui présentent un risque d'insuffisance ovarienne prématurée ?**D.11.1. Avant le traitement*****D.11.1.1 Cryopréservation d'ovocytes***

C'est une technique adaptée aux femmes célibataires contrairement à la congélation d'embryons.⁷² Mais elle demande une stimulation par FSH, létrozole ou tamoxifène et donc un délai avant de démarrer la chimiothérapie. De plus, la cryopréservation d'ovocytes se fait avec plus de dommages que la cryopréservation d'embryons. Oktay a repris dans une méta-analyse toutes les grossesses décrites dans le monde.⁷³ Il a retrouvé 127 grossesses cliniques, 95 accouchements et 128 enfants. Le taux de fécondation avec des ovocytes décongelés était de 61% versus 76,7% avec des ovocytes frais (OR :2,22[1,8-2,74], le taux de naissance par ovocyte injecté de 3,4% vs 6,6% (OR :1,5[1,26-1,79]) et par transfert de 21,6% vs 60,4% (OR :6,83[5,76-8,09]. Cette méta-analyse ne prend en compte que la congélation lente d'ovocytes mais n'analyse pas la vitrification. Cette technique de vitrification pourrait apporter de meilleurs résultats que la congélation lente. En effet, en reprenant 10 études utilisant la vitrification, l'auteur a révélé un taux de fécondation de 74,2%, un taux de naissance par ovocyte injecté de 3,6% et un taux de grossesse par transfert de 36,6%.⁷³

D.11.1.2 Cryopréservation d'embryons en cycle stimulé ou spontané.

Ces cryopréservations posent plusieurs problèmes. Tout d'abord, il faut que la patiente soit en couple au moment de la stimulation et avec le même partenaire au moment de l'utilisation de ses embryons. Cette technique ne peut donc pas être appliquée à des femmes célibataires.

La cryopréservation d'embryons peut poser des problèmes religieux ou éthiques à certaines patientes.

Enfin, le taux de grossesse et d'accouchement avec des embryons congelés est inférieur à celui obtenu avec des embryons frais.⁷⁴ En France en 2002, le taux de grossesse par transfert était de 14,7% avec des embryons congelés contre 25,9% en FIV et 28,4% en ICSI. Le taux d'accouchement par transfert était de 10,7% contre 19,6 et 21,3 respectivement en FIV et en ICSI.

Cette technique peut aussi être à l'origine d'une « perte de chance » pour la patiente. En effet, la stimulation ovarienne dure au minimum 10-15 jours, durée pendant laquelle la patiente ne pourra pas recourir à la chimiothérapie. La fécondation in vitro peut se faire en cycle spontané mais avec très peu d'ovocytes obtenus et donc plus de risque de ne pas aboutir à des embryons congelables. Pour les patientes présentant un cancer du sein hormono-dépendant, nous ne pouvons pas utiliser de la FSH à hautes doses. Par contre, il serait possible de stimuler les ovaires par létrozole ou tamoxifène.

Oktay a comparé 12 patientes en cycle de FIV avec stimulation par tamoxifène à 5 patientes avec une FIV en cycle spontané.⁷⁵ Parmi ces 17 patientes, 10 patientes ont réalisé une FIV, avant prise en charge carcinologique, avec cryopréservation d'embryons et 7 (4 groupe-tamoxifène et 3 groupe-cycle spontané) une FIV après traitement avec transfert d'embryons frais. Le taux d'embryons dans le groupe-tamoxifène était supérieur au groupe-cycle spontané (1,6 versus 0,6, $p=0,02$). Le taux d'estradiol était en rapport avec le nombre d'ovocytes recueillis (442 pg/ml versus 278, $p=0,006$). Dans le groupe-tamoxifène, toutes les patientes avaient bénéficié de la cryopréservation d'au moins un embryon. Par contre, dans le groupe-cycle spontané, seules 3 patientes avaient obtenu au moins un embryon. Deux patientes qui avaient bénéficié de transfert d'embryons frais ont obtenu une grossesse. La première a obtenu une grossesse, après transfert de 4 embryons, qui s'est terminé par une fausse-couche. La seconde a obtenu des jumeaux en bonne santé à la seconde tentative. L'auteur ne fournit pas de données sur le taux de grossesse après transfert d'embryons congelés car aucune des patientes n'est revenue pour un transfert.⁷⁵ Le taux plus élevé d'estradiol chez les femmes stimulées par tamoxifène n'est pas délétère sur le sein car il est contrebalancé par l'action compétitive de cette molécule sur les récepteurs aux estrogènes du sein.⁷⁶

