

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013-2014

**PRONOSTIC DES CANCERS DU SEIN
DIAGNOSTIQUÉS DURANT LE POST-PARTUM**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU
PAR

BERGMANN Élodie

Née le 26 Avril 1991 à Saverne

Directeur de mémoire : Pr Carole MATHELIN

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013-2014

**PRONOSTIC DES CANCERS DU SEIN
DIAGNOSTIQUÉS DURANT LE POST-PARTUM**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU
PAR

BERGMANN Élodie

Née le 26 Avril 1991 à Saverne

Directeur de mémoire : Pr Carole MATHELIN

Merci...

Aux membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail.

À Madame le Professeur Carole Mathelin, mon maître de mémoire, pour m'avoir guidée et conseillée dans mon travail.

À Madame Anita Basso pour son accompagnement, ses corrections et ses encouragements.

À mes parents pour leur soutien de chaque instant, leur aide et leurs précieux conseils.

À ma mamie pour ses prières.

À Marc pour son soutien et sa patience.

À Éliisa et Julie pour leur présence dans les bons comme dans les mauvais moments, tout au long de ces quatre années.

À toute la promotion 2010-2014.

À toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
MATÉRIEL ET MÉTHODES	11
La recherche bibliographique.....	12
1. Sélection du matériel.....	12
2. Méthodes d'intervention.....	14
RÉSULTATS	15
Description des articles scientifiques.....	16
1. Article d'Azim Jr. HA et al. : Prognosis of pregnancy-associated breast cancer : A meta-analysis of 30 studies, 2012	16
2. Article de Callihan EB et al. : Post-partum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expended definition of pregnancy-associated breast cancer, 2013.....	24
3. Article de Johansson AL et al. : Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods post-partum, 2011	34
4. Article de Lyons TR et al. : Pregnancy and breast cancer : when they collide, 2009.....	43

DISCUSSION	47
1. Critique de la forme des articles	48
2. Analyse critique des résultats observés.....	50
2.1. Types d'études.....	50
2.2. Pronostic des cancers du sein du post-partum	51
2.2.1. Validité interne des études incluses.....	51
2.2.2. Validité externe des études incluses.....	60
2.2.3. Cohérence interne et cohérence externe des résultats observés	61
2.3. Mécanismes à l'origine du mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum	66
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	73
ANNEXES	

INTRODUCTION

Au niveau mondial, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme : il représente 16 % de l'ensemble des cancers féminins (1).

L'incidence du cancer du sein par an a pratiquement doublé dans le monde en 20 ans : elle était de 56,8 pour 100 000 femmes en 1980 contre 101,5 pour 100 000 femmes en 2005 (2).

En France, le cancer du sein se place au premier rang des cancers féminins, avec, en 2012, 48 763 nouveaux cas estimés soit 33,4 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers (3,4). Le taux d'incidence standardisé monde était de 88,0 en 2012. L'incidence en France a également doublé entre 1980 et 2000, avant de se stabiliser. Depuis 2005, elle est en régression. Près d'une femme sur dix sera concernée par le cancer du sein au cours de sa vie (3).

Le cancer du sein est également la première cause de mortalité par cancer chez les femmes, avec 11 886 décès en 2012, soit 18,3 % de l'ensemble des cancers (3,4). Le taux de mortalité standardisé monde était de 15,7 en 2012.

La mortalité est restée relativement stable jusque vers 1995, puis a diminué jusqu'en 2012. Le taux de survie est de 85 % à 5 ans (3).

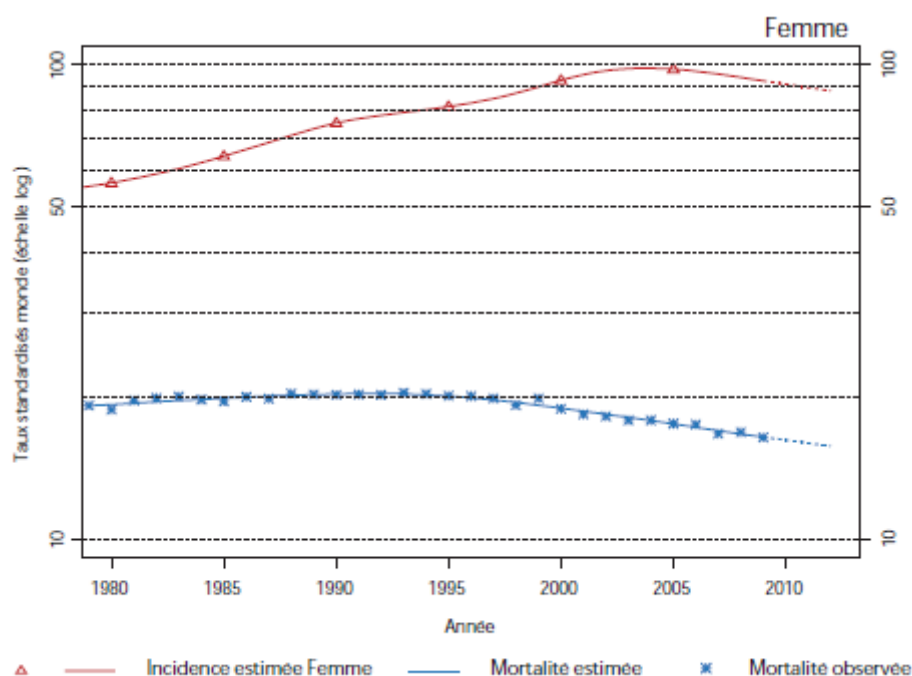


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) (3).

Les facteurs qui augmentent le risque de cancer du sein sont nombreux, le plus important étant l'âge : le risque augmente avec l'âge.

Le risque de développer un cancer du sein est plus élevé en présence des facteurs de risque suivants : un antécédent familial et/ou un antécédent personnel de cancer du sein, l'exposition prolongée à des œstrogènes endogènes (puberté précoce, ménopause tardive, première grossesse tardive), l'exposition prolongée aux hormones œstrogéniques exogènes (traitement hormonal substitutif), une prédisposition génétique, une densité mammographique élevée, un antécédent de radiothérapie thoracique, l'exposition au diéthylstilbestrol, l'origine ethnique, la consommation d'alcool, le surpoids, l'obésité, l'absence d'activité physique, la carence en vitamine D, la carence en sommeil (5).

Il existe également des facteurs qui sont connus pour réduire le risque de cancer du sein : la multiparité, l'allaitement prolongé, un jeune âge à la première grossesse (6).

Étant donné que le facteur de risque le plus important est l'âge et que l'âge moyen au premier enfant continue d'augmenter (24,2 ans en 1967 contre 28,1 ans en 2010 en France), c'est-à-dire que les femmes initient leurs grossesses de plus en plus tard (7), l'incidence des cancers du sein liés à la grossesse (gestationnels et du post-partum) ne va cesser d'augmenter, elle aussi. En effet, elle est passée de 16,0 pour 100 000 naissances en 1963 à 37,4 pour 100 000 naissances en 2002 : elle a plus que doublé. L'incidence totale, entre 1963 et 2002, des cancers du sein diagnostiqués pendant les première et deuxième années après l'accouchement est de 10,6 et 15,0 pour 100 000 accouchements respectivement (8).

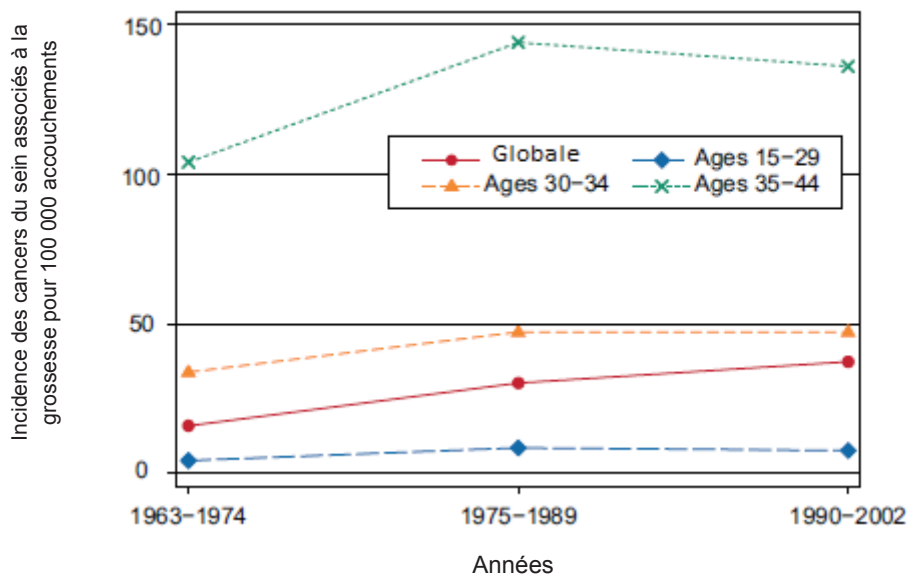


Figure 2 : Tendances dans l'incidence (globale et par groupe d'âges) des cancers du sein associés à la grossesse parmi les filles et femmes âgées de 15 à 44 ans en Suède, de 1963 à 2002 (8).

Le cancer du sein est le premier cancer diagnostiqué en association avec la grossesse. Parmi l'ensemble des cancers du sein 0,2 à 3,8% surviennent pendant la grossesse ou l'allaitement. Entre 1 grossesse sur 3 000 et 1 grossesse sur 10 000 est associée à un cancer du sein dans les pays développés. Cela représente 3 500 nouveaux cas par an aux États-Unis (9) et 350 à 750 cas par an en France (10).

Un certain nombre d'études se sont penchées sur les cancers du sein associés à la grossesse incluant à la fois et dans une même entité les cancers du sein gestationnels (diagnostiqués pendant la grossesse) et les cancers du sein du post-partum. Parmi ces études, certaines ont rapporté, dans des analyses supplémentaires, des résultats concernant spécifiquement les cancers du sein du post-partum. D'autres études se sont exclusivement intéressées aux cancers du sein du post-partum, avec des définitions variables, considérant les cancers du sein diagnostiqués jusqu'à 6 mois, 1 an ou 2 ans dans le post-partum ou encore diagnostiqués durant l'allaitement. Nous avons exclu de notre analyse les cancers du sein gestationnels tout comme les cancers du sein associés à la grossesse pour nous concentrer sur les cancers du sein diagnostiqués dans la période du post-partum.

La multiparité est communément admise comme étant un facteur protecteur contre le cancer du sein.

Cependant, l'effet de la grossesse sur le cancer du sein est double et est influencé par divers facteurs liés à la reproduction.

Par rapport aux nullipares, les primipares de moins de 25 ans n'ont pas d'augmentation du risque de cancer du sein après la première naissance : elles ont toujours un risque plus faible. Celles ayant accouché la première fois entre 25 et 29 ans ont un risque plus important, jusqu'à 10 ans après l'accouchement. Ce sur-risque persiste durant 27 ans pour celles âgées de 30 ans ou plus au moment de leur premier accouchement. Avec une première naissance à un âge plus jeune, le risque s'inverse plus tôt, mais les primipares atteignent toujours un niveau de risque inférieur aux nullipares. Chaque naissance supplémentaire contribue à une réduction globale du risque de cancer du sein.

L'augmentation du risque de cancer du sein semble être la plus importante après une première naissance, avec un risque maximal environ 6 ans et demi après la naissance. Cette augmentation est la plus importante pour les femmes âgées de 30 ans ou plus au moment de leur première naissance : on observe une augmentation du risque de cancer du sein en augmentant l'âge à la première naissance.

Une augmentation transitoire du risque de cancer du sein est également observée après la seconde naissance, sauf pour les femmes entre 25 et 29 ans au moment de leur deuxième accouchement qui n'ont pas d'augmentation du risque.

L'augmentation transitoire du risque de cancer du sein connue par les femmes âgées de moins de 25 ans et par celles âgées de 30 ans ou plus persiste plus longtemps pour les dernières. Des différences globales dans ce risque persistent toujours selon l'âge de la femme au moment de son deuxième accouchement. Le risque maximal s'observe environ 5 ans après la deuxième naissance.

Le risque est également augmenté à court terme après une troisième grossesse. Une augmentation transitoire du risque est effectivement observée parmi les femmes ayant une troisième naissance à 30 ans ou plus, avec le risque maximal survenant plus tôt après l'accouchement pour les femmes âgées de 35 ans ou plus.

Une première naissance à un jeune âge ne protège pas de l'augmentation de risque survenant après des naissances suivantes à un âge plus élevé.

Un effet négatif retardé apparaît après les quatrième et cinquième naissances, avec un maximum environ 10 ans après l'accouchement.

En général, un intervalle court entre les naissances, c'est-à-dire inférieur à 3 ans résulte en un risque initial élevé suivi ultérieurement par une nouvelle augmentation du risque de façon retardée, alors qu'un large intervalle entre les naissances est associé avec une augmentation du risque plus rapide et persistant plus longtemps (11).

L'augmentation transitoire du risque de cancer du sein dans le post-partum existe donc pour quasiment toutes les femmes. La durée pendant laquelle cette augmentation de risque persiste ainsi que ses caractéristiques, telles que le moment du pic de risque ou l'intensité de l'augmentation du risque sont influencées par l'âge au moment des naissances et par la parité. Le modèle de ce risque varie également selon l'intervalle entre les naissances.

Sachant que le post-partum est une période où le risque de cancer du sein est augmenté, il paraît légitime de se demander si le diagnostic d'un cancer du sein dans cette période influence également son pronostic. Si tel est le cas, il semble intéressant de se pencher sur les caractéristiques temporelles de ce pronostic et sur l'événement causal, d'autant plus que les données de la littérature sur ces points sont variées.

L'augmentation de l'incidence des cancers du sein du post-partum et les problèmes que posent leur diagnostic soulignent l'importance de mieux les connaître.

L'enjeu est essentiel pour les professionnels de santé qui ont un rôle primordial dans le dépistage précoce qui est l'un des meilleurs moyens de lutte ; d'autant plus pour la sage-femme qui est un interlocuteur privilégié de la femme à cette période de sa vie.

L'objectif de notre mémoire sera donc tout d'abord d'évaluer le pronostic des cancers du sein diagnostiqués durant le post-partum. Nous tenterons ensuite de définir le moment d'apparition du cancer du sein dans le post-partum qui entraîne le plus mauvais pronostic ainsi que de déterminer jusqu'à quel moment ce pronostic persiste. Enfin, nous nous intéresserons aux mécanismes pouvant être à l'origine du pronostic des cancers du sein du post-partum.

Dans un premier temps, nous exposerons les matériels et méthodes utilisés pour la sélection d'articles scientifiques. Nous présenterons ces articles dans un deuxième temps. Enfin, nous discuterons de nos résultats en les confrontant entre eux et à la littérature.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La recherche bibliographique

1. Sélection du matériel

Notre recherche documentaire s'est achevée en novembre 2013.

Nous nous sommes restreints aux articles publiés de 2009 à 2013, écrits en anglais.

Nous avons utilisé le moteur de recherche Pubmed donnant accès à la base de données bibliographiques Medline ainsi que la base de données ScienceDirect.

Pour nos recherches effectuées via Pubmed nous avons utilisé les termes MeSH (Medical Subject Headings) suivants : « breast neoplasms », « pregnancy », « postpartum period » et « prognosis ».

Ces mots clés ont été associés par l'opérateur logique AND, aboutissant aux combinaisons suivantes :

- « breast neoplasms » AND « postpartum period »
- « breast neoplasms » AND « pregnancy »
- « breast neoplasms » AND « postpartum period » AND « prognosis »
- « breast neoplasms » AND « pregnancy » AND « prognosis »

Nous avons utilisé le terme « pregnancy » en tant que mot clé pour recueillir les articles qui traitent des cancers du sein liés à la grossesse, étant donné que certains de ces articles traitent en partie des cancers du sein du post-partum.

Nous avons vérifié les résultats obtenus suite à ces recherches en remplaçant le terme « breast neoplasms » par les termes « breast cancer » puis « breast carcinoma » afin de nous assurer que tous les articles aient bien été récupérés.

Nous avons également consulté les sites Internet de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), du National Cancer Institute (NCI), de l'Institut National du Cancer (INCa), de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), et du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF).

Nous avons exclu les articles traitant des cancers du sein gestationnels, c'est-à-dire diagnostiqués pendant la grossesse.

Nous avons uniquement retenu les articles traitant des cancers du sein du post-partum, dans toute, ou partie de l'étude. Nous avons sélectionné ceux traitant de ces cancers et de leur pronostic ainsi que ceux avançant des hypothèses pour expliquer leur pronostic.

Nous avons trouvé 20 articles.

En ce qui concerne les articles traitant du pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum, au nombre de 13, nous avons réalisé une lecture complète de chacun des articles. Après cette lecture, nous avons décidé d'en retenir 3 pour en faire une analyse en détail : une méta-analyse en raison du poids de ce type d'étude, un des articles les plus récents sur le sujet des cancers du sein dans le post-partum ainsi qu'un article permettant de déterminer l'influence du moment du diagnostic sur le pronostic.

Ces 3 articles sont les suivants :

- Article 1 : Azim Jr. HA, Santoro L, Russel-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012;38:834-42. (12)

Il s'agit d'une méta-analyse de 30 études traitant du pronostic des cancers du sein liés à la grossesse, c'est-à-dire des cancers diagnostiqués pendant la grossesse ou dans le post-partum. Une analyse en sous-groupes a été menée pour déterminer le pronostic des cancers du sein du post-partum, incluant 5 des 30 études.

- Article 2 : Callihan EB, Gao D, Jindal S, Lyons TR, Manthey E, Edgerton S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:549-59. (13)

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective étudiant la relation entre un diagnostic de cancer du sein dans le post-partum et le pronostic maternel.

- Article 3 : Johansson AL, Andersson TM-L, Hsieh C-C, Cnattingius S, Lambe M. Increased Mortality in Women with Breast Cancer Detected during Pregnancy and Different Periods Postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(9):1865-72. (14)

Il s'agit d'une étude de cohorte basée sur la population suédoise étudiant l'influence du moment du diagnostic du cancer du sein et du temps écoulé depuis le diagnostic sur la mortalité.

Pour ce qui est des articles traitant des hypothèses qui pourraient expliquer le pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum, au nombre de 7, nous avons effectué une lecture complète des articles qui nous a permis de sélectionner l'article suivant :

- Article 4 : Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF. Pregnancy and breast cancer : when they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009;14:87-98. (15)

Il s'agit d'un article abordant différents points à partir de données publiées : l'épidémiologie du cancer du sein en lien avec l'événement de la grossesse, les mécanismes qui en sont à l'origine, le pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum et les mécanismes pouvant expliquer ce pronostic.

