17 octobre 2024

Délais de conception après cancer du sein : résultats finaux de l'étude FEERIC

(FErtilité, gross**E**sse, et cont**R**acept**I**on après **C**ancer du sein en France)

Anne-Sophie Hamy-Petit

Agathe Chabassier

Et toute l'équipe de l'étude FEERIC

Grossesse après cancer du sein : une **question essentielle**

- Cancer du sein chez la **femme jeune (<45 ans)** : 5000 à 6000 femmes par an

- **Grossesse** après cancer du sein : 3 à 13% des patientes

➔ Ces taux de grossesses **sous estiment** largement la fertilité

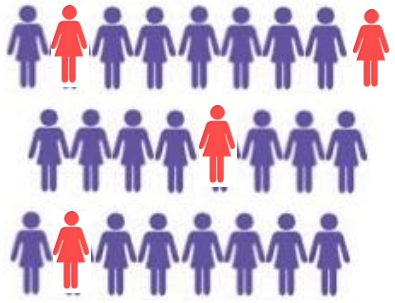
➔ Il n'existe **pas d'examen fiable** pour évaluer la fertilité après cancer du sein

- Etude **prospective** Française – plateforme **Seintinelles : FE**rtilité- Gross**E**sse – cont**R**acept**I**on après **C**ancer du sein : **FEERIC**

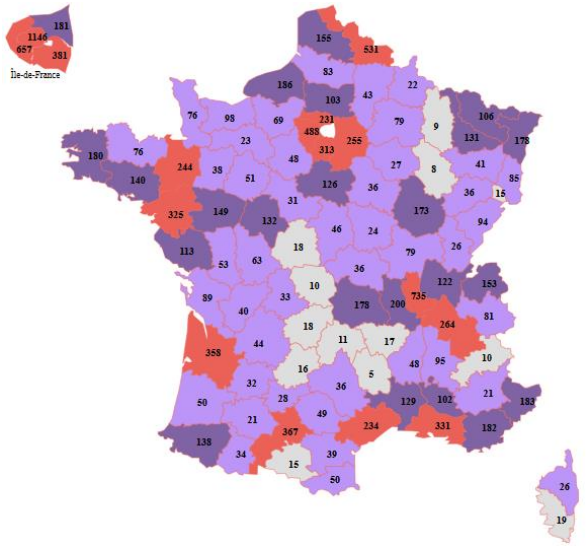
La plateforme collaborative des **Seintinelles** a pour vocation **d'accélérer la recherche**

METTRE EN RELATION DIRECTE CHERCHEURS ET CITOYENS, POUR UNE RECHERCHE PLUS RAPIDE

les seintinelles
Contre le cancer, notre meilleure arme c'est vous.

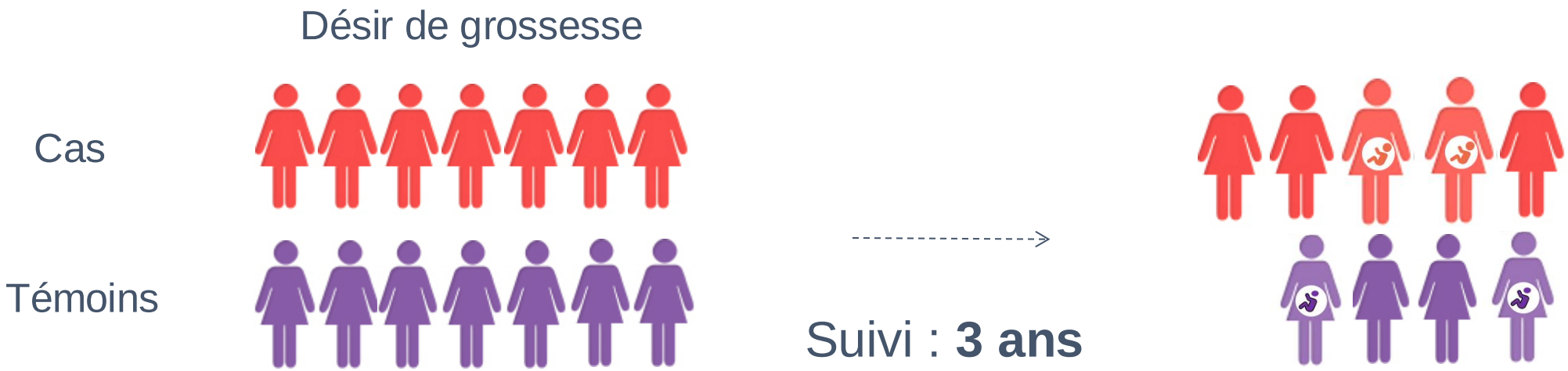


- n # **40 000** volontaires
> **30** études



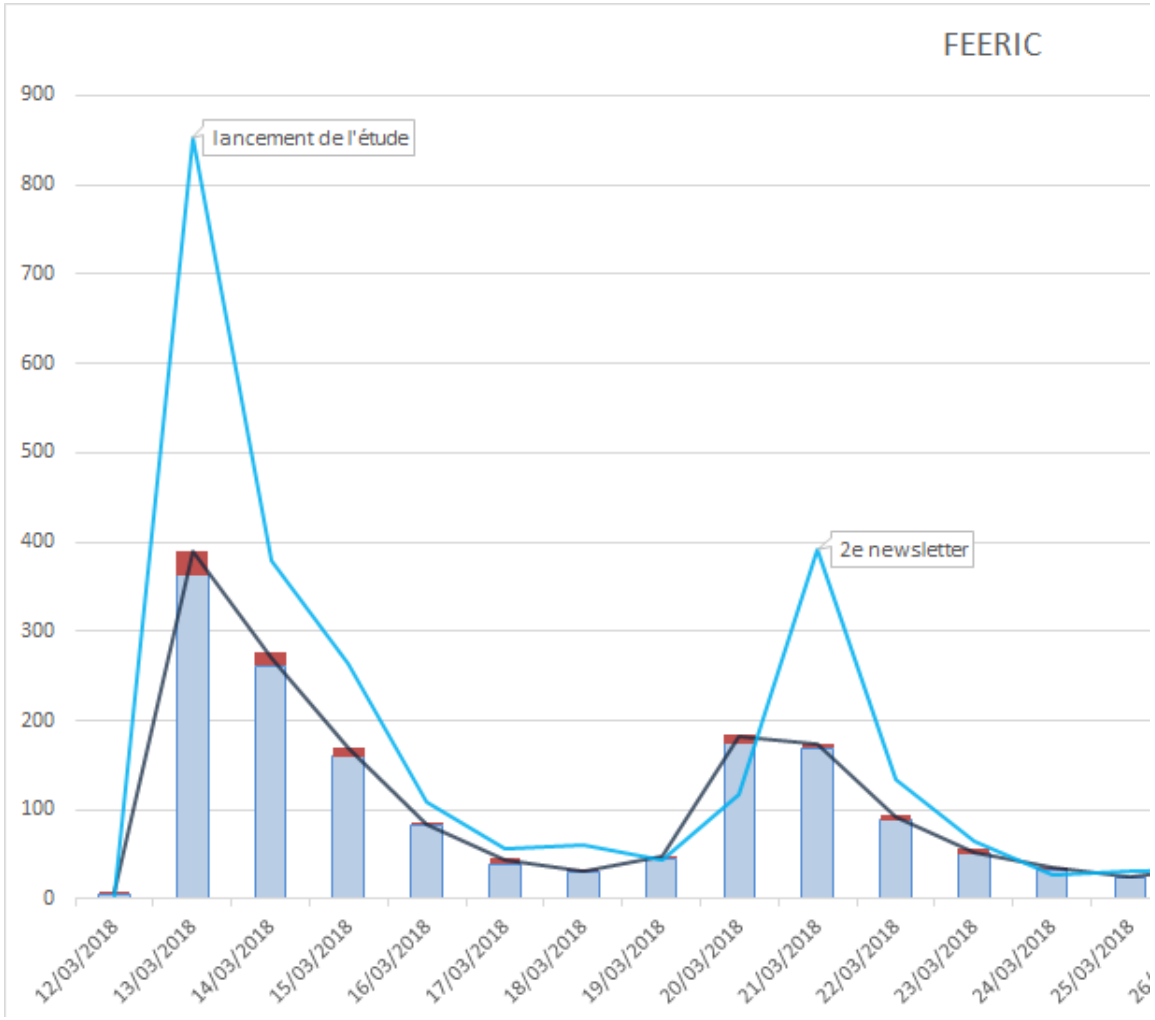
Objectifs étude **FEERIC**

- Objectif ***principal*** : Comparer **probabilité de grossesses** chez femmes **essayant d'être enceintes** avec **(cas)** ou sans antécédent de cancer du sein **(contrôles)**?