Le létrozole peut être utilisé comme inducteur de l'ovulation avec des taux d'estradiol en cours de stimulation plus bas qu'avec de la FSH ou du CC.⁷⁷ En effet, le létrozole inhibe l'aromatase, enzyme appartenant à la super famille des cytochromes P-450 et responsable de la conversion des androgènes en estrogènes. Avant prise en charge d'un cancer du sein, Oktay a comparé des cycles de FIV par létrozole seul pendant 2 jours puis adjonction de FSH chez 47 patientes à 56 patientes traitées par FIV-ICSI conventionnelle.⁷⁷ Le taux d'estradiol le jour de l'HCG était plus bas dans le groupe létrozole-FSH que dans le groupe FSH (483 pg/ml versus 1464 pg/ml). Le nombre d'ovocytes matures recueillis n'était pas significativement différent (8,7 dans le groupe létrozole-FSH vs 9,7 dans le groupe FSH, $p=0,43$). Le nombre

d'embryons obtenus était identique (6,6 dans le groupe létrozole-FSH vs 6,9 dans le groupe FSH). Nous n'avons pas de données sur les taux comparés de grossesse dans les deux groupes car seules 3 femmes avaient utilisé leurs embryons congelés; 1 avec obtention d'une grossesse et d'un accouchement, 1 avec l'obtention d'une grossesse biochimique et 1 sans grossesse.

L'utilisation du létrozole semble plus prometteuse que celle du tamoxifène. En effet, le nombre d'embryons obtenus est supérieur pour une FIV sous létrozole que sous tamoxifène+FSH ou sous tamoxifène seul (respectivement, 5,3 embryons versus 3,8 embryons versus 1,3 embryons).⁷⁸ De la même façon, le taux d'estradiol est plus bas pour une FIV sous létrozole que sous tamoxifène seul ou sous tamoxifène+FSH (respectivement, 380 pg/ml versus 419 versus 1182). Mais un doute a été exprimé sur l'innocuité du létrozole sur le fœtus. Un abstract de 2005⁷⁹ publié à l'ASRM (American Society for Reproductive Medicine) a révélé une incidence plus élevée d'anomalies cardiaques et de malformations osseuses chez 150 enfants nés après létrozole ou létrozole+gonadotrophines en les comparant à 36050 enfants nés dans une maternité de bas risque. Mais il existait un biais important dans cette étude puisque la population étudiée était plus jeune que la population contrôle (30,5 ans versus 35,2 ans) L'hypothèse d'une tératogénicité n'a pas été validée par Tulandi en 2006.⁸⁰ Il a examiné la survenue de malformations mineures et majeures chez 397 bébés nés après stimulation par létrozole ou létrozole + FSH et chez 252 nés après stimulation par CC. Il n'a pas observé de différence concernant le poids de naissance et la survenue de grossesses multiples. Une malformation congénitale survenait dans 1,2% dans le groupe létrozole contre 3% dans le groupe-CC. Les taux de malformations majeures et mineures n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes. Le taux de malformations cardiaques était plus élevé dans le groupe CC (1,8%) que dans le groupe létrozole (0,2%). L'auteur conclut à une absence de tératogénicité du létrozole.

D.11.1.3 Cryopréservation ovarienne

Cette technique a l'avantage de se faire sans stimulation ovarienne. De plus, elle ne nécessite pas que la femme soit en couple. Par contre, elle requiert une coelioscopie qui peut être réalisée dans le même temps qu'une chirurgie première du sein. Un fragment sera envoyé systématiquement en anatomo-pathologie pour détecter une éventuelle localisation tumorale et évaluer le stock folliculaire.⁸¹

Le taux moyen de survie des follicules primordiaux après congélation étant de 74%,⁸² il est préférable de prélever et de cryopréserver un ovaire entier. Par la suite, la greffe ovarienne pourra se faire de manière orthotopique en pelvien ou hétérotopique, en sous-cutané au niveau de l'avant-bras ou de l'abdomen. Le cortex ovarien peut aussi être utilisé pour la Maturation In-Vitro MIV) des ovocytes mais la technique reste à améliorer.⁸¹

Trois grossesses sont décrites dans la littérature, 1 en cycle spontané⁸³ et 2 après greffe orthotopique ou hétérotopique puis fécondation in vitro.^{84,85}

Mais cette technique comporte un risque théorique de réintroduction de cellules cancéreuses qui auraient métastasé au niveau ovarien.⁷⁶ De plus, les patientes BRCA-1 ou BRCA-2 doivent être prévenu du risque de tumeur ovarienne sur-ajoutée.⁷⁶

Devant le peu de recul concernant la MIV et la greffe ovarienne et des résultats faibles mais encourageants, il ne faut réserver, pour l'instant, la cryopréservation ovarienne qu'à des femmes jeunes (<35 ans).⁸²

D.11.2 Pendant le traitement : agoniste ou antagoniste de la GnRH

Cette technique est très controversée quant à l'efficacité sur la préservation de la fertilité.

