

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1606

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Léa BARREAU

le 16/09/2021

Prise en charge des patientes présentant un cancer en cours de grossesse en Occitanie de 2013 à 2019. Un état des lieux régional à partir d'une cohorte rétrospective bi-centrique de 48 cas et proposition d'un parcours de soin dédié.

Directeur de thèse : Dr Marion GROUSSOLLES

JURY

| | |
|---|-------------------|
| Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE | Président |
| Madame le Professeur Charlotte VAYSSE | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Jacques SIZUN | Assesseur |
| Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD | Assesseur |
| Madame le Docteur Isabelle LACROIX | Suppléant |
| Madame le Docteur Lise SELLERET | Invitée d'honneur |

Prise en charge des patientes présentant un cancer en cours de grossesse en Occitanie de 2013 à 2019. Un état des lieux régional à partir d'une cohorte rétrospective bi-centrique de 48 cas et proposition d'un parcours de soin dédié.

La survenue d'un cancer en cours de grossesse concerne 1 grossesse sur 1000. Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle de 2013 à 2019 en Occitanie sur les cas de cancers diagnostiqués en cours de grossesse. L'objectif principal était de décrire la prise en charge oncologique, obstétricale et néo-natale. Nous avons ensuite défini un parcours de soin type pour évaluer si les étapes étaient respectées dans le sous-groupe des cancers du sein de notre cohorte. La population étudiée comprend 48 grossesses (tous cancers inclus) en Occitanie issues de deux centres. On observe 79% de naissances vivantes et un traitement maternel est initié dans 67% des cas pendant la grossesse (44% de chimiothérapie). La principale complication néonatale est la prématurité (39%), majoritairement induite (86,6%) pour la prise en charge du cancer. Aucune patiente dans le groupe des mères atteintes de cancer du sein n'a bénéficié de l'ensemble des critères du parcours que nous proposons. La mise en place d'un parcours de soin régional coordonné paraît justifiée pour optimiser la communication entre les différents professionnels de santé (oncologues, gynécologues et centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, pharmacologues, pédiatres, psychologues et médecins traitants). Cette étude permet de repérer les failles et les ressources existantes afin de proposer des pistes d'amélioration concrètes à commencer par le référencement des cas de grossesses dans les centres de lutte anticancer.

Management of patients with cancer during pregnancy in Occitania from 2013 to 2019. A regional retrospective bi-centric cohort of 48 cases and proposal of a clinical care pathway.

The occurrence of cancer during pregnancy affects 1 in 1000 pregnancies. We carried out an observational, retrospective study from 2013 to 2019 in Occitania. The main objective was to describe oncological, obstetrical and neonatal care. Then, we defined an "optimal care pathway" for patients with breast cancer during pregnancy and we assessed whether it was respected in the breast cancer subgroup of our cohort. The population included 48 women from two centers in Occitania. Live births occurred in 79% of the women included. Maternal treatment was initiated during pregnancy for 67% of our population (44% chemotherapy). Most pregnancies resulted in a premature birth (39%), mainly iatrogenic (86.6%). No patient in the group of women with breast cancer benefited from all of the "optimal care pathway" criteria that we proposed. The establishment of a coordinated regional care pathway seems necessary to optimize communication between the healthcare providers (oncologists, gynecologists and multidisciplinary prenatal diagnosis centers, pharmacologists, pediatricians, psychologists, and general practitioners). This study identifies weaknesses in the management of women with cancer during pregnancy and suggests improvement opportunities, starting with the registration of pregnancies in cancer centers.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique, **Gynécologie Obstétrique**

MOTS-CLÉS : cancer et grossesse, prise en charge néonatale, oncologique, obstétricale, chimiothérapie, développement embryologique et fœtal.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr Marion GROUSSOLLES

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Doyen Honoraire | M. CHAP Hugues | Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur Honoraire | M. FREXINOS Jacques |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTHES Yves | Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle |
| Doyen Honoraire | M. PUEL Pierre | Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles |
| Doyen Honoraire | M. ROUGE Daniel | Professeur Honoraire | M. GHISOLFI Jacques |
| Doyen Honoraire | M. VINEL Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. GLOCK Yves |
| Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel | Professeur Honoraire | M. GOUZI Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. ADER Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. HOFF Jean |
| Professeur Honoraire | M. ADOUE Daniel | Professeur Honoraire | M. JOFFRE Francis |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS Louis | Professeur Honoraire | M. LACOMME Yves |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Jacques | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Philippe | Professeur Honoraire | M. LANG Thierry |
| Professeur Honoraire | M. ARLET-SUAU Elisabeth | Professeur Honoraire | Mme LARENG Marie-Blanche |
| Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. LAURENT Guy |
| Professeur Honoraire | M. BARRET André | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Franck |
| Professeur Honoraire | M. BARTHE Philippe | Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE Paul |
| Professeur Honoraire | M. BAYARD Francis | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire | M. BOCCALON Henri | Professeur Honoraire | M. MANELFE Claude |
| Professeur Honoraire | M. BONAFÉ Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel |
| Professeur Honoraire | M. BONEU Bernard | Professeur Honoraire | M. MASSIP Patrice |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHOURE Jean-Paul | Professeur Honoraire | Mme MARTY Nicole |
| Professeur Honoraire | M. BOUTAULT Franck | Professeur Honoraire | M. MAZIERES Bernard |
| Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland | Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier |
| Professeur Honoraire | M. CAHLUZAC Jean-Philippe | Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CARATERO Claude | Professeur Honoraire | M. MURAT |
| Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre | Professeur Honoraire | M. OLIVES Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. PASCAL Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARTON Michel | Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CATHALA Bernard | Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CHABANON Gérard | Professeur Honoraire | M. PONTONNIER Georges |
| Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard | Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CHAVOIN Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. CLANET Michel | Professeur Honoraire | M. PRIS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CONTE Jean | Professeur Honoraire | Mme PUEL Jacqueline |
| Professeur Honoraire | M. COSTAGLIOLA Michel | Professeur Honoraire | M. PUJOL Michel |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT Jean | Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis |
| Professeur Honoraire | M. DABERNAT Henri | Professeur Honoraire | M. RAILHAC Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. DAHAN Marcel | Professeur Honoraire | M. REGIS Henri |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS Antoine | Professeur Honoraire | M. REGNIER Claude |
| Professeur Honoraire | M. DALY-SCHVEITZER Nicolas | Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. DAVID Jean-Frédéric | Professeur Honoraire | M. ROCHE Henri |
| Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges | Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI Pierre |
| Professeur Honoraire | Mme DELISLE Marie-Bernadette | Professeur Honoraire | M. ROLLAND Michel |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER Jacqueline | Professeur Honoraire | M. ROQUE-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS Jean | Professeur Honoraire | M. RUMEAU Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. DUFFAUT Michel | Professeur Honoraire | M. SALVADOR Michel |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE M. | Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert |
| Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique | Professeur Honoraire | M. SARRAMON Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire associé | M. DUTAU Guy | Professeur Honoraire | M. SIMON Jacques |
| Professeur Honoraire | M. ESCANDE Michel | Professeur Honoraire | M. SUC Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE Henri | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean | Professeur Honoraire | M. TKACZUK Jean |
| Professeur Honoraire | M. ESQUERRE J.P. | Professeur Honoraire | M. TREMOLLET Michel |
| Professeur Honoraire | M. FABIÉ Michel | Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. FABRE Jean | Professeur Honoraire | M. VAYSSE Philippe |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE Christian |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIE Bernard | Professeur Honoraire | M. VOIGT Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. FOURTANIER Gilles | | |