2. Méthodes d'intervention

Nous nous sommes aidés du guide de lecture critique d'un article médical original de la Faculté de Médecine de Strasbourg (16), de la grille de lecture standardisée de la Méthode globale de lecture critique d'articles de Landrivon G. et Matillon Y. (17) ainsi que de l'ouvrage *La Rédaction Médicale* de Maisonneuve H. et al. (18) afin d'analyser les articles sélectionnés.

La bibliographie a été réalisée avec le logiciel Zotéro.

RÉSULTATS

Description des articles scientifiques

1. Article d'Azim Jr. HA et al. : Prognosis of pregnancy-associated breast cancer : A meta-analysis of 30 studies, 2012 (12)

Introduction

Type d'étude et objectifs de l'étude

En 2012, Azim Jr. HA et al. ont réalisé une méta-analyse de 30 études. Il s'agissait d'une synthèse quantitative d'études rétrospectives : soit cas-témoins appariés, soit basées sur la population, soit basées en milieu hospitalier.

Les auteurs avaient pour but de réaliser une analyse complète de toutes les études concernant le pronostic des cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse ou dans l'année après l'accouchement.

Leur objectif était de clarifier si le diagnostic pendant la grossesse ou dans l'année après l'accouchement avait un impact sur le devenir à long terme du patient.

Méthodes

Facteur étudié

Le facteur étudié était le diagnostic de cancer du sein pendant la grossesse ou dans l'année après l'accouchement.

Critères de jugement

Plusieurs critères de jugement ont été utilisés pour apprécier le pronostic des cancers du sein diagnostiqués durant la grossesse ou dans l'année après l'accouchement.

Le critère de jugement principal était la survie globale qui a été définie comme le temps entre le diagnostic du cancer du sein et le décès ou le dernier suivi.

Le second critère était la survie sans récurrence, définie par le temps entre le diagnostic du cancer et une rechute locale ou systémique, un cancer secondaire, le décès ou le dernier suivi.

Population étudiée

Sources de données et stratégies de recherche

La recherche a été menée indépendamment par deux des auteurs sans restriction de vocabulaire ou de date. Les documents publiés jusqu'en décembre 2011 ont été recensés en utilisant les bases de données bibliographiques Medline et Embase.

Les auteurs ont mené une étude en combinant les terminologies des thésauri de mots clés et des champs de textes libres sur les différentes bases de données. Afin de s'assurer que toutes les études traitant du sujet avaient bien été collectées, aucun mot clé faisant référence au type d'étude n'a été introduit dans la stratégie de recherche. Un troisième auteur a revu les résultats et appliqué les critères d'éligibilité aux deux ensembles de résultats. Des croisements de références d'études pertinentes ont également été réalisés afin de confirmer que toutes les études possibles avaient bien été récupérées.

Les auteurs des études publiées de 1996 à Juin 2011 ont été contactés afin de fournir des données non publiées pour permettre une analyse plus précise et minimiser le biais de publication.

Critères d'inclusion

Les auteurs ont établi des critères d'inclusion minimum pour cette méta-analyse :

- Présence d'un groupe « cas » incluant des patientes qui ont été diagnostiquées pendant la grossesse ou dans l'année d'après (sans tenir compte de l'issue de la grossesse) et d'un groupe « témoins » incluant des patientes atteintes de cancer du sein qui n'ont pas été diagnostiquées pendant ces périodes.

- Étude indépendante de toute autre étude publiée afin d'éviter de doubler le poids des estimations dérivées de la même étude.
- Étude comparant les résultats en termes de survie globale et/ou de survie sans récurrence.
- Étude fournissant des éléments suffisants afin d'estimer le hazard ratio (HR) ou l'odds ratio (OR) comme mesures des risques relatifs et des intervalles de confiance (IC) à 95 %. Ceci signifie que les études éligibles devaient indiquer soit le HR soit le OR ou des données brutes et les erreurs standard correspondantes, la variance, les IC ou la valeur p de la signification des estimations. Dans les documents où ces informations n'étaient pas mentionnées, les auteurs ont estimé le HR à partir des courbes de survie publiées, si disponibles.

Critères d'exclusion

Les études présentées uniquement à des conférences mais non publiées intégralement et disponibles en ligne au moment de la recherche n'ont pas été considérées comme éligibles.

Facteurs de confusion

Les auteurs ont étudié différents facteurs qui auraient pu induire des différences dans les issues en effectuant des analyses en méta-régression et en sous-groupes afin d'examiner l'hétérogénéité entre les études.

Ces facteurs incluaient : l'année de publication (<1990, 1990-1999, 2000-2005, >2005), le type d'étude (cas-témoins, études basées sur la population générale, études en milieu hospitalier) et le moment de la censure au cours du suivi de la survie.

Des analyses additionnelles au sein des différents sous-groupes ont été réalisées, incluant le moment du diagnostic (durant la grossesse, ou jusqu'à 1 an après), le type d'estimation du HR (univarié ou multivarié), la taille de l'échantillon de l'étude (<200, >200), l'année de publication, le pays et l'âge au moment du diagnostic.

Analyse statistique

Des méthodes statistiques standard ont permis de calculer les OR et les HR avec leurs IC à 95 % et leurs erreurs standard.

L'association entre grossesse et mortalité ou récurrence dans les études sélectionnées a permis l'estimation du pooled hazard ratio (pHR) avec un IC à 95 %. Le pHR a été considéré statistiquement significatif si les IC à 95 % ne comprenaient pas 1,0. Le pHR a été estimé en mettant en commun les estimations spécifiques à chaque étude par des modèles spécifiques.

L'homogénéité de l'effet à travers les études a été évaluée. Une valeur $p < 0,10$ a indiqué l'hétérogénéité des effets. Le pourcentage de variations au travers des études attribuables à l'hétérogénéité plutôt qu'à la chance a été quantifié par la valeur statistique I^2 . La méthode Macaskill a été utilisée pour évaluer les biais de publication.

Résultats

Études éligibles et population

Au total 6 449 articles ont été examinés. Après application des critères d'éligibilité, 30 études ont été retenues. Les auteurs n'ont pu obtenir des données originales qu'à partir de 3 des études incluses.

Différentes définitions ont été utilisées dans les différentes études :

- Cinq études ont uniquement analysé les cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse.
- Deux études se sont uniquement intéressées aux cancers du sein diagnostiqués pendant la lactation.
- Les 23 autres études ont étudié les cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse ou jusqu'à 1 an après (faisant parfois référence à la lactation).

Trois ont inclus des patientes diagnostiquées jusqu'à 2 ans après la grossesse et trois avaient des estimations de HR pour les deux groupes, à la fois grossesse et post-partum, c'est-à-dire qu'elles faisaient une distinction

selon le moment du diagnostic du cancer du sein : soit pendant la grossesse, soit dans le post-partum.

Parmi les 30 études, 5 permettaient donc d'étudier le pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum :

- Deux s'intéressant exclusivement aux cancers du sein diagnostiqués pendant la lactation ; dont une qui incluait les cancers du sein diagnostiqués jusqu'à 2 ans dans le post-partum.
- Trois s'intéressant aux cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse ou dans le post-partum mais fournissant des données selon le moment du diagnostic, c'est-à-dire fournissant des HR pour les cancers du sein diagnostiqués dans la première année du post-partum. Une de ces 3 études n'incluait les cancers du sein diagnostiqués que jusqu'à 6 mois dans le post-partum.

Un total de 3 628 « cas » ont été diagnostiqués avec un cancer du sein pendant la grossesse ou jusqu'à 1 an après l'accouchement et ont été comparées à un groupe « témoins » de 37 100 patientes atteintes d'un cancer du sein qui n'a pas été diagnostiqué pendant ces périodes.

Quatre études ne mentionnaient pas combien de patientes ont été diagnostiquées pendant la grossesse et combien dans le post-partum. Dans toutes les études restantes, 1 034 patientes ont été diagnostiquées pendant la grossesse et 2 416 dans l'année d'après. Le nombre de sujets analysés dans les différentes études allait de 7 à 1 110 dans le groupe « cas » et de 30 à 14 611 dans le groupe « témoins ».

Pour les 5 études traitant des cancers du sein du post-partum, le nombre de cas analysé dans les différentes études allait de 15 à 83, avec un nombre total de cas, pour l'ensemble des 5 études, de 243 patientes.

Quatorze études étaient des études de cas-témoins appariés, dont une seule parmi les 5 étudiant le pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum. Les critères d'appariement étaient principalement le stade au moment du diagnostic, l'âge au moment du diagnostic et l'année du diagnostic dans 5, 11 et 6 études respectivement. Les autres études étaient principalement basées sur des données hospitalières ou des données de population.

Survie globale et survie sans récurrence

Les auteurs ont dans un premier temps observé la survie globale et la survie sans récurrence après un diagnostic de cancer du sein posé durant la grossesse ou dans le post-partum. Toutefois, les auteurs ont conduit des analyses en sous-groupes et des analyses de sensibilité, avec notamment des analyses séparées de la survie globale pour les cas de cancer du sein diagnostiqués dans le post-partum.

Sous-groupes et analyses de sensibilité

Les patientes diagnostiquées dans le post-partum avaient une nette tendance à avoir une survie globale plus mauvaise, leur pHR de mortalité étant de 1,81 (pHR : 1,81 ; IC 95 % [1,34-2,46]). L'analyse réalisée sur les sous-ensembles d'études fournissant des HR à partir de modèles multivariés a montré les mêmes résultats : pHR : 1,84 ; IC 95 % (1,28-2,65) pour les femmes diagnostiquées dans le post-partum.

Le moment au bout duquel la survie globale a été estimée a varié selon les études, allant de 5 à 15 ans.

Cancer du sein durant la lactation

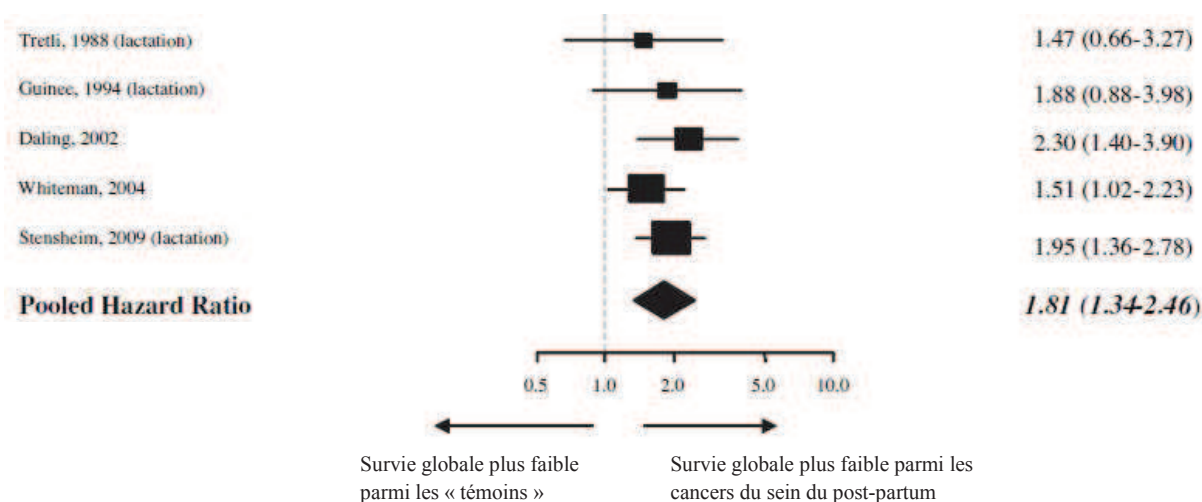


Figure 3 : Graphique en forêt montrant l'impact d'un diagnostic de cancer du sein dans la première année suivant la grossesse sur la survie globale.

Discussion

À la connaissance des auteurs, cette analyse a été la plus importante réalisée afin de déterminer le pronostic des cancers du sein liés à la grossesse, c'est-à-dire diagnostiqués pendant la grossesse ou dans la première année du post-partum. Les auteurs ont évoqué plusieurs hypothèses pour expliquer ce mauvais pronostic.

Il est reconnu que la grossesse exerce un double effet sur le développement du cancer du sein avec un risque accru sur une période courte (jusqu'à 5 ou 10 ans), et un effet quelque peu protecteur par la suite. Il en a résulté des définitions contradictoires du cancer du sein lié à la grossesse, avec quelques études se référant à des patientes diagnostiquées avec un cancer du sein jusqu'à 5 ans ou même parfois 10 ans après la grossesse. Dans cette étude, les auteurs ont opté pour une définition plus conventionnelle, selon eux, et ont en outre, réalisé une analyse de sensibilité selon le moment du diagnostic (durant la grossesse ou dans la première année du post-partum) afin de toucher une population plus homogène et d'évaluer l'impact sur le devenir.

Par ailleurs, dans cette étude, le pronostic du cancer du sein survenant dans le post-partum était significativement associé à une mauvaise survie globale, en considérant les analyses groupées des cas-témoins dans les modèles univariés et multivariés. De plus, ceci a été observé sans hétérogénéité (I^2 dans les cas-témoins multivariés : 0 %).

Il n'y a eu aucune interaction entre les résultats obtenus durant la grossesse et ceux obtenus dans le post-partum, sachant que la significativité statistique du test était limite ($p=0,12$, taux significatif $<0,10$). Cependant, les auteurs ont pensé que la tendance observée chez celles diagnostiquées dans le post-partum était plus convaincante et risquait moins d'être faussée par des facteurs non ajustés tels que le traitement systémique, notamment pour les patientes diagnostiquées durant la grossesse qui ont pu avoir un traitement systémique « non standard ».

Les auteurs ont souligné par ailleurs que leur étude présentait quelques restrictions. Ils ont indiqué qu'ils avaient essayé de prendre ces points en considération dans l'interprétation des résultats.

En conclusion, les patientes diagnostiquées avec un cancer du sein lié à la grossesse étaient indépendamment associées à une survie globale mauvaise. Ceci était particulièrement marqué chez les patientes diagnostiquées dans la première

année post-partum, plus que chez celles diagnostiquées pendant la grossesse. Les auteurs ont indiqué que ces résultats appelaient à une interrogation sur la biologie des tumeurs au-delà du phénotypage et que les études ultérieures ne devraient pas considérer les patientes diagnostiquées pendant la grossesse ou tôt dans le post-partum comme une même entité. Cela mènera à une compréhension plus affinée du pronostic et de la biologie de ces cancers, ce qui pourrait ainsi avoir un impact conséquent sur la prise en charge clinique de ces patientes.

Les patientes diagnostiquées avec un cancer du sein dans la première année du post-partum ont un plus mauvais pronostic, avec un risque de décès significativement plus élevé, par rapport aux femmes diagnostiquées en dehors de toute grossesse ou diagnostiquées à plus d'un an après l'accouchement.

2. Article de Callihan EB et al. : Post-partum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer, 2013 (13)

Introduction

Type d'étude et objectifs de l'étude

Dans cette étude de cohorte rétrospective, les auteurs ont examiné les caractéristiques clinico-pathologiques des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum. Ils ont également examiné l'association de la récurrence à distance et de la survie globale avec le temps écoulé depuis la dernière naissance afin d'établir la relation entre un diagnostic dans le post-partum et le pronostic maternel.

Méthodes

Facteur étudié

Le facteur étudié était le diagnostic de cancer du sein dans le post-partum.

Critères de jugement

Il y avait plusieurs critères de jugement dans cette étude.

Il s'agissait tout d'abord du stade clinique et des caractéristiques clinico-pathologiques dont le sous-type biologique du cancer du sein. Le stade clinique a été défini conformément au Cancer Staging Manual de l'American Joint Committee on Cancer (7^{ème} édition). Le sous-type biologique Luminal A a été défini comme récepteur aux œstrogènes (RE) +, récepteur à la progestérone (RP) +, récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains (HER 2) - ; Luminal B défini comme RE +, RP ±, HER 2 - ; HER 2 + défini par RE -, RP -, HER 2 + ; et triple négatif défini par RE -, RP - et HER 2 -.

La récurrence à distance a été définie par la présence d'une métastase de cancer du sein après traitement d'une tumeur primitive du sein. Des cas sans preuve de récurrence à distance et les cas en vie après la fin du suivi ont été censurés à la date du dernier contact. Afin d'optimiser leur analyse, les auteurs ont réuni dans un même groupe les cas diagnostiqués plus de cinq ans après la dernière naissance.

La survie globale a également été analysée.

Population étudiée

Population, lieu, période et recueil des données

Cette étude de cohorte rétrospective a été menée sur un échantillon de 619 femmes âgées de moins de 45 ans diagnostiquées avec un cancer du sein entre 1981 et 2011 à l'Hôpital Universitaire du Colorado (nombre de cas n=539) et le Shaw Cancer Center à Edwards, Colorado (n=80).

La répartition en fonction des ethnies a été la suivante : 71 % caucasiennes (n=440), 9 % hispaniques (n=56), 4,5 % noires (n=28) et 3,7 % autres ; 11,8 % (n=72) avaient choisi de ne pas indiquer leur race.

Les données des patientes ont été recueillies après analyse des dossiers médicaux. Toutes les recherches ont été approuvées par le Colorado Multiple Institutional Review Board (Comité de révision multi-institutionnel du Colorado).

Critères d'inclusion

Ont été incluses dans l'étude des femmes âgées de moins de 45 ans diagnostiquées avec un cancer du sein.

Ces cas ont été répartis en groupes selon leur parité et selon le moment du diagnostic.

Le cancer du sein du post-partum a été défini comme un cancer diagnostiqué dans les 5 ans après la dernière naissance (n=136) ; ceux diagnostiqués durant la grossesse ont été considérés dans un sous-ensemble séparé (n=24).

Les cas de femmes diagnostiquées plus de 5 ans après la dernière naissance ont été groupées selon le nombre d'années depuis la dernière naissance et le diagnostic

du cancer du sein : plus de 5 ans mais moins de 10 ans (n=130) et plus de 10 ans (n=147). Les nullipares sans preuve de grossesse précédente ont été choisies comme population de référence (n=125).

Critères d'exclusion

Ont été exclues de l'analyse des pronostics les nullipares avec notion de grossesse interrompue (n=57) ainsi que les cas de femmes enceintes (n=24).

Les cas suivants ont été exclus pour l'analyse de la récurrence à distance : données manquantes sur le suivi (n=52), co-variables du modèle (n=189), refus de traitement (n=4), tumeurs primaires multiples (n=6), stade 0 (n=15) et stade IV (n=27) ; l'analyse de la récurrence à distance a pu se faire sur 326 cas.