- Objectif ***secondaires*** : Recours à aide médicale à la procréation (AMP), Facteurs associés délais conception, devenir obstétrical et néonatal

Le **recrutement** par Seintinelles est **très rapide**



Objectif atteint en **10 jours**

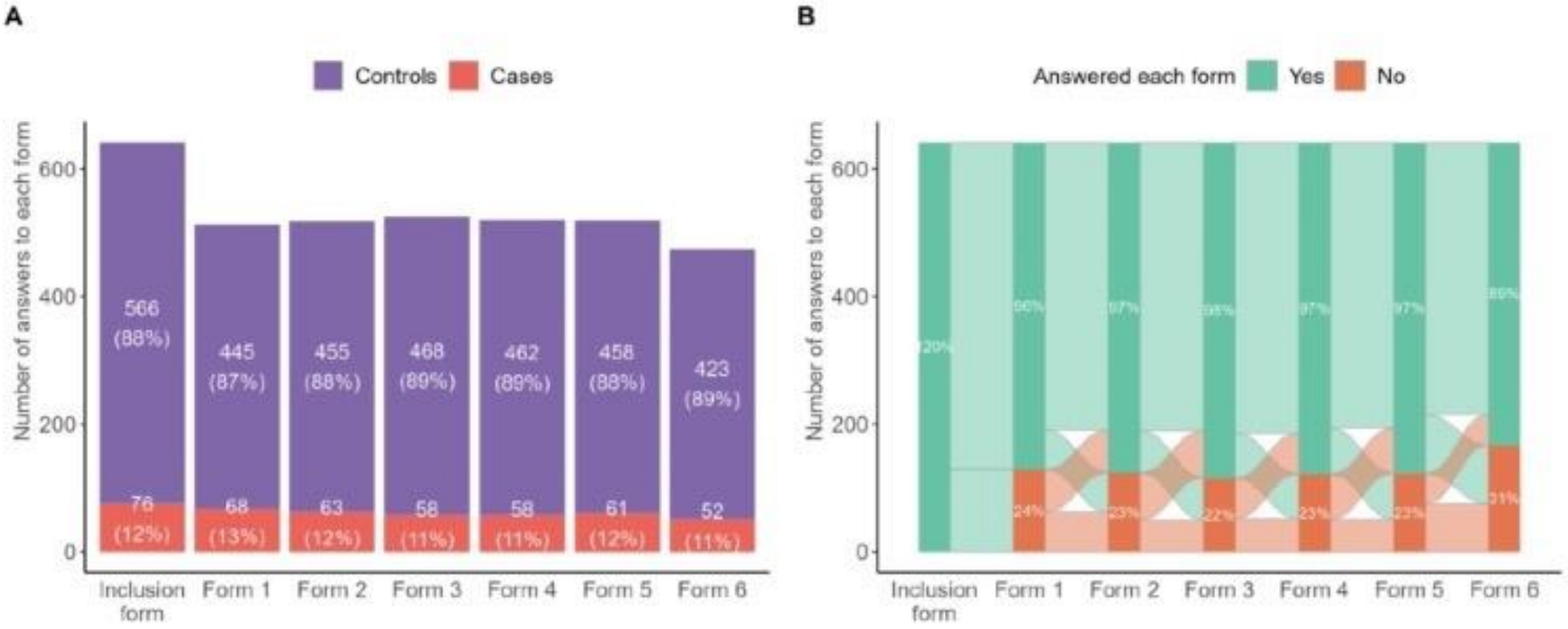
Objectif atteint en **1 jour**

Amendement autorisant la poursuite des inclusions

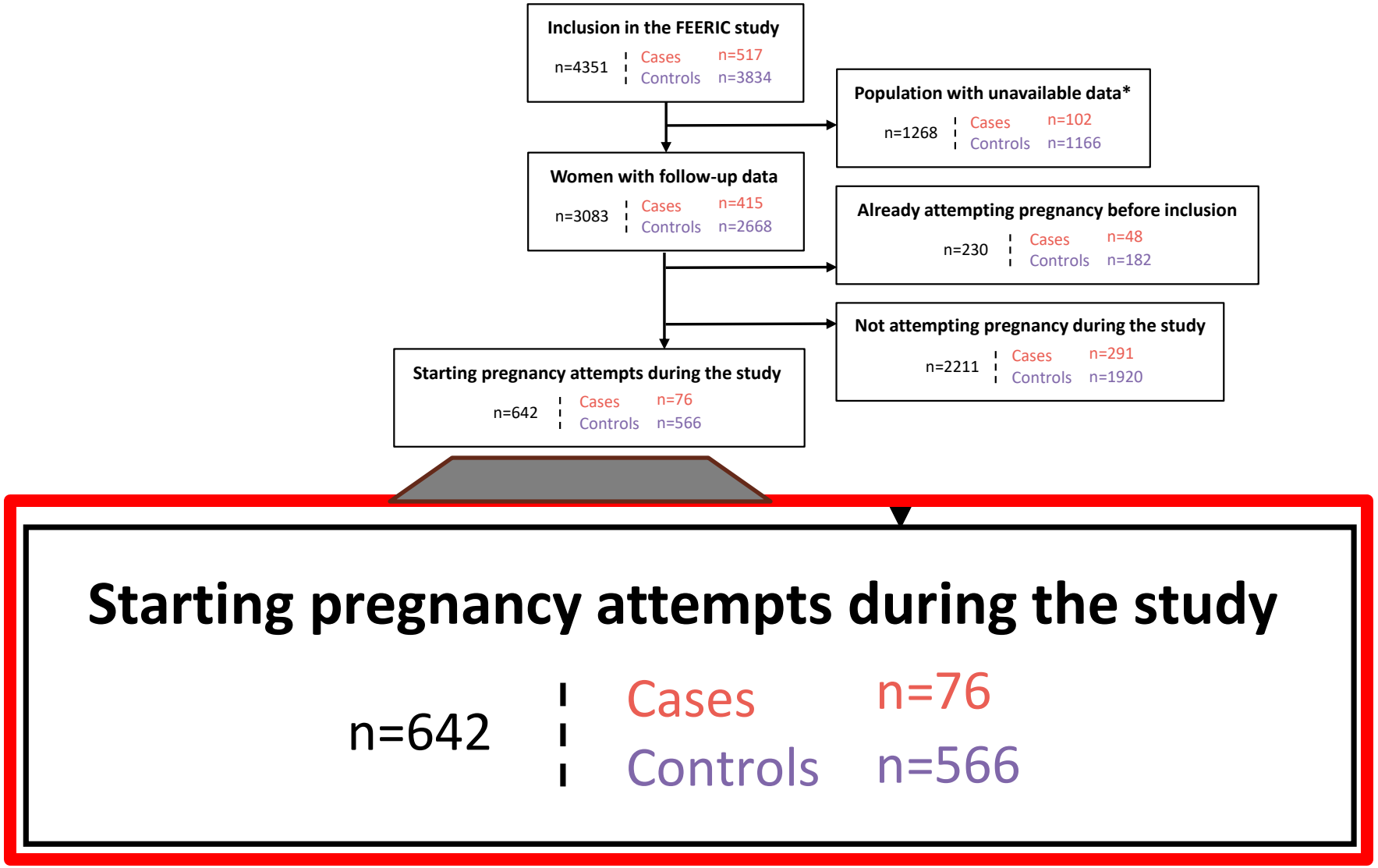
n= **517**

n= **3834**

Les Seintinelles sont (plutôt) … **fidèles**



642 femmes inclues dans l'étude sur les **délais de conception**



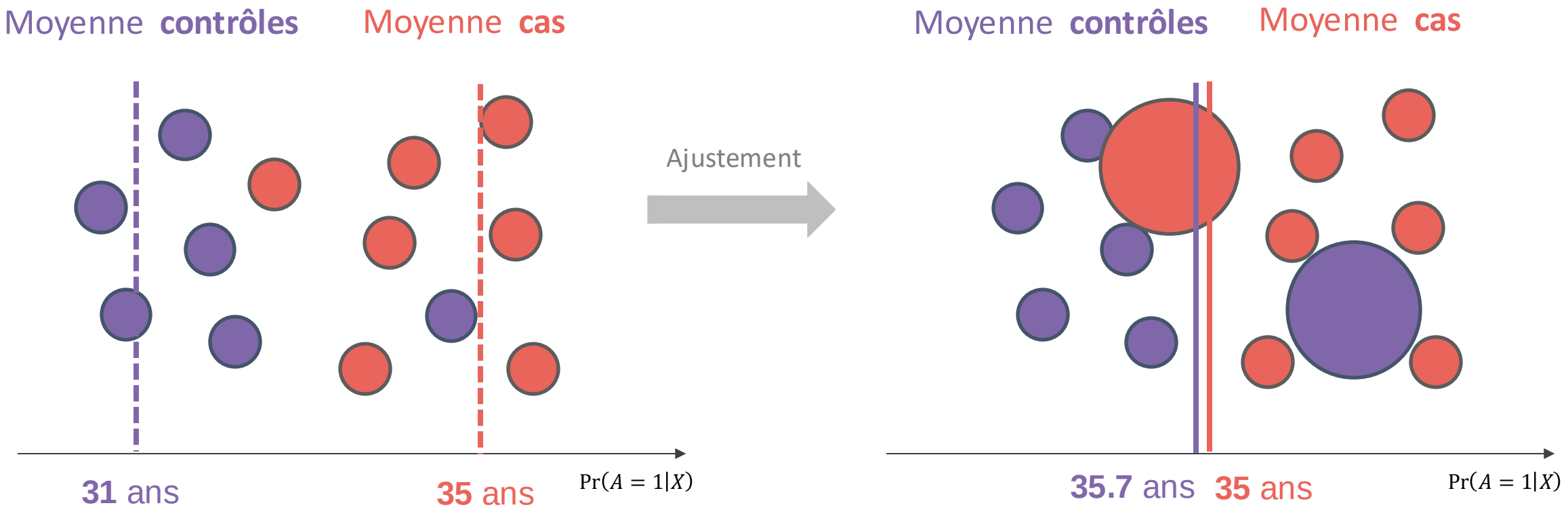
Les méthodes **d'ajustement** permettent de **rendre les groupes comparables**