Les études sur les agonistes de la GnRH sont réalisées sur de petits groupes (entre 18 et 60 patientes) avec une durée de suivi courte, de 3 ans au maximum. Les résultats sont discordants et ne permettent pas de conclure à un effet protecteur d'un traitement par agonistes de la GnRH concomittant à la chimiothérapie.⁷⁶

De la même manière, les antagonistes ne semblent pas avoir d'effet protecteur.⁷⁶

Sonmezer³¹ et Oktay⁴¹ ont validé l'hypothèse selon laquelle les agonistes et les antagonistes n'auraient aucun effet protecteur sur le stock de follicules primordiaux. En effet, les follicules primordiaux ne sont pas sensibles à la FSH et initient leur croissance indépendamment de la sécrétion de gonadotrophines. Les données sur la GnRH et ses récepteurs n'ont pas permis d'affirmer un effet direct.⁷⁶

D.11.3 Après traitement

D.11.3.1 Grossesse spontanée

D.11.3.2 Stimulation ovarienne par tamoxifène ou létrozole

(cf cryopréservation d'embryons en cycle spontané ou stimulé)

D.11.3.3 Don d'ovocytes

Le don d'ovocytes est possible en France ou à l'étranger (Espagne, Belgique, Grèce, Crête, USA....).⁸¹

- en France

Le don d'ovocytes est réglementé et régi par les lois de bioéthique du 29 juillet 1994⁸⁶, modifiées en 2004.⁸⁷

La donneuse doit être une femme de moins de 36 ans avec au moins 1 enfant. L'accord du conjoint est nécessaire.

Le don est gratuit, anonyme et volontaire. Devant la pénurie de donneuses en France du fait de la gratuité, de la pénibilité de la stimulation ovarienne et de problèmes éthiques ou religieux, les donneuses sont recrutées au sein des centres de PMA ou dans l'entourage proche des receveuses. Les patientes ayant bénéficié d'un don de sperme sont invitées à donner des ovocytes (don croisé).⁸¹

L'âge de la receveuse est variable d'un centre à l'autre (entre 38 et 42 ans).

Le délai d'attente pour bénéficier d'un don d'ovocytes est d'environ 2 ans. Il peut être raccourci à 6-8 mois si la receveuse fournit une donneuse au centre. En France, les ovocytes de cette donneuse ne pourront pas être utilisés pour cette receveuse du fait de l'anonymat.

La quantité d'ovocytes pourra être partagée entre plusieurs receveuses.

La fécondation se fait au laboratoire avec les spermatozoïdes du conjoint. Depuis le décret du 24 juin 2004⁸⁷, il est possible de transférer des embryons frais avec des meilleurs taux de grossesse qu'avec des embryons congelés.⁸¹

- à l'étranger

Les conditions sont variables d'un pays à l'autre.

La seule condition commune à tous les pays est la rémunération.

Le don d'ovocyte à l'étranger n'est pas pris en charge par la sécurité sociale et représente un investissement financier important pour les receveuses.

Les centres espagnols « fournissent » les donneuses. Ce sont des femmes jeunes dédommagées.

En Belgique, les receveuses peuvent venir avec leurs propres donneuses, recrutées dans leur entourage ou par internet.

D.11.3.4 Adoption

Dans notre enquête, 3 femmes ont déclaré avoir adopté à l'issue du cancer. Mais la question n'ayant pas été posée, nous pouvons imaginer qu'un plus grand nombre de femmes puisse avoir adopté un ou plusieurs enfants.

L'adoption d'un pupille de l'état ou d'un enfant étranger nécessite un agrément délivré par l'Aide Sociale à l'Enfance du Conseil Général du département.^{88,89} L'agrément nécessite un certificat médical délivré par un médecin assermenté. Ce certificat décrit l'état de santé des membres de la famille (homme, femme, enfants) le jour de l'entretien. Si le médecin ou le couple le souhaitent, ce dernier peut être reçu par le médecin référent du Conseil Général. Au sein du Conseil Général de Loire-Atlantique, le médecin référent ne s'oppose pas à la demande d'agrément d'une femme aux antécédents de cancer du sein. Par contre, il est demandé au couple un délai de 2 ans entre la fin du traitement et l'obtention d'un agrément.

Au total, actuellement plusieurs possibilités existent pour préserver la fertilité des patientes atteintes d'un cancer du sein. Ces techniques sont en phase d'expérimentation avec de faibles résultats en terme de grossesse.

E. Conclusion

Le désir de grossesse chez les femmes jeunes est fréquent puisqu'il est retrouvé chez 18% des femmes de moins de 42 ans et passe à 41% pour les femmes de moins de 35 ans. La grossesse et l'enfant permettent aux femmes de se réinsérer dans la société et de retrouver une vie « normale ». Cet enfant peut être biologique mais l'adoption peut être une solution pour les cas d'hypofertilité post-chimiothérapie. Cette hypofertilité est probablement sous-évaluée. En effet, les études considèrent la survenue d'une aménorrhée comme marqueur d'hypofertilité mais ne prennent pas en compte les nouveaux marqueurs de réserve ovarienne (AMH et CFA).