Pour l'analyse de la survie globale, les mêmes critères d'exclusion ont été appliqués, sauf les cas au stade IV qui ont été inclus pour refléter les véritables issues de la population ; ainsi 334 cas ont permis l'analyse de la survie globale.

Facteurs de confusion

Les variables incluses dans le modèle multivarié final du risque de récurrence à distance étaient le stade, le sous-type biologique, la récurrence locale antérieure et l'année du diagnostic. Les variables incluses dans le modèle multivarié final de la survie globale étaient le stade, le sous-type biologique et l'année du diagnostic. L'âge au moment du diagnostic n'était pas significativement différent entre les groupes et n'a pas été inclus dans les modèles multivariés.

Analyse statistique

Les données démographiques, cliniques et de traitement de la cohorte ont été recueillies. Pour évaluer les différences entre les groupes, des tests statistiques différents pour les variables catégorielles et pour les variables continues ont été utilisés.

Des courbes Kaplan-Meier ont été créées afin de déterminer des différences brutes dans la récurrence à distance et la survie globale.

Des modèles de régression multidimensionnelle proportionnelle ont été créés afin d'obtenir : des estimations ajustées du risque pour la récurrence à distance et la survie globale ; des HR ; des IC à 95 %.

Le logiciel SAS 9,2 a été utilisé pour réaliser les statistiques. Une valeur $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Caractéristiques cliniques de l'échantillon

Les auteurs n'ont pas détecté de différence significative pour le sous-type histologique parmi les groupes de femmes ayant accouché, ni en les comparant aux nullipares. Ils n'ont pas non plus détecté de différence significative pour le grade histologique ($p = 0,27$), la taille de la tumeur ($p = 0,18$), le stade clinique ($p = 0,40$), une atteinte ganglionnaire ($p = 0,12$), l'invasion lympho-vasculaire ($p = 0,21$), ou les modalités de chimiothérapie et de radiothérapie entre les groupes de femmes ayant accouché.

Cependant, comparées aux cas de cancer du sein diagnostiqués dans les 5 ans après la dernière naissance, les nullipares avaient plus souvent bénéficié de thérapies de conservation mammaire (22,9 contre 46,8 %), alors que les cas de cancer du sein diagnostiqués dans les 5 ans après la dernière naissance avaient plus souvent connu une mastectomie ($p < 0,0001$).

Récurrence à distance à 5 ans

Les cas de cancer du sein diagnostiqués dans les 5 ans du post-partum ont démontré une probabilité de récurrence à distance à 5 ans plus élevée (31,1 %) par rapport aux nullipares (14,8 %) et un risque significatif de récurrence à distance à 5 ans 2,8 fois plus élevé par rapport aux nullipares (HR 2,80, IC 95 % : 1,12-6,57). Le modèle multivarié de risque de récurrence à distance a montré un potentiel

métastatique augmenté associé à un cancer du sein diagnostiqué dans les 5 ans du post-partum.

Tableau I : Estimations de risques ajustées de récurrence à distance (analyse multivariée).

Groupe selon la parité	Nombre de cas (n)	HR ajusté	IC 95 %	p	Probabilité de récurrence à 5 ans (%)
Diagnostic < 5 ans dans le post-partum	84	2,80	1,12-6,57	0,02*	31,3
Diagnostic ≥ 5 ans dans le post-partum	168	1,01	0,48-2,15	0,97	19,9
Nullipares	74	1,0	-	-	14,8

* : statistiquement significatif

Survie globale à 5 ans

Les cas de cancer du sein diagnostiqués dans les 5 ans après la dernière naissance ont démontré une probabilité brute de survie globale à 5 ans (65,8 %) inférieure aux nullipares (98 %). Après ajustement, les cas de cancer du sein diagnostiqués dans les 5 ans du post-partum avaient un risque significatif de décès 2,7 fois plus important que les nullipares (HR 2,65, IC 95 % : 1,09-6,42).

Tableau II : Estimations de risques ajustées de survie globale (analyse multivariée).

Groupe selon la parité	Nombre de cas (n)	HR ajusté	IC 95 %	p	Survie à 5 ans (%)
Diagnostic < 5 ans dans le post-partum	86	2,65	1,09-6,42	0,03*	65,8
Diagnostic ≥ 5 ans dans le post-partum	172	1,52	0,71-3,28	0,28	77,5
Nullipares	76	1,0	-	-	98,0

* : statistiquement significatif

Pronostic pour les cas diagnostiqués à plus de 5 ans dans le post-partum

Afin d'évaluer les résultats cliniques pour les cas diagnostiqués à plus de 5 ans dans le post-partum, les auteurs ont regroupé les cas de femmes ayant accouché avec un diagnostic supérieur à 5 ans dans le post-partum pour augmenter l'effet statistique. Ces cas diagnostiqués à plus de 5 ans dans le post-partum avaient un pronostic intermédiaire par rapport aux cas diagnostiqués dans les 5 premières années du post-partum et aux nullipares : ils avaient une probabilité brute de récurrence à distance dans les 5 ans de 19,9 % et une probabilité brute de survie globale à 5 ans de 77,5 %. Les cas diagnostiqués à plus de 5 ans avaient un risque significatif de récurrence à distance à 5 ans plus faible comparé aux cas diagnostiqués dans les 5 ans du post-partum (HR 0,36 ; IC 95 % : 0,18-0,75). Cependant, comparés aux nullipares, les cas diagnostiqués à plus de 5 ans avaient une tendance vers un plus haut risque de décès mais ceci n'était pas significatif (HR 1,52 ; IC 95 % : 0,71-3,28).

Pronostic en utilisant des définitions « anciennes » de cancer du sein lié à la grossesse

Les auteurs ont regroupé les cas en se basant sur des définitions « anciennes » de cancer du sein lié à la grossesse : les cas de femmes enceintes et celles diagnostiquées moins d'un an dans le post-partum représentant le groupe « cas » ; les nullipares et/ou femmes pour lesquelles le diagnostic a été posé à plus d'un an dans le post-partum représentant les cas « témoins », afin de déterminer si l'entité des cancers du sein liés à la grossesse pouvait représenter deux sous-ensembles distincts, basés sur le devenir des patientes. Les auteurs n'ont pas observé de différence significative dans la survie globale entre le groupe « cas » et le groupe « témoin ».

Afin d'examiner si le mauvais pronostic observé parmi la cohorte de cancers du sein diagnostiqués dans les 5 ans du post-partum était dû aux cas diagnostiqués tôt dans le post-partum (≤ 1 an), les auteurs ont examiné la survie globale ajustée dans les cas de cancer du sein diagnostiqués moins de 1 an dans le post-partum par rapport à ceux diagnostiqués entre 1 et 5 ans dans le post-partum. Ils n'ont pas observé de survie globale significativement plus faible dans les cas diagnostiqués moins de 1 an dans le post-partum comparés aux cas diagnostiqués plus tardivement dans le post-

partum ($p=0,51$). Lorsque les auteurs ont examiné le nombre brut de décès divisé par le nombre d'années post-partum au moment du diagnostic, (≤ 1 , $>1-\leq 2$, $>2-\leq 3$, $>3-\leq 4$, et $>4-\leq 5$ ans), ils n'ont pas observé d'inclinaison des décès aux moments plus précoces du post-partum.

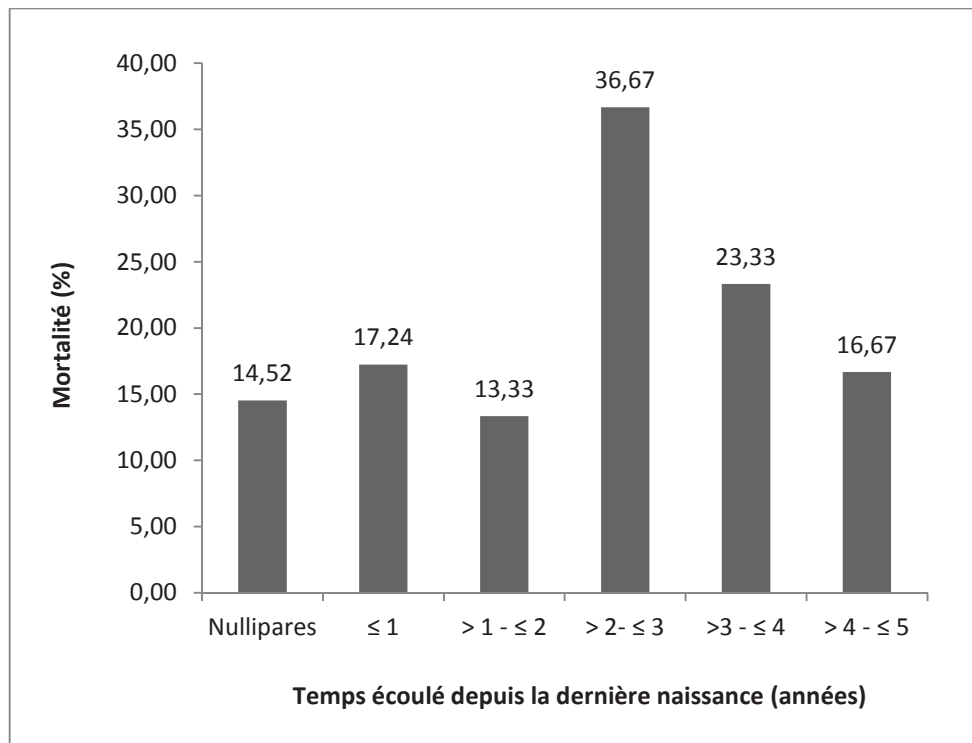


Figure 4 : Mortalité brute selon les années entre la dernière naissance et le diagnostic de cancer du sein montrant que le risque augmenté persiste à 3-5 ans dans le post-partum.

En résumé, ces données ont démontré un pronostic défavorable dans les cancers du sein diagnostiqués dans les 5 ans suivant une grossesse ; elles ont suggéré un risque intermédiaire pour les femmes diagnostiquées plus de 5 ans dans le post-partum. Les auteurs ont identifié un grand sous-ensemble (29 %) de cas de cancer du sein chez des femmes jeunes avec un haut risque potentiel de récurrence à distance et de décès dû à une grossesse dans les 5 ans précédant le diagnostic de cancer du sein.

Discussion

Cette étude a été, à la connaissance des auteurs, la seule à présenter une comparaison contemporaine des pronostics entre des échantillons de cas de cancer du sein chez des jeunes femmes nullipares et des cas de cancer du sein chez des jeunes femmes en post-partum.

Les résultats des auteurs ont démontré que le diagnostic d'un cancer du sein dans le post-partum était un facteur de risque indépendant pour la récurrence à distance et le décès. Ce risque augmenté était plus important par rapport aux précédentes études. Selon les auteurs, une des raisons pouvant expliquer cela pourrait être l'absence de caractéristiques cliniques dans les études antérieures et ainsi l'incapacité de rapporter des estimations de risque ajustées.

Dans l'échantillon de l'étude, les femmes diagnostiquées plus de 5 ans dans le post-partum avaient un pronostic intermédiaire par rapport à celles diagnostiquées dans les 5 premières années du post-partum et par rapport aux nullipares. Les auteurs ont proposé que la période de risque pourrait persister jusqu'à au moins 5 ans dans le post-partum.

Une analyse par année du post-partum a permis aux auteurs d'établir que le risque augmenté de récurrence et de décès n'était pas seulement limité à la première et à la deuxième année du post-partum, mais ils n'ont pas su définir la limite exacte de la période influençant les issues maternelles défavorables. Ils ont indiqué que des recherches supplémentaires dans des échantillons plus grands et avec des données cliniques complètes seraient nécessaires afin de mieux définir la limite exacte et les implications cliniques de l'interaction entre le diagnostic dans le post-partum et le risque augmenté de récurrence et de décès.

Un autre objectif de l'étude consistait à identifier une raison méthodologique pour expliquer les résultats disparates obtenus dans les études antérieures. Pour cela les auteurs ont appliqué les mêmes définitions de « cas » (femmes enceintes et jusqu'à 1 an dans le post-partum) et de « témoins » (nullipares et après 1 an dans le post-partum) que dans ces études antérieures. Ils n'ont pas observé une augmentation significative du risque associée au cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse ou dans la première année du post-partum. Ils ont souligné que l'inclusion de cas à haut risque diagnostiqués dans le post-partum dans la population « témoins », brouillait le risque réel associé à un diagnostic dans le post-partum et le risque réel

associé à un diagnostic chez les nullipares. Les auteurs ont rappelé que dans leur étude le nombre cumulé de cas de femmes enceintes et à moins de 1 an dans le post-partum au moment du diagnostic était faible, mais ils ont fourni la preuve pour la première fois que la définition des groupes pouvait masquer le risque de métastases et de décès lié au cancer du sein dans le post-partum. Ils ont indiqué qu'il était nécessaire de clarifier les potentielles contributions individuelles des contextes de grossesse et de post-partum sur le pronostic du cancer du sein.

Les auteurs ont également rappelé qu'il était important de reconnaître que les caractéristiques des cancers du sein diagnostiqués durant la grossesse ou dans le post-partum différaient selon les définitions appliquées et selon des facteurs de confusion potentiels tels que la race ou la taille de l'échantillon. Comme les données de l'étude l'ont démontré, les caractéristiques de la tumeur seules ne justifiaient pas le pronostic défavorable des cancers du sein du post-partum et les auteurs ont souligné que l'identification des facteurs expliquant ce risque augmenté des cancers du sein du post-partum était nécessaire pour améliorer les issues cliniques.

Les auteurs ont mentionné leur programme de recherche qui a pour objectif d'identifier l'évènement ou le mécanisme à l'origine du pronostic défavorable du cancer du sein du post-partum.

Ils ont cependant estimé nécessaire d'inclure dans les recherches futures des facteurs de confusion potentiels additionnels tels que la race, le nombre de précédentes grossesses, l'âge à la première grossesse, les intervalles entre les grossesses, les données sur la lactation, le statut de mutation génétique et les antécédents familiaux détaillés.

Les auteurs ont démontré que le fait de limiter la définition aux cas diagnostiqués durant la grossesse ou dans l'année suivant une grossesse complète se traduisait en une faible incidence de « cas » (10 %) dans l'échantillon de l'étude. En considérant les cas diagnostiqués dans les 5 premières années du post-partum, cette incidence serait passée à 29 % pour les femmes diagnostiquées avant 45 ans. Ce taux d'incidence atteignait 35 % des cas de cancer du sein chez les femmes jeunes diagnostiquées dans les 5 ans du post-partum dans une récente étude. Cette incidence pourrait atteindre 53 % ou plus des cancers du sein de la femme jeune si la tendance dans les groupes de femmes diagnostiquées plus tardivement (plus de 5 ans mais moins de 10 ans dans le post-partum) devenait significative dans des analyses d'échantillons plus grands avec un plus long suivi.

Si la distribution des cancers du sein du post-partum de l'échantillon de l'étude était représentative au niveau national (aux États-Unis), sur une période de 5 ans, il faudrait approximativement s'attendre à 34 000 nouveaux cas de cancer du sein invasifs attribuables au cancer du sein du post-partum à haut risque, et, 6 900 nouveaux diagnostics par an.

En conclusion, les auteurs ont proposé de définir le cancer du sein lié à la grossesse en deux sous-ensembles distincts – cas diagnostiqués durant la grossesse et cas diagnostiqués dans le post-partum – dans un souci de clarté dans ce domaine.

Les cas de cancers du sein diagnostiqués dans les 5 ans du post-partum ont un pronostic défavorable avec des risques significatifs de décès et de récurrence à distance à 5 ans plus importants que les cas nullipares.

Les cas de cancers du sein diagnostiqués à plus de 5 ans dans le post-partum ont un pronostic intermédiaire par rapport aux cas diagnostiqués dans les 5 ans du post-partum et aux cas nullipares.

Le pronostic défavorable persiste pour un cancer du sein diagnostiqué jusqu'à au moins 5 ans dans le post-partum.

3. Article de Johansson AL et al. : Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum, 2011 (14)

Introduction

Type d'étude et objectifs de l'étude

Les auteurs de cette étude de cohorte nationale suédoise basée sur la population ont évalué la mortalité globale toutes causes confondues en relation avec le moment du diagnostic du cancer du sein (pendant la grossesse ou dans le post-partum) et avec le temps écoulé depuis le diagnostic.

Méthodes

Facteur étudié

Les facteurs étudiés étaient au nombre de 2 :

- Le moment du diagnostic du cancer du sein : pendant la grossesse ou dans différentes périodes du post-partum allant jusqu'à 2 ans après l'accouchement (entre 1 et 3, 4 et 6, 7 et 12, 13 et 18 ou 19 et 24 mois après la naissance)
- Le temps écoulé depuis le diagnostic : 2, 5 ou 10 ans.

Critère de jugement

Le critère de jugement utilisé était la mortalité globale toutes causes confondues.

Population étudiée

Population, lieu, période et recueil des données

Cette étude de cohorte basée sur la population suédoise a été menée sur 15 721 femmes diagnostiquées avec un cancer du sein entre 15 et 44 ans, entre 1963 et 2002. Parmi ces 15 721 femmes, 1 110 avaient un cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse (n=107) ou dans les 2 ans suivant l'accouchement (n=1 003).

Les auteurs ont associé les données du Registre National Suédois du Cancer avec celles du Registre multi-générationnel afin de déterminer si le cancer du sein était survenu pendant la grossesse ou durant les deux premières années du post-partum. Ils ont ensuite relié la cohorte de l'étude avec le Registre Suédois de Causes de Décès et le Registre de Population afin d'obtenir des informations sur les issues et le suivi (décès, migrations). Des informations sur le niveau d'études de chaque femme ont été obtenues via le Registre d'Éducation.

L'étude a été approuvée par un comité d'éthique : le Comité d'Éthique pour la Recherche de l'institut Karolinska.

Critères d'inclusion

Les patientes incluses dans l'étude étaient les femmes nées après 1948, diagnostiquées avec un cancer du sein primaire entre l'âge de 15 et 44 ans, entre 1963 et 2002.

Seules les femmes avec des informations complètes sur toutes les variables analysées ont été incluses dans les modèles de l'étude.

Critères d'exclusion

Les femmes ayant des incohérences dans leur histoire migratoire, c'est-à-dire des événements d'immigration ou d'émigration non renseignés dans un ordre logique ont été exclues de l'étude (n=71). Les femmes diagnostiquées le même jour que leur décès ont également été exclues (n=8).

La seule variable avec des informations incomplètes correspondait au niveau d'études : les femmes avec des données manquantes sur leur niveau d'études n'ont donc pas été incluses dans les modèles de l'étude (n=563).