Professeurs Émérites

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Professeur ADER Jean-Louis | Professeur LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur ALBAREDE Jean-Louis | Professeur LANG Thierry |
| Professeur ARBUS Louis | Professeur LARENG Louis |
| Professeur ARLET-SUAU Elisabeth | Professeur LAURENT Guy |
| Professeur BOCCALON Henri | Professeur LAZORTHES Yves |
| Professeur BONEU Bernard | Professeur MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur CARATERO Claude | Professeur MANELFE Claude |
| Professeur CHAMONTIN Bernard | Professeur MASSIP Patrice |
| Professeur CHAP Hugues | Professeur MAZIERES Bernard |
| Professeur CONTÉ Jean | Professeur MOSCOVICI Jacques |
| Professeur COSTAGLIOLA Michel | Professeur RISCHMANN Pascal |
| Professeur DABERNAT Henri | Professeur RIVIERE Daniel |
| Professeur FRAYSSE Bernard | Professeur ROQUES-LATRILLE Christian |
| Professeur DELISLE Marie-Bernadette | Professeur SALVAYRE Robert |
| Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur SARRAMON Jean-Pierre |
| Professeur JOFFRE Francis | Professeur SIMON Jacques |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

| | |
|--------------------------------|---|
| M. ADOUE Daniel (C.E) | Médecine Interne, Gériatrie |
| M. AMAR Jacques (C.E) | Thérapeutique |
| M. ATTAL Michel (C.E) | Hématologie |
| M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.) | Hématologie, transfusion |
| Mme BEYNE-RAUZY Odile | Médecine Interne |
| M. BIRMES Philippe | Psychiatrie |
| M. BLANCHER Antoine | Immunologie (option Biologique) |
| M. BONNEVILLE Paul (C.E) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. |
| M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) | Chirurgie Vasculaire |
| M. BRASSAT David | Neurologie |
| M. BROUCHET Laurent | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| M. BROUSSET Pierre (C.E) | Anatomie pathologique |
| M. BUREAU Christophe | Hépto-Gastro-Entéro |
| M. CALVAS Patrick (C.E) | Génétique |
| M. CARRERE Nicolas | Chirurgie Générale |
| M. CARRIE Didier (C.E) | Cardiologie |
| M. CHAIX Yves | Pédiatrie |
| Mme CHARPENTIER Sandrine | Médecine d'urgence |
| M. CHAUVEAU Dominique | Néphrologie |
| M. CHOLLET François (C.E) | Neurologie |
| M. DAHAN Marcel (C.E) | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. DE BOISSEZON Xavier | Médecine Physique et Réadapt Fonct. |
| M. DEGUINE Olivier (C.E) | Oto-rhino-laryngologie |
| M. DUCOMMUN Bernard | Cancérologie |
| M. FERRIERES Jean (C.E) | Epidémiologie, Santé Publique |
| M. FOURCADE Olivier | Anesthésiologie |
| M. FOURNIÉ Pierre | Ophthalmologie |
| M. GAME Xavier | Urologie |
| M. GEERAERTS Thomas | Anesthésiologie et réanimation |
| M. IZOPET Jacques (C.E) | Bactériologie-Virologie |
| Mme LAMANT Laurence (C.E) | Anatomie Pathologique |
| M. LANG Thierry (C.E) | Biochimie et Informatique Médicale |
| M. LANGIN Dominique (C.E) | Nutrition |
| M. LAUWERS Frédéric | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M. LAUQUE Dominique (C.E) | Médecine d'urgence |
| M. LIBLAU Roland (C.E) | Immunologie |
| M. MALAVALD Bernard | Urologie |
| M. MANSAT Pierre | Chirurgie Orthopédique |
| M. MARCHOU Bruno (C.E) | Maladies Infectieuses |
| M. MAZIERES Julien | Pneumologie |
| M. MOLINIER Laurent | Epidémiologie, Santé Publique |
| M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) | Pharmacologie |
| Mme MOYAL Elisabeth | Cancérologie |
| Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) | Gériatrie |
| M. OSWALD Eric (C.E) | Bactériologie-Virologie |
| M. PARANT Olivier | Gynécologie Obstétrique |
| M. PARIENTE Jérémie | Neurologie |
| M. PARINAUD Jean (C.E) | Biol. Du Dévelop. et de la Reprod. |
| M. PAUL Carle | Dermatologie |
| M. PAYOUX Pierre | Biophysique |
| M. PAYRASTRE Bernard (C.E) | Hématologie |
| M. PERON Jean-Marie | Hépto-Gastro-Entérologie |
| M. PERRET Bertrand (C.E) | Biochimie |
| M. RASCOL Olivier (C.E) | Pharmacologie |
| M. RECHER Christian (C.E) | Hématologie |
| M. RISCHMANN Pascal (C.E) | Urologie |
| M. RONCALLI Jérôme | Cardiologie |
| M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) | Chirurgie Infantile |
| M. SALLES Jean-Pierre (C.E) | Pédiatrie |
| M. SANS Nicolas | Radiologie |
| Mme SELVES Janick | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. SERRE Guy (C.E) | Biologie Cellulaire |
| M. TELMON Norbert (C.E) | Médecine Légale |
| M. VINEL Jean-Pierre (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie |

| | |
|------------------------------|--|
| Mme BONGARD Vanina | Epidémiologie |
| M. BONNEVILLE Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme CASPER Charlotte | Pédiatrie |
| M. COGNARD Christophe | Neuroradiologie |
| M. CAVAGNAC Etienne | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| M. LAIREZ Olivier | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. LAROCHE Michel | Rhumatologie |
| M. LEOBON Bertrand | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. LOPEZ Raphaël | Anatomie |
| M. MARTIN-BLONDEL Guillaume | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| M. MARX Mathieu | Oto-rhino-laryngologie |
| M. MAS Emmanuel | Pédiatrie |
| M. OLIVOT Jean-Marc | Neurologie |
| M. PAGES Jean-Christophe | Biologie Cellulaire et Cytologie |
| Mme PASQUET Mariène | Pédiatrie |
| M. PORTIER Guillaume | Chirurgie Digestive |
| Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline | Rhumatologie |
| Mme SAVAGNER Frédérique | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. SIZUN Jacques | Pédiatrie |
| M. SOL Jean-Christophe | Neurochirurgie |
| Mme TREMOLLIÈRES Florence | Biologie du développement |
| Mme VAYSSE Charlotte | Cancérologie |
| Mme VEZZOSI Delphine | Endocrinologie |

P.U. Médecine générale

- M. MESTHÉ Pierre
- M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

- M. ABITTEBOUL Yves
- Mme IRI-DELAHAYE Motoko
- M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

- Mme MALAVALD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex
P.U. - P.H.
 Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO
P.U. - P.H.
 2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe Psychiatrie
 M. ACAR Philippe Pédiatrie
 M. ACCADBLED Franck Chirurgie Infantile
 M. ALRIC Laurent (C.E) Médecine Interne
 Mme ANDRIEU Sandrine Epidémiologie
 M. ARNAL Jean-François Physiologie
 Mme BERRY Isabelle (C.E) Biophysique
 M. BONNEVILLE Fabrice Radiologie
 M. BUJAN Louis (C. E) Urologie-Andrologie
 Mme BURA-RIVIERE Alessandra Médecine Vasculaire
 M. BUSCAIL Louis (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie
 M. CANTAGREL Alain (C.E) Rhumatologie
 M. CARON Philippe (C.E) Endocrinologie
 M. CHAUFOUR Xavier Chirurgie Vasculaire
 M. CHAYNES Patrick Anatomie
 M. CHIRON Philippe (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
 M. CONSTANTIN Arnaud Rhumatologie
 M. COURBON Frédéric Biophysique
 Mme COURTADE SAIDI Monique Histologie Embryologie
 M. DAMBRIN Camille Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
 M. DELABESSE Eric Hématologie
 M. DELOBEL Pierre Maladies Infectieuses
 M. DELORD Jean-Pierre Cancérologie
 M. DIDIER Alain (C.E) Pneumologie
 Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E) Thérapeutique
 M. ELBAZ Meyer Cardiologie
 M. GALINIER Michel (C.E) Cardiologie
 M. GLOCK Yves (C.E) Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel Anatomie Pathologique
 M. GOURDY Pierre Endocrinologie
 M. GRAND Alain (C.E) Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
 M. GRILLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E) Chirurgie plastique
 Mme GUMBAUD Rosine Cancérologie
 Mme HANAIRE Héliène (C.E) Endocrinologie
 M. HUYGHE Eric Urologie
 M. KAMAR Nassim (C.E) Néphrologie
 M. LARRUE Vincent Neurologie
 M. LEVADE Thierry (C.E) Biochimie
 M. MALECAZE François (C.E) Ophtalmologie
 M. MARQUE Philippe Médecine Physique et Réadaptation
 M. MAURY Jean-Philippe Cardiologie
 Mme MAZEREEUW Juliette Dermatologie
 M. MINVILLE Vincent Anesthésiologie Réanimation
 M. OTAL Philippe Radiologie
 M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) Psychiatrie Infantile
 M. RITZ Patrick (C.E) Nutrition
 M. ROLLAND Yves (C.E) Gériatrie
 M. ROUGE Daniel (C.E) Médecine Légale
 M. ROUSSEAU Hervé (C.E) Radiologie
 M. ROUX Franck-Emmanuel Neurochirurgie
 M. SAILLER Laurent Médecine Interne
 M. SCHMITT Laurent (C.E) Psychiatrie
 M. SENARD Jean-Michel (C.E) Pharmacologie
 M. SERRANO Elie (C.E) Oto-rhino-laryngologie
 M. SOULAT Jean-Marc Médecine du Travail
 M. SOULIE Michel (C.E) Urologie
 M. SUC Bertrand Chirurgie Digestive
 Mme TAÜBER Marie-Thérèse (C.E) Pédiatrie
 Mme URO-COSTE Emmanuelle Anatomie Pathologique
 M. VAYSSIERE Christophe Gynécologie Obstétrique
 M. VELLAS Bruno (C.E) Gériatrie