IPTW : Repondérer la population par la probabilité inverse de traitement

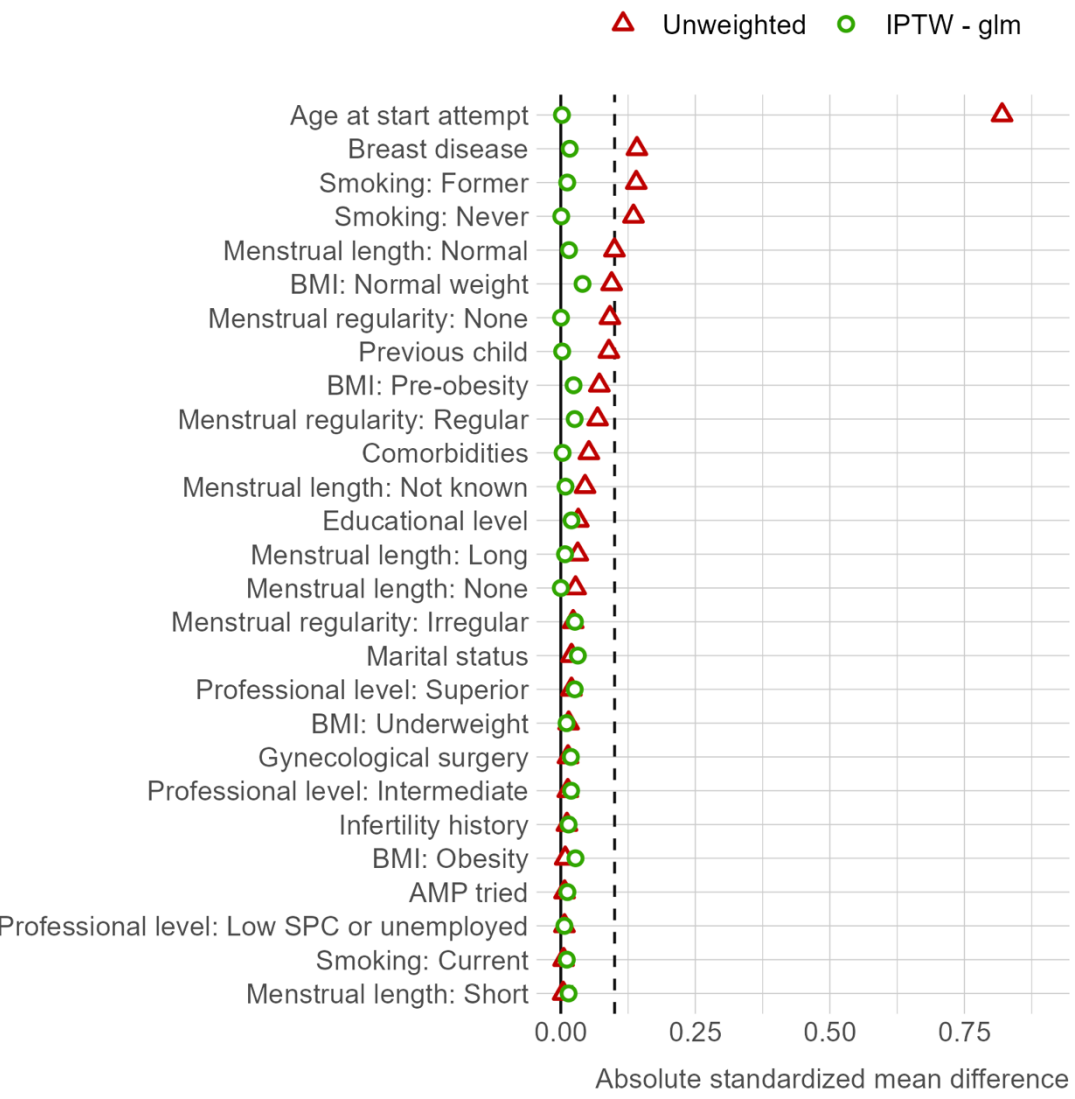
$$w_i = \frac{Pr(A = a_i)}{Pr(A = a_i \mid X = x_i)}$$

Stabilization term

Propensity score



Les méthodes d'ajustement permettent de **rendre les groupes comparables**



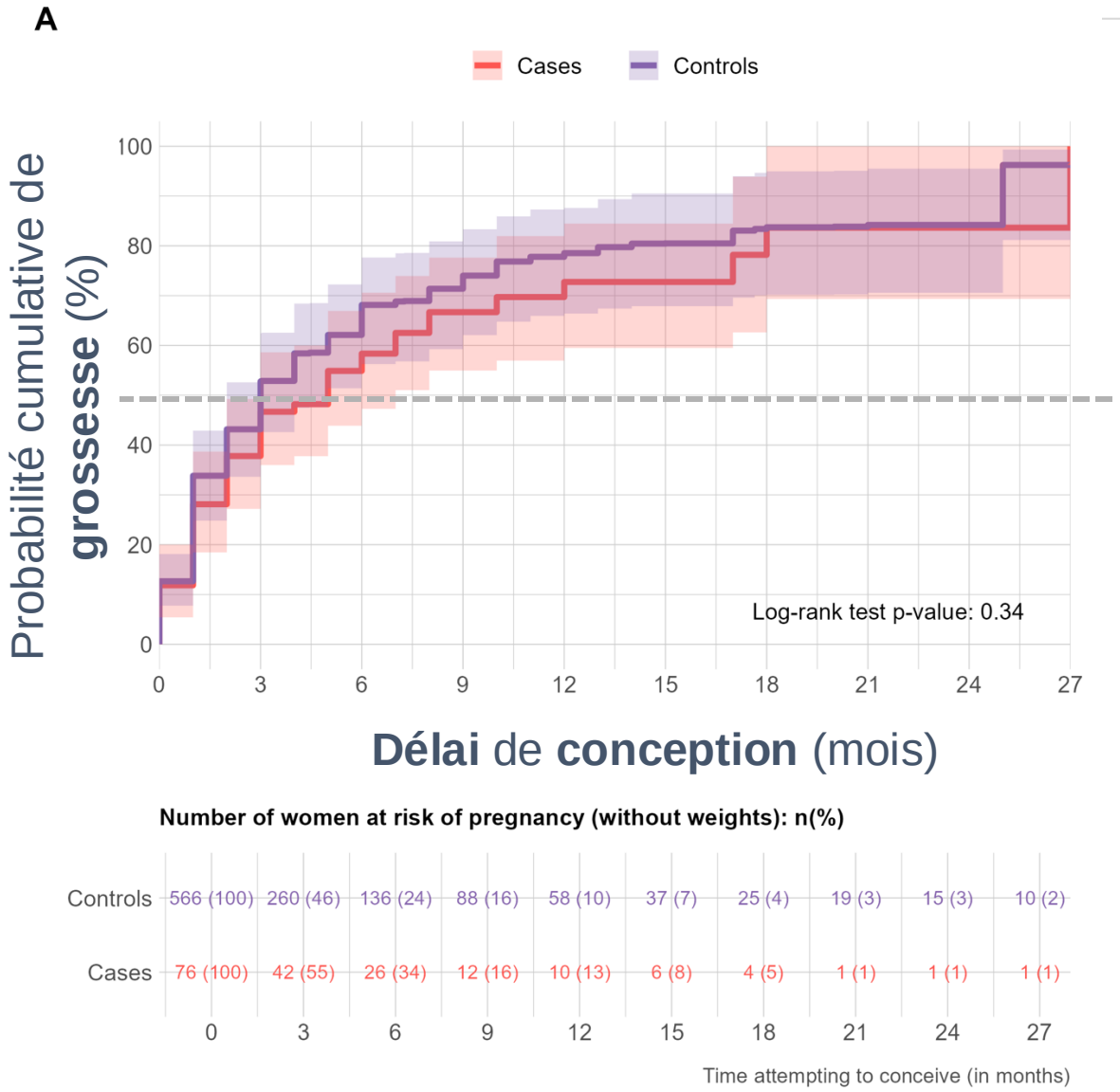
76 **cas** / 566 **contrôles *pondérés***