Facteurs de confusion

Les facteurs de confusion pris en compte par les auteurs étaient l'âge au moment du diagnostic, l'année du diagnostic, le niveau d'études et la parité avant le diagnostic. Ces facteurs de confusion ont été inclus dans les modèles de l'étude, permettant un ajustement des HR.

Analyse statistique

Les taux de mortalité calculés ont été modélisés et ajustés aux facteurs de confusion. Les modèles utilisés étaient des modèles de risque proportionnel fournissant des HR avec des IC à 95 %. Le niveau de significativité statistique considéré par les auteurs était de 5 %.

Les auteurs ont analysé, dans un premier modèle, les associations entre la mortalité et le cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse ou dans les deux premières années du post-partum ainsi que celles entre la mortalité et le cancer du sein diagnostiqué en dehors de ces périodes. Ils ont également analysé les associations entre la mortalité et le moment du diagnostic de cancer du sein (pendant la grossesse ou selon les différents intervalles entre le diagnostic de cancer du sein et la naissance, allant jusqu'à 2 ans après la naissance). Dans le second modèle, les auteurs ont analysé le taux de mortalité selon le temps écoulé depuis le diagnostic. Les auteurs ont mené une analyse de sensibilité afin d'éprouver la fiabilité de leurs modèles.

Résultats

Mortalité par âge, par année et par niveau d'études

Le taux de mortalité était plus élevé chez les patientes jeunes (moins de 40 ans au moment du diagnostic) comparé à des patientes plus âgées (40-44 ans au moment du diagnostic) atteintes d'un cancer du sein et était plus élevé chez les patientes diagnostiquées à des périodes antérieures (1963-1974 et 1975-1989) comparées à des périodes très récentes (1990-2002). Le taux de mortalité augmentait lorsque le niveau d'études diminuait.

Mortalité chez les femmes diagnostiquées à différentes périodes dans le post-partum

Les auteurs ont tout d'abord rapporté les résultats en termes de taux de mortalité et de HR en comparant les cas de femmes diagnostiquées avec un cancer du sein pendant la grossesse ou dans les deux premières années après l'accouchement aux

femmes diagnostiquées avec un cancer du sein en dehors de ces périodes, c'est-à-dire les « témoins ».

Ils ont ensuite partagé la catégorie des cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse ou dans les 2 ans du post-partum selon le moment du diagnostic. Puis ils ont subdivisé la catégorie des cancers du sein diagnostiqués dans les 2 ans du post-partum selon le temps entre l'accouchement et le diagnostic.

Le plus mauvais pronostic a été observé chez les patientes diagnostiquées entre 4 et 6 mois après l'accouchement avec un taux de mortalité plus de 2 fois plus élevé (HR ajusté 2,45 IC 95 % : 1,83-3,29) comparé aux femmes « témoins ».

Les augmentations correspondantes du taux de mortalité chez les femmes diagnostiquées entre 1 et 3 mois et entre 13 et 24 mois après l'accouchement étaient de l'ordre de 30 %.

Tableau III : Nombre de décès, taux de mortalité toutes causes et HR selon l'intervalle entre l'accouchement et le diagnostic, chez les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein en Suède entre 1963 et 2002 âgées de 15 à 44 ans.

	Cancers du sein	Décès	Taux de mortalité par 1000 personnes-années (IC 95 %)	HR non-ajusté (IC 95 %)	HR ajusté (IC 95 %)
<u>Intervalle entre cancer du sein et accouchement</u>					
Cas de cancer du sein «témoins»	14 611	4 911	37,6 (36,6-38,7)	1,00	1,00
1-3 mois après la naissance	54	22	61,4 (40,5-93,3)*	1,64 (1,08-2,50)*	1,31 (0,80-2,15)
4-6 mois après la naissance	86	56	101,7 (78,2-132,1)*	2,65 (2,03-3,45)*	2,45 (1,83-3,29)*
7-12 mois après la naissance	281	137	62,6 (53,0-74,0)*	1,63 (1,38-1,93)*	1,64 (1,37-1,97)*
13-18 mois après la naissance	296	132	56,2 (47,4-66,7)*	1,46 (1,23-1,74)*	1,34 (1,11-1,62)*
19-24 mois après la naissance	286	117	52,8 (44,0-63,2)*	1,39 (1,15-1,66)*	1,28 (1,04-1,57)*

Les « HR non ajustés » sont ajustés pour le temps depuis le diagnostic en tant qu'échelle de temps sous-jacente.

Les « HR ajustés » sont ajustés pour la durée de suivi (échelle temporelle sous-jacente) et pour les facteurs de confusion (âge, année du diagnostic et niveau d'études).

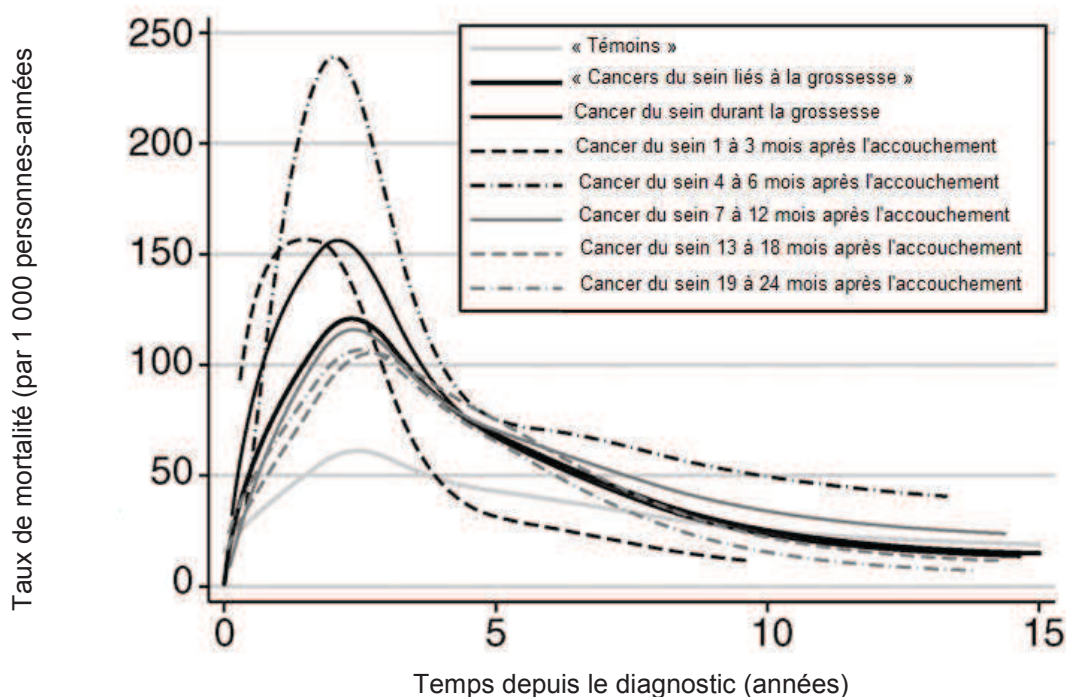
Les cas de cancer du sein « témoins » sont le groupe de référence.

* : statistiquement significatif

Mortalité selon le temps écoulé depuis le diagnostic

Le taux de mortalité le plus élevé a été observé chez les femmes diagnostiquées entre 4 et 6 mois après l'accouchement, avec près de 250 décès pour 1 000 personnes-années, et se situait 2 ans après le diagnostic. Pour les femmes

diagnostiquées entre 1 et 3 mois après l'accouchement, le pic se situait à 18 mois après le diagnostic et s'élevait approximativement au nombre de 150 décès pour 1 000 personnes-années, alors que pour les femmes diagnostiquées durant la période allant de 7 à 24 mois après l'accouchement, le taux était de 100 décès pour 1 000 personnes-années. Parmi les femmes « témoins » le pic de mortalité était de 50 décès pour 1 000 personnes-années, survenant environ 2 ans après le diagnostic.

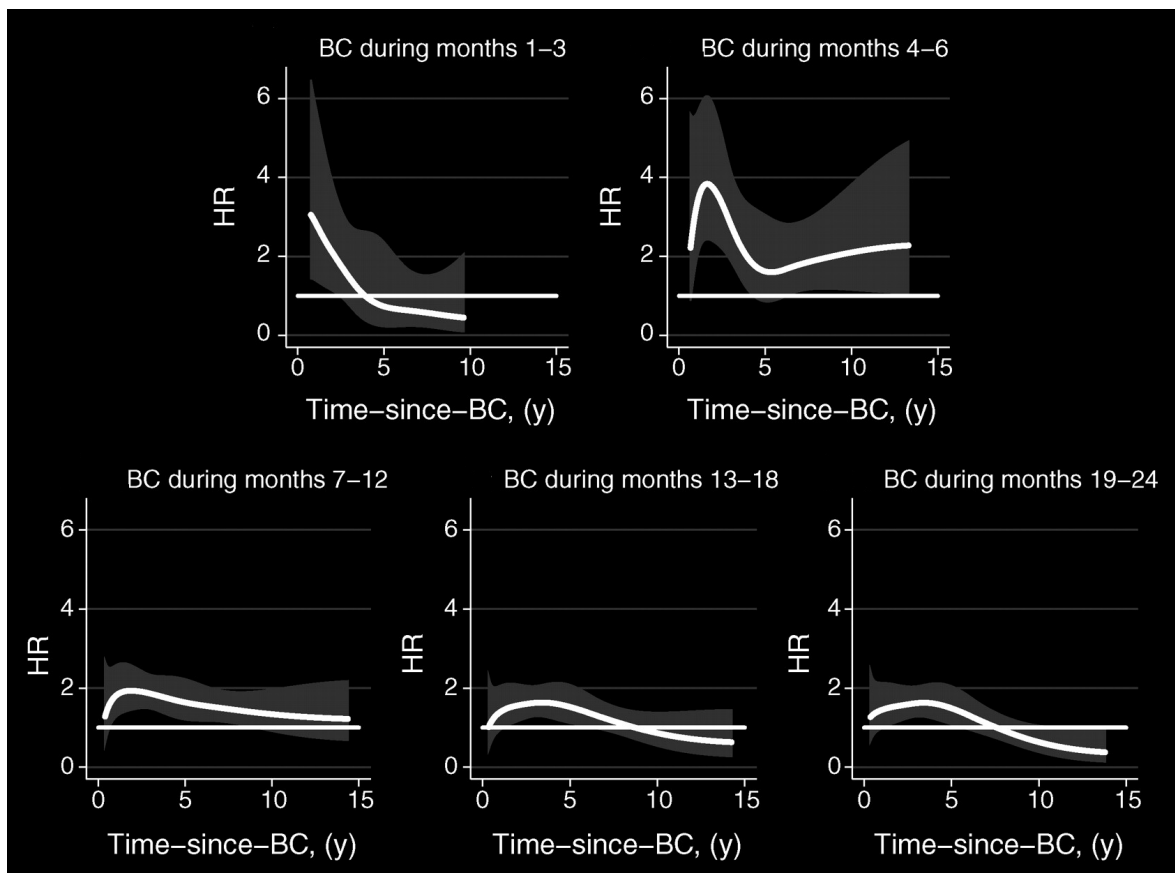


Les courbes ne sont tracées que jusqu'au dernier événement temporel pour chaque groupe.

Figure 5 : Taux de mortalité selon le temps depuis le diagnostic et selon la proximité du diagnostic de cancer du sein avec l'accouchement.

Parmi les cancers du sein diagnostiqués entre 1 et 3 mois après l'accouchement, le risque relatif était environ 2 fois plus élevé les 2 premières années après la grossesse, puis il diminuait après approximativement 5 ans pour se situer à un niveau inférieur par rapport aux femmes « témoins ». Parmi les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein entre 4 et 6 mois après l'accouchement, on observait un pic du risque relatif 4 fois plus important, 2 ans après le diagnostic. Une grande partie de l'augmentation de la mortalité était diminuée après 5 ans, mais

quelques différences persistaient après 10 ans, bien que proches de la non-significativité. Parmi les femmes diagnostiquées entre 7 et 12, 13 et 18 et 19 et 24 mois après l'accouchement, les résultats étaient similaires avec une augmentation significative de la mortalité durant les 5 premières années, mais les risques relatifs étaient plus faibles par rapport aux femmes diagnostiquées entre 4 et 6 mois. Parmi les femmes diagnostiquées entre 13 et 18 et 19 et 24 mois après l'accouchement, les auteurs ont également observé un effet protecteur au-delà de 10 ans après le diagnostic.



Les HR ont été ajustés pour l'âge au moment du diagnostic, l'année du diagnostic et le niveau d'études. Les zones ombrées représentent les IC à 95 % autour des courbes. La ligne droite représente le groupe de référence « témoins » au HR = 1,0. Les courbes ne sont tracées que jusqu'au dernier événement temporel pour chaque groupe.

En abscisses est représenté le temps depuis le diagnostic de cancer du sein (BC : breast cancer), en années (y : years). En ordonnées est représenté le HR. Les 5 graphiques correspondent à 5 catégories différentes de périodes dans le post-partum : cancer du sein diagnostiqué durant les mois 1 à 3, 4 à 6, 7 à 12, 13 à 18 et 19 à 24 du post-partum.

Figure 6 : HR des patientes diagnostiquées avec un cancer du sein dans le post-partum par rapport aux patientes « témoins » selon le temps depuis le diagnostic de cancer du sein et selon la proximité du diagnostic de cancer du sein avec l'accouchement.

Les auteurs ont extrait les estimations des risques relatifs et les IC à 95 % à 2, 5 et 10 ans après le diagnostic, à partir des modèles ajustés pour l'âge au moment du diagnostic, l'année du diagnostic et le niveau d'études.

La mortalité la plus élevée a été observée 2 ans après le diagnostic chez les femmes diagnostiquées entre 4 et 6 mois après l'accouchement, qui avaient un taux de mortalité presque quatre fois supérieur comparé aux « témoins » (HR 3,7, IC 95 % : 2,4-5,8). Après 10 ans, la mortalité augmentée avait disparu pour toutes les périodes de diagnostic de cancer du sein dans le post-partum, sauf pour les patientes diagnostiquées 4 à 6 mois après l'accouchement (HR 2,1, IC 95 % : 1,2-3,8).

Tableau IV : Estimations de HR à 2, 5 et 10 ans après le diagnostic, selon l'intervalle entre l'accouchement et le diagnostic, chez les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein en Suède entre 1963 et 2002 âgées de 15 à 44 ans.

	2 ans après le diagnostic HR (IC 95 %)	5 ans après le diagnostic HR (IC 95 %)	10 ans après le diagnostic HR (IC 95 %)
<u>Intervalle entre cancer du sein et accouchement</u>			
Cas de cancer du sein « témoins »	1,0	1,0	1,0
1-3 mois après la naissance	2,1 (1,1-3,9)*	0,7 (0,2-2,4)	N/A
4-6 mois après la naissance	3,7 (2,4-5,8)*	1,6 (0,9-3,1)	2,1 (1,2-3,8)*
7-12 mois après la naissance	1,9 (1,5-2,6)*	1,6 (1,2-2,2)*	1,3 (0,9-2,0)
13-18 mois après la naissance	1,6 (1,2-2,1)*	1,5 (1,1-2,1)*	0,9 (0,5-1,4)
19-24 mois après la naissance	1,6 (1,2-2,1)*	1,5 (1,1-2,0)*	0,6 (0,4-1,1)

Les HR sont ajustés pour la durée de suivi (échelle temporelle sous-jacente), l'âge au diagnostic, l'année du diagnostic et le niveau d'études.

Les cas de cancer du sein « témoins » sont le groupe de référence.

Valeur N/A lorsqu'il n'y a pas d'événement à 10 ans ou après.

* : statistiquement significatif

Discussion

Les auteurs soulignent que la force de cette étude est l'utilisation de données de registres basés sur la population qui garantissent une liste complète des cas de cancers du sein, des accouchements et des décès durant 4 décennies. Selon eux, ceci amène une puissance statistique et minimise les biais de sélection et

d'informations. Les données du Registre multi-générationnel Suédois ont permis aux auteurs d'identifier les cancers du sein diagnostiqués durant la grossesse ou durant les deux premières années du post-partum. De plus, les femmes avec un cancer du sein après 44 ans n'ont pas été incluses dans cette étude, cependant les auteurs rappellent que plus de 95 % des femmes suédoises ont achevé leur maternité à 40 ans.

Les analyses ont été ajustées pour plusieurs facteurs de confusion tels que l'âge au diagnostic, le moment du diagnostic et le niveau d'études. Les auteurs notent qu'une faiblesse majeure de cette étude est le manque d'informations dans le Registre National Suédois du Cancer sur les facteurs pronostiques, tels que les caractéristiques de la tumeur (taille, envahissement ganglionnaire, récepteurs hormonaux, stade, grade, invasion du système lymphatique et vasculaire) et le traitement. Des informations sur l'allaitement n'étaient pas non plus disponibles. Par rapport à la fréquence de l'allaitement au niveau international, la fréquence de l'allaitement est élevée en Suède, avec plus de 90 % de tous les nourrissons ayant été exclusivement ou partiellement allaités les 2 premiers mois dans le milieu des années 1990. Les auteurs n'ont pas pu examiner ni vérifier les facteurs de confusion suivants : l'activité physique, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et la contraception orale. Toutefois, ces facteurs de style de vie n'ont probablement pas varié entre les « cas » et les « témoins ». Enfin, ils n'avaient pas non plus d'information sur l'histoire familiale de cancer du sein.

Les auteurs évoquent enfin plusieurs hypothèses d'explication du mauvais pronostic chez les femmes avec un cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse ou dans le post-partum incluant le délai dans le diagnostic, un traitement d'intensité plus faible, le stade et l'agressivité de la tumeur, la promotion due à des facteurs hormonaux, et un microenvironnement promouvant la tumeur.

Les auteurs rappellent que le mauvais pronostic démontré pour ces cas de cancer du sein souligne l'importance d'une prise en charge optimisée de ce groupe particulier de jeunes patientes. Ils mentionnent également qu'une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents provoquant une mortalité élevée parmi les femmes diagnostiquées tôt après l'accouchement pourrait ouvrir de nouvelles possibilités pour la prévention et le traitement.

Les patientes diagnostiquées avec un cancer du sein dans les 2 premières années du post-partum ont un taux de mortalité significativement plus élevé que les « témoins », avec le plus mauvais pronostic pour celles diagnostiquées entre 4 et 6 mois dans le post-partum.

Le pic de mortalité se situe 2 ans après le diagnostic.