M. ABBO Olivier Chirurgie infantile
 M. AUSSEIL Jérôme Biochimie et biologie moléculaire
 M. BERRY Antoine Parasitologie
 M. BOUNES Vincent Médecine d'urgence
 Mme BOURNET Barbara Gastro-entérologie
 M. CHAPUT Benoit Chirurgie plastique et des brûlés
 Mme DALENC Florence Cancérologie
 M. DE BONNECAZE Guillaume Anatomie
 M. DECRAMER Stéphane Pédiatrie
 Mme FARUCH-BILFELD Marie Radiologie et Imagerie Médicale
 M. FAGUER Stanislas Néphrologie
 M. FRANCHITTO Nicolas Addictologie
 Mme GARDETTE Virginie Epidémiologie
 M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio Chirurgie Plastique
 M. GATIMEL Nicolas Médecine de la reproduction
 M. GUILLEMINAULT Laurent Pneumologie
 Mme LAPRIE Anne Radiothérapie
 M. LAURENT Camille Anatomie Pathologique
 M. LE CAIGNEC Cédric Génétique
 M. MARCHEIX Bertrand Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 M. MEYER Nicolas Dermatologie
 M. MUSCARI Fabrice Chirurgie Digestive
 M. PUGNET Grégory Médecine interne, Gériatrie
 M. REINA Nicolas Chirurgie orthopédique et traumatologique
 M. RENAUDINEAU Yves Immunologie
 M. SILVA SIFONTES Stein Réanimation
 M. SOLER Vincent Ophtalmologie
 Mme SOMMET Agnès Pharmacologie
 Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia Gériatrie et biologie du vieillissement
 M. TACK Ivan Physiologie
 M. VERGEZ Sébastien Oto-rhino-laryngologie
 M. YSEBAERT Loic Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.

| | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| M. APOIL Pol Andre | Immunologie |
| Mme ARNAUD Catherine | Epidémiologie |
| Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| Mme BELLIERE-FABRE Julie | Néphrologie |
| Mme BERTOLI Sarah | Hématologie, transfusion |
| M. BIETH Eric | Génétique |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie | Nutrition |
| Mme CASSAGNE Myriam | Ophthalmologie |
| Mme CASSAING Sophie | Parasitologie |
| Mme CHANTALAT Elodie | Anatomie |
| M. CONGY Nicolas | Immunologie |
| Mme COURBON Christine | Pharmacologie |
| M. CUROT Jonathan | Neurologie |
| Mme DAMASE Christine | Pharmacologie |
| Mme de GLISEZENSKY Isabelle | Physiologie |
| M. DUBOIS Damien | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme FILLAUX Judith | Parasitologie |
| M. GANTET Pierre | Biophysique |
| Mme GENNERO Isabelle | Biochimie |
| Mme GENOUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. HAMDJ Safouane | Biochimie |
| Mme HITZEL Anne | Biophysique |
| M. IRIART Xavier | Parasitologie et mycologie |
| Mme JONCA Nathalie | Biologie cellulaire |
| M. KIRZIN Sylvain | Chirurgie générale |
| Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse | Pharmacologie |
| M. LHERMUSIER Thibault | Cardiologie |
| M. LHOMME Sébastien | Bactériologie-virologie |
| Mme MASSIP Clémence | Bactériologie-virologie |
| Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie | Nutrition |
| Mme MOREAU Marion | Physiologie |
| Mme NOGUEIRA M.L. | Biologie Cellulaire |
| Mme PERROT Aurore | Hématologie ; Transfusion |
| M. PILLARD Fabien | Physiologie |
| Mme PUISSANT Bénédicte | Immunologie |
| Mme RAYMOND Stéphanie | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme SABOURDY Frédérique | Biochimie |
| Mme SAUNE Karine | Bactériologie Virologie |
| M. TAFANI Jean-André | Biophysique |
| M. TREINER Emmanuel | Immunologie |
| M. VIDAL Fabien | Gynécologie obstétrique |
| Mme VIJA Lavinia | Biophysique et médecine nucléaire |

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

| | |
|--------------------------------|--|
| Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme BASSET Céline | Cytologie et histologie |
| Mme BREHIN Camille | Pédiatrie |
| Mme CAMARE Caroline | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. CMBUS Jean-Pierre | Hématologie |
| Mme CANTERO Anne-Valérie | Biochimie |
| Mme CARFAGNA Luana | Pédiatrie |
| Mme CASSOL Emmanuelle | Biophysique |
| Mme CAUSSE Elizabeth | Biochimie |
| M. CHASSAING Nicolas | Génétique |
| M. CLAVEL Cyril | Biologie Cellulaire |
| Mme COLOMBAT Magali | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mme CORRE Jill | Hématologie |
| M. DEDOUIT Fabrice | Médecine Légale |
| M. DEGBOE Yannick | Rhumatologie |
| M. DELPLA Pierre-André | Médecine Légale |
| M. DESPAS Fabien | Pharmacologie |
| M. EDOUARD Thomas | Pédiatrie |
| Mme ESQUIROL Yolande | Médecine du travail |
| Mme EVRARD Solène | Histologie, embryologie et cytologie |
| Mme FLOCH Pauline | Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit. |
| Mme GALINIER Anne | Nutrition |
| Mme GALLINI Adeline | Epidémiologie |
| M. GASQ David | Physiologie |
| M. GATIMEL Nicolas | Médecine de la reproduction |
| Mme GRARE Marion | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. GUERBY Paul | Gynécologie-Obstétrique |
| M. GUIBERT Nicolas | Pneumologie ; Addictologie |
| Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique |
| Mme GUYONNET Sophie | Nutrition |
| M. HERIN Fabrice | Médecine et santé au travail |
| Mme INGUENEAU Cécile | Biochimie |
| M. LEANDRI Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. LEPAGE Benoit | Biostatistiques et Informatique médicale |
| Mme MAUPAS SCHWALM Françoise | Biochimie |
| M. MIEUSSET Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. MOULIS Guillaume | Médecine interne |
| Mme NASR Nathalie | Neurologie |
| Mme QUELVEN Isabelle | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M. RIMAILHO Jacques | Anatomie et Chirurgie Générale |
| M. RONGIERES Michel | Anatomie - Chirurgie orthopédique |
| Mme SIEGFRIED Aurore | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| Mme VALLET-GAREL Marion | Physiologie |
| M. VERGEZ François | Hématologie |
| M. YRONDI Antoine | Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie |

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE

Nous te remercions Christophe d'avoir accepté la présidence du jury. Je te remercie pour ton enseignement pendant l'internat. J'admire ta curiosité, ton humour, et ton goût pour la recherche, y compris pour les sujets les plus inattendus.