La préservation de la fertilité va occuper une place de plus en plus importante dans notre activité, du fait du recul de l'âge de la première grossesse et des nouveaux traitements prometteurs du cancer du sein (thérapie ciblée, anti-angiogéniques). Plusieurs techniques émergent (cryopréservation ovarienne, MIV). Elles doivent être améliorées et donc il faut les réserver aux patientes les plus jeunes

Le désir de grossesse après cancer du sein est un sujet « sensible » qui encore aujourd'hui provoque des réticences au sein du milieu médical. Le médecin a un rôle d'information sur la balance bénéfice/risque des traitements institués, le pronostic de la maladie et les risques d'hypofertilité et de troubles de la sexualité. D'autant plus que les patientes souhaitent cette information.

En l'absence d'effet délétère des techniques de procréation et de la grossesse sur l'histoire naturelle des cancers du sein, il paraît souhaitable d'informer les jeunes patientes des possibilités actuelles de préservation de leur fertilité.

F. Bibliographie

1. Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer* 2006 Nov 15;**119**(10):2417-22.
2. Mignot L. Désir d'enfant après cancer du sein. *Gynecol Obstet Fertil* 2000 Jul-Aug;**28**(7-8):547-51.
3. Kroman N, Jensen M, Wohlfahrt J, Mouridsen H, Andersen P, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000 Feb 19;**320**(7233):474-8.
4. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psycho-oncology* 2004;**13**:295-308.
5. Blondel B, Breart G, Du Mazaubrun C, et al. La situation périnatale en France. Tendances entre 1981 et 1995. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;**27**(8):770-80.
6. Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G. Pour la Coordination Nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2003. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006 juin;**35**(4):373-87.
7. Nombre de naissance, âge moyen des mères [en ligne]. Site officiel de l'insee. Dernière mise à jour 01/2006. Disponible sur Web:<http://www.insee.fr/fr/ffc/chifcle_fiche.asp?ref_id=NATCCF02202&tab_id=6>
8. Ancelle T. Statistique Epidémiologique. Maloine ed. Paris, 2002.
9. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast Cancer in Younger Women: Reproductive and Late Health Effects of Treatment. *J Clin Oncol* 2003 Nov 15;**21**(22):4184-93.
10. Schover L, Rybicki L, Martin B, Bringelsen K. Having children after cancer: a pilot survey of survivors attitudes and experiences. *Cancer* 1999;**86**(4):697-709.

11. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Web-Based Survey of Fertility Issues in Young Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004 Oct 15;**22**(20):4174-83.
12. Trétarre B, Guizard A, Fontaine D. Cancer du sein chez la femme: incidence et mortalité, France 2000. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* octobre 2004;**44**:209-10.
13. Braun M, Hasson-Ohayon I, Perry S, Kaufman B, Uziely B. Motivation for giving birth after breast cancer. *Psycho-oncology* 2005;**14**:282-96.
14. Schover L. Motivation for Parenthood After Cancer: A Review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;**34**:2-5.
15. Une fécondité toujours élevée en 2002 en Pays-de-la-Loire [en ligne]. Site officiel de l'insee. Publication en avril 2005. Disponible sur Web:<http://www.insee.fr/fr/insee_regions/pays-de-la-loire/rfc/docs/infostat164.pdf>.
16. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999 Nov 6;**354**(9190):1586-90.
17. Burkman RT, Tang MT, Malone KE, et al. Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Fertil Steril* 2003 Apr;**79**(4):844-51.
18. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort in infertile women. *Gynecol Oncol* 1996 Jan;**60**(1):3-7.
19. Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe LJr. A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. *Hum Reprod Update* 2000 May-Jun;**6**(3):212-24.
20. Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999 May;**71**(5):853-9.

21. Lerner-Geva L, Keinan-Boker L, Blumstein T, et al. Infertility, Ovulation Induction Treatments and the Incidence of Breast Cancer-a Historical Prospective Cohort of Israeli Women. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Nov;**100**(2):201-12.
22. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2005 Nov-Dec;**50**(6):259-66.
23. Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F. E3N group. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Hum Reprod* 2004 Oct;**19**(10):2216-21.
24. Blakely LJ, Buzdarm AU, Lozada JA, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004 Feb 1;**100**(3):465-9.
25. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999 Jun 1;**85**(11):2424-32.
26. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000 Jun 24;**320**(7251):1708-12.
27. Del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2006 Oct;**32**(6):417-22.
28. Goldhirsch A, Glick J, Gelber R, Coates A, Senn H. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001 Sep 15;**19**(18):3817-27.
29. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian Function in Premenopausal Women Treated With Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1996 May;**14**(5):1718-29.
30. Empereire JC. Gynécologie en endocrinienne du praticien. Frison-Roche ed. Paris, 1995.

31. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in Young Women Undergoing Breast Cancer Therapy. *Oncologist* 2006 May;**11**(5):422-34.
32. Knopf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist* 2006 Feb;**11**(2):96-110.
33. Oktay K, Oktem O. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle. *Fertil Steril* 2006 sept;**86**(Supp 2):O-223.
34. Hensley ML, Reichman BS. Fertility and pregnancy after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;**28**(2):121-8.
35. Walshe J, Denduluri N, Swain S. Amenorrhea in Premenopausal Women After Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006 Nov 27:[Epub ahead of print].
36. Borde F, Chapelle-Marcillac I, Fumoleau P. Role of chemo-induced amenorrhea in premenopausal, node-positive, operable breast cancer patients: 9-year follow-up results of French Adjuvant Study Group data base. *Breast Cancer Res Treat* 2003;**82**:S20 (Abstract 138).
37. Fournier M, Modi S, Panageas K, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005 Oct 15;**104**(8):1575-9.
38. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006 Nov 20: [Epub ahead of print].
39. Reh AE, Oktem O, Lostritto K, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril* 2006 sept;**86**(Supp 2):O-227.

40. 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* 2006 Nov;**6**(11):886-93.
41. Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L. Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 Aug 20;**24**(24):4044-6.
42. Feyereisen E, Mendez Lozano DH, Taieb J, Hesters L, Frydman R, Fanchin R. Anti-Mullerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online* 2006 Jun;**12**(6):695-703.
43. Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, 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 Update* 2006 Oct;**21**(10):2583-92.
44. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod Update* 2003 Apr;**18**(4):700-6.
45. Leining MG, Gelber S, Rosenberg R, Przypyszny M, Winer EP, Partridge AH. Menopausal-type symptoms in young breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2006 Sep;**13**:en cours de publication.
46. Brémond A. Maladies du sein. Masson ed. Issy-les-Moulineaux, 2004.
47. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004 Dec;**13**(6):446-51.
48. Green AR, Styles JA, Parrott EL, et al. Neonatal tamoxifen treatment of mice leads to adenomyosis but not uterine cancer. *Exp Toxicol Pathol* 2005 Mar;**56**(4-5):255-63.
49. Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions Regarding Reproductive Health for Young Women With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005 Feb 1;**23**(4):766-73.

50. Thewes B, Meiser B, Taylor A, et al. Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Aug 1;**23**(22):5155-65.
51. Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Maloine ed. Paris, 2000.
52. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psycho-oncology* 2004;**13**:147-160.
53. Ganz P, Rowland J, Desmond K, Meyerowitz B, Wyatt G. Life After Breast Cancer: Understanding Women's Health-Related Quality of Life and Sexual Functioning. *J Clin Oncol* 1998 Feb;**16**(2):501-14.
54. Burwell S, Case L, Kaelin C, Avis N. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006 Jun 20;**24**(18):2815-21.
55. Kroenke CH, Rosner B, Chen WY, Kawachi I, Colditz GA, Holmes MD. Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2004 May 15;**22**(10):1849-56.
56. Abel-Decollogne F, Lesur A, Mallol N, Munoz M. Grossesse après cancer du sein. 26^e journées de la SFSPM, Nancy 2004 novembre.
57. Harvey JC, Rosen PP, Ashikari H, Robbins GF, Kinne DW. The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981;**153**:723-5.
58. Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986;**73**:607-9.
59. Ariel I, Kempner R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg* 1989;**74**:185-7.
60. Von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of Prior and Subsequent Pregnancy on Breast Cancer Prognosis. *J Clin Oncol* 1995;**13**:430-4.

61. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997 Aug 2;**350**(9074):319-22.
62. Surbone A, Petrek JA. Pregnancy after breast cancer. The relationship of pregnancy to breast cancer development and progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;**27**(3):169-78.
63. Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer* 2003 Apr;**39**(6):736-41.
64. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003 Sep 15;**98**(6):1131-40.
65. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinene T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect." *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:818-23.
66. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. International Breast Cancer Study Group. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage. *J Clin Oncol* 2001 Mar 15;**19**(6):1671-5.
67. Mignot L, Morvan F, Berdah J, et al. Grossesse après cancer du sein: résultats d'une étude cas-témoin. *Presse Med* 1986 Nov 8;**15**(39):1961-4.
68. Von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist L. Influence of Prior and Subsequent Pregnancy on Breast Cancer Prognosis. *J Clin Oncol* 1995;**13**:430-4.
69. Surbone A, Petrek J. Pregnancy after breast cancer. The relationship of pregnancy to breast cancer development and progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;**27**(3):169-78.

70. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth Outcome in Women with Previously Treated Breast Cancer-A Population-Based Cohort Study from Sweden. *PLoS Med* 2006 Sep 12;**3**(9):e336.
71. Friedman L, Kramer R. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;**34**:83-6.
72. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006 Jun 20;**24**(18):2917-31.
73. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006 Jul;**86**(1):70-80.
74. ESHRE EIM, Andersen A, Gianaroli L, Felberbaum R, De Mouzon J, Nvgren K. Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2006 Jul;**21**(7):1680-97.
75. Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003 Jan;**18**(1):90-5.
76. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in Young Women Undergoing Breast Cancer Therapy. *The oncologist* 2006 July;**11**:422-34.
77. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Oct;**91**(10):3885-90.
78. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005 Jul 1;**23**(19):4347-53.

79. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005;**84**(Supp. 1):O-231, Abstract 1033.
80. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006 Jun;**85**(6):1761-5.
81. Lansac J, Guérif F, Barthélémy C, et al. L'Assistance Médicale à la Procréation en Pratique. Masson ed. Issy-Les-Moulineaux, 2005.
82. Poirot C, Vacher-Lavenu M, Helardot P, Guibert J, Brugieres L, Jouannet P. Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. *Hum Reprod Update* 2002 Jun;**17**(6):1447-52.
83. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004 Oct 16-22;**364**(9443):1405-10.
84. Siegel-Itzkovich J. Woman gives birth after receiving transplant of her own ovarian tissue. *BMJ* 2005 Jul 9;**331**(7508):70.
85. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005 Jul 21;**353**(3):318-21.
86. Décret n°94-654 du journal officiel du 30/07/1994.
87. Décret n°20004-606 du journal officiel de 24 juin 2004.
88. Articles 225-2 à 225-7 et 225-15 du code de l'Action Sociale et des Familles.
89. Décret n° 98-771 du 1er septembre 1998 relatif à l'agrément des personnes qui souhaitent adopter un pupille de l'état ou un enfant étranger.

G. Annexes

- I. Questionnaire***
- II. Lettre explicative accompagnant le questionnaire***
- III. Document de restitution des résultats adressé aux femmes le désirant***
- IV. Lettre explicative accompagnant les résultats***

Annexe I : le questionnaire

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau-Nantes-Atlantique
Enquête désir de grossesse après cancer du sein

n°

**Avez vous eu des grossesses et si oui
merci de préciser les dates**

Année	Noter s'il s'agit d'une fausse couche, d'une interruption de grossesse ou d'un accouchement

**Avez vous eu recours à une technique
d'aide médicale à la procréation
(stimulation ovarienne, fécondation in
vitro) avant le cancer du sein ?**

☐ oui ☐ non

**A la suite de votre traitement avez vous
présenté une période sans règles ?**

☐ oui ☐ non

Si oui, cette période a-t-elle été

☐ définitive ☐ transitoire de ans... mois

**A la suite de votre traitement avez vous
présenté des irrégularités de vos
règles ?**

☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

**Dans les 5 années qui ont suivies votre
traitement vos règles étaient-elles ?
(plusieurs réponses possibles)**

- ☐ Inchangées.
- ☐ Plus fréquentes.
- ☐ Moins fréquentes
- ☐ Plus abondantes
- ☐ Moins abondantes
- ☐ Absentes

**Avez vous eu des informations sur
l'impact du traitement du cancer du
sein sur la possibilité ultérieure de
grossesse ? Merci de précisez par qui ?**

☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

**Lors de votre prise en charge avez
vous reçu par l'équipe soignante des
informations sur la grossesse après
cancer du sein ?**

☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

**Auriez vous souhaité être mieux
informée sur :**

- la fertilité après cancer du sein ?

☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

- la sexualité après cancer du sein ?

☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

**Avez vous constaté une altération de
votre sexualité après votre traitement ?
(mettre une croix sur l'échelle ci dessous)**



Pas du tout
altérée

Très altérée

**Après votre cancer du sein avez-vous
envisagé une nouvelle grossesse ?**

☐ oui ☐ non

A. Si oui

Avez vous mené votre projet à terme ?

☐ oui ☐ non

**Si oui, avez-vous programmé votre
grossesse avec l'équipe médicale ?**

☐ oui ☐ non

**Avez vous eu recours à une technique
d'aide médicale à la procréation
(stimulation ovarienne, fécondation in
vitro) après le cancer du sein ?**

☐ oui ☐ non

**Pendant combien de temps avez-vous
essayé avant d'obtenir une grossesse
ou avant d'abandonner ?**

(Indiquer le nombre de mois ou d'années)

Tournez s'il vous plaît



Informations confidentielles

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau-Nantes-Atlantique
Enquête désir de grossesse après cancer du sein

S'il y a eu un échec dans l'obtention de la grossesse, indiquez pour quelle raison.

(plusieurs réponses possibles)

- ☐ Abandon du projet
- ☐ Séparation du couple
- ☐ Difficulté à concevoir
- ☐ Problèmes sexuels
- ☐ Autres (commentaires libres)

Pourquoi avez vous envisagé une grossesse après la prise en charge de votre cancer du sein ?