L'augmentation de la mortalité disparaît 10 ans après le diagnostic, pour revenir à un niveau égal voire même inférieur à celui des « témoins », sauf pour les femmes diagnostiquées entre 4 et 6 mois dans le post-partum.

4. Article de Lyons TR et al. : Pregnancy and breast cancer : when they collide, 2009 (15)

Dans cette revue de la littérature, les auteurs ont fait le point sur les cancers du sein liés à la grossesse.

Dans un premier temps, ils ont rappelé que toutes les femmes qui ont mené une grossesse à terme étaient dans une période transitoire de risque augmenté de cancer du sein comparé aux femmes nullipares ; cette augmentation de risque persistait plus ou moins longtemps selon l'âge à la première naissance, mais, en plus de l'âge maternel, la parité et les antécédents familiaux contribuaient fortement à cet effet de risque. Les auteurs ont, dans un deuxième temps, avancé les hypothèses à la base des mécanismes à l'origine de ces observations. Ils ont notamment évoqué l'augmentation significative en concentration des hormones de la grossesse (œstrogènes, progestérone, facteur de croissance analogue à l'insuline) résultant en une initiation ou une progression de tumeurs. Ils ont également mentionné l'involution post-partum, la durée de la période entre la puberté et la fin de la grossesse ou encore la durée de l'exposition aux hormones du cycle menstruel. Les auteurs ont abordé, dans un troisième temps, l'effet de la lactation qui peut procurer une réduction du risque transitoire mais aussi du risque au cours de la vie de développer un cancer du sein avant la ménopause. Ils ont ensuite évoqué le pronostic lorsque le cancer du sein était diagnostiqué pendant la grossesse, puis le devenir lorsque le cancer du sein était diagnostiqué dans la période à haut risque du post-partum. Enfin, ils ont avancé le mécanisme pouvant être à l'origine du mauvais pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum, comme nous allons le voir plus en détail.

Qu'est ce qui contribue à l'augmentation des métastases du cancer du sein du post-partum ?

Les auteurs ont noté, que si nous acceptons les données selon lesquelles un cancer du sein diagnostiqué durant la grossesse, en tenant compte du stade et de la biologie au diagnostic, n'a pas un plus mauvais pronostic spécifique à la grossesse, et que les cas diagnostiqués dans les 5 ans après l'accouchement ont un risque augmenté relatif à la grossesse, alors nous pouvons dire qu'un événement associé à

la grossesse, mais pas la grossesse elle-même, peut faciliter l'apparition de métastases de cancer du sein. Les auteurs ont suggéré que cet événement était l'involution de la glande mammaire. La preuve rétrospective qui supporte cette hypothèse se trouve dans l'association d'un potentiel métastatique augmenté avec les cas de cancer du sein du post-partum. L'involution est un processus régulé par le développement au cours duquel la poitrine totalement différenciée dédiée à la production de lait retourne à un état similaire à celui d'avant la grossesse. L'involution se produit au moment du sevrage si la lactation est effective ou dans le post-partum immédiat si la lactation ne succède pas à l'accouchement. L'échelle et la rapidité d'involution est propre à la glande mammaire, impliquant des morts cellulaires programmées à hauteur de 50 à 80 % de l'épithélium mammaire, et entraîne un programme de restructuration qui ramène la glande à un état passif. Une accumulation de preuves indique que l'involution de la glande mammaire utilise les mêmes programmes de restructuration des tissus que ceux activés durant la cicatrisation et l'inflammation. Ces similitudes incluent un afflux de cellules macrophages, des concentrations élevées d'immunomodulateurs TGF bêta 1 et 3 (TGF : facteur de croissance de transformation) et d'enzyme métalloprotéinase matricielle (MMP) -2, -3 et -9, le dépôt de collagène fibrillaire et l'oncofœtale protéine ténascine, et la présence de fragments protéolytiques bioactifs des protéines fibronectine et laminine de la matrice extracellulaire. Ces propriétés stromales de la cicatrisation/inflammation ont été associées de façon causale à une progression tumorale et pourraient aboutir à la dissémination de cellules tumorales et à des métastases.

Par exemple, des cellules interagissent avec la fibronectine de la matrice extracellulaire par les intégrines $\beta 1$. Les intégrines $\beta 1$ sont nécessaires pour la ré-épithélialisation des plaies, or la perte de l'intégrine $\beta 1$ dans les cancers du sein humains résulte en une suppression de la tumeur. TGF beta favorise indirectement la croissance de la tumeur par l'activation du stroma, et sa régulation positive stimule le dépôt de la matrice et la prolifération de fibroblastes dans la plaie en cicatrisation. De plus, une abondance accrue de cellules inflammatoires est typique des cancers humains et des modèles de cancers du sein précliniques montrent que les macrophages sont nécessaires à la migration des cellules tumorales, à l'invasion et aux métastases. L'angiogenèse et la lymphangiogenèse, processus qui nécessitent tous les deux l'activité des MMP et le dépôt de collagène pour la formation de

nouveaux vaisseaux, sont des étapes importantes de la cicatrisation et de la progression tumorale. Enfin, la fibronectine est un composant important du stroma précoce de cicatrisation et a été démontré comme étant également un composant des matrices des tumeurs métastatiques. Ces exemples ne soulignent que quelques-unes des similitudes qui ont été observées entre la cicatrisation et la progression tumorale. Ainsi, étant donné que le microenvironnement de la cicatrisation est promoteur de tumeurs, que le microenvironnement de l'involution est similaire à celui de la cicatrisation, on peut dire, selon les auteurs, que l'involution pourrait favoriser le cancer (Annexe I). Des modèles d'involution chez les rongeurs confirment l'augmentation des métastases des cellules de cancer du sein humaines qui ont été exposées au microenvironnement de l'involution. De plus, il a été montré que la cicatrisation et les mastites augmentent les risques de cancer du sein ; d'autres types de cancers épithéliaux sont connus pour résulter de régénérations et de cicatrisations répétitives, impliquant davantage le microenvironnement de l'involution dans la progression tumorale.

Il est prouvé, par des modèles de rongeurs, que l'involution utilise des programmes de restructuration tissulaire rappelant ceux de la cicatrisation, mais la pertinence de cette observation chez les femmes n'est pas connue.

Des changements morphologiques spectaculaires se produisent dans la glande mammaire humaine lors de l'étape reproductrice. Une prolifération et une différenciation élevées durant la grossesse et la lactation transforment la structure ramifiée rudimentaire de la glande des nullipares en un organe développé de sécrétion de lait. Durant l'involution, cette abondance de prolifération et de croissance différenciée se transforme ensuite en un environnement desmoplastique marqué et régressant lorsque la glande se transforme à nouveau en une structure rudimentaire. Il est probable que ce processus utilise une cascade de réactions de cicatrisation/inflammation, comme celles décrites dans les modèles de rongeurs. Dans les tissus humains, les auteurs ont trouvé qu'il était courant d'observer des lobules en lactation attenants à des lobules en involution. La présence à la fois de ces deux types de lobules dans le même tissu permet l'investigation des changements du microenvironnement spécifiques à l'involution et offre une meilleure compréhension des caractéristiques de cette période qui favorisent potentiellement les tumeurs.

Les cellules immunes sont spécifiquement recrutées pour les lobules en involution, étant donné qu'elles sont beaucoup moins abondantes dans les lobules en lactation attenants. Cette observation indique que le microenvironnement entourant un lobule en involution est différent de celui d'un lobule en lactation et fournit la preuve incontestable que l'involution de la poitrine humaine utilise des programmes de cicatrisation pour se restructurer après la grossesse.

Si une forme maligne est présente et surexposée à un tel milieu inflammatoire, alors la tumeur pourrait être favorisée, résultant en une augmentation des métastases comparée à une tumeur qui n'a pas été exposée au microenvironnement de l'involution.

L'involution de la glande mammaire fait appel à des programmes de restructuration tissulaire identiques à ceux utilisés dans la cicatrisation.

Le microenvironnement de l'involution est similaire à celui de la cicatrisation qui est connu pour favoriser la progression tumorale.

L'exposition d'une malignité au microenvironnement de l'involution résulte en une augmentation des métastases.

L'involution de la glande mammaire est l'événement à l'origine du mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum.

DISCUSSION

Nous avons atteint les objectifs que nous nous étions fixés au départ puisque nous avons observé que les cancers du sein qui sont diagnostiqués dans la période à risque accru du post-partum ont un mauvais pronostic qui persiste jusqu'à 10 ans après le diagnostic. Le plus mauvais pronostic correspond aux cancers du sein diagnostiqués entre 4 et 6 mois après l'accouchement, avec une mortalité qui culmine 2 ans après leur diagnostic. L'événement qui est à l'origine de ce mauvais pronostic serait l'involution de la glande mammaire.

Nous allons à présent discuter de ces résultats.

1. Critique de la forme des articles

Nous allons tout d'abord discuter de la forme des articles.

Les articles sélectionnés pour en faire une analyse en détail ont des points forts en commun au niveau de leur forme.

Ils ont tous été publiés dans des revues spécialisées avec de bons impact factor l'année de leur publication : Cancer Treatment Reviews (impact factor à 6,024 en 2012), Breast Cancer Research and Treatment (impact factor à 4,469 en 2012), Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention (impact factor à 4,123 en 2011) et Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia (impact factor à 4,074 en 2009) (19).

Les auteurs ont tous participé à d'autres publications sur le sujet du cancer du sein en général ou sur le sujet plus particulier des cancers du sein associés à la grossesse ou sur celui des cancers du sein du post-partum.

Les articles d'Azim Jr. HA et al. (12) et de Callihan EB et al. (13) sont très récents, publiés respectivement le 17 juin 2012 et le 22 février 2013. L'article de Johansson AL et al. (14) est lui aussi assez récent puisqu'il a été publié le 12 juillet 2011.

La structure de ces trois articles est également un point positif.

Ils sont construits selon la structure IMRED : introduction, méthodes, résultats et discussion. Les différentes parties de l'article répondent à leurs objectifs respectifs.

Les tableaux et figures sont précis et permettent une présentation claire des résultats, notamment pour l'étude d'Azim Jr. HA et al. (12) dans laquelle les résultats

sont présentés à l'aide de graphiques en forêt, qui est le moyen de représentation graphique communément utilisé dans les méta-analyses.

Les références ont été réalisées dans le style Vancouver.

En ce qui concerne le titre des articles, pour l'article d'Azim Jr. HA et al. : Prognosis of pregnancy-associated breast cancer : A meta-analysis of 30 studies (12), il nous renseigne d'emblée sur l'objectif de l'étude qui est de déterminer le pronostic des cancers du sein associés à la grossesse. De plus le type d'étude y est mentionné.

Par contre, pour l'article de Callihan EB et al. : Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer (13), le type d'étude n'est pas mentionné dans le titre, ni la population étudiée, ni le lieu, ce qui est un point négatif.

Cependant, le titre nous donne le résultat principal de l'étude et la principale conclusion que les auteurs en ont tirés.

Il en est de même pour l'article de Johansson AL et al. : Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum (14). Ni le type d'étude, ni la population étudiée, ni le lieu ne sont mentionnés dans le titre. Par contre, le titre nous informe sur le résultat principal de l'étude et sur les facteurs étudiés.

Le titre de l'article de Lyons TR et al. : Pregnancy and breast cancer : when they collide (15) ne nous renseigne pas sur les différents points abordés dans cette revue de la littérature mais uniquement sur le thème général. La formulation cherche à retenir l'attention du lecteur.

Pour ce qui est des articles d'Azim Jr. HA et al. (12), Callihan EB et al. (13) et Johansson AL et al. (14), les objectifs ont été clairement énoncés par les auteurs. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont bien été précisés. Les auteurs ont mentionné le ou les facteur(s) étudié(s) dès l'introduction.

Les critères de jugement ont été clairement exposés par les auteurs.

Pour l'étude d'Azim Jr. HA et al. (12) ils sont au nombre de deux : la survie globale, qui a été définie par les auteurs comme critère de jugement principal et la survie sans récurrence, comme critère de jugement secondaire. Les auteurs ont précisé la définition de chacun des critères de jugement utilisés.

Pour l'article de Callihan EB et al. (13) la notion de survie globale n'a pas été définie contrairement à la notion de récurrence à distance, du stade clinique et du sous-type biologique des cancers du sein. De plus, les critères de jugements sont au nombre de deux et les auteurs n'ont pas clairement défini de critère de jugement principal. Enfin, pour l'article de Johansson AL et al. (14) la mortalité toutes causes confondues a été choisie comme critère de jugement principal et les auteurs expliquent clairement sa mesure.

2. Analyse critique des résultats observés

2.1. Types d'études

L'article d'Azim Jr. HA et al. (12) est une méta-analyse, ce qui est mentionné dès le titre. Ce type d'étude fournit un niveau de preuve scientifique 1, soit un grade des recommandations A, c'est-à-dire une preuve scientifique établie.

Cette méta-analyse regroupe 30 études proposant des méthodologies et des définitions plus ou moins différentes. Certaines des études se sont uniquement intéressées aux cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse, d'autres aux cancers du sein diagnostiqués pendant la lactation et d'autres encore ont considéré à la fois les cancers diagnostiqués pendant la grossesse et ceux diagnostiqués dans le post-partum. La diversité des études analysées correspond à une faiblesse de toute méta-analyse.

De plus, il n'y a pas de mention indiquant que la qualité méthodologique des études incluses a été évaluée.

Les auteurs ne spécifient pas non plus avoir reçu l'accord d'un comité d'éthique pour effectuer cette étude.

L'article de Callihan EB et al. (13) est une étude de cohorte rétrospective.

Ceci est clairement mentionné par les auteurs dans la partie méthodes.

L'article de Johansson AL et al. (14) est une étude de cohorte basée sur la population suédoise, comme indiqué par les auteurs.

Le niveau de preuve scientifique d'une étude de cohorte est de niveau 2, soit un grade des recommandations B, c'est-à-dire une présomption scientifique.

Toutefois, les études rétrospectives ont un faible niveau de preuve scientifique : un niveau 4, soit un grade des recommandations C.

Les recherches menées par les auteurs dans le cadre de leur étude ont été approuvées par le Comité de révision institutionnel du Colorado pour ce qui est de l'étude de Callihan EB et al. (13) et par le Comité d'Éthique pour la Recherche de l'institut Karolinska pour ce qui est de l'étude de Johansson AL et al. (14).

L'article de Lyons TR et al. (15) est une revue de la littérature qui reporte les connaissances sur le sujet des cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse ou dans le post-partum. Dans ce type d'étude la recherche documentaire n'est pas explicite.

2.2. Pronostic des cancers du sein du post-partum

2.2.1. Validité interne des études incluses

Nous allons tout d'abord discuter de la validité interne des résultats de l'étude d'Azim Jr. HA et al. (12).

Dans une méta-analyse, les auteurs ne sont pas à l'abri de biais de publication dans les études incluses. Ici, les auteurs ont indiqué qu'ils avaient cherché à contacter les auteurs des différentes études afin d'obtenir des données originales. Cependant, leur démarche ne s'est avérée fructueuse que pour 3 études.

Toute synthèse d'information telle qu'une méta-analyse est également exposée au biais de publication résultant de la non-publication de certains travaux, ce qui est particulièrement fréquent lorsque les résultats sont négatifs.

Toutefois, les auteurs indiquent qu'ils ont utilisé une méthode statistique (Macaskill) pour évaluer les biais de publication.

La stratégie de recherche est clairement exposée par les auteurs et illustrée par un organigramme. Ils mentionnent la date à laquelle leur recherche s'est arrêtée, les bases de données bibliographiques consultées ainsi que les combinaisons de mots

clés utilisées. Des croisements de références d'études pertinentes ont également été réalisés afin de confirmer que toutes les études possibles ont été récupérées.

La stratégie de recherche appliquée par les auteurs de cette étude est tout à fait pertinente et de bonne qualité.

Il n'y a pas de biais dans la recherche des études.

Du fait que cette étude soit une méta-analyse, nous ignorons la façon dont les groupes « cas » et « témoins » ont été construits dans chacune des études individuelles et donc si les groupes construits sont bien comparables ou non. C'est pourquoi il est possible qu'un biais de sélection soit présent dans l'une ou plusieurs des études incluses, faussant peut-être les résultats obtenus. Cependant, l'influence des biais potentiellement introduits par quelques-unes des études incluses est réduite par la combinaison des résultats d'un plus grand nombre d'études que réalise une méta-analyse.

Les critères d'inclusion et d'exclusion des études dans la méta-analyse sont corrects et pertinents, puisqu'ils ont notamment permis aux auteurs de sélectionner les études avec les critères de jugement qu'ils avaient choisi, à savoir la survie globale et/ou la survie sans récurrence ; mais aussi de s'assurer de la présence dans les études d'éléments suffisants afin d'estimer le HR ou le OR comme mesures des risques relatifs avec des IC à 95 %.

Toutefois, les auteurs avaient indiqué qu'ils étudieraient les cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse ou jusqu'à 1 an dans le post-partum. Nous pouvons remarquer que 3 des études incluses ont considéré des cas de cancers du sein diagnostiqués jusqu'à 2 ans dans le post-partum, et qu'une autre ne les a considérés que jusqu'à 6 mois dans le post-partum, ce qui ne correspond pas à ce qui avait été annoncé par les auteurs de la méta-analyse. Nous pouvons tout de même souligner, que pour les études allant jusqu'à 2 ans dans le post-partum, les auteurs en ont tenu compte en effectuant une analyse supplémentaire, excluant ces 3 études et retrouvant un résultat concordant.

La mesure des critères de jugement (survie globale et/ou survie sans récurrence) est réalisée de la même manière dans le groupe des « cas » que dans le groupe des « témoins » parmi les études incluses dans la méta-analyse. En effet, la présence de résultats en termes de survie globale et/ou de survie sans récurrence constituait un

critère d'inclusion dans la méta-analyse. Certaines études ont directement fourni les HR alors que d'autres non, et la façon dont les auteurs ont élaboré ces HR diffère selon les données disponibles dans les études individuelles. Puisque la mesure des critères de jugement semble avoir été réalisée de la même manière dans les deux groupes, au sein de chaque étude incluse dans la méta-analyse, il paraît que le biais d'évaluation est absent dans les études incluses.

Que ce soit pour la survie globale, la survie sans récurrence ou les analyses en sous-groupes, la mesure des critères de jugement dans la méta-analyse est faite par des pHR, c'est-à-dire que les auteurs ont combiné les HR des études.