Madame le Professeur Charlotte VAYSSE

Merci Charlotte de m'avoir lancé sur ce projet passionnant en me mettant en relation avec Marion. Merci pour tout ce que tu m'as transmis auprès des patientes et au bloc opératoire, ton dynamisme et ta détermination m'ont beaucoup appris. Tu as su me mettre en lien avec Sophie également, qui a soutenu mon travail et qui m'a beaucoup aidé pour le recueil de données.

Monsieur le Professeur Jacques SIZUN

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury et d'avoir soulevé des questions pertinentes sur ce travail. J'espère avoir l'occasion de travailler avec vous et votre équipe pédiatrique par la suite.

Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci pour votre disponibilité et vos conseils avisés qui m'ont éclairé dans le domaine de l'oncologie. Votre expérience et vos retours ont été importants pour mener ma réflexion sur le sujet.

Madame le Docteur Isabelle LACROIX

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury et de m'avoir accompagné à plusieurs reprises dans ce projet de travail très vaste et multidisciplinaire. Un grand merci pour la transmission des fiches pharmacologiques et pour tous les conseils et supports pédagogiques que vous m'avez remis. Votre disponibilité, votre calme et votre intérêt pour la pharmacologie en cours de grossesse sont des biens précieux pour ce travail mais surtout pour la prise en charge de toutes les patientes de la région.

Madame le Docteur Lise SELLERET

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. C'est un honneur de vous compter parmi nous en tant que représentante du réseau CALG. Merci pour vos conseils et vos retours d'expérience sur le sujet, vous nous avez permis de partager de nombreux éléments sur la prise en charge des patientes et j'espère que ce travail valorisera le vôtre.

Madame le Docteur Marion GROUSSOLLES

Un immense merci de m'avoir fait confiance pour ce sujet qui te tenais à cœur depuis de nombreuses années. Tes conseils, ta disponibilité, tes connaissances et tes encouragements n'ont jamais manqué depuis un peu plus de deux ans. J'admire ta détermination, ta passion pour le métier, et ton souhait d'apporter toujours le meilleur des soins aux patientes et à leurs petits fœtus. J'espère que tu trouveras dans la région voisine un épanouissement professionnel et personnel qui te permettra de réaliser de nouveaux projets et peut être de nouvelles thèses toujours plus pertinentes.

Merci à tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail

Merci aux sage-femmes du PMSI de m'avoir permis de faire ressortir les patientes de la base de données à Toulouse.

Merci à Stéphanie qui m'a efficacement aidé à sortir les dossiers de l'ombre et qui a toujours un mot de soutien et d'encouragement qui donne du baume au cœur.

Merci infiniment à Lola, amie et co-équipière de choc, qui s'est intéressée au sujet depuis le début et qui m'a brillamment aidé à faire le point sur les statistiques et à organiser mes idées. J'admire ta bonne humeur et ton optimisme légendaire et je me marre de tes exagérations provençales. Je suis heureuse que nous puissions encore travailler ensemble en partageant les années post-internat à venir.

Merci infiniment au Dr Sophie Gau à Montpellier qui m'a soutenu et qui m'a aidé, sans même me connaître, en réalisant le repérage et le recueil de données des patientes de Montpellier pour ce sujet qui lui tenait à cœur. Sans toi, la base de données serait un peu maigre et ne compterait que 32 patientes. Nous avons au passage constaté que les difficultés sont les mêmes à Montpellier et à Toulouse. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble par la suite et que nous pourrons poursuivre le travail qui a été engagé.

Merci à tous ceux qui ont participé à ma formation au cours de l'internat

A tous les PH et PU de mes différents lieux de stage : à Rangueil, à l'Oncopole et à la maternité Paule de Viguier. Merci aux formidables équipes de gynécologie des CH de Montauban et de Castres qui m'ont beaucoup appris et où j'ai passé d'excellents moments.

Vous avez marqué mon internat et ma mémoire de vos précieux conseils et vos nombreux enseignements me guident dans mes décisions et dans ma façon d'être avec les patients.

Certains m'ont aussi épaulé dans les moments de choix et les moments difficiles et je vous en remercie énormément. Avec toutes vos personnalités et caractères différents, vous formez une équipe incroyable.

Merci à toutes les sage-femmes, infirmières et aides-soignantes avec qui j'ai travaillé. Vous m'avez aussi beaucoup appris. Et merci aux secrétaires des services sans qui nous serions perdus !

Merci à mes amis et co-internes

Merci à tous pour les bons moments, les fou-rires mais aussi le sérieux et la solidarité entre co-internes qui créent des liens forts. De tout cœur je vous remercie.

Merci à tous mes amis, à ce bon vieux groupe de copains de fac répartis maintenant aux quatre coins de la France avec qui j'ai partagé tant de bons moments, de voyages et de week-end retrouvailles. Merci à mes amis d'enfance de la côte Vermeille que j'aime tant et à notre amitié de longue date. J'apprécie toujours autant partager du temps avec vous et nos liens ne changent pas.

Merci à ma famille

A mes deux parents et à ma sœur qui font partie des personnes les plus précieuses de ma vie. A mes grands-parents, mes oncles et tantes, et cousins, pour leur présence et pour leur soutien à distance.

Merci enfin à mon Nicolas d'amour, qui m'a soutenu pendant toutes ces études, du début à la fin et qui aime bien quand je lui parle un peu d'autre chose que de l'hôpital...

Table des matières

| | |
|--|----|
| LISTE DES ABRÉVIATIONS: | 1 |
| INTRODUCTION : | 2 |
| L'ETUDE..... | 3 |
| MATERIELS ET METHODES | 3 |
| RESULTATS : | 5 |
| - <i>Caractéristiques de la population</i> | 5 |
| - <i>Caractéristiques obstétricales et oncologiques au diagnostic</i> | 6 |
| - <i>Description de la prise en charge du cancer maternel</i> | 7 |
| - <i>Description de la prise en charge obstétricale</i> | 12 |
| - <i>Description des paramètres néonataux</i> | 15 |
| - <i>Description du parcours de soin pour les cas de cancer du sein</i> | 17 |
| DISCUSSION : | 19 |
| FAIBLESSES ET FORCES DE L'ETUDE | 19 |
| LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES | 20 |
| - <i>Incidence</i> | 20 |
| - <i>Pronostic et analyse de survie</i> | 21 |
| - <i>Mise en place d'un traitement en cours de grossesse</i> | 22 |
| - <i>L'interruption de grossesse en cas de cancer maternel</i> | 22 |
| - <i>Morbi-mortalité obstétricale maternelle</i> | 23 |
| - <i>Morbidité fœtale, néonatale et pédiatrique</i> | 24 |
| - <i>Les sources et ressources pour la prise en charge</i> | 26 |
| LA PRISE EN CHARGE DU CANCER EN COURS DE GROSSESSE | 27 |
| - <i>Le diagnostic</i> | 27 |
| - <i>Le bilan d'extension</i> | 27 |
| - <i>Les traitements en cours de grossesse</i> | 29 |
| a. <i>La chirurgie</i> | 29 |
| b. <i>La radiothérapie externe</i> | 30 |
| c. <i>La chimiothérapie et les thérapies ciblées</i> | 30 |
| - <i>Médicament et grossesse</i> | 30 |
| - <i>Etapas du développement embryonnaire et fœtal</i> | 31 |
| - <i>Les grandes classes de chimiothérapie et effets indésirables connus</i> | 32 |
| - <i>Allaitement et traitement du cancer</i> | 33 |
| - <i>Oncofertilité</i> | 34 |
| - <i>Aspect psycho-social</i> | 35 |
| COMPARAISON DE NOTRE ETUDE A LA LITTERATURE..... | 36 |
| INTERROGATION DES PRATICIENS DE LA REGION | 39 |
| PROPOSITION D'UN PARCOURS DE SOIN | 43 |
| CONCLUSION : | 46 |
| ANNEXES | 48 |
| QUESTIONNAIRE SOUMIS AUX PRATICIENS DE LA REGION | 48 |
| LES DIFFERENTS TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES MEDICAUX EMPLOYES DANS NOTRE SERIE..... | 49 |
| QUELQUES EXEMPLES DE FICHES PHARMACOLOGIQUES POUR INFORMATION..... | 50 |
| - <i>5-Fluorouracile</i> | 50 |
| - <i>Cyclophosphamide</i> | 51 |
| - <i>Paclitaxel</i> | 53 |
| - <i>Oxaliplatine</i> | 54 |
| - <i>Trastuzumab</i> | 55 |
| - <i>Pembrolizumab</i> | 56 |
| TABLEAU DES TRAITEMENTS A POTENTIEL GONADOTOXIQUE | 57 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 58 |