- Age au début des tentatives de grossesse : **35 ans**
- CSP :
  - Basse - sans emploi (15.6%)
  - ***Intermédiaire (35.0%)***
  - ***haute (49.4%)***
- IMC: ***Normal (76%)*** Surpoids (10.4%) /obésité (10.1%)
- **Grossesses** antérieures : **oui (66.5%)** / non (33.5%)
- **Enfants** : **oui (45.2%)** / non (54.8%)
- **Infertilité** antérieure: ***oui (14.6%)*** / non (85.4%)

- -

- **Préservation fertilité** avant diagnostic: 59.2%
- **Délai médian** depuis le diagnostic de cancer **: 43 mois**

Le **délai de conception** est **identique** chez les cas et les contrôles



- **Délai** médian de **conception** :

Cas : **5 mois** (IQR: 2.0-7.0) *versus*

Contrôles : **3 mois** (IQR: 2.0-6.0) ; identique dans les 2 groupes (*p*=0.34).

- La **majorité** des tentatives de grossesses sont **fructueuses**
  - A ***12 mois***, incidence grossesse

cas : 72.7% (95% CI, 59.5 to 84.5)

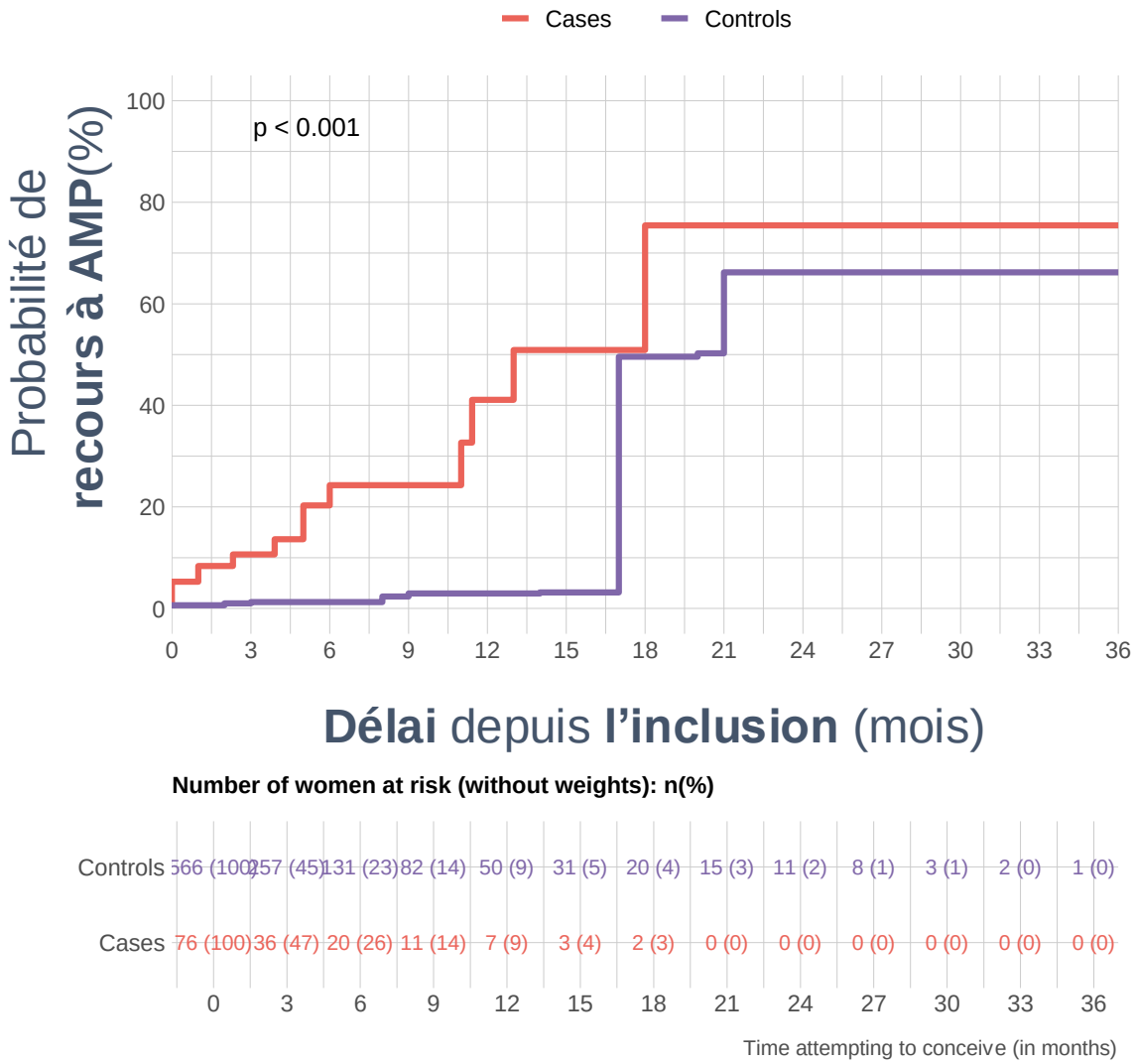
contrôles : 78.5% (95% CI, 66.4 to 87.6)

  - A ***24 mois***, incidence grossesse

cas : 91.1% (95% CI, 76.1 to 100.0)

contrôles : 89.4% (95% CI, 77.1 to 99.0)

Des **recours à l'AMP** (ou utilisation matériel congelé) **plus fréquents** et **plus rapides chez les cas**

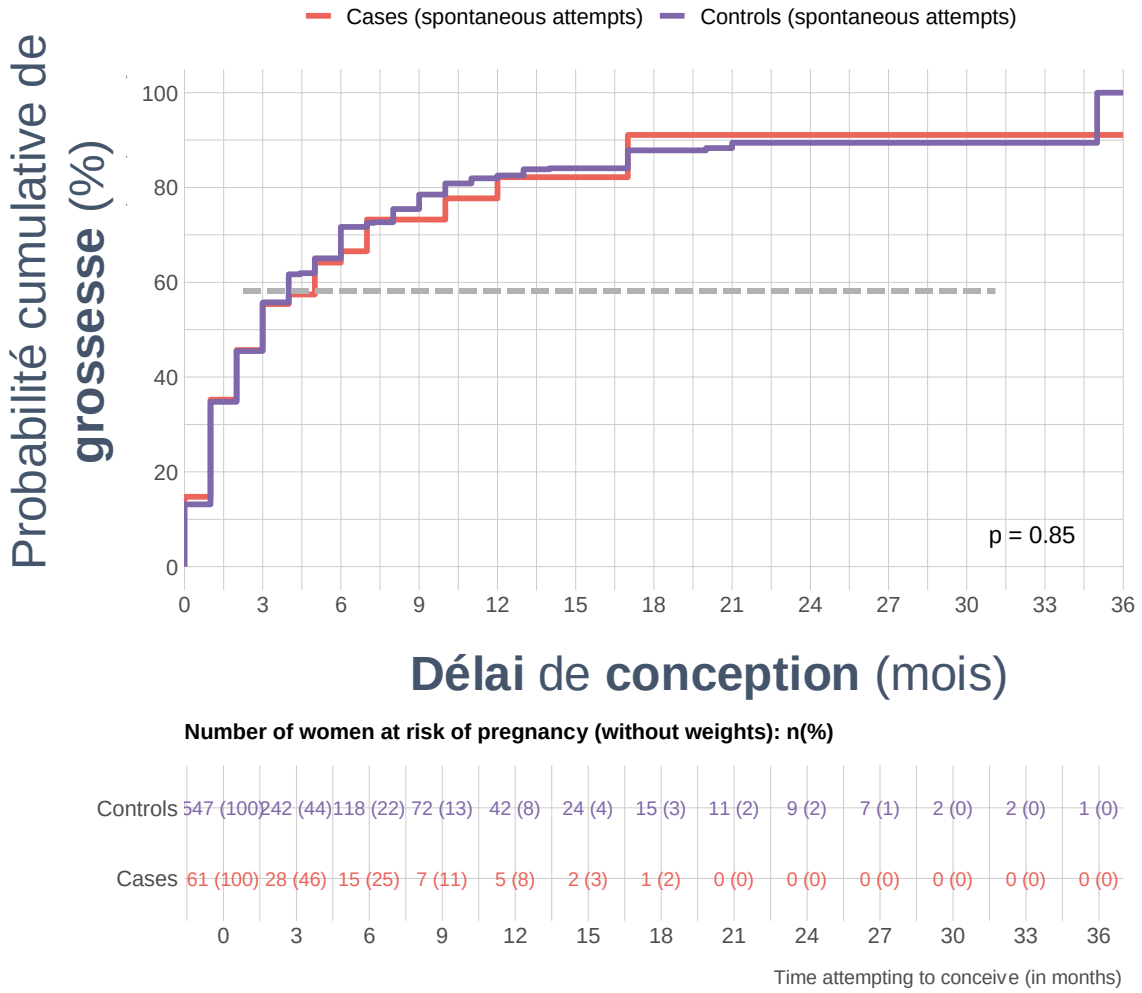


Recours **à AMP**

- 15 **cas** / 25 **contrôles**

- Ratio risque cumulé de recourir à l'ART avant 12 mois (cas/contrôles) = **13.9 (95% CI: [2.2- 154.6])**

Des délais de conception **identiques**, que ce soit **sans AMP ….**



Tentatives spontanées

Absence AMP ou de réutilisation de matériel congelé

- 61 **cas** / 547 **contrôles**

Délai médian de **conception** :

Cas : **3 mois** IQR [2.0-3.9] *versus*

Contrôles : **3 mois** IQR [1.5-5.0] ; (*p*=0.85).

