

Une grossesse n'aggrave pas le pronostic de femmes antérieurement traitées pour un corticosurrénaledome malin



Pauline de Corbière^{1*}, Katrin Ritzel^{2*}, Laure Cazabat^{1,3}, Jacques Ropers⁴, Matthias Schott⁵, Rosella Libé⁶, Ann-Cathrin Koschker⁷, Sophie Lebouilleux⁸, Timo Deutschbein⁹, Christine DoCao¹⁰, Stefanie Hahner¹¹, Delphine Druj¹², Konstanze Miehl¹³, Philippe Caron¹⁴, Jens Waldmann¹⁵, Olivier Chabre¹⁶, Marcus Quinkler¹⁷, Philippe Touraine¹⁸, Maria C Villares Frago¹⁹, Jérôme Bertherat⁶, Xavier Bertagna⁶, Martin Fassnacht^{2,7,9}, Marie-Laure Raffin-Sanson^{1,3}

* Ces 2 auteurs ont contribué de façon équivalente à ce travail

1 Department of Endocrinology, Ambroise Paré University Hospital, AP-HP, Boulogne Billancourt, France (PDC, LC, MLRS), 2 Medizinische Klinik IV, Klinikum der Universität München, Munich, Germany (KR, MF), 3 INSERM U1173 Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines Montigny-le Bretonneux, France (LC, MLRS), 4 Unité de Recherche Clinique HU Paris Ile-de-France Ouest AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne, France (JR), 5 Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, 40225 Düsseldorf Germany (MS), 6 Department of Endocrinology, Cochin University Hospital, AP-HP, French Adrenal Cancer Network COMETE-Cancer and UMR 8104, Institut Cochin, Paris, France (RL, JB, XB), 7 Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University of Würzburg, Würzburg, Germany (ACK, MF), 8 Institut Gustave Roussy, Villejuif, France (SL), 9 Department of Medicine I, Endocrine Unit, University Hospital, University of Würzburg, Würzburg, Germany (TD, MF), 10 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Lille, France (CDC), 11 Endocrinology and Diabetes Unit, Department of Medicine I, University Hospital, University of Würzburg, 97080 Würzburg, Germany (S.H), 12: Department of Endocrinology, Nantes University Hospital, Nantes, France (DD), 13 University of Leipzig, Department of Endocrinology and Nephrology, Leipzig Germany (KM), 14: Service d'Endocrinologie Maladies métaboliques et Nutrition, Pôle Cardio-Vasculaire et Métabolique, Centre Hospitalier Universitaire Larrey, Toulouse, France (PC), 15 Division of Endocrinology and Diabetology, University Hospital Giessen and Marburg, Campus Marburg, 35041 Marburg, Germany (JW), 16: Department of Endocrinology, Michallon Teaching Hospital, Grenoble, France (OC), 17 Endocrinology in Charlottenburg, Berlin, Germany (MQ), 18 Department of Endocrinology and Reproductive Medicine, University Hospital Pitié Salpêtrière, Paris, France (PT), 19 Adrenal Unit, Neuroendocrine Unit and LIM 42, Division of Endocrinology and Metabolism, Hospital das Clinicas, University of Sao Paulo, Brazil (MF).

Contexte: Les corticosurrénaledomes (CS) sont des tumeurs rares et agressives, exprimant souvent les récepteurs de l'œstradiol, de la progestérone ou de l'hCG. Elles touchent des femmes jeunes qui peuvent souhaiter une grossesse.

Objectif: évaluer l'impact d'une grossesse sur le pronostic des patientes antérieurement traitées pour un CS.

Type d'étude: observationnelle, rétrospective, multicentrique du Réseau Européen pour l'Etude des Tumeurs de la Surrénale (ENSAT).

Patientes: 17 patientes suivies pour un CS, enceintes plus de 3 mois après le traitement initial (21 grossesses), sont comparées à 247 patientes de 15 à 47 ans traitées pour un CS et n'ayant pas eu de grossesse pendant le suivi.

Un groupe de 34 patientes appariées (2/1) sur l'âge, le sexe, le stade d'extension et la période du diagnostic, permet d'analyser la survie.

Paramètres étudiés: caractéristiques de la tumeur au diagnostic, survie globale et sans récurrence, devenir des grossesses.

Tableau 1: CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTES

Comparaison entre les patientes suivies pour un CS, ayant été enceintes (Groupe A) et les patientes entre 15 & 47 ans avec CS n'ayant pas été enceintes (Groupe B). Les caractéristiques des 34 contrôles appariés ayant permis l'analyse de la survie sont aussi indiquées (Groupe C).

* Comparaison entre les différentes périodes de diagnostic. † Comparaison entre les stades ENSAT. ° Comparaison entre les classes de score de Weiss & Comparaison entre les Ki67.