Liste des tableaux et figures

| | |
|--|----|
| TABLEAU 1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION | 6 |
| TABLEAU 2 CARACTERISTIQUES OBSTETRIQUES ET ONCOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC | 7 |
| TABLEAU 3 REPARTITION DES TYPES HISTOLOGIQUES | 8 |
| TABLEAU 4 DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE | 9 |
| TABLEAU 5 DESCRIPTION DU PARCOURS DE SOIN | 10 |
| TABLEAU 6 PROTOCOLES DE CHIMIOETHERAPIES ET THERAPIES CIBLEES | 12 |
| TABLEAU 8 CARACTERISTIQUES OBSTETRIQUES | 13 |
| TABLEAU 9 CARACTERISTIQUES DE L'ACCOUCHEMENT | 14 |
| TABLEAU 10 CARACTERISTIQUES DU POST PARTUM | 14 |
| TABLEAU 11 ALLAITEMENT ET CONTRACEPTION | 15 |
| TABLEAU 12 CARACTERISTIQUES NEO-NATALES | 16 |
| TABLEAU 13 PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE | 18 |
| TABLEAU 14 COMPARAISON DE NOTRE ETUDE A LA LITTERATURE..... | 38 |
| TABLEAU 15 FICHE D'INFORMATION SUR LA PRISE EN CHARGE « CANCER ET GROSSESSE »..... | 45 |
| | |
| FIGURE 1 NOMBRE DE CAS DE CANCERS EN COURS DE GROSSESSE PAR AN | 5 |
| FIGURE 2 REPARTITION DES DIFFERENTS CANCERS DE LA COHORTE | 8 |
| FIGURE 3 CHRONOLOGIE DE FORMATION EMBRYONNAIRE DES ORGANES | 32 |
| FIGURE 4 PROPOSITION D'UN PARCOURS DE SOIN..... | 44 |
| | |
| FIGURE A PANEL DES DIFFERENTES PROFESSIONS DE L'ENQUETE | 39 |
| FIGURE B TYPES DE CANCERS AU SEIN DE L'ENQUETE | 40 |
| FIGURE C TERME AU DIAGNOSTIC AU SEIN DE L'ENQUETE | 40 |
| FIGURE D ISSUES DE GROSSESSES AU SEIN DE L'ENQUETE | 40 |
| FIGURE E OUTILS SOUHAITES PAR LES PRATICIENS DE L'ENQUETE | 42 |
| | |
| EN ANNEXE : | |
| | |
| TABLEAU 7 CLASSES PHARMACEUTIQUES DES TRAITEMENTS RAPPORTES DANS L'ETUDE | 49 |
| TABLEAU 16 TRAITEMENTS A POTENTIEL GONADOTOXIQUE..... | 5 |

Liste des abréviations:

ALARA: As Low As Reasonably Achievable
AMH : AntiMüllerian Hormon
CALG : réseau du Cancer Associé à La Grossesse
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRPV : Centre Régionale de Pharmacovigilance
CT : ChimioThérapie
DCC : Dossier Communicant de Cancérologie
DIU : Dispositif intra utérin
EP : Embolie Pulmonaire
EPF : Estimation de Poids Fœtal
ESGO : European Society of Gynaecological Oncology
ESMO : European Society for Medical Oncology
IMC : Index de Masse Corporelle
IMG : Interruption Médicale de Grossesse
INCA : Institut National du Cancer
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PMA : Procréation Médicalement Assistée
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SA : Semaines d'Aménorrhée
SNC : Système Nerveux Central
TDM : TomoDensitoMétrie
TEP (scanner) : Tomographie par Emission de Positons
TVP : Thrombose Veineuse Profonde

Introduction :

Le diagnostic d'un cancer en cours de grossesse est aujourd'hui estimé entre 0.05 et 0.1% des grossesses¹. Cette association semble être plus fréquemment rencontrée ces dernières décennies, ce qui pourrait en partie être expliqué par la survenue de grossesses à des âges plus avancés^{2,3}.

Lorsqu'un cancer survient en cours de grossesse, la prise en charge implique un effort de multidisciplinarité, d'intégration globale du couple, du projet parental, et de l'enfant à naître dans les décisions thérapeutiques.

Dans le cadre de la prise en charge oncologique il existe un référentiel pour de nombreuses situations. Des recommandations générales de prise en charge centrées sur les cancers les plus fréquents en cours de grossesse (sein, col, hémopathies malignes, thyroïde) ont vu le jour ces dernières années⁴⁻⁷.

Devant la rareté du diagnostic conjoint de cancer en cours de grossesse et la disparité des situations possibles, les ressources sont souvent mal connues des professionnels et des patientes. De plus, la littérature est encore pauvre sur de nombreux points et ne permet pas de répondre à toutes les questions sur les conséquences maternelles, fœtales et pédiatriques. Il s'agit donc d'une prise en charge complexe, exigeante qui doit être mise en place dans les meilleurs délais grâce à l'implication de nombreux acteurs.

L'objet de cette étude est de faire un état des lieux et d'évaluer la prise en charge régionale des patientes confrontées à cette problématique.

Actuellement aucun parcours de soin « cancer en cours de grossesse » n'existe dans la région. Nous avons proposé plusieurs critères de prise en charge et évalué rétrospectivement parmi le groupe de patientes atteintes de cancer du sein (pathologie la plus représentée de notre base), combien pouvaient répondre à ces critères.

L'étude

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective bi-centrique menée en Occitanie basée sur un recueil de cas au sein de la maternité Paule de Viguiier à Toulouse ainsi qu'au sein du centre anticancer de Montpellier (Val d'Aurelle). Nous avons inclus les patientes dont le diagnostic de cancer a eu lieu entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2019.

Tous les types de cancers ont été inclus dans l'étude.

Les diagnostics de cancer en cours de grossesse ont été pris en compte ainsi que les découvertes de grossesses fortuites au décours de la prise en charge du cancer. Les cas de récurrence en cours de grossesse d'un cancer connu ont également été inclus.

Les cas de cancers diagnostiqués en post partum ont été exclus.

Toutes les issues de grossesse ont été étudiées, qu'il s'agisse d'une naissance vivante ou non (quel que soit le terme), d'une interruption médicale de grossesse, d'une interruption volontaire de grossesse, ou encore d'une fausse couche précoce.

Nous avons étudié pour chaque cas de cancer en cours de grossesse les caractéristiques oncologiques, maternelles, obstétricales et néonatales disponibles.

L'étude a été approuvée par le comité national de l'informatique et des libertés et répond à la méthodologie MR-004.

La base de données a été créée par le biais du recueil (PMSI) de la maternité Paule de Viguiier à Toulouse et par le biais d'interrogation des praticiens du centre anticancer de Val d'Aurelle à Montpellier. Les données ont été recueillies par analyse des dossiers (papier et informatique) disponibles dans les maternités, dans les centres anticancers de Toulouse et de Montpellier, et au centre d'assistance médicale à la procréation du CHU de Toulouse. Les informations disponibles ont enfin été confrontées aux dossiers accessibles sur la plateforme du dossier communicant cancer (DCC) d'Onco-Occitanie qui répertorie les conclusions des réunions pluridisciplinaires oncologiques des patientes. A Toulouse, les médecins traitants des patientes ont été contactés par téléphone pour connaître le devenir des patientes et de leurs enfants.