- A ***12 mois***, incidence grossesse

cas : 82.2% (95% CI, 67.7 to 95.5)

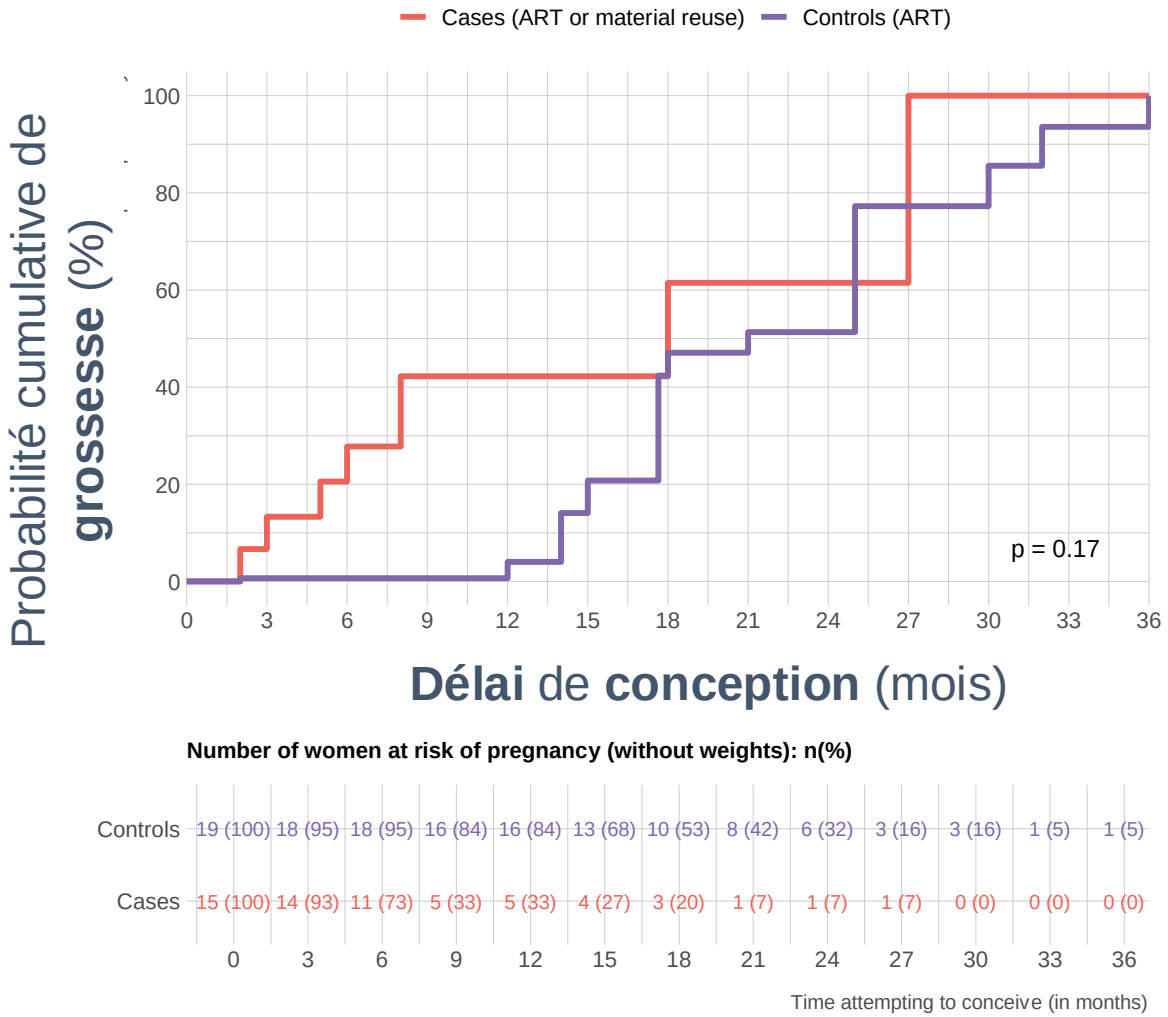
contrôles : 82.5% (95% CI, 70.2 to 91.9)

- A ***24 mois***, incidence grossesse

cas : 91.1% (95% CI, 76.1 to 100.0)

contrôles : 89.4% (95% CI, 77.1 to 99.0)

… ou **avec AMP**



AMP ou **réutilisation** de matériel congelé

- 15 **cas** / 19 **contrôles**

Délai médian de **conception** :

Cas : **18 mois** *versus*

Contrôles : **25 mois**; identique dans les 2 groupes (*p*=0.12).

Tendance à un délai moindre chez les cas?

/!\ Seulement **3 grossesses** survenues après **utilisation de matériel congelé** /!\

Facteurs associés à la **survenue de grossesse**

Variables	Class	Multivariable		
		HR (95% CI)	Class versus ref P	Significance
Age at inclusion (years)				
Age at start of attempts (years)		0.97 (0.95 - 0.99)	0.018	*
BMI, by class (kg/m2)	Normal weight			
	Underweight	1.3 (0.89 - 1.9)	0.160	
	Pre-obesity	0.79 (0.61 - 1.0)	0.069	.
	Obesity	0.59 (0.42 - 0.83)	0.002	**
Menstrual cycle regularity (at inclusion)	Regular	1		
	Irregular	0.78 (0.60 - 1.0)	0.067	.
	None	0.50 (0.36 - 0.70)	<0.001	***
Number of children	0			
	1	1.3 (1.1 - 1.6)	0.008	**
	More than 1	1.8 (1.3 - 2.3)	<0.001	***
ART tried during attempts (time-dependent variable)	No *[Constant effect]*	1		
	Yes *[Constant effect]*	0.044 (0.011 - 0.18)	<0.001	***
	No *[Time-dependent effect]*	1		
	Yes *[Time-dependent effect]*	2.7 (1.6 - 4.6)	<0.001	***
Cases or controls	Control	1		
	Case	0.88 (0.66 - 1.18)	0.390	

Age, IMC, régularité des cycles menstruels, nombre d'enfants avant cancer, utilisation d'AMP

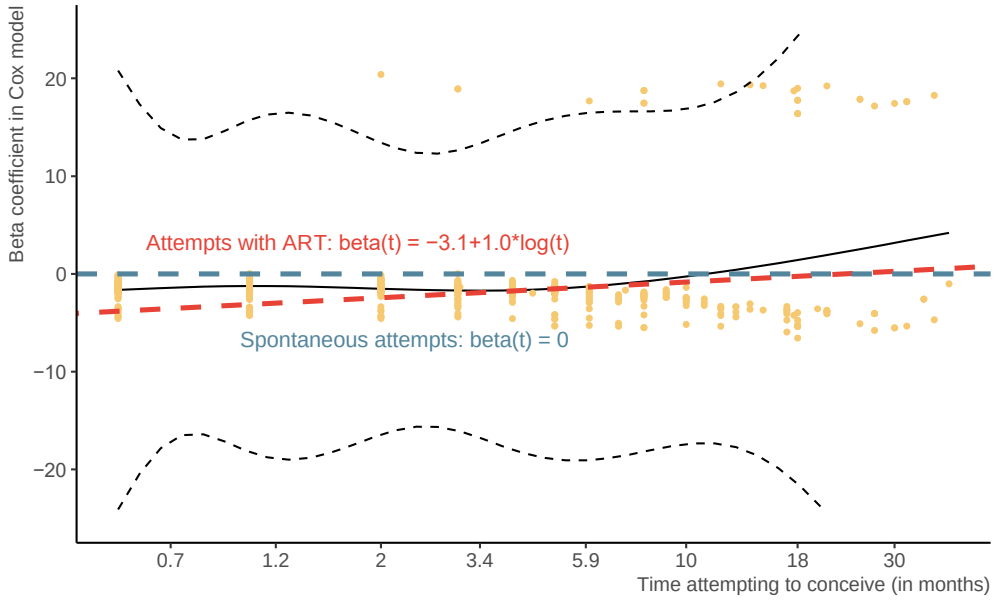
…. **mais pas le fait d'avoir eu un cancer du sein**