	Patientes avec grossesse après CS (n=17) (A)	Patientes sans grossesse (15-47ans) (n=247) (B)	Patientes sans grossesse Appariées 2:1 avec A (n=34) (C)	p (A) vs (B)	p (A) vs (C)
Age : moyenne (SD)	28.12 (5.86)	34.28 (7.90)	30.09 (7.42)	0.002	0.344
Période du diagnostic				0.264*	1.000*
≤1999	3/17 (17.6)	20/247 (8.1)	5/34 (14.7)		
2000-2009	12/17 (70.6)	173/247 (70)	26/34 (76.5)		
≥ 2010	2/17 (11.8)	54/247 (21.9)	3/34 (8.8)		
Taille de la tumeur: moyenne (SD)	11.14 (5.28)	11.02 (5.36)	10.04 (4.56)	0.927	0.442
Stade (ENSAT)				0.003†	1.000†
Stade 1	2/17 (11.8)	21/247 (8.5)	4/34 (11.8)		
Stade 2	13/17 (76.5)	93/247 (37.7)	26/34 (76.5)		
Stade 3	2/17 (11.8)	64/247 (25.9)	4/34 (11.8)		
Stade 4	0/17 (0.0)	69/247 (27.9)	0 (0.0)		
Sécrétion (Oui)	13/17 (76.5)	179/236 (75.8)	22/34 (64.7)	1.000	0.527
Glucocorticoïdes (Oui)	7/17 (41.2)	120/215 (55.8)	17/34 (50.0)	0.313	0.767
Androgènes (Oui)	10/17 (58.8)	106/203 (52.2)	17/34 (50.0)	0.625	0.767
Weiss				0.296°	0.575°
0 to 2	0	9/135 (6.7)	4/29 (13.8)		
3 to 5	9/16 (56.2)	49/135 (36.3)	13/29 (44.8)		
6 to 9	7/16 (43.7)	77/135 (57.0)	12/29 (41.4)		
Ki67				0.128‡	0.433‡
<5	4/11 (36.4)	27/131 (20.6)	7/25 (28.0)		
5 to 10	6/11 (54.5)	44/131 (33.6)	12/25 (48.0)		
11 to 20	0 (0)	22/131 (16.8)	5/25 (20.0)		
>20	1/11 (9.1)	38/131 (29)	1/25 (4.0)		
Exérèse complète (R0) (%)	17/17 (100.0)	92/120 (76.7)	31/31 (100.0)	0.106	1.000
Mitotane en adjuvant (%)	12/17 (70.6)	NA	23 (69.7)	-	1.000

Figure 1 A à B: Survie sans récurrence (1A) et survie globale (1B)

de 17 femmes opérées d'un CS, ayant été enceintes durant le suivi (Groupe A, courbe violette) et de 34 patientes appariées n'ayant pas été enceintes durant le suivi (Groupe C, courbe rouge).