Les données ont été analysées grâce aux logiciels Stata et Excel.

Notre objectif principal était de réaliser un état des lieux descriptif de la prise en charge des patientes de la région Occitanie.

Notre objectif secondaire était d'analyser le parcours de soin des patientes dans le groupe des cancers du sein.

Dix critères ont été proposés pour le groupe des patientes atteintes de cancer du sein, en se basant sur les recommandations de prise en charge nationales, européennes et de différentes publications évaluant l'impact des délais de prise en charge du cancer du sein^{8,9} :

1. Respecter un délai de 3 semaines maximum entre la suspicion diagnostique (ex : palpation d'une tumeur mammaire) et le résultat anatomopathologique de la biopsie
2. Respecter un délai de 3 semaines maximum entre le diagnostic histologique et la consultation d'annonce
3. Respecter un délai de 3 semaines maximum entre le diagnostic histologique et la présentation du dossier en RCP d'oncologie
4. Respecter un délai de 3 semaines maximum entre le diagnostic histologique et la présentation du dossier en CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal) permettant une concertation obstétricale et pédiatrique en lien avec les oncologues sur la prise en charge fœtale et la définition des modalités de surveillance.

Le respect de ces délais implique de disposer de l'analyse anatomopathologique et du bilan d'extension.

5. Une concertation multidisciplinaire oncologique et obstétricale tracée dans le dossier
6. La proposition d'un soutien psychologique à la patiente et au couple
7. La proposition d'une consultation spécialisée en fertilité au décours de la prise en charge globale (en fonction du contexte et du pronostic)
8. La déclaration auprès d'un centre de référence (CALG) avec si nécessaire la demande d'un avis en RCP nationale
9. La déclaration au centre régional de pharmacovigilance des traitements employés (antinéoplasiques ou traitements symptomatiques associés).
10. Nous avons également analysé si l'initiation d'un traitement avait pu avoir lieu dans les 4 semaines après l'obtention du résultat anatomopathologique (recommandations INCA).

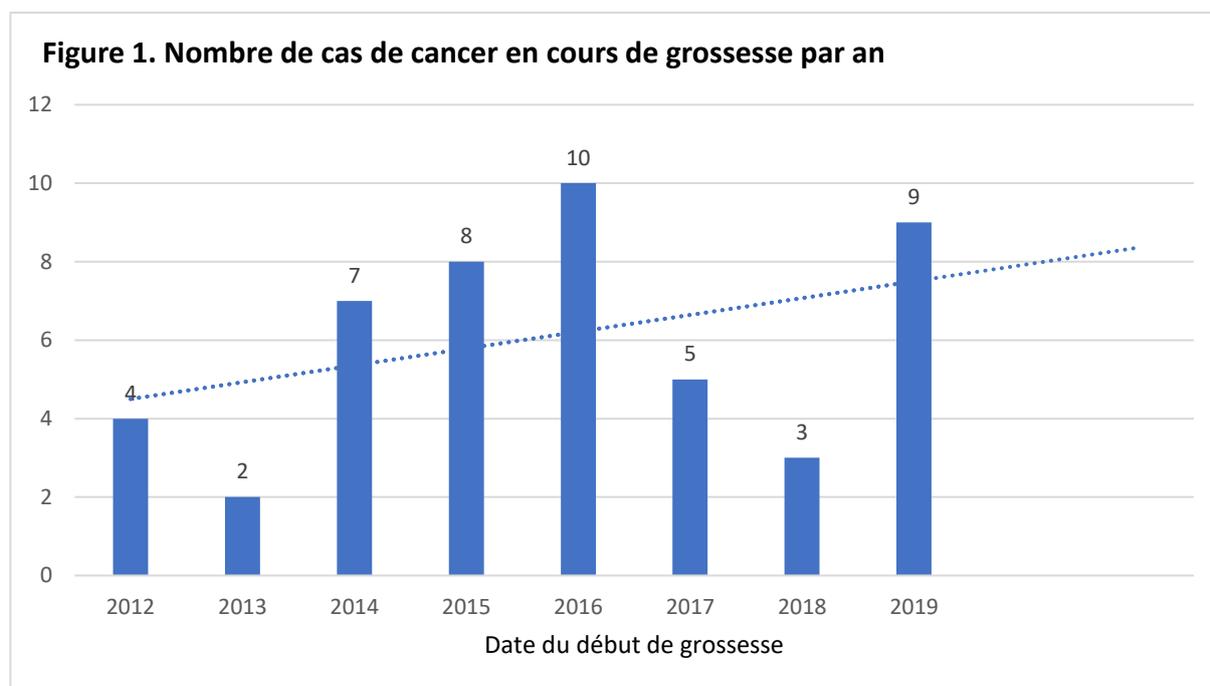
Parallèlement, nous avons envoyé un questionnaire (« google form ») par mail à destination des praticiens de la région ; via les réseaux de Périnatalité en Occitanie et Onco-Occitanie ; afin de recueillir leurs expériences et leurs attentes pour l'amélioration de la prise en charge des couples. Le questionnaire a ensuite été relayé en interne par plusieurs médecins et sage-femmes en Midi-Pyrénées. Le nombre de professionnels de santé ayant pu recevoir le questionnaire par mail est estimé à 750 pour le réseau d'oncologie et à 595 personnes pour le réseau de périnatalité. Certains professionnels sont inscrits au sein des deux réseaux, en particulier les gynécologues. Nous n'avons pas eu l'autorisation d'obtenir les adresses des professionnels pour des raisons de confidentialité.

Nous avons demandé aux professionnels combien de cas ils avaient rencontré dans les 3 dernières années, avec la possibilité de détailler 3 cas de patientes. En dernier lieu nous proposons une liste d'outils d'aide à la pratique. Il était possible de choisir un ou plusieurs outils que le praticien pensait nécessaire à l'amélioration de la prise en charge globale.

Résultats :

- Caractéristiques de la population

Nous avons identifié 47 patientes ([figure 1](#)) ayant eu un diagnostic de cancer en cours de grossesse du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2019 ; l'une d'elle a récidivé lors d'une grossesse ultérieure.



La date de début de grossesse des patientes a été prise comme référence car nous n'avions aucune donnée manquante sur ce paramètre.

La courbe en pointillé représente une tendance à l'augmentation du nombre de cas recueillis par années (courbe de prévision linéaire).

Nous avons décrit les 48 cas de cancer en cours de grossesse ([Tableau 1](#)) concernant les 47 patientes.

La base de données de Toulouse (Maternité Paule de Viguier) comporte 32 patientes (soit 68%) et 15 (soit 32 %) sont issues de la base de données de Montpellier (Centre anticancer Val d'Aurelle).

Dans notre population, l'âge moyen était de 32,2 ans (17 ans à 43 ans) avec un IMC moyen de 24,1 (17 à 38).

Tableau 1. Caractéristiques de la population (n=47)

| Caractéristique | n | % |
|---|-----------|------------|
| Parité | | |
| Nullipare | 16 | 34% |
| Multipare | 31 | 66% |
| Tabagisme actif | 11 | 23% |
| Utérus cicatriciel | 6 | 13% |
| Grossesse d'obtention spontanée | 44 | 94% |
| Prédisposition génétique | | |
| Mutation identifiée | 4 | 9% |
| Pas de mutation | 43 | 91% |
| Histoire familiale de cancer | 21 | 45% |
| Antécédent personnel de cancer (rechute ou 2°cancer) | 5 | 11% |

- Caractéristiques obstétricales et oncologiques au diagnostic

Les caractéristiques obstétricales et oncologiques des patientes au diagnostic du cancer sont présentées dans le [tableau 2](#). Le terme au diagnostic a été calculé grâce à la date de début de grossesse et la date du résultat de l'analyse anatomopathologique.

Le terme de grossesse moyen au diagnostic de cancer était de 21,5 SA (5-40 SA).