(plusieurs réponses possibles)

- ☐ Souhait d'une grande famille.
- ☐ Donner des frères et sœurs aux enfants existants.
- ☐ Besoin de mater.
- ☐ Désir de connaître le sentiment d'être enceinte.
- ☐ Donner un sens à la vie.
- ☐ Consolider votre couple.
- ☐ Vision de l'enfant comme le fruit du couple.
- ☐ Se sentir de nouveau « normale ».
- ☐ S'intégrer dans la société.
- ☐ Autres (commentaires libres).

B. Si non

Si vous n'avez pas envisagé de grossesse, pourquoi ?

(plusieurs réponses possibles)

- ☐ Nombre d'enfants souhaités atteint.
- ☐ Séparation du couple.
- ☐ Difficultés socioprofessionnelles.
- ☐ Grossesse déconseillée par l'équipe soignante.
- ☐ Ménopause après traitement.
- ☐ Peur de la récurrence de la maladie.
- ☐ Peur de la transmission d'un risque de cancer aux enfants.
- ☐ Peur de la responsabilité dans l'éducation d'un enfant.
- ☐ Peur d'avoir un enfant handicapé après traitement.
- ☐ Autres (commentaires libres)

Souhaitez-vous recevoir par courrier les résultats de l'enquête ?

☐ oui ☐ non

Annexe II : Courrier accompagnant le questionnaire**CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER NANTES-ATLANTIQUE**
Centre René Gauducheau

Boulevard Jacques MONOD - 44805 NANTES - SAINT-HERBLAIN Cedex

Tél : +33 (0) 2 40 67 99 00 - Fax : +33 (0) 2 40 63 96 61

Site Internet : www.centregauducheau.fr

Directeur

Pr François-Régis BATAILLE

ANESTHESIED^r Thierry FRANÇOIS

(Chef de Service)

D^r Denis LABBED^r Serge ROBARDD^r Jean-Loup THÉARD

Tél. secrétariat : 02 40 67 99 41

CONSULTATION DOULEURD^r Serge ROBARD

Tél. secrétariat : 02 40 67 99 42

CHIRURGIED^r Jean-Marc CLASSE

(Chef de Service)

D^r François DRAVETD^r Pierre-François DUPRED^r Raphaëlle PLOUD-MARTIGNY

Cadre de Santé :

Mme Maryse MOSSARD

Tél. secrétariat : 02 40 67 99 59

BLOC OPERATOIRED^r François DRAVET

(Chef de Service)

Cadre de Santé :

Mme Akila ZENANRA

**Enquête fécondité et désir de grossesse
après cancer du sein**

Dr Pierre-François Dupré

Christine Menez, Interne

Oncologie Chirurgicale

Tel : 02 40 67 99 59

Madame,

Vous avez été prise en charge au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau pour un cancer du sein pendant la période 1990-2000.

Dans le souci de l'amélioration de la qualité des soins, nous réalisons une enquête auprès des femmes âgées de moins de 42 ans au moment du diagnostic dont l'objectif est d'évaluer la fécondité et le désir de grossesse après cancer du sein quel qu'il soit.

Vous trouverez joint à ce courrier un questionnaire en 1 page recto-verso et une enveloppe imprimée et affranchie pour le retour.

Ce questionnaire est numéroté afin de corréler vos réponses aux caractéristiques de votre maladie mais les résultats de l'enquête seront anonymes.

Vous serez contactée par téléphone dans le mois suivant l'envoi du courrier, si vous ne nous avez pas renvoyé le questionnaire, afin de vous aider à remplir celui-ci si nécessaire.

Les résultats de cette étude vous seront communiqués personnellement par courrier si vous le souhaitez.

Nous vous remercions par avance de votre participation et restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Veuillez agréer, Madame, nos salutations distinguées.

Dr Pierre-François Dupré

Christine Menez, interne

Annexe III : Document d'information patiente

DÉSIR DE GROSSESSE APRÈS CANCER DU SEIN

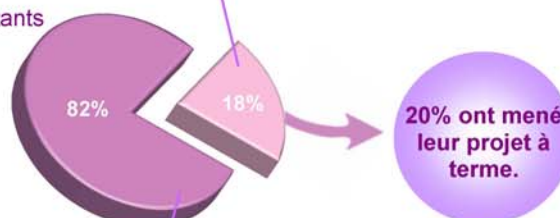
RÉSULTATS PARTIELS DE L'ENQUÊTE MENÉE À L'AUTONNE 2005

● DÉSIR DE GROSSESSE

Après traitement, **18 % des patientes désiraient une grossesse** (44 % chez les patientes de 30 ans ou moins au moment du diagnostic et 41 % chez les patientes de 35 ans ou moins). L'échec dans l'obtention de la grossesse était rapporté dans la majorité des cas à un abandon du projet.