Nous pouvons toutefois noter que pour ce qui est de l'analyse en sous-groupes selon le moment du diagnostic du cancer du sein (pendant la grossesse ou pendant la post-partum) les auteurs ne rapportent pas de résultat quant à la survie sans récurrence, mais seulement pour la survie globale.

Les auteurs de cette méta-analyse nous indiquent que 13 des études incluses ont réalisé des analyses multivariées dont 9 ont effectué un ajustement aux caractéristiques du stade. Parmi les 5 études traitant du pronostic des cancers du sein du post-partum, 4 ont réalisé un ajustement pour différentes variables pouvant intervenir comme facteur de confusion. Nous pouvons difficilement juger de l'existence d'un biais de confusion au sein même des études incluses et qui pourrait éventuellement entraîner un biais dans la méta-analyse. Toutefois, étant donné les différentes analyses de sensibilité et analyses en sous-groupes réalisées par les auteurs de la méta-analyse, incluant des facteurs de confusion potentiellement importants, nous pouvons penser que le biais de confusion est réduit dans cette étude.

En ce qui concerne les résultats sur la survie sans récurrence, les auteurs ne mentionnent pas la présence ou l'absence d'une hétérogénéité.

Par contre, en ce qui concerne les résultats sur la survie globale, ils ont été observés avec une hétérogénéité significative. Celle-ci est restée significative après des analyses supplémentaires : la stabilité des résultats a été éprouvée par des analyses en sous-groupes et des analyses de sensibilité.

Des analyses en sous-groupes ont donc été effectuées afin d'examiner l'hétérogénéité entre les études. Aucune hétérogénéité n'a été observée entre les

sous-groupes, mais une hétérogénéité significative a été relevée à l'intérieur même des sous-groupes, sauf pour l'analyse basée sur le moment du diagnostic (durant la grossesse ou dans le post-partum). Les auteurs ont utilisé le Q-test pour évaluer l'homogénéité de l'effet à travers les études, la valeur $p < 0,10$ pour indiquer l'hétérogénéité des effets et la valeur statistique I^2 pour quantifier le pourcentage de variations au travers des études attribuable à l'hétérogénéité. Ce sont des outils statistiques approuvés.

Des modèles d'effet aléatoire ont été utilisés. Le bon modèle a donc été utilisé, étant donné qu'une hétérogénéité statistique a été démontrée entre les études.

Les résultats des études incluses ne sont donc pas homogènes mais les auteurs ne discutent pas cette hétérogénéité. Toutefois, les auteurs ont évalué l'hétérogénéité et ont adopté la bonne attitude, c'est-à-dire des modèles d'effet aléatoire et des analyses en sous-groupes.

De plus, en ce qui concerne le résultat qui nous intéresse principalement, il a été observé sans hétérogénéité (le pronostic du cancer du sein survenant post-partum est significativement associé à une mauvaise survie globale, en considérant les analyses groupées des cas-témoins dans les modèles univariés et multivariés. I^2 est de 0 % dans les cas-témoins multivariés).

Les résultats obtenus dans cette méta-analyse permettent aux auteurs d'atteindre leur objectif : ils ont effectivement démontré que les cancers du sein associés à la grossesse (c'est-à-dire les cas diagnostiqués durant la grossesse et ceux diagnostiqués dans le post-partum) ont indépendamment un plus mauvais pronostic par rapport à ceux du groupe contrôle puisque la survie est réduite (le risque de mortalité est plus élevé). Ils ont démontré que ce risque de décès plus élevé est particulièrement marqué pour les cas diagnostiqués dans le post-partum, plus que pour ceux diagnostiqués pendant la grossesse.

Les auteurs concluent que les études futures ne devraient pas considérer les patientes diagnostiquées pendant la grossesse et celles diagnostiquées dans le post-partum comme une même entité, ce qui est justifié par les résultats.

Les résultats démontrés dans cette méta-analyse sont statistiquement significatifs et ont été obtenus sur le critère de jugement principal. Le résultat est méthodologiquement valide. Il est donc vraisemblablement réel.

Nous avons pu noter l'existence de biais mais la méta-analyse par sa nature réduit l'influence des biais, de plus l'étude a été correctement réalisée. Nous pouvons donc dire que le résultat est probablement sûr.

À présent, nous allons discuter de la validité interne des résultats de l'étude de Callihan EB et al. (13).

Les données de cette étude ont été recueillies après analyse des dossiers médicaux : cette méthode a été identique chez tous les sujets de l'étude, le biais dans la recherche des données est donc limité.

Les femmes incluses dans cette étude ont été diagnostiquées avec un cancer du sein entre 1981 et 2011 et cette étude est parue en 2013. Les auteurs se sont intéressés au pronostic de ces patientes en étudiant le risque de récurrence à distance et la survie 5 ans après le diagnostic. Nous pouvons remarquer, que pour les femmes diagnostiquées à la fin de la période d'étude, le recul de 5 ans n'était pas possible. Néanmoins, l'utilisation de la méthode de Kaplan-Meier pour l'estimation de la fonction de survie est valide et adaptée quand le temps de survie est censuré, lorsque les patients n'ont pas tous présenté l'événement sur le délai d'observation.

Le groupe contrôle et le groupe étudié sont comparables et cette étude présente une comparaison contemporaine des issues entre les cas de cancers du sein chez des jeunes femmes nullipares et des cas de cancers du sein chez des jeunes femmes en post-partum. Le biais de sélection semble absent de cette étude puisque les deux groupes ont été construits à partir de la même population.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont pertinents. Pour l'analyse des issues, le fait d'exclure les nullipares avec notion de grossesse interrompue permet d'empêcher un éventuel effet d'une grossesse dans le groupe contrôle. Les femmes enceintes diagnostiquées avec un cancer du sein ont également été exclues de cette analyse ce qui permet d'éviter un effet du diagnostic pendant la grossesse sur les estimations du risque de récurrence à distance et de survie globale pour les cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum.

Des critères d'exclusion supplémentaires ont été appliqués à la fois pour l'analyse de la récurrence à distance et pour l'analyse de la survie globale. Ils semblent également judicieux. Par exemple, le refus de traitement est un critère d'exclusion pertinent puisque l'inclusion de cas non traités fausserait les résultats.

Toutefois, les patientes avec des données manquantes sur le suivi (n=52) ont été exclues de ces deux analyses. Ceci pourrait être à l'origine d'un biais puisque ces cas faisaient partie de la population définie comme faisant l'objet de l'étude. En effet, leur exclusion a pu entraîner une modification des résultats obtenus dans un sens ou dans l'autre. Cependant, le fait d'exclure ces patientes semble inévitable pour les auteurs puisque l'inclusion de cas avec des données manquantes, par exemple sur le stade, n'est pas possible.

La mesure des critères de jugement est réalisée de la même manière dans les deux groupes ce qui prouve l'absence de biais d'évaluation.

Des facteurs de confusion ont été pris en compte.

Dans cette étude, le biais de confusion est limité grâce aux analyses par modèles multivariés.

Cependant, les auteurs reconnaissent qu'il sera nécessaire d'inclure dans les recherches futures des facteurs de confusion potentiels additionnels tels que la race, le nombre de précédentes grossesses, l'âge à la première grossesse, les intervalles entre les grossesses, les données sur la lactation, le statut de mutation génétique et l'histoire familiale détaillée ; facteurs de confusion qui n'ont pas été inclus dans cette étude.

La taille de l'échantillon peut également être un facteur de confusion potentiel et les auteurs font remarquer que des recherches supplémentaires dans des échantillons plus grands avec des données cliniques complètes et un plus long suivi sont nécessaires.

Il est donc probable qu'un biais de confusion existe dans cette étude.

Par ailleurs, nous avons constaté une incohérence en ce qui concerne les résultats pour les cas diagnostiqués à plus de 5 ans dans le post-partum. En effet, les auteurs comparent ces cas à ceux diagnostiqués à moins de 5 ans dans le post-partum pour le risque de récurrence à distance à 5 ans. Ils réfèrent au tableau I, alors que les

données chiffrées qu'ils rapportent dans le corps de texte ne figurent pas dans ce tableau. De plus, ils n'effectuent cette comparaison que pour le risque de récurrence à distance à 5 ans mais pas pour le risque de décès à 5 ans. En outre, ils comparent ces cas diagnostiqués à plus de 5 ans dans le post-partum aux nullipares mais l'augmentation du risque relatif de récurrence à distance et de décès à 5 ans n'est pas statistiquement significative. La conclusion tirée par les auteurs, c'est-à-dire que les cas diagnostiqués à plus de 5 ans dans le post-partum ont un pronostic intermédiaire par rapport aux cas diagnostiqués dans les 5 premières années du post-partum et par rapport aux nullipares ne nous semble pas justifiée au vu de ces éléments. Toutefois, les auteurs soulignent dans leur discussion que des recherches supplémentaires seront nécessaires pour définir la limite exacte du post-partum jusqu'à laquelle un diagnostic de cancer du sein est associé à un mauvais pronostic.

Les tests statistiques utilisés pour l'étude sont mentionnés par les auteurs.

Ils ont considéré une valeur $p \leq 0,05$ comme statistiquement significative et les estimations de risque sont accompagnées d'intervalles de confiance à 95 %, ce qui est correct.

Les résultats obtenus par les auteurs leur permettent d'atteindre leur objectif : en effet, ils ont démontré que les cancers du sein diagnostiqués dans les 5 ans du post-partum ont un pronostic plus mauvais puisque le risque de récurrence à distance et le risque de décès sont plus élevés par rapport au groupe contrôle.

La conclusion tirée par les auteurs, c'est-à-dire la nécessité de distinguer les cas de cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum de ceux diagnostiqués durant la grossesse, est justifiée par les résultats.

Les résultats démontrés par les auteurs sont très probablement réels puisqu'ils sont statistiquement significatifs, ils ont été obtenus sur les critères de jugement définis et sont méthodologiquement valides.

Il existe probablement un biais de confusion en raison de la non-inclusion de potentiels facteurs de confusion. Cependant, l'étude a été correctement réalisée, nous pouvons donc penser que le résultat est probablement sûr.

Enfin, nous allons discuter de la validité interne des résultats de l'étude de Johansson AL et al. (14).

Les données de cette étude ont été recueillies à partir de registres nationaux suédois, ce qui garantit des renseignements complets. Les auteurs ont associé les informations obtenues dans les différents registres entre elles et cela de façon fiable au travers de l'utilisation d'un identifiant unique attribué à chaque résident suédois. L'utilisation de tels registres basés sur la population pour constituer les données de l'étude apporte une puissance statistique. De plus, la méthode de recueil de ces données a été la même pour tous les sujets de l'échantillon de l'étude, ce qui minimise le biais dans la recherche des données ainsi que le biais de sélection.

En effet, les groupes sont comparables : le groupe « témoins » et le groupe étudié ont été construits de la même manière.

Les critères d'inclusion sont pertinents : ils ont permis aux auteurs de cibler la tranche d'âge faisant l'objet de leur intérêt. En effet, le facteur étudié étant le diagnostic de cancer du sein pendant la grossesse ou dans les 2 ans suivant l'accouchement, il paraît logique que la population étudiée soit une population de femmes jeunes pour lesquelles le diagnostic de cancer du sein a été posé entre 15 et 44 ans. De plus, 95 % des femmes suédoises ont achevé leur maternité à 40 ans. Les critères d'exclusion sont corrects. Après application de ces critères, l'échantillon de l'étude s'élevait à 15 721 femmes. Cependant, après cette étape, les auteurs ont en plus exclu de leurs modèles les femmes (n=563) avec des informations incomplètes sur le niveau d'études, qui correspond à l'un des facteurs de confusion pris en compte. Il aurait peut être été plus cohérent d'exclure ces 563 femmes de l'échantillon de l'étude au départ, puisque le fait d'exclure ces cas de la population qui fait l'objet de l'étude risque de fausser les résultats.

Toutefois, nous pouvons déduire de ces éléments que le biais de sélection est très limité dans cette étude puisque les 2 groupes ont été construits à partir de la même population.

La mesure du critère de jugement a été réalisée de la même manière pour les groupes de l'étude ce qui nous amène à penser que le biais d'évaluation est absent de cette étude.

Les auteurs ont ajusté leurs modèles à des facteurs de confusion.

Cependant, ils mentionnent l'absence d'informations, dans les registres utilisés, sur des facteurs de confusion supplémentaires et potentiellement importants (tels que les caractéristiques tumorales, le traitement, l'allaitement, l'activité physique, l'IMC, la contraception orale et l'histoire familiale de cancer du sein) et donc l'impossibilité d'effectuer des ajustements à ces facteurs.

Nous pouvons donc penser qu'un biais de confusion est présent dans cette étude.

Les auteurs rapportent les modèles et les logiciels utilisés pour leur analyse statistique. Ils spécifient qu'ils ont réalisé une analyse de sensibilité qui a montré la fiabilité de leurs modèles.

Leurs modèles fournissent des HR accompagnés d'IC à 95 % et les auteurs ont considéré que le niveau de significativité statistique était de 5 %, ce qui est correct.

Nous avons relevé une discordance entre les résultats que les auteurs rapportent dans le corps de texte de l'article et ceux rapportés dans le tableau correspondant. En effet, dans le corps de texte, les auteurs notent que l'augmentation du taux de mortalité était d'environ 30 % pour les femmes diagnostiquées entre 1 et 3 mois et entre 13 et 24 mois après l'accouchement. Si l'on se fie aux données numériques du tableau correspondant (Tableau III) cette augmentation du taux de mortalité concerne également les femmes diagnostiquées entre 7 et 13 mois après l'accouchement. Il semble donc qu'il aurait fallu noter que l'augmentation du taux de mortalité intervient pour les femmes diagnostiquées entre 7 et 24 mois et non pas entre 13 et 24 mois après l'accouchement. Cependant, nous ne nous expliquons pas cette incohérence.

Les résultats rapportés par les auteurs leur permettent d'atteindre leurs objectifs. Ils ont effectivement démontré une mortalité augmentée qui culmine 2 ans après le diagnostic pour les femmes avec un cancer du sein associé à la grossesse, c'est-à-dire, diagnostiqué durant la grossesse ou dans les deux premières années du post-partum. De plus, ils ont montré que le plus mauvais pronostic concerne les patientes diagnostiquées dans le post-partum.

Dans leur conclusion, les auteurs se basent sur leurs résultats pour avancer des hypothèses pouvant les expliquer.

Les résultats démontrés par les auteurs ont été obtenus sur le critère de jugement défini et sont méthodologiquement valides. Cependant, ils ne sont pas tous statistiquement significatifs, mais dans ce cas, ceci est mentionné par les auteurs lorsqu'ils les rapportent. Les résultats sont donc probablement réels.

L'étude a été correctement réalisée, cependant, il existe vraisemblablement un biais de confusion en raison de l'impossibilité d'ajuster les modèles pour de potentiels facteurs de confusion.

2.2.2. Validité externe des études incluses

Nous allons maintenant discuter de la validité externe de ces résultats.

L'échantillon de la méta-analyse (12) est important : un grand nombre de patientes a été étudié (3 628 cas et 37 100 cas-témoins), ce qui est un point très positif. Toutefois, nous pouvons remarquer que l'échantillon des cancers du sein du post-partum est nettement plus faible, puisqu'il ne comptait que 243 cas.

Par ailleurs, les 30 études incluses ont été réalisées dans différentes zones géographiques : aux États-Unis, en Europe (Norvège, Suède, France, Espagne, Belgique, Grèce), en Asie (Japon, Chine, Taïwan), au Moyen-Orient (Arabie Saoudite, Israël), au Pakistan, au Nigéria et au Brésil. Cela laisse supposer que cet échantillon de populations variées n'a pas des caractéristiques spécifiques et particulières qui empêcheraient d'extrapoler les résultats. Par contre, les 5 études s'intéressant aux cancers du sein du post-partum ont été menées soit aux États-Unis, soit en Norvège, ce qui laisse supposer que les populations étudiées étaient similaires, et qu'elles avaient peut-être des caractéristiques spécifiques.

L'échantillon global de la méta-analyse semble être représentatif d'une population générale, mais cela paraît moins évident pour l'échantillon des cancers du sein du post-partum.

Ces éléments nous permettent de juger de la bonne validité externe de cette étude mais nous amènent à remettre en question la validité externe des résultats concernant les cancers du sein du post-partum.

L'étude de Callihan EB et al. (13) a porté sur un échantillon de 562 femmes. Elle a été menée dans une zone géographique précise et sur des femmes majoritairement caucasiennes, nous pouvons donc nous interroger sur la possibilité d'extrapoler les résultats et donc sur leur validité externe.

L'étude de Johansson AL et al. (14) est une étude basée sur la population qui a été réalisée sur un échantillon de 15 721 femmes suédoises dont 1 110 « cas » parmi lesquels, 1 003 avaient un diagnostic de cancer du sein dans le post-partum, ce qui est un nombre important. Nous pouvons donc penser que la validité externe des résultats est vraisemblablement bonne.

2.2.3. Cohérence interne et cohérence externe des résultats observés

2.2.3.1. Pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum

Nous allons tout d'abord nous pencher sur la question du pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum, abordée dans les 3 études.

Dans leur étude, Azim Jr. HA et al. (12), ont démontré que les femmes diagnostiquées dans la première année du post-partum avaient une survie globale plus mauvaise par rapport au groupe témoin diagnostiqué en dehors de la grossesse ou plus d'un an après la naissance.

Johansson AL et al. (14) ont démontré que les cas de cancer du sein diagnostiqués jusqu'à 2 ans dans le post-partum avaient un risque de décès significativement plus élevé que ceux diagnostiqués en dehors de la grossesse ou plus de 2 ans après l'accouchement. C'est pour un diagnostic entre 4 et 6 mois dans le post-partum que la mortalité était la plus élevée.

Callihan EB et al. (13) ont tout d'abord étudié le pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans les 5 premières années du post-partum. Ces cas ont démontré un plus mauvais pronostic par rapport aux nullipares. En effet, leur risque de récurrence à distance 5 ans après le diagnostic était significativement plus important. De plus, ces cas avaient un risque de décès à 5 ans significativement plus élevé par rapport aux cas nullipares. Ils ont ensuite étudié plus précisément cette période et n'ont pas observé de survie globale significativement plus mauvaise pour les cas

diagnostiqués dans la première année du post-partum par rapport aux cas diagnostiqués entre 1 et 5 ans dans le post-partum. Cependant, dans cette analyse supplémentaire, le nombre de cas dans le groupe diagnostiqué durant la première année était faible. Ils se sont ensuite intéressés au pronostic des cas de cancer du sein diagnostiqués à plus de 5 ans dans le post-partum. Ces cas montreraient un pronostic intermédiaire par rapport aux cas diagnostiqués dans les 5 premières années du post-partum et aux nullipares.