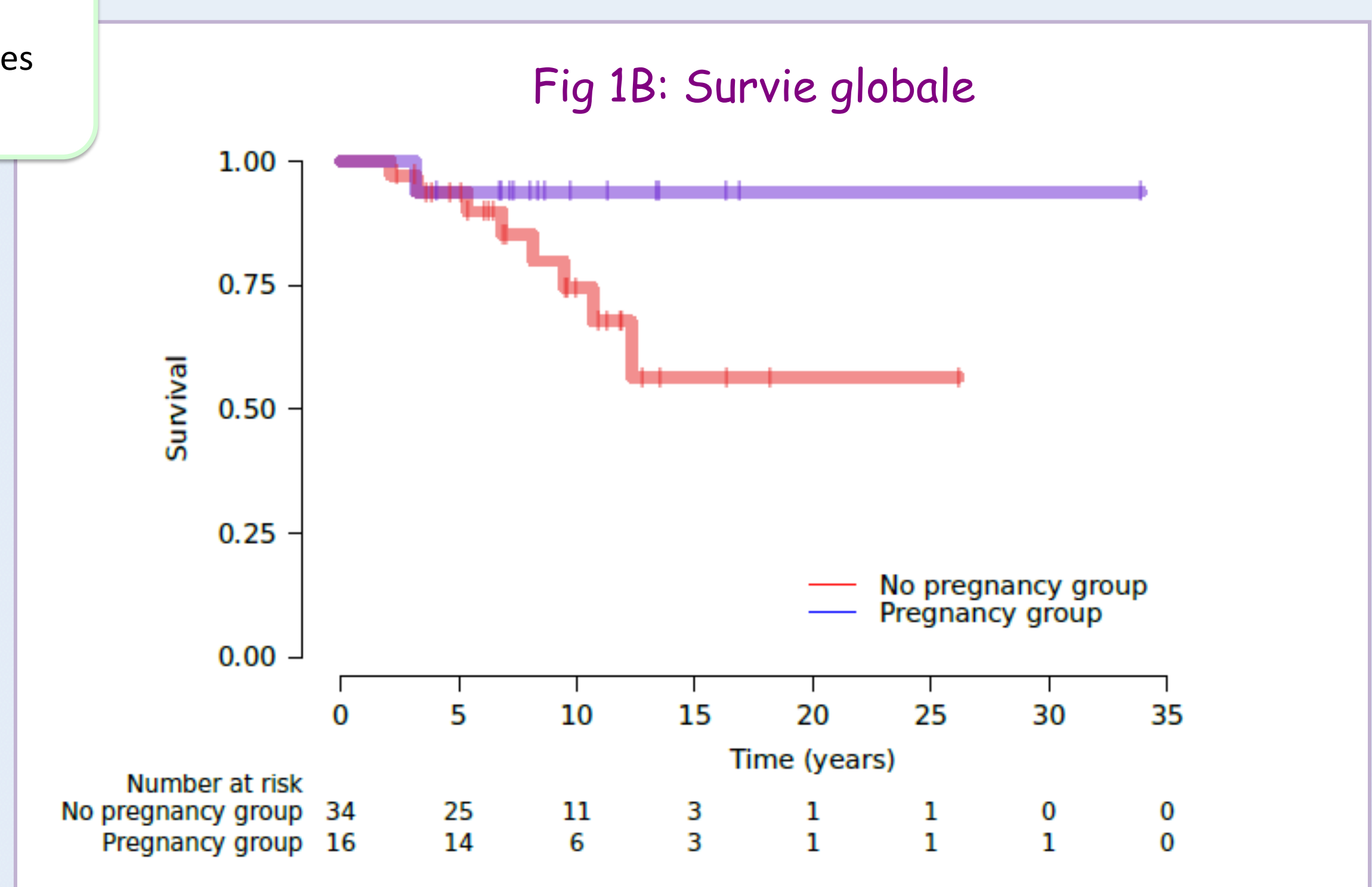
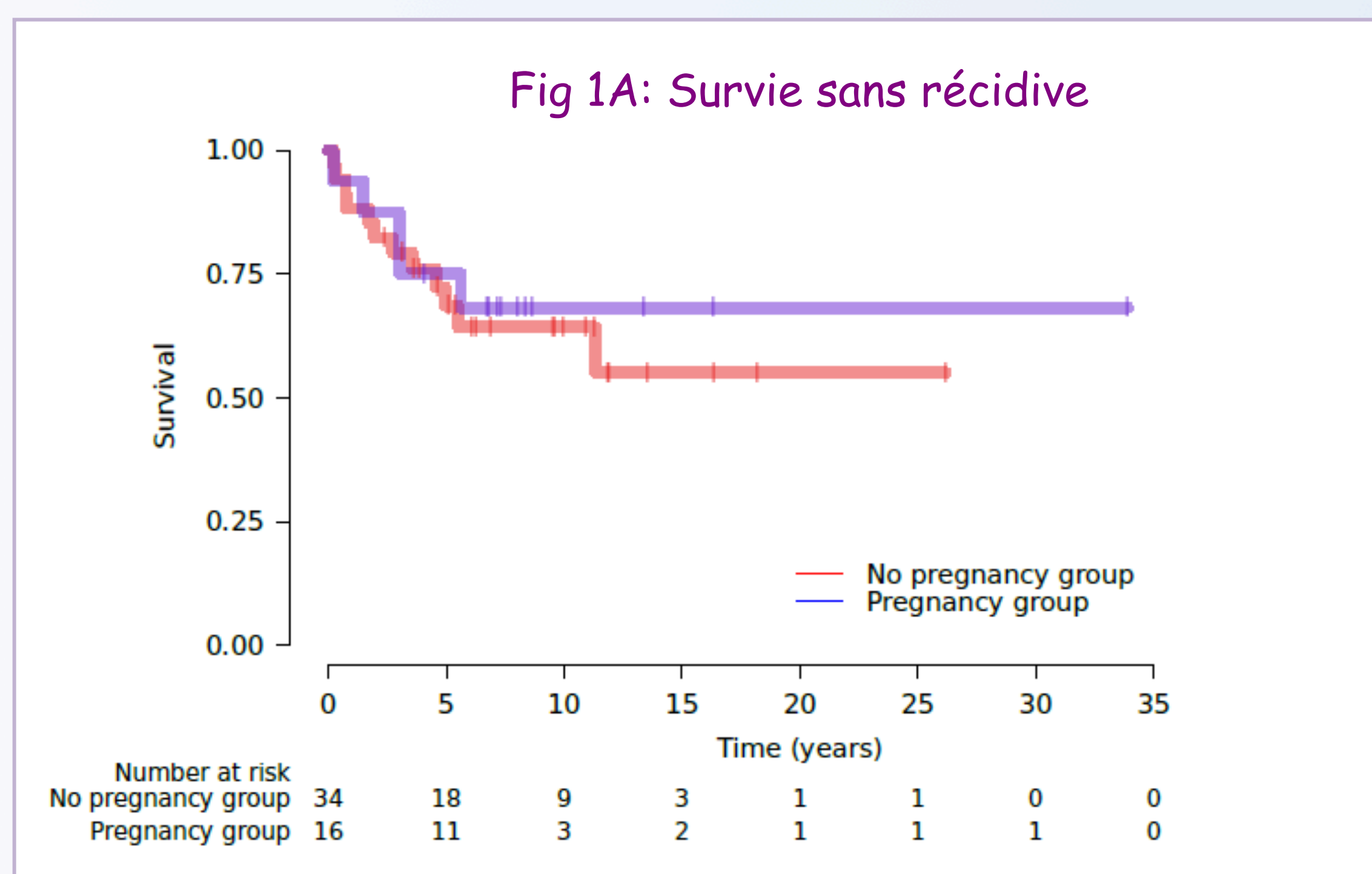