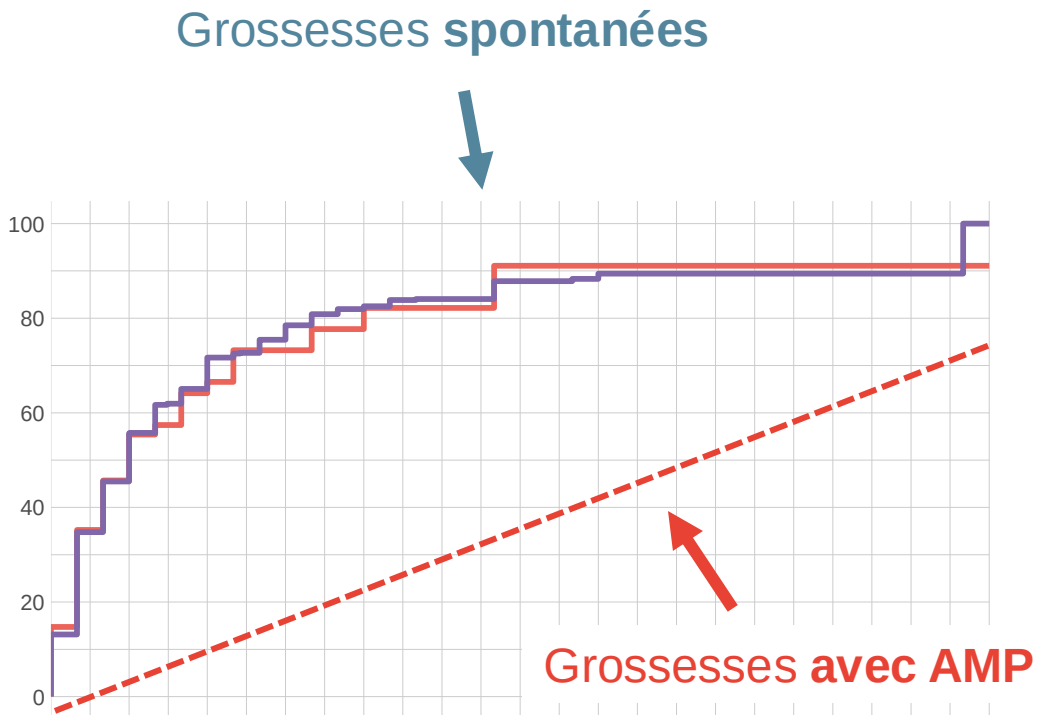
Un lien complexe entre **AMP** et **délai de conception**

Variables	Class	Multivariable		
		HR (95% CI)	Class versus ref P	Significance
Age at inclusion (years)				
Age at start of attempts (years)		0.97 (0.95 - 0.99)	0.018	*
BMI, by class (kg/m2)	Normal weight			
	Underweight	1.3 (0.89 - 1.9)	0.160	
	Pre-obesity	0.79 (0.61 - 1.0)	0.069	.
	Obesity	0.59 (0.42 - 0.83)	0.002	**
Menstrual cycle regularity (at inclusion)	Regular	1		
	Irregular	0.78 (0.60 - 1.0)	0.067	.
	None	0.50 (0.36 - 0.70)	<0.001	***
Number of children	0			
	1	1.3 (1.1 - 1.6)	0.008	**
	More than 1	1.8 (1.3 - 2.3)	<0.001	***
ART tried during attempts (time-dependent variable)	No *[Constant effect]*	1		
	Yes *[Constant effect]*	0.044 (0.011 - 0.18)	<0.001	***
	No *[Time-dependent effect]*	1		
	Yes *[Time-dependent effect]*	2.7 (1.6 - 4.6)	<0.001	***
Cases or controls	Control	1		
	Case	0.88 (0.66 - 1.18)	0.390	

- L'AMP représente **un facteur <u>dépendant du temps.</u>**
  - ***Au début des tentatives***, AMP associée à une probabilité de grossesse moindre qu'en l'absence d'AMP
  - ***Plus le temps passe***, plus la probabilité de grossesse augmente avec l'AMP par rapport à l'absence d'AMP

Un lien complexe entre **AMP** et **délai de conception**

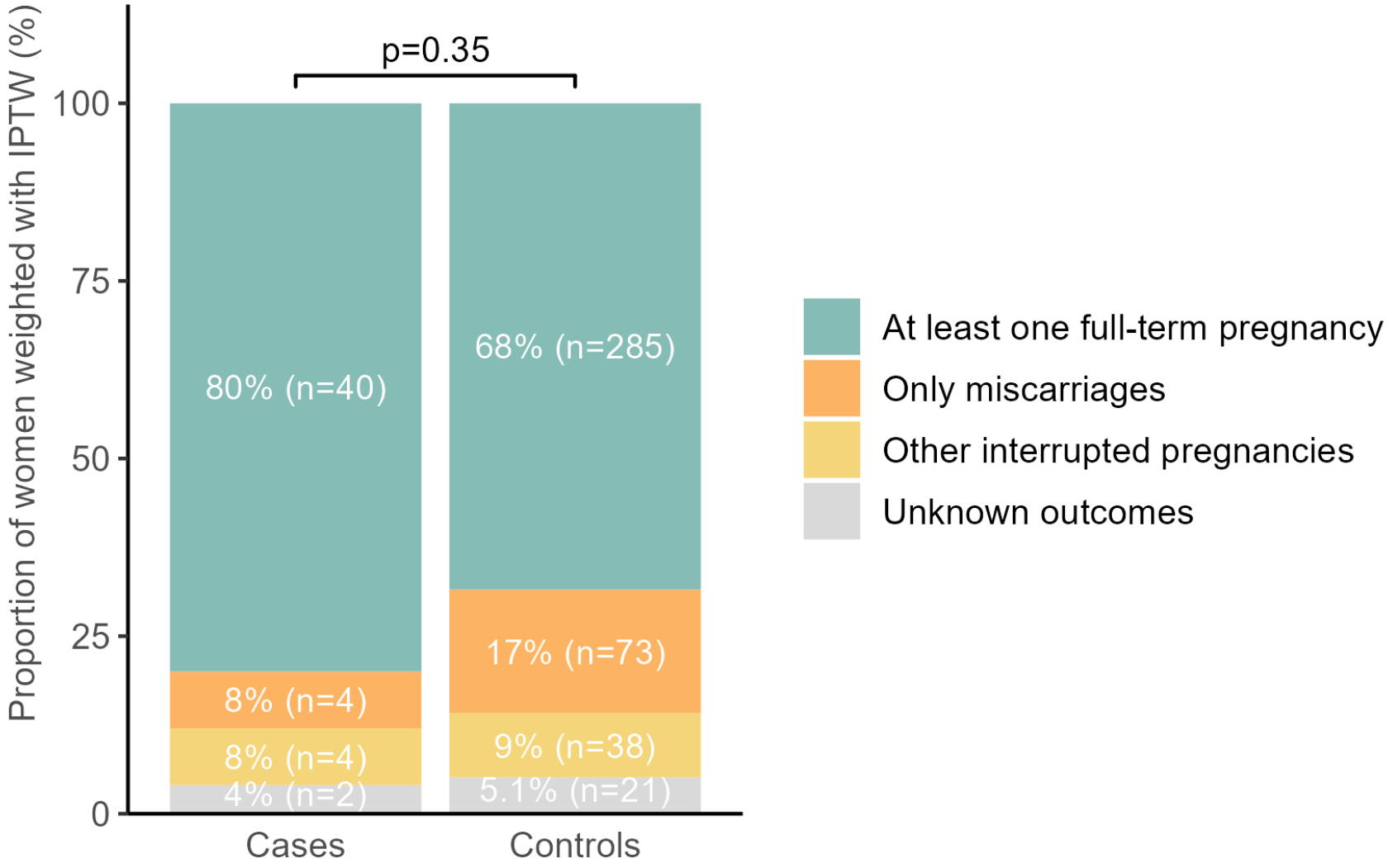




- ***Initialement***, les grossesses surviennent plus rapidement de manière spontanée