Pour 7 patientes le calcul du terme au diagnostic n'était pas réalisable. Cinq d'entre elles ont eu un diagnostic histologique de cancer dans la période pré-conceptionnelle entre 3 et 5 semaines avant la date de début de grossesse. La sixième patiente n'a pas eu de diagnostic anatomopathologique car le prélèvement n'a pas été contributif mais les informations sur les possibilités de prise en charge lui ont été remises en consultation à 9 SA. Il s'agissait d'une tumeur cérébrale très symptomatique qui s'est stabilisée. La tumeur a finalement régressé sans traitement lors des contrôles itératifs et la patiente a accouché à 39SA. La septième patiente a présenté un diagnostic de récurrence d'un cancer du sein au premier trimestre avec l'initiation d'une chimiothérapie à 6 SA et on note la réalisation d'une IVG à 11 SA. Pour cette patiente la date exacte du diagnostic de récurrence et la date d'une éventuelle nouvelle anatomopathologie ne sont pas connues.

Sur les 7 patientes dont le diagnostic a été très précoce dans la grossesse ou pré-conceptionnel, 3 ont réalisé une IVG, 3 ont accouché à terme d'un enfant vivant et 1 patiente a réalisé une interruption médicale de grossesse précoce.

Tableau 2. Caractéristiques obstétricales et oncologiques au diagnostic (n=48)

| Caractéristique | n | % |
|---|----|-----|
| Terme au diagnostic - nombre de cas par trimestre | | |
| Période péri conceptionnelle* | 5 | 10% |
| Premier trimestre | 13 | 27% |
| Deuxième trimestre | 20 | 42% |
| Troisième trimestre | 10 | 21% |
| OMS performans status ** | | |
| 0 | 29 | 60% |
| 1 | 12 | 25% |
| 2 | 2 | 4% |
| 3 | 4 | 8% |
| 4 | 1 | 2% |
| Stade du cancer solide au diagnostic (n=40)*** | | |
| 1 | 7 | 18% |
| 2 | 15 | 38% |
| 3 | 4 | 10% |
| 4 | 10 | 25% |
| Données manquantes**** | 4 | 10% |
| Premier diagnostic de cancer | 41 | 85% |
| Cancer en cours de traitement au diagnostic de grossesse | 2 | 4% |
| Récidive***** | 5 | 10% |

* Cinq patientes ont eu un diagnostic à la période pré-conceptionnelle : le résultat histologique précède de 3 à 5 semaines la date de début de grossesse

** OMS performans status : de 0 (activité sans restriction) à 4 (incapacité à prendre soin de soi-même)

*** Stade de 1 (localisé) à 4 (métastatique)

**** Les données manquantes sont dues à un bilan d'extension incomplet ou à l'absence d'histologie ou à une taille tumorale inconnue.

***** Deux récurrences métastatiques (cancer du sein et un médulloblastome)

- Description de la prise en charge du cancer maternel

Les trois types de cancers les plus fréquemment retrouvés sont les suivants :

- Le cancer du sein (43% des patientes)
- Les hémopathies malignes (17%)
- Les cancers digestifs (9%)

Parmi les différents types histologiques (répertoriés dans le tableau 3) on retrouve essentiellement le carcinome infiltrant du sein (43%), la leucémie aigüe myéloïde (6,3%), le lymphome B diffus à grande cellules (6,3%) et le carcinome épidermoïde (6,3% : ORL et cervical).

Figure 2. Répartition des différents cancers de la cohorte

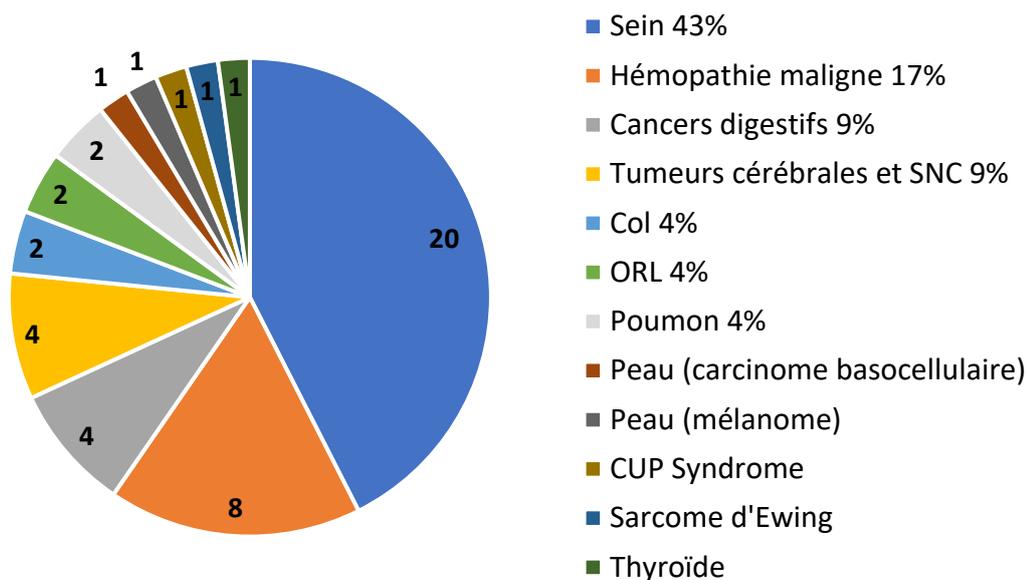


Tableau 3. Répartition des types histologiques

| Histologie | n | % |
|---------------------------------------|-----------|--------------|
| Carcinome infiltrant du sein | 21 | 43,8% |
| Lymphome B diffus à grandes cellules | 3 | 6,3% |
| Leucémie myéloïde aiguë | 3 | 6,3% |
| Lymphome de Hodgkin | 1 | 2,1% |
| Leucémie aiguë lymphoblastique | 1 | 2,1% |
| Adénocarcinome colo-rectal | 2 | 4,2% |
| Linite gastrique | 1 | 2,1% |
| Adénocarcinome œsophagien | 1 | 2,1% |
| Carcinome épidermoïde (ORL et col) | 3 | 6,3% |
| Tumeur neuroendocrine (col) | 1 | 2,1% |
| Gliome | 2 | 4,2% |
| Médulloblastome | 1 | 2,1% |
| Carcinome bronchiolo-alvéolaire | 1 | 2,1% |
| Carcinome adénoïde kystique du poumon | 1 | 2,1% |
| Sarcome d'Ewing | 1 | 2,1% |
| Carcinome papillaire de la thyroïde | 1 | 2,1% |
| Carcinome basocellulaire | 1 | 2,1% |
| Mélanome | 1 | 2,1% |
| CUP syndrome * | 1 | 2,1% |
| Pas d'histologie (tumeur cérébrale) | 1 | 2,1% |

*Carcinome péritonéal séreux de primitif inconnu

L'initiation des traitements et les diagnostics de cancers ont majoritairement eu lieu au deuxième trimestre et dans 3 cas l'initiation d'une chimiothérapie a été repoussée au second trimestre lorsque le diagnostic a eu lieu au premier trimestre.

Un traitement a été mis en place ou poursuivi en cours de grossesse pour 32 (67%) patientes (Tableau 4). Pour 8 patientes il s'agissait d'une combinaison de traitements (chirurgie et chimiothérapie).

En cours de grossesse, 23 patientes (48%) ont reçu un traitement médical comprenant soit une ou plusieurs chimiothérapies (pour 21 patientes, soit 44%), ou une thérapie ciblée (2).

Le terme moyen d'initiation des traitements était de 19,5 SA (2-34 SA).

Le terme moyen du dernier traitement avant la fin de la grossesse était de 27 SA (2-39 SA).