Les résultats de ces études, démontrant un mauvais pronostic pour les cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum, sont soutenus par ceux obtenus dans des études antérieures.

En 2002, Daling JR et ses collègues (20) ont montré que les femmes dont la dernière naissance était survenue moins de 2 ans avant le diagnostic de cancer du sein avaient, de manière significative, le risque le plus important de décès dans les cinq premières années après le diagnostic, avec un HR de 2,3 par rapport aux nullipares. Ce risque de décès était resté significatif après ajustement pour les caractéristiques tumorales et pour le traitement. Pour les femmes dont la dernière naissance était comprise entre 2 et 5 ans ou remontait à plus de 5 ans avant le diagnostic, il persistait un léger sur-risque de décès, avec un HR de 1,7 et de 1,2 respectivement, mais ce risque n'était pas significatif.

Whiteman MK et ses collaborateurs (21) ont rapporté en 2004 que, comparées aux nullipares, les femmes dont la dernière naissance avait eu lieu 12 mois ou moins avant le diagnostic avaient un risque de décès significativement plus important (HR de 1,62). Celles dont la dernière naissance avait eu lieu entre 13 et 48 mois avant le diagnostic avaient elles aussi un risque de décès significativement plus élevé que les nullipares (HR de 1,35). Le résultat n'était pas significatif pour celles dont la dernière naissance avait eu lieu plus de 48 mois avant le diagnostic. Après prise en compte du stade, le risque de décès demeurait significativement augmenté pour les femmes diagnostiquées dans les 12 mois du post-partum (HR de 1,51), mais pas pour celles diagnostiquées plus tardivement.

En 2008, Dodds L et ses collègues (22) ont montré que, par rapport aux femmes avec 5 ans ou plus entre l'accouchement et le diagnostic, le risque significatif de décès (toutes causes de décès confondues) était 3,7 fois plus important pour les

femmes avec une durée inférieure à 2 ans entre l'accouchement et le diagnostic et 2,4 fois plus important pour celles avec une durée entre 2 et 4 ans entre l'accouchement et le diagnostic. Après ajustement, les femmes diagnostiquées dans les deux premières années du post-partum avaient 2,1 fois plus de risque de mourir à la fin de la période d'étude. Le risque n'était pas significatif pour les femmes diagnostiquées entre 2 et 4 ans après l'accouchement.

En 2009, Phillips KA et ses collaborateurs (23) ont observé que, par rapport aux nullipares, les femmes ayant eu une grossesse menée à terme dans les 2 années précédant le diagnostic de cancer du sein, ou entre 2 et 5 ans avant, avaient un risque de décès significativement plus important, avec un HR de 2,75 et de 2,20 respectivement. Des résultats identiques ont été observés dans les analyses ajustées (HR de 2,25 et de 1,82) tout comme dans les analyses de sensibilité.

Les auteurs ont déterminé les HR de décès selon des catégories d'intervalles entre la dernière grossesse menée à terme et le diagnostic de cancer du sein. Cela leur a permis de démontrer que le plus haut risque de décès correspondait aux femmes diagnostiquées dans les 2 premières années du post-partum et que le sur-risque de décès disparaissait avec un intervalle entre le dernier accouchement et le diagnostic supérieur à 6 ans.

Un diagnostic de cancer du sein dans le post-partum est donc significativement associé à une mortalité plus élevée, c'est-à-dire à un mauvais pronostic et ceci indépendamment des facteurs de confusion pris en compte.

Par ailleurs, nous pouvons noter que le groupe contrôle était défini différemment dans l'étude de Callihan EB et al. par rapport aux études d'Azim Jr. HA et al. et de Johansson AL et al. . Callihan EB et al. ont fait le choix de ne prendre que des cas de cancers du sein nullipares comme groupe contrôle, alors que ce groupe était défini par des femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué soit avant la grossesse soit plus d'un an après dans l'étude d'Azim Jr. HA et al. ou plus de 2 ans après dans l'étude de Johansson AL et al. (12-14). Les nullipares avaient également été choisies comme groupe contrôle dans les études antérieures que nous avons citées plus haut (20,21,23).

Ce choix de n'inclure dans le groupe contrôle que des femmes nullipares s'explique par le fait de vouloir écarter toute interaction éventuelle d'une grossesse antérieure sur le pronostic du cancer du sein.

De plus, comme nous venons de l'évoquer, les limites temporelles de la « période à risque », c'est-à-dire la période durant laquelle la pose du diagnostic de cancer du sein entraîne un mauvais pronostic, ne sont pas exactement définies. Ainsi, si le groupe contrôle comprend des femmes dont le diagnostic a été posé très peu de temps après la fin de la première ou de la deuxième année du post-partum, ces diagnostics pourraient entrer dans la « période à risque », et de ce fait fausser les résultats. La définition des groupes peut donc brouiller le pronostic des cancers du sein du post-partum.

Il paraît donc **important de ne constituer le groupe contrôle qu'avec des femmes nullipares** pour être certain de ne pas inclure dans ce groupe des cas diagnostiqués dans la période à risque, afin de ne pas fausser les résultats.

2.2.3.2. Influence de la période du diagnostic de cancer du sein sur le pronostic

Nous allons maintenant discuter de la période du diagnostic du cancer du sein dans le post-partum qui entraîne le plus mauvais pronostic ainsi que du moment du post-partum jusqu'auquel un diagnostic de cancer du sein est associé à un mauvais pronostic.

La période durant laquelle un diagnostic de cancer du sein entraîne le plus mauvais pronostic semble correspondre aux 2 premières années du post-partum. En effet, le risque le plus élevé de décès a été constaté pour les femmes diagnostiquées dans les 2 premières années après l'accouchement (14,20,22,23) et **a fortiori pour celles diagnostiquées dans la première année (12,21) et plus précisément entre 4 et 6 mois dans le post-partum (14).**

Seuls Callihan EB et al. (13) ont rapporté un résultat discordant, indiquant qu'ils avaient observé le taux de mortalité le plus important pour les femmes diagnostiquées entre 2 et 3 ans après l'accouchement.

Cependant, le moment jusqu'auquel un diagnostic de cancer du sein dans le post-partum est associé à un mauvais pronostic n'est pas déterminé avec exactitude. En effet, dans les 3 études dont nous avons rapporté les résultats en détail (12-14), la limite temporelle du diagnostic dans le post-partum différait, allant de 1 à 5 ans, voire même 10 ans. Daling JR et al. (20) ont montré que la période durant laquelle un diagnostic de cancer du sein est associé à un mauvais pronostic correspondait aux 2 premières années du post-partum. Whiteman MK et al. (21) ont démontré quant à eux que les cancers du sein diagnostiqués dans les 4 premières années du post-partum et, a fortiori, dans la première année, avaient un risque de décès significativement augmenté. Toutefois, l'analyse supplémentaire menée par Callihan EB et al. (13) nous démontre qu'il conviendrait de ne pas se limiter aux cas de cancer du sein diagnostiqués dans la première année du post-partum, mais qu'il faudrait **inclure les cas diagnostiqués jusqu'à au moins 5 dans le post-partum**, peut-être même jusqu'à 10 ans. Ces données sont soutenues par celles apportées par les études de Dodds L et al. (22) ainsi que de Phillips KA et al. (23) qui ont établi que le sur-risque de mortalité persistait pour un diagnostic jusqu'à 5 et 6 ans dans le post-partum, respectivement.

2.2.3.3. Persistance du mauvais pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum

Nous allons à présent évoquer le moment jusqu'auquel le mauvais pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum persiste.

Les résultats de la méta-analyse (12) ne nous permettent pas de définir ce moment, puisque parmi les 5 études s'intéressant au pronostic des cancers du sein du post-partum, la durée au bout de laquelle la survie était mesurée variait entre 5, 10 et 15 ans après le diagnostic. Les auteurs rapportent, en termes de pHR, qu'ils ont observé un pronostic défavorable pour ces cas, mais ils ne précisent pas à quel moment.

Callihan EB et al. (13) ont mis en évidence que le mauvais pronostic persistait jusqu'à 5 ans après le diagnostic, mais ils n'ont pas étudié le pronostic au-delà.

Johansson AL et al. (14) ont quant à eux observé l'effet d'un diagnostic dans les 2 premières années du post-partum sur la mortalité, selon le temps écoulé depuis le

diagnostic : 2 ans, 5 ans et 10 ans après le diagnostic. Ils ont démontré que le sur-risque de décès s'effaçait **10 ans après le diagnostic** pour tous les cas de cancer du sein diagnostiqués dans les 2 premières années du post-partum, sauf pour ceux diagnostiqués entre 4 et 6 mois (par rapport aux cas de cancer du sein diagnostiqués en dehors de la grossesse ou plus de 2 ans après l'accouchement).

Ces résultats sont étayés par les courbes de survie rapportées par Dodds L et al. (22) qui montrent le taux de survie jusqu'à 13 ans après le diagnostic (Annexe II). Ce taux de survie est continuellement le plus faible pour les femmes diagnostiquées dans les 2 premières années du post-partum. Le taux de survie pour celles diagnostiquées entre 2 et 4 ans dans le post-partum se situe à un niveau supérieur par rapport aux cas précédents mais reste toujours inférieur à celui des femmes diagnostiquées plus de 5 ans dans le post-partum. Ainsi, le taux de survie augmente lorsque le temps entre la dernière naissance et le diagnostic augmente.

L'étude de Whiteman MK et al. (21) s'est quant à elle penchée sur le taux de survie 5, 10 et 15 ans après le diagnostic. Le taux de survie est le plus faible jusqu'à 15 ans après le diagnostic pour les femmes diagnostiquées dans la première année du post-partum. De plus, comparées aux nullipares, **le taux de survie 15 ans après le diagnostic était toujours significativement plus faible pour les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein dans le post-partum**, que le diagnostic ait eu lieu dans la première année, ou dans les deuxième et troisième années ou même 4 ans après la dernière naissance.

Ainsi, **le pronostic défavorable persiste jusqu'à au moins 10 ans après un diagnostic de cancer du sein dans le post-partum, demeurant même jusqu'à 15 ans.**

2.3. Mécanismes à l'origine du mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum

Nous allons discuter des mécanismes à l'origine du mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum.

Dans la revue de la littérature de Lyons TR et al. (15), le microenvironnement de la glande mammaire lors de l'involution et les caractéristiques stromales, comprenant

différents médiateurs (cellules macrophages, TGF bêta 1 et 3, MMP -2, -3 et -9, collagène fibrillaire, té nascine, intégrines β 1, fragments de fibronectine et de laminine), ont été désignés comme étant à l'origine de l'augmentation des métastases et donc du mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum.

Dans leur discussion, les auteurs des 3 études que nous avons sélectionnées pour analyser en détail le pronostic des cancers du sein du post-partum tentent d'expliquer le mauvais pronostic qu'ils ont observé (12-14).

Pour cela, ils évoquent plusieurs hypothèses.

Le délai dans le diagnostic, conduisant à un stade plus avancé au moment du diagnostic, a été suggéré pour expliquer le mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum (12,14). En effet, l'allaitement augmente la densité mammaire et rend l'examen clinique des seins plus difficile (12). Toutefois, Callihan EB et al. (13) ont ajusté leurs estimations de risque au stade au moment du diagnostic et le mauvais pronostic associé avec un diagnostic de cancer du sein dans le post-partum persistait après cet ajustement. Ceci invalide cette première hypothèse.

Le mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum pourrait en partie être lié aux niveaux élevés des hormones durant la grossesse, étant donné qu'il a été démontré que les modifications hormonales associées à la grossesse stimulent la croissance de tumeurs mammaires établies (24). Cependant, il a été démontré que le diagnostic de cancer du sein dans le post-partum était associé à un mauvais pronostic, indépendamment de la taille de la tumeur (20) ce qui infirme cette hypothèse.

Le cancer du sein survenant chez la femme jeune est associé à une plus mauvaise survie (25). Cependant, l'âge a été pris en compte dans les études de Callihan EB et al. (13) et de Johansson AL et al. (14) qui ont montré que les cas de cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum avaient un plus mauvais pronostic que les cas « témoins ». L'hypothèse du jeune âge n'explique donc pas ce pronostic.

Les caractéristiques tumorales pourraient l'expliquer mais Callihan EB et al. (13) ont observé que le risque significativement augmenté de décès persistait pour les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein dans le post-partum, même après ajustement pour le sous-type biologique.

Enfin, l'involution de la glande mammaire dans le post-partum reste la seule hypothèse avancée qui n'est pas invalidée pour expliquer le mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum (13,14).

En 2011, Lyons TR et al. (26) ont rapporté les résultats obtenus à partir d'un modèle murin de cancer du sein du post-partum. Dans ce modèle, des cellules tumorales de l'épithélium mammaire humain ont été injectées dans des glandes mammaires intactes de souris un jour après le sevrage, constituant le groupe « involution », ou dans des glandes mammaires intactes de souris nullipares de même âge, formant le groupe « nullipares ». L'objectif était d'évaluer l'impact de l'exposition au microenvironnement de l'involution de la glande mammaire dans le post-partum sur l'évolution du carcinome canalaire in situ. Dans le groupe « involution », une augmentation de la taille moyenne des tumeurs a été observée et c'est le dépôt élevé de collagène dans la glande mammaire en involution qui contribuerait à cette augmentation de la croissance tumorale. Les cellules cancéreuses du groupe « involution » ont montré un potentiel invasif augmenté, indépendant de la taille de la tumeur. Le collagène I semble être le médiateur principal de la prolifération, de la motilité et de l'invasion augmentées qui ont été observées. L'expression de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) est augmentée dans les tumeurs du groupe « involution » et elle est directement corrélée aux concentrations de collagène I. COX-2 joue un rôle dans la médiation de l'invasion qui se fait via le collagène. L'augmentation du dépôt de collagène fibrillaire durant l'involution augmente directement l'expression de COX-2 dans les cellules tumorales. De plus, ces cellules tumorales requièrent COX-2 pour migrer le long des fibres de collagène. Pour évaluer le rôle de ce modèle basé sur le collagène et COX-2 dans le cancer du sein du post-partum, les auteurs ont mené des analyses sur des femmes. Par rapport au tissu mammaire de femmes nullipares, celui de l'involution a montré un dépôt de collagène augmenté et une fréquence deux fois plus élevée de fibres de collagène alignées radialement. Une expression augmentée de COX-2 dans les lésions du post-partum a également été observée par rapport aux lésions chez les nullipares.

Les auteurs ont donc démontré que l'involution induit un mécanisme qui implique l'interaction entre le collagène fibrillaire et COX-2 ; mécanisme qui est à l'origine de la progression tumorale et donc du mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum.

Les auteurs de la revue de la littérature de 2009 (15) ont tous participé à cette étude, avec d'autres collaborateurs. Cette étude (26) montre le même résultat, c'est-à-dire que c'est le microenvironnement de l'involution de la glande mammaire dans le post-partum qui est impliqué dans le mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum. Toutefois, cette étude basée sur un modèle animal implique le collagène et COX-2 comme médiateurs principaux du mécanisme à l'origine de ce mauvais pronostic. Dans la revue de la littérature de 2009 (15), seule la déposition de collagène fibrillaire avait été évoquée parmi les caractéristiques stromales associées à la progression tumorale.

Dans un résumé d'un atelier conduit par le National Cancer Institute (27), les auteurs abordent, entre autres, l'hypothèse de l'involution avec le microenvironnement de la glande mammaire dans le post-partum comme étant à l'origine de la promotion des tumeurs et des métastases. En se basant sur l'étude de Lyons TR et al. 2011 (26), ils rappellent l'importance du modèle pro-inflammatoire basé sur le collagène et COX-2 dans la promotion de l'agressivité tumorale dans la glande mammaire en involution. Ils soulignent tout de même le défi que représente le fait de rendre les données obtenues à partir de modèles animaux pertinentes en ce qui concerne la biologie humaine. En effet, la glande mammaire des rongeurs diffère dans sa composition et dans son organisation de la glande mammaire humaine. De plus, ils notent que le sevrage est généralement un processus rapide dans les modèles animaux, alors qu'il est plus prolongé et qu'il se fait d'une manière plus graduelle chez les femmes. Les caractéristiques temporelles du sevrage pourraient ainsi influencer les composants du microenvironnement.

Le microenvironnement de la glande mammaire en involution semble effectivement être à l'origine du mauvais pronostic des cancers du sein dans le post-partum puisque toutes les études vont dans ce sens. Cependant, les composants de ce microenvironnement qui seraient les médiateurs conduisant à la croissance, à la prolifération et à l'invasion tumorales n'ont été jusque là précisément identifiés et impliqués avec certitude que dans des modèles animaux et restent donc à déterminer dans le microenvironnement humain.

CONCLUSION

Dans notre mémoire, partant du fait que le post-partum est une période à risque accru de cancer du sein, nous avons abordé la question du pronostic des cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum et du mécanisme en étant à l'origine.

Suite à l'analyse d'articles scientifiques, il apparaît que les cancers du sein diagnostiqués dans le post-partum sont associés, indépendamment de facteurs pronostiques connus, à un mauvais pronostic, par rapport à des cancers du sein diagnostiqués chez des femmes nullipares. Cela démontre que c'est bien la période du diagnostic, à savoir le post-partum, ou un événement de cette période, qui influence le pronostic de ces cancers du sein. La détermination du moment du post-partum jusqu'auquel un diagnostic de cancer du sein est associé à ce plus mauvais pronostic semble essentielle. En effet, le fait d'avoir à l'esprit que si un diagnostic est posé pendant cette période le pronostic sera mauvais, doit guider le suivi et la prise en charge de ces femmes. Cependant, les résultats que nous avons rapportés ne permettent pas de déterminer ce moment avec exactitude. Il apparaît tout de même que le mauvais pronostic associé aux cancers du sein du post-partum existerait pour un diagnostic allant au moins jusqu'à 5 ou 6 ans, voire même jusqu'à 10 ans dans le post-partum. Cela indique qu'il faut être d'autant plus vigilant au cours du suivi face aux femmes qui ont accouché dans les 10 dernières années.

Il est également ressorti de notre analyse que ce sont les femmes qui sont diagnostiquées tôt après l'accouchement et jusqu'à 2 ans après, qui ont le plus mauvais pronostic. Cette donnée paraît déterminante pour la prise en charge de ces patientes. De plus, le pronostic des cas de cancer du sein du post-partum reste plus mauvais que celui des femmes nullipares jusqu'à 15 ans après le diagnostic.