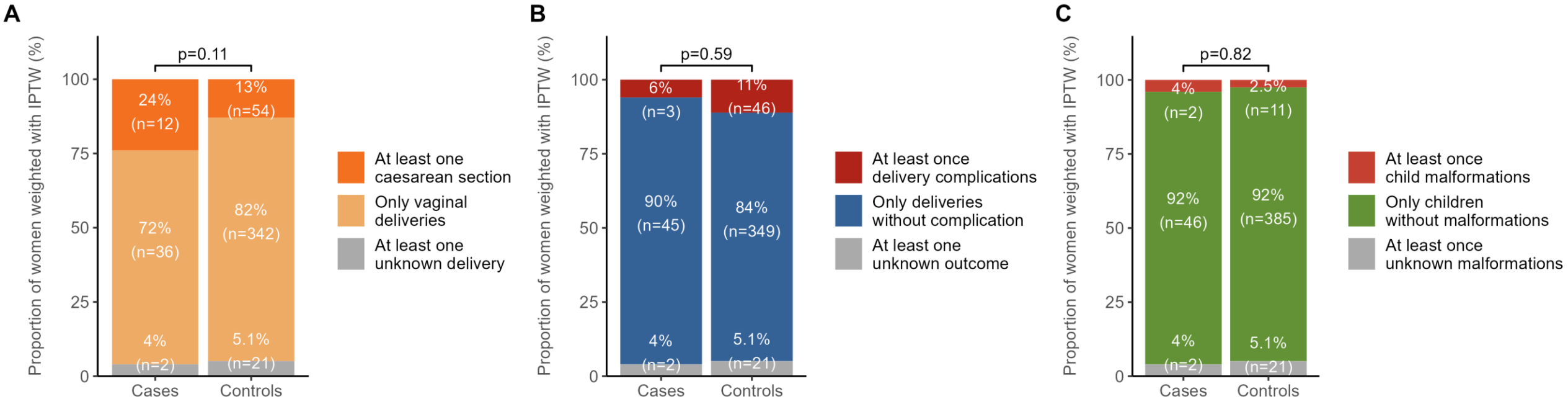
- ***Au bout d'un an et demi*** (environ), la probabilité de grossesse obtenue avec AMP rejoint probabilité de grossesse obtenue avec rapports sexuels seuls

Les issues de **grossesses** sont identiques dans les 2 groupes



Accouchement, complications, et devenir néonatal

Pas de différence dans les taux de césarienne, de complications obstétricales, ni malformations foetales



Discussion

Données **rassurantes** sur la fertilité après cancer du sein

1. **Délais de conception identiques** à la population des femmes sans cancer du sein, et sont **courts**

2. Majorité des grossesses survenues **spontanément**

3. **Davantage de recours à AMP** – et recours **plus précoces** chez les cas :

   - ***surmédicalisation*** « grossesse après cancer du sein » ?

   - une ***possible infertilité liée au cancer du sein*** ne peut être exclue (?)…

   - mais si elle existait, concernerait une ***très faible proportion*** de patientes

4. **Issues de grossesses** et **devenirs obstétricaux** similaires

Etude **POSITIVE** (*Partridge et al*; NEJM 2023, *Azim et al.* , JCO 2024)

- 516 femmes de 42 ans et moins, antécédent cancer du sein,
  - ayant reçu 18 à 30 mois hormonothérapie,
  - avec un désir de grossesse.
- Objectif: évaluer impact d'une interruption précoce de l'hormonothérapie sur le risque de rechute.

/!\ ***Arrêt « autorisé » pendant 2 ans*** */!\ - incluant accouchement et allaitement /!*

- Suivi médian : 41 mois : **74%** ont eu **une grossesse**

Les délais de **conception** après cancer du sein sont **courts**

Résultats similaires aux études rétrospectives dans des populations de femmes avec cancer du sein

Labrosse et al , **Cancers** 2021

- Curie 2005 - 2017
- **197 grossesses** après cancer du sein
- **95 patientes** avec tentative de grossesse
- Age moyen : **36.8 ans**

➔ Délai médian de conception : **5.6 mois**

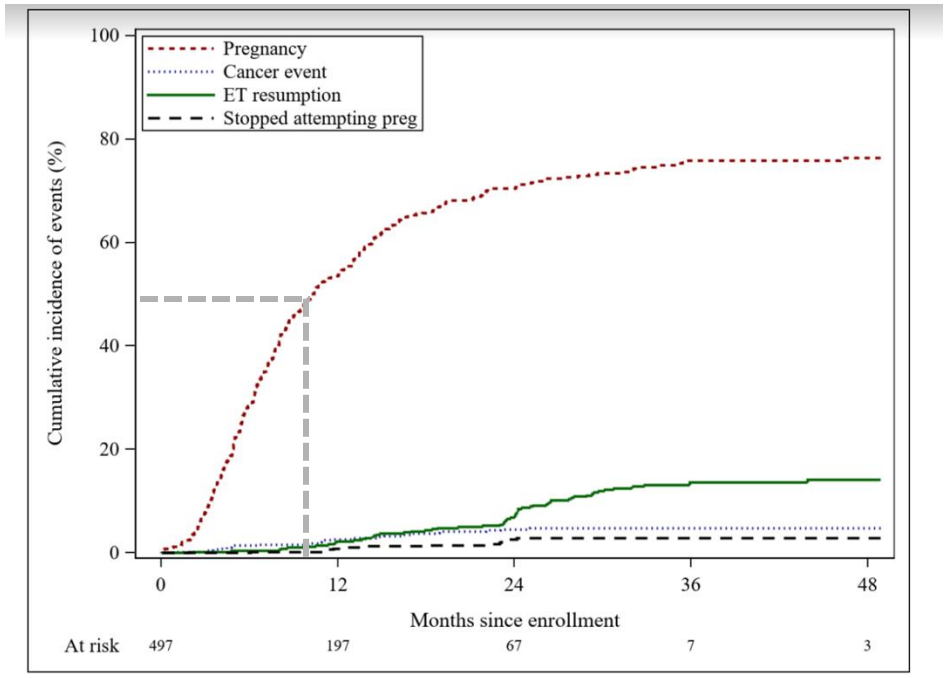
Mangiardi-Veltin et al. , **RBMO** 2022

- Cohorte Etude FEERIC, données entre le diagnostic et inclusion dans étude
- **133 grossesses** chez 85 patientes
- Age médian au début de la grossesse : 34 ans
- 113 grossesses **désirées**

➔ Délai médian de conception : **3 mois**

Azim et al., **JCO** 2024

- Délai médian conception semble # **9 mois**



Cumulative incidence of first pregnancy by months in the presence of competing risks (from Figure S5)

Comparaison à l'étude **POSITIVE**

Etude	n=	Age médian début tentatives	Suivi médian	Taux de grossesse à 1 an	Taux de grossesse à 2 ans	Recours AMP
POSITIVE	497	37 ans	29 mois	53.6% (95% CI, 49.1 to 57.9)	70.5% (95% CI, 66.2 to 74.4)	43%
FEERIC	76	35 ans	43 mois	82.2% (95% CI, 67.7 to 95.7)	91.1% (95% CI, 76.1 to 100.0)	16%

Interprétations et hypothèses:

- *Femmes de l'étude POSITIVE ont moins de grossesses que les femmes de l'étude FEERIC*
- *-> Délai depuis le diagnostic plus long dans FEERIC ? Récupération ovarienne?*
- *Recours à AMP plus fréquent dans étude POSITIVE -> **Suivi** plus long? Recours plus rapide à AMP dans un contexte d'interruption hormonothérapie et/ou d'essai ? Femmes plus infertiles?*

Take-home messages

- 1ère (et seule) étude prospective comparant les délais de conception chez les femmes ayant eu un cancer du sein, en comparaison **à des femmes sans cancer du sein**

- Résultats **rassurants** sur la fertilité (qu'elle soit spontanée – ou avec AMP)
  - **Majorité de patientes** ayant obtenu une grossesse
  - **Délais de conception *courts***

- Les **recours à l'AMP précoces** semblent fréquents chez les femmes ayant eu un cancer du sein.
  *Possible **impact péjoratif** de ce recours précoce ?*

- Pour maximiser les chances de grossesse, il semblerait raisonnable d'attendre **un an de tentatives spontanées** avant de recourir à AMP ?

A pondérer en fonction de l'âge de la patiente, du désir du couple etc….