Tableau 2: DEVENIR DES GROSSESSES

...chez 17 patientes ayant été enceintes après le traitement d'un Corticosurrénaledome (CS)
a: année, Cesar: césarienne, VB: voie basse, ITG: avortement thérapeutique, RCIU: Retard de croissance intra utérin.

* Conception sous mitotane ** Inquiétude quant à l'évolution de la tumeur

*** Chirurgie à J7, en bonne santé à 7 ans.

Résultats: les 17 patientes ayant été enceintes avaient des CS initialement moins étendus. La durée médiane entre la chirurgie et la conception était de 4 ans (0,3 à 12 ans). Deux grossesses ont été interrompues (ITG). Seize femmes ont donné naissance à 19 enfants. En dehors d'une malformation cardiaque probablement non reliée, aucune complication sévère n'a été observée. Après un suivi moyen de 8.1 ans (4.6 ans après la conception), une patiente est décédée et 5 ont rechuté, parmi lesquelles 3 avant la conception. Ni la survie sans récurrence, ni la survie globale n'était significativement différente entre le groupe "avec grossesse" et les contrôles appariés, les p pour le Log-rank test stratifié étant respectivement de 0.54 et 0.15.

Discussion: Ce résultat rassurant doit être pris avec prudence, compte tenu du petit nombre de patientes, même s'il s'agit de la plus grande série publiée, rendue possible grâce à l'existence du réseau ENS@T. Il faut souligner aussi le biais induit par l'auto sélection des patientes: seules les femmes se sentant en assez bonne santé décident d'être enceintes (« Healthy mother effect »). Enfin, le pronostic de la maladie, même s'il n'est pas aggravé par la grossesse, reste préoccupant chez ces jeunes mères.

Patientes	Delai 1ère chir	Accouchement	Terme (semaines)	Complications foetales	Complications maternelles
	/conception (a)				
P1-G1	2	VB	39,5	aucune	aucune
P1-G2	4,5	VB	37	aucune	aucune
P2	3	VB	40	aucune	aucune
P3	2	Cesar	38	aucune	Hypertension
P4	5	Cesar	40	aucune	aucune
P5-G1	4	ITG*	8,5	-	
P5-G2	5	VB	36	aucune	aucune
P6-G1	4,5	VB	41	aucune	hémorragie de la délivrance
P6-G2	7	VB	38,5	aucune	aucune
P7	0,6	VB	40	RCIU (2620g)	Hydramnios
P8	0,3	VB	40	Coarctation Aortique et A.Pulm***	aucune
P9	2	Cesar	42	aucune	aucune
P10	2	ITG**	8	-	
P11	1,5	VB	37	aucune	MAP (33 w)
P12	6	VB	38	aucune	Récidive Basedow Post Partum
P13	8	VB	40,5	aucune	aucune
P14	5	VB	40	aucune	Diabète Gestationnel
P15-G1	4	VB	41	aucune	aucune
P15-G2	6	VB	40	aucune	Placenta accreta
P16	12	Cesar	39	aucune	Maladie Basedow
P17	4	Cesar	40	aucune	aucune

CONCLUSION

Avec la réserve que l'autosélection des patientes représente un biais potentiel, la survenue d'une grossesse chez des patientes traitées pour un CS ne semble pas aggraver l'évolution de la maladie.

Les auteurs n'ont pas déclaré de conflit d'intérêt