Tableau 4. Description de la prise en charge oncologique (n=48)

| Caractéristique | n | % |
|--|-----------|------------|
| Traitements pendant la grossesse | 32 | 67% |
| Combinaison de traitements (chimiothérapie + chirurgie) | 8 | 25% |
| Types de traitements | | |
| Chimiothérapie | 21 | 44% |
| Premier trimestre | 5 | 10% |
| Second trimestre | 14 | 29% |
| Troisième trimestre | 2 | 4% |
| Chirurgie | 17 | 35% |
| Premier trimestre | 7 | 15% |
| Second trimestre | 5 | 10% |
| Troisième trimestre | 2 | 4% |
| Données manquantes | 3 | 6% |
| Thérapie ciblée* | 2 | 4% |
| Radiothérapie | 0 | |
| Hormonothérapie | 0 | |
| Exploration oncogénétique | 27 | 56% |
| Données manquantes | 1 | 2% |
| Bilan d'extension | | |
| Fait | 33 | 69% |
| Incomplet | 15 | 31% |
| Modifié par la grossesse | 25 | 52% |

* 2 cas de thérapies ciblées pendant la grossesse : pembrolizumab et afatinib

On rapporte une progression de la maladie entre le diagnostic initial en cours de grossesse et la stadification en post partum pour 16 cas (33%).

Parmi les 48 cas décrits, 32 cancers (67%) ont été traités en cours de grossesse dont 6 (soit 18%) ont eu une progression tumorale en cours de grossesse. En revanche, parmi les patientes non traitées pendant la grossesse, soit 16 cas (33%), 10 (62% du groupe) ont vu leur maladie progresser.

Les complications en lien avec le cancer (ou son traitement) sont représentées principalement par des nausées et vomissements (9 patientes), asthénie et alopecie (5 patientes), des douleurs importantes nécessitant la consommation d'opiacés (4 patientes), un syndrome de lyse tumorale (2 patientes), la nécessité d'une transfusion per-opératoire (2 patientes), une aplasie (3 patientes) et la survenue d'une mucite (3 patientes). Au total, 21 (43%) patientes de notre série ont au moins une complication rapportée dans le dossier médical.

Le parcours de soin de l'ensemble des patientes (tous cancers) est décrit dans le [tableau 5](#).

Tableau 5. Description du parcours de soin (n=48)

| Caractéristique | n | % |
|---|-----------|------------|
| Consultation multidisciplinaire = obstétricien et oncologue | 29 | 60% |
| Proposition d'un soutien psychologique | 35 | 73% |
| Consultation d'oncofertilité* (n=44) | 18 | 41% |
| Notification du cas de cancer en cours de grossesse | | |
| <u>Centre de diagnostic prénatal</u> | 16 | 33% |
| <u>Centre de pharmacovigilance</u> | | |
| Tous les cas (n=48) | 16 | 33% |
| Parmi le groupe ayant reçu un traitement systémique (n=23) | 14 | 61% |
| <u>Centre de référence national</u> | 9 | 19% |
| Nombre de cas concernés par un délai entre l'histologie et le premier traitement de : ** | | |
| x Moins de 4 semaines | 27 | 56% |
| x Plus de 4 semaines | 16 | 33% |
| x Données manquantes | 5 | 10% |
| Prise en charge oncologique modifiée par la grossesse | | |
| Oui | 19 | 40% |
| Délai entre le diagnostic (histologique) et le premier traitement (jours) | | |
| Moyenne en jours (bornes) | 34 | (0-226) |
| Délai entre le dernier traitement et la fin de la grossesse (jours) | | |
| Toutes les grossesses, tous les traitements | 35 | (1-77) |
| Parmi les naissances vivantes et les patientes traitées médicalement | 21 | (1-77) |
| Délai entre la fin de la grossesse et le premier traitement en post partum (jours)*** | | |
| Moyenne en jours (bornes) | 25 | (0-105) |

* L'indication de consultation d'oncofertilité a été évaluée par un expert pour chaque patiente : 44 (93%) patientes relèvent d'une consultation.

** Le délai limite de 4 semaines a été choisi à titre indicatif en référence aux recommandations françaises pour le cancer du sein mais n'est pas applicable à tous les types de cancers

*** 23 données manquantes concernant le délai entre la fin de la grossesse et le premier traitement en post-partum (patiente perdue de vue, ou poursuite du traitement dans un autre centre et date exacte du premier traitement inconnu.)

Pour 40% des patientes la prise en charge oncologique a été modifiée par la grossesse (type de traitement, modification de posologie ou de protocole...). Cette donnée a été recueillie lorsqu'une modification de prise en charge liée à la grossesse était notifiée dans le dossier médical et/ou lorsque le traitement choisi et ses modalités se sont éloignées du standard de traitement pour la pathologie.

Pour 46 patientes (95%) il ne semble pas y avoir de modification dans l'ordre de mise en place des traitements.

Pour 83% des cas, la prise en charge obstétricale a été modifiée par le parcours oncologique (déclenchement de l'accouchement, journées d'hospitalisation supplémentaires, intensification du suivi...).

La déclaration des cas au centre de référence national (CALG) et au centre de pharmacovigilance concerne respectivement 19% et 33% des cas. Parmi les 9 cas déclarés au CALG, 8 cas l'ont été dans les dernières années de l'étude entre 2016 et 2019. Il s'agissait de 7 cas de cancers du sein, d'un cas d'hémopathie maligne et d'un cas de cancer ORL.

Quatre patientes n'ont pas eu de fiche RCP pré-thérapeutique. Pour deux de ces patientes il existait un contexte d'urgence thérapeutique (un cas de lymphome B à grandes cellules et un cas de leucémie aigüe myéloïde type 3, pro-myélocytaire). Pour la troisième, il s'agissait d'un carcinome épidermoïde localisé. Pour la quatrième il s'agissait d'une récurrence de cancer du sein métastatique. Cette dernière a fait une IVG avant la décision de toute RCP.

La proposition de la RCP d'oncologie initiale a été respectée jusqu'à la fin de la grossesse pour 37 patientes (77%) et n'a pas été respectée pour 3 patientes. Par ailleurs, il n'a pas été possible de conclure pour 4 autres patientes car la RCP pré-thérapeutique avait eu lieu quelques jours à quelques semaines après l'accouchement.

Pour une patiente la progression de la maladie sous traitement a été rapide et a conduit à revoir la ligne de chimiothérapie initiée. Pour une autre, la RCP pré-thérapeutique initiale pour un carcinome ORL avait proposé de sursoir à un bilan d'extension et à la technique du ganglion sentinelle au profit d'un curage cervical. Finalement la RCP de recours nationale a proposé de réaliser le bilan d'extension et une technique du ganglion sentinelle. Pour cette patiente, l'inclusion dans une étude a également été proposée (REFCOR birth – head and neck cancer during pregnancy). Pour la troisième patiente une proposition de chirurgie associée à l'initiation d'une chimiothérapie en cours de grossesse a été proposée à 33 SA pour un cancer du sein. La patiente a été opérée à 34 SA et déclenchée à 37 SA + 4 jours, la chimiothérapie a été reportée au post-partum.

Les différents protocoles de chimiothérapie et autres traitements antinéoplasiques employés pendant la grossesse sont répertoriés dans le tableau 6.

Parmi les 23 patientes (48%) ayant reçu un traitement oncologique médical en cours de grossesse on note 20 naissances vivantes (87%), une interruption médicale de grossesse et deux interruptions volontaires de grossesse.

Tableau 6. Protocoles de chimiothérapies et thérapies ciblées utilisés en cours de grossesse (n=23)

| Traitement | n | Trimestre | | | Cancer | Issue |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|---------------------------|
| | | Premier | Second | Troisième | | |
| Chimiothérapie | | | | | | |
| EC/Taxol* | 5 | 1 | 4 | | | |
| <i>Patient 19</i> | | | 1 | | CUP syndrome | Naissance vivante |
| <i>Patient 41</i> | | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| <i>Patient 43</i> | | 1 | | | Sein | Naissance vivante |
| <i>Patient 45</i> | | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| <i>Patient 48</i> | | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| FEC100* | 3 | 1 | 2 | | | |
| <i>Patient 30</i> | | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| <i>Patient 37</i> | | 1 | | | Sein | Naissance vivante |
| <i>Patient 47</i> | | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| EC100* | 3 | | 3 | | | |
| <i>Patient 7</i> | | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| <i>Patient 42</i> | | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| <i>Patient 44</i> | | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| FEC100/Taxol hebdomadaire* | 2 | | 2 | | | |
| <i>Patient 12</i> | | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| <i>Patient 15