Remerciements

Clara Sebbag

Agathe Chabassier

Remerciements

Principal investigator
- Anne Sophie Hamy Petit

Statistics
- Agathe Chabassier
- Clara Sebbag

Project manager
- Laura Sablone
- Clémentine Berkach

Advisor
- Bernard Asselain

Grants

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Centre Léon Bérard
- Pr Isabelle Ray-Coquard
- Dr Christine Jablonski

Hôpital Saint Louis (Paris)
- Dr Marc Espié

Institut Bergonié
- Dr Claire Sénéchal

Hôpital Cochin
- Dr Lorraine Maitrot
- Pr Geneviève Plu-Bureau
- Dr Pietro Santulli

Centre Oscar Lambret
- Dr Mailliez/ Dr Decanter

Centre Georges François Leclerc
- Pr Charles Coutant

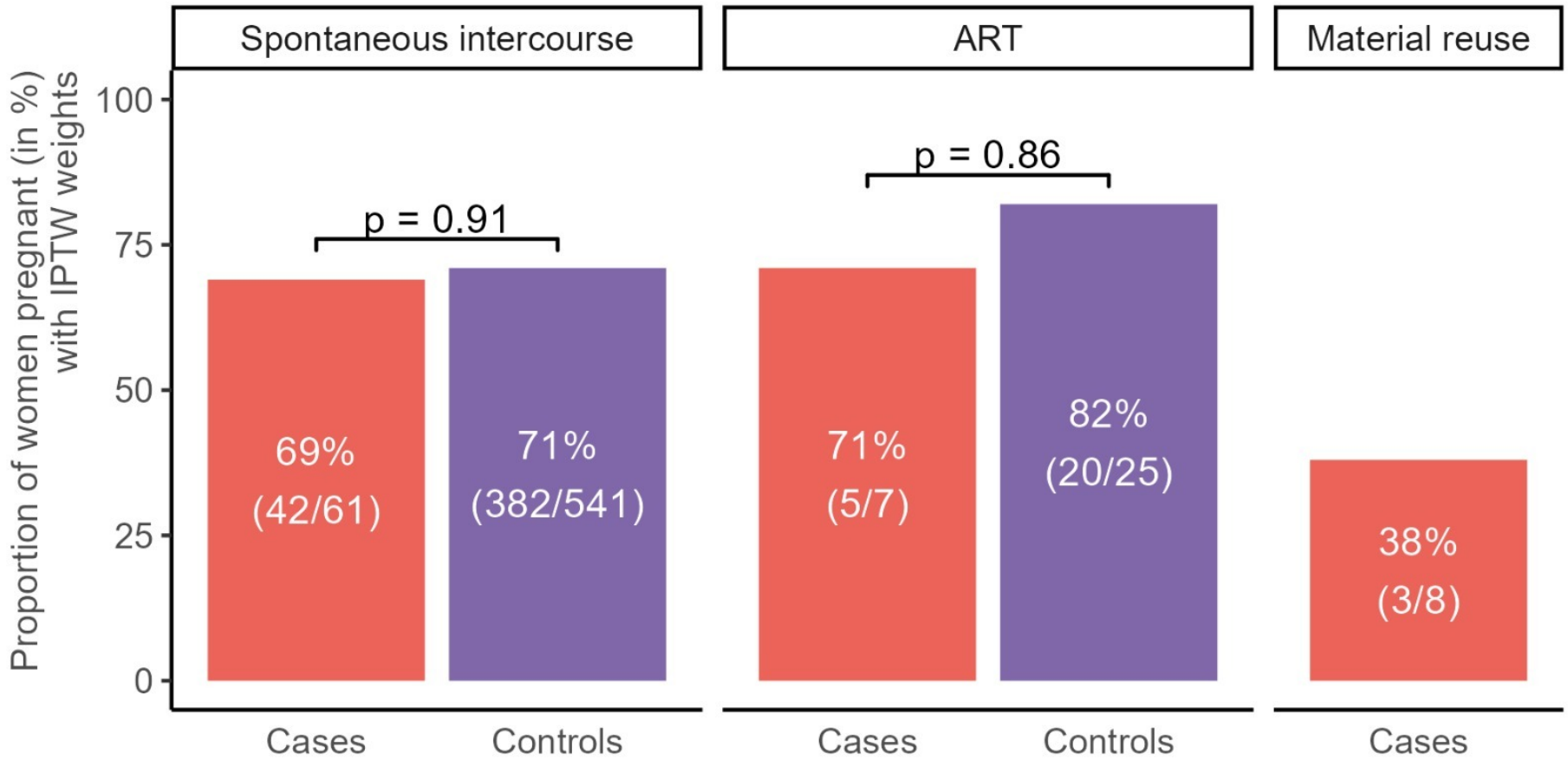
Patients
- Lili Sohn
- Emilie Deville (Soyons Cheyennes)
- Lisa (Fucking Big C)
- Oli (Belle contre le cancer)

Seintinelles team
- Lauriane Bassoleil
- Guillemette Jacob
- Pr Fabien Reyal

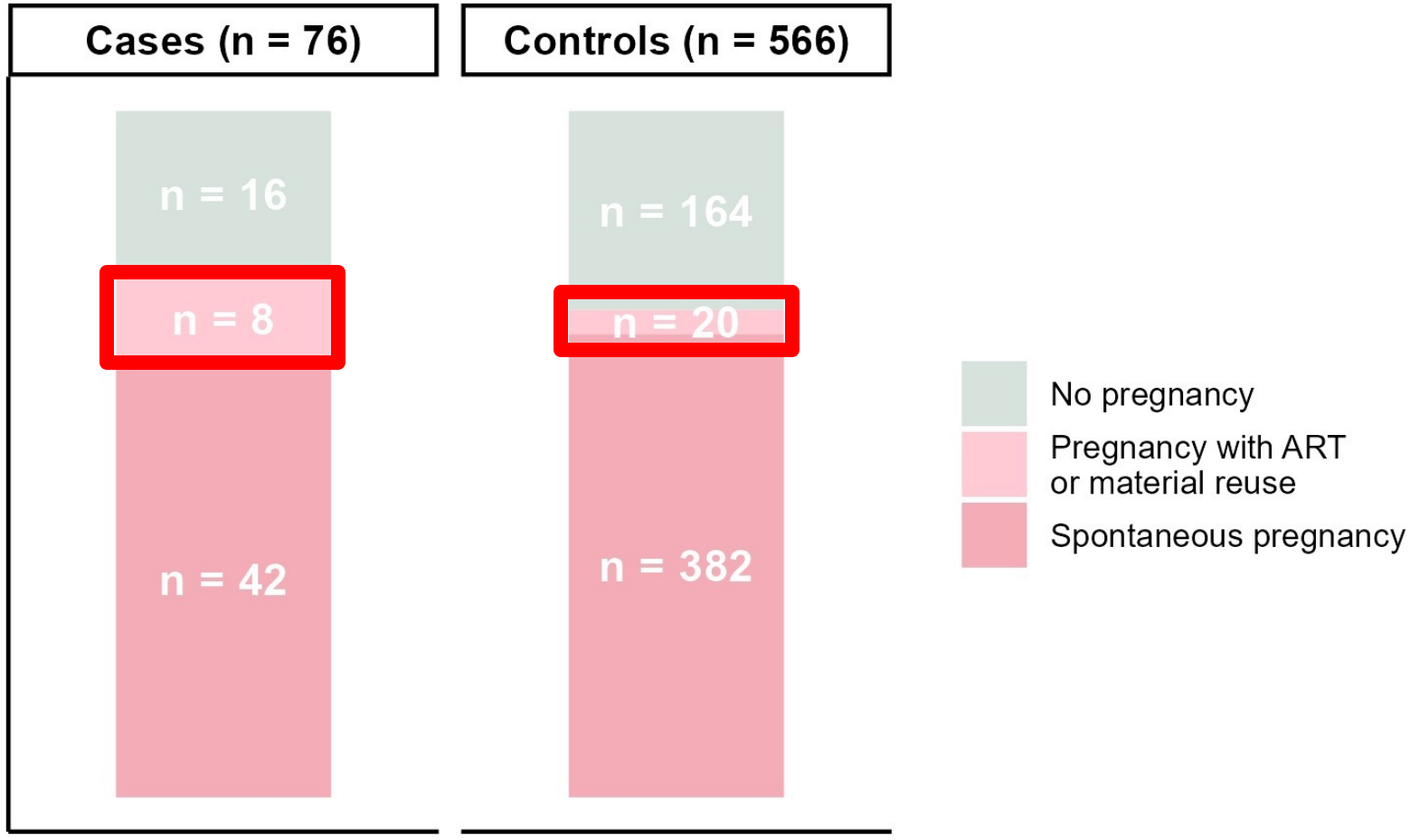
les seintinelles
Contre le cancer, notre meilleure arme c'est vous.

Les 4352 participantes de l'étude FEERIC !!!

Les **taux de conception** en fonction des méthodes en sont pas différents



La majorité des grossesses sont obtenues **spontanément**



/!\ Seulement **3 grossesses** survenues après **utilisation de matériel congelé** /!\

Discussion

- Etude POSITIVE : 516 femmes de 42 ans et moins, antécédent cancer du sein, ayant reçu 18 à 30 mois hormonothérapie, avec un désir de grossesse.

- Objectif: évaluer impact d'une interruption précoce de l'hormonothérapie sur le risque de rechute

- Suivi médian : 41 mois : **74%** ont eu **une grossesse**

    - **43%** de recours à **AMP** (contre
        - 16% FIV
        - 14% embryons congelés
        - 7% IIU
        - 4% citrate clomifene
        - 3% dons ovocytes
        - 1% transplantation ovaire