Nos résultats suggèrent que l'événement de la période à risque du post-partum à l'origine de ce mauvais pronostic est l'involution de la glande mammaire qui utilise des mécanismes similaires à ceux de la cicatrisation qui sont connus pour favoriser la promotion des tumeurs. Cependant les médiateurs intervenant dans ces mécanismes restent à identifier dans la glande mammaire humaine, et seront peut-être les cibles potentielles de thérapeutiques dans le futur.

En définitive, il paraît indispensable de souligner l'importance du dépistage de ces cas de cancers du sein dans le post-partum pour permettre une prise en charge adaptée la plus précoce possible. En tant que sage-femme, nous avons un rôle primordial dans ce dépistage, puisque nous sommes un interlocuteur privilégié des femmes à ce moment important de leur vie qui fait suite à une naissance, dans le cadre de l'examen post-natal. En effet, il est de notre responsabilité de réaliser un examen clinique mammaire de qualité, d'expliquer aux femmes l'auto-examen des seins, et de les encourager à l'effectuer. De plus, le suivi gynécologique de prévention fait partie des compétences de la sage-femme (28), ainsi, notre rôle dans le dépistage des cancers du sein ne se limite pas à cette période particulière qu'est le post-partum mais prend place tout au long de la vie des femmes.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie [Internet]. [cité 24 nov 2013]. Disponible sur:
<http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index1.html>
2. Cancer du sein [Internet]. [cité 24 nov 2013]. Disponible sur:
<http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-du-sein>
3. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Tumeurs solides / Estimations de l'incidence et de la mortalité / Surveillance épidémiologique des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 18 déc 2013]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides>
4. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cité 24 nov 2013]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/9-cancer-sein/6-epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-mortalite.html#ind4>
5. Breast Cancer Risk in American Women - National Cancer Institute [Internet]. [cité 24 nov 2013]. Disponible sur:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/probability-breast-cancer>
6. Breast Cancer Prevention (PDQ®) - National Cancer Institute [Internet]. [cité 24 nov 2013]. Disponible sur:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/breast/HealthProfessional>
7. Insee - Population - Un premier enfant à 28 ans [Internet]. [cité 24 nov 2013]. Disponible sur:
http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1419#inter1
8. Andersson TM-L, Johansson AL, Hsieh C-CS, Cnattingius S, Lambe M. Increasing Incidence of Pregnancy-Associated Breast Cancer in Sweden. *Obstetrics & Gynecology* 2009;114(3):568-72.
9. Moreira WB, Brandão EC, Soares AN, Lucena CEM de, Antunes CMF. Prognosis for patients diagnosed with pregnancy-associated breast cancer: a paired case-control study. *Sao Paulo Med J* 2010;128(3):119-24.
10. Rouzier R, Mir O, Uzan C, Delaloge S, Barranger E, Descamps P, et al. Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse [Internet]. CNGOF; 2008 [cité 25 nov 2013]. Disponible sur:
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/090521_cancer_sein_et_grossesse_BM.pdf
11. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2004;92(1):167-75.

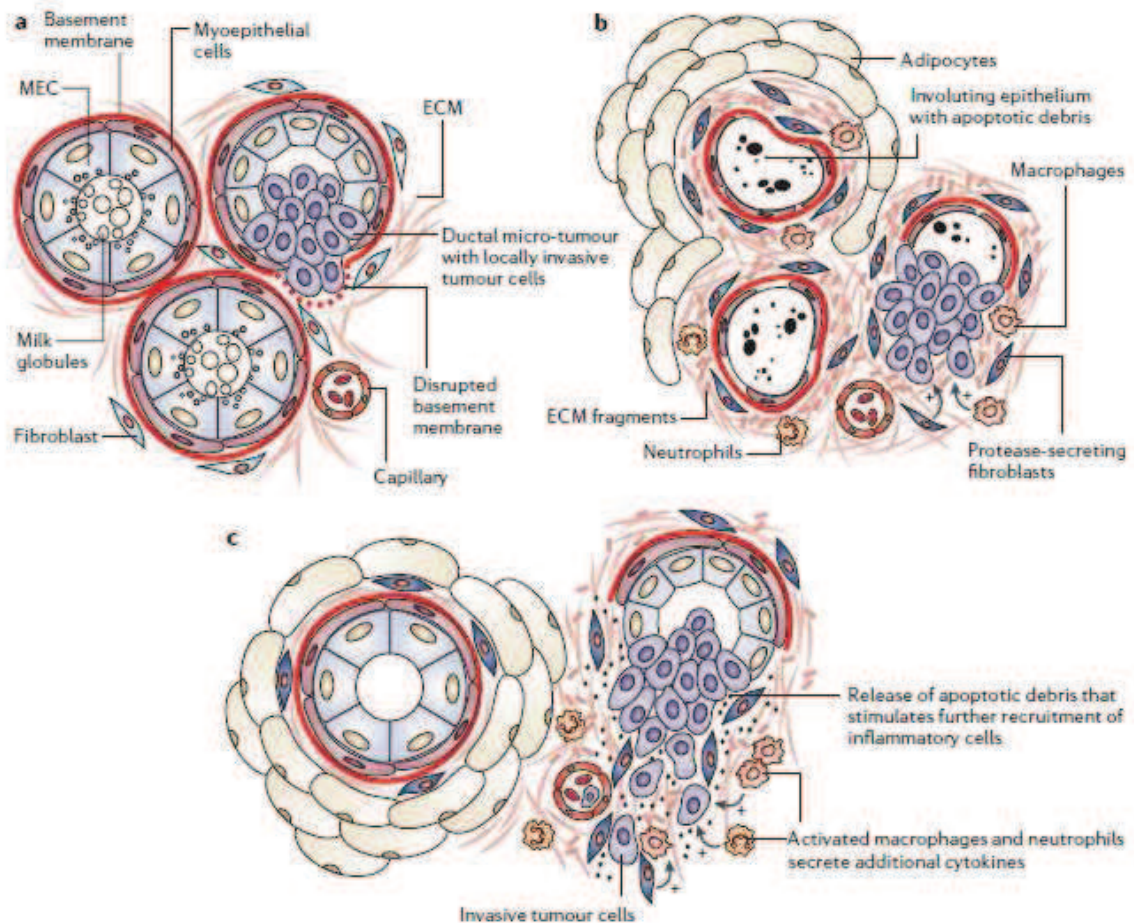
12. Azim Jr. HA, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012;38(7):834-42.
13. Callihan EB, Gao D, Jindal S, Lyons TR, Manthey E, Edgerton S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(2):549-59.
14. Johansson AL, Andersson TM-L, Hsieh C-C, Cnattingius S, Lambe M. Increased Mortality in Women with Breast Cancer Detected during Pregnancy and Different Periods Postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(9):1865-72.
15. Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF. Pregnancy and Breast Cancer: when They Collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009;14(2):87-98.
16. Goichot B, Meyer N. Guide de lecture critique d'un article médical original (LCA) [Internet]. Faculté de Médecine - UdS - Strasbourg; 2011 [cité 23 sept 2013]. Disponible sur: http://unistramed.u-strasbg.fr/var/ezwebin_site/storage/original/application/c6b2973ce1a180c73dfcb e597ce2991c.pdf
17. Landrивon G, Matillon, Y. Méthode globale de lecture critique d'articles médicaux à l'usage de l'étudiant et du praticien. Paris: Frison-Roche; 2009.
18. Maisonneuve H, Lorette G, Maruani A, Huguier M. La rédaction médicale. 5ème éd. Paris: doin éditeurs; 2010.
19. JCR-Web 4.5 Welcome [Internet]. [cité 2 févr 2014]. Disponible sur: <http://admin-apps.webofknowledge.com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/JCR/JCR?RQ=HOME>
20. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Anderson BO, Porter PL. The relation of reproductive factors to mortality from breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(3):235-41.
21. Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Reproductive history and mortality after breast cancer diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):146-54.
22. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Dewar R, Scott H, Platt R, et al. Relationship of Time Since Childbirth and Other Pregnancy Factors to Premenopausal Breast Cancer Prognosis. *Obstetrics & Gynecology* 2008;111(5):1167-73.
23. Phillips K-A, Milne RL, West DW, Goodwin PJ, Giles GG, Chang ET, et al. Prediagnosis reproductive factors and all-cause mortality for women with breast cancer in the breast cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(6):1792-7.
24. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res* 1988;48(2):246-53.

25. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BioMedCentral cancer* 2006;6:194.
26. Lyons TR, O'Brien J, Borges VF, Conklin MW, Keely PJ, Eliceiri KW, et al. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma in situ through collagen and COX-2. *Nat Med* 2011;17(9):1109-15.
27. Faupel-Badger JM, Arcaro KF, Balkam JJ, Eliassen AH, Hassiotou F, Lebrilla CB, et al. Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute-sponsored workshop. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(3):166-74.
28. Code de la santé publique - Article L4151-1. Code de la santé publique.

ANNEXES

ANNEXE I

Modèle représentant la promotion des cellules tumorales durant l'involution mammaire



a | Acini d'une glande mammaire durant la lactation, avec une micro-lésion invasive. Durant la lactation, des cellules épithéliales mammaires (MEC) sécrétoires sont entourées par des cellules myoépithéliales et une membrane basale intacte. Les acini sont incorporés dans un étroit stroma intra- et inter-lobulaire qui contient des fibroblastes, un système vasculaire et la matrice extracellulaire (ECM). Une petite tumeur canalaire avec des cellules tumorales localement invasives est illustrée. Une rupture locale dans la membrane basale au niveau des cellules tumorales envahissantes est représentée par les tirets rouges.

b | La phase de l'involution dépendante des protéinases de la matrice a des caractéristiques d'un environnement de cicatrisation. Avec l'involution, il se produit une mort cellulaire massive de l'épithélium sécrétoire et la lumière des acini se remplit avec des débris apoptotiques. Alors que les cellules épithéliales sont perdues, la glande est repeuplée par des adipocytes. Le stroma intra- et

inter-lobulaire est augmenté, en partie en raison d'un dépôt augmenté de collagène fibrillaire. Les fibroblastes sécrètent des protéases (comme indiqué par les flèches) qui dégradent les protéines de la matrice extracellulaire, incluant la fibronectine et la laminine. Ceci résulte en la libération de fragments de la matrice bioactifs qui ont des activités qui favorisent la croissance, la motilité et l'invasion tumorales. Des cellules immunes, telles que des macrophages et des neutrophiles, sont plus abondantes, probablement en raison des propriétés chimiotactiques de la matrice protéolysée.

c | Les changements dans le microenvironnement associés à l'involution sont amplifiés par la présence des cellules tumorales, amenant l'inflammation finement régulée vers une inflammation manifeste. Les fragments de fibronectine et de laminine incitent les cellules tumorales à activer les MMP 9 et 2, induisant davantage une dégradation de la matrice. De plus, en raison de la membrane basale endommagée au site de la tumeur, il y a fuite de débris apoptotiques hautement immunogènes de la lumière du canal vers l'espace interstitiel, résultant en un afflux soutenu de cellules inflammatoires. Les macrophages et neutrophiles recrutés libèrent des cytokines additionnelles, telles que le facteur de stimulation de colonies 1 (CSF1), le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), les interleukines (IL) 1 et 6, le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance hépatocytaire (HGF) et des protéases (comme indiqué par les flèches). Des cellules tumorales précédemment quiescentes sont activées par le microenvironnement riche en cytokines et deviennent mobiles et invasives. Les cellules tumorales activées migrent le long de la matrice interstitielle riche en collagène de la glande en involution pour accéder au système vasculaire et lymphatique.

Annotations :

a | Basement membrane : membrane basale

MEC : cellules épithéliales mammaires

Milk globules : vésicules de lait

Fibroblast : fibroblaste

Capillary : capillaire

Disrupted basement membrane : membrane basale rompue

Ductal micro-tumor with locally invasive tumor cells : micro-tumeur canalaire avec des cellules tumorales localement invasives

ECM : matrice extracellulaire

Myoepithelial cells : cellules myoépithéliales

b | Adipocytes : adipocytes

Involuting epithelium with apoptotic debris : épithélium en involution avec des débris apoptotiques

Macrophages : macrophages

Protease-secreting fibroblasts : fibroblastes sécrétant des protéases

Neutrophils : neutrophiles

ECM fragments : fragments de la matrice extracellulaire

c | Release of apoptotic debris that stimulates further recruitment of inflammatory cells : libération de débris apoptotiques qui stimulent davantage le recrutement de cellules inflammatoires

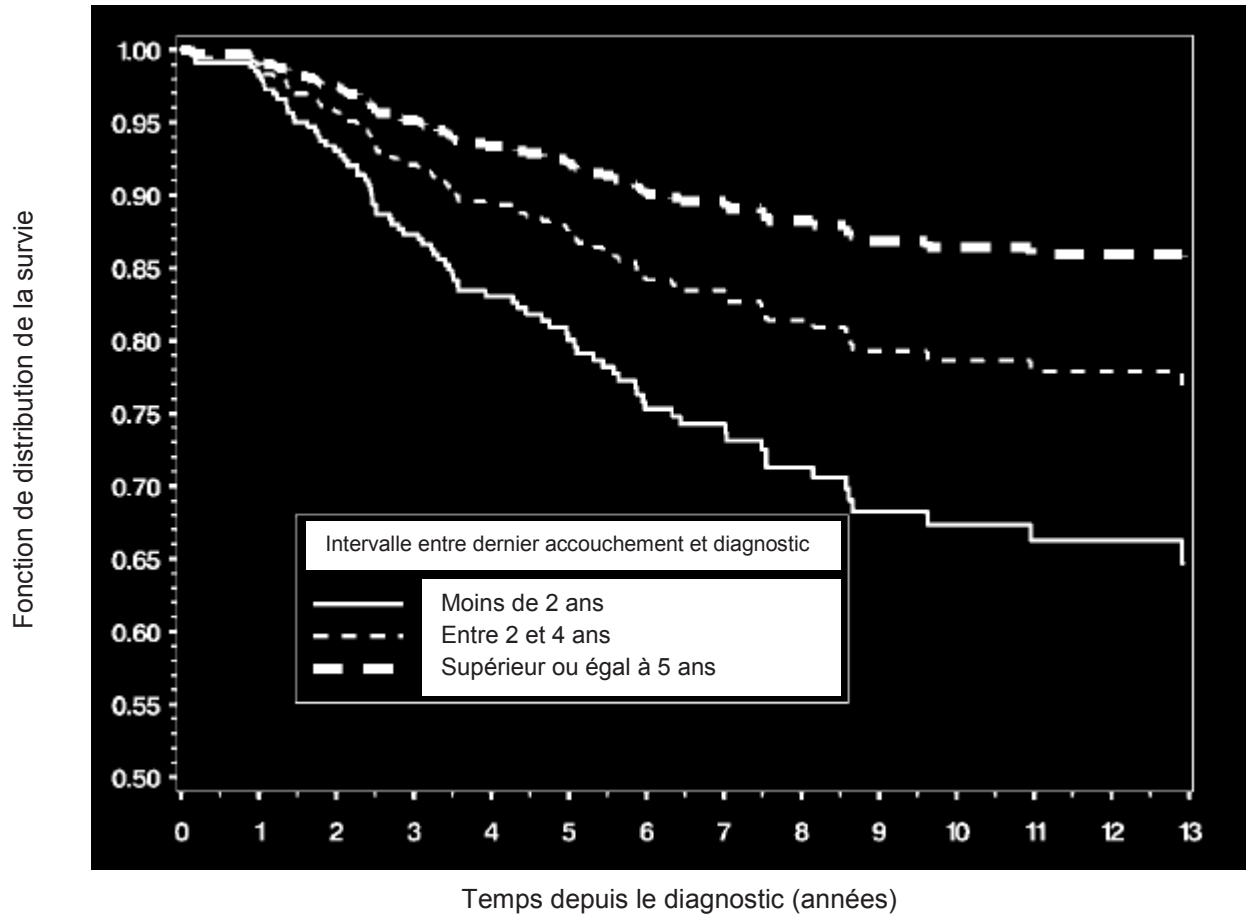
Activated macrophages and neutrophils secrete additional cytokines : les macrophages et les neutrophiles activés sécrètent des cytokines additionnelles

Invasive tumor cells : cellules tumorales invasives

Source : Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. Nat Rev Cancer. 2006;6(4):281-91.

ANNEXE II

Courbes de survie, ajustées à l'âge, comparant les intervalles de temps entre l'accouchement et le diagnostic de cancer du sein.



Source : Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Dewar R, Scott H, Platt R, et al. Relationship of Time Since Childbirth and Other Pregnancy Factors to Premenopausal Breast Cancer Prognosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(5):1167-73.

RÉSUMÉ

L'incidence des cancers du sein du post-partum va en augmentant, étant donné que l'âge moyen au premier enfant ne cesse de s'élever et que l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge.

Le post-partum a été établi comme une période à risque accru de cancer du sein.

Ainsi, nous nous sommes penchés sur le pronostic des cancers du sein diagnostiqués durant cette période et sur les mécanismes qui en sont à l'origine

Pour ce faire, nous avons réalisé une revue de la littérature.

L'analyse d'articles scientifiques nous a permis d'établir qu'un cancer du sein diagnostiqué dans le post-partum était significativement associé à un plus mauvais pronostic qu'un cancer du sein diagnostiqué chez des femmes nullipares, même après ajustement. Le diagnostic d'un cancer du sein entraîne le plus mauvais pronostic lorsqu'il a été posé dans les deux premières années du post-partum et à plus forte raison entre 4 et 6 mois après l'accouchement. C'est au moins jusqu'à 5 ou 6 ans, voire même 10 ans dans le post-partum qu'un diagnostic de cancer du sein est associé avec un mauvais pronostic. Pour un diagnostic ayant eu lieu dans le post-partum, le taux de survie est toujours plus faible que pour un diagnostic chez des femmes nullipares, même 15 ans après le diagnostic.

L'événement à l'origine de ce mauvais pronostic des cancers du sein du post-partum est l'involution de la glande mammaire qui fait appel à des mécanismes semblables à ceux utilisés dans la cicatrisation, connus pour promouvoir la croissance et l'invasion tumorales.

Vingt-neuf pour cent des cas de cancers du sein chez des femmes jeunes sont diagnostiqués dans les cinq premières années du post-partum.

La prise en compte de ces éléments paraît essentielle dans le suivi des femmes dans le post-partum. Il est nécessaire de réaliser un examen mammaire clinique de qualité pour dépister tôt et permettre une prise en charge précoce des cancers du sein de cette période.

Mots clés : cancer du sein, post-partum, pronostic, involution mammaire