Désir de grossesse motivé par 4 raisons principales :

- Donner frère et/ou sœur aux enfants existants
- Besoin de mater
- Donner un sens à sa vie
- Se sentir à nouveau "normale"



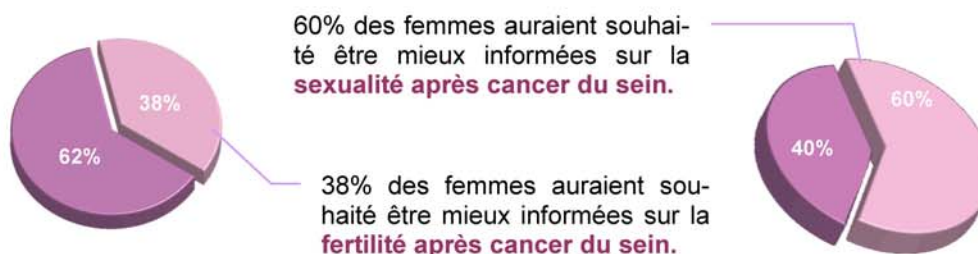
Pas de désir de grossesse car le nombre d'enfants souhaités est atteint avant le traitement.

● ENFANTS

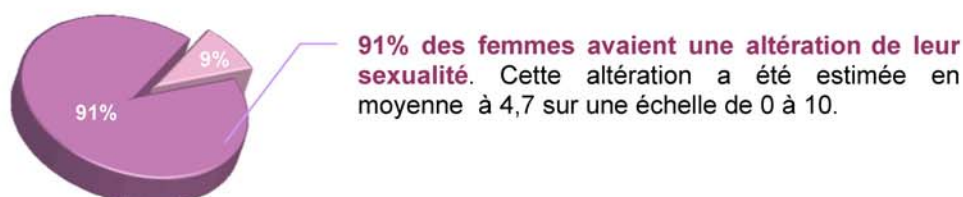
La grande majorité des Femmes interrogées (81%) avaient des enfants : 1,7 enfant par femme en moyenne.



● INFORMATIONS



● SEXUALITÉ



91% des femmes avaient une altération de leur sexualité. Cette altération a été estimée en moyenne à 4,7 sur une échelle de 0 à 10.

Annexe IV : Courrier accompagnant les résultats**CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER NANTES-ATLANTIQUE**
Centre René Gauducheau

Boulevard Jacques MONOD - 44805 NANTES - SAINT-HERBLAIN Cedex

Tél : +33 (0) 2 40 67 99 00 - Fax : +33 (0) 2 40 63 96 61

Site Internet : www.centregauducheau.fr

Directeur

Pr François-Régis BATAILLE

ANESTHESIED^r Thierry FRANÇOIS

(Chef de Service)

D^r Denis LABBED^r Serge ROBARDD^r Jean-Loup THÉARD

Tél. secrétariat : 02 40 67 99 41

CONSULTATION DOULEURD^r Serge ROBARD

Tél. secrétariat : 02 40 67 99 42

CHIRURGIED^r Jean-Marc CLASSE

(Chef de Service)

D^r François DRAVETD^r Pierre-François DUPRED^r Raphaëlle PIOUD-MARTIGNY

Cadre de Santé :

Mme Maryse MOSSARD

Tél. secrétariat : 02 40 67 99 59

BLOC OPERATOIRED^r François DRAVET

(Chef de Service)

Cadre de Santé :

Mme Akila ZENANRA

**Enquête fécondité et désir de grossesse
après cancer du sein**

Nantes, le 10 octobre 2006

Madame,

Veuillez trouver ci-joint les résultats de l'enquête à laquelle vous avez répondu fin 2005.

En vous remerciant encore d'avoir accepté de participer, veuillez agréer madame, l'expression de nos salutations respectueuses.

Christine Menez, interne

Dr Pierre-François Dupré

NOM : Menez-Orieux**PRENOM :** Christine**Titre de thèse :**

Désir de grossesse après cancer du sein : résultats d'une enquête auprès de 269 patientes suivies au CRLCC Nantes-Atlantique.

Résumé :

Le travail présenté repose sur un double constat : l'incidence élevée du cancer du sein et le recul de l'âge de la première grossesse. L'objectif principal est d'évaluer le désir de grossesse après cancer du sein. Nous avons également évalué les troubles du cycle et l'information reçue et souhaitée. Une enquête-papier a été réalisée auprès de 269 patientes de moins de 42 ans. 79 femmes étaient décédées au moment de l'enquête (29,4%). 71,6% des femmes ont répondu. 18% ont exprimé un désir de grossesse mais seules 20% ont obtenu 1 ou 2 enfants. 49% des patientes présentaient une aménorrhée. 74% n'ont pas eu d'information sur l'impact de traitement sur la fertilité et 38% en auraient souhaitées. Le désir de grossesse doit être pris en considération car il rétablit la « normalité sociale ». Nous avons un devoir d'information sur les risques des traitements et les possibilités de préservation de la fertilité.

Mots-Clés :

Cancer du sein, désir de grossesse, aménorrhée post-chimiothérapie, sexualité après cancer du sein, information aux patientes, fertilité, préservation de la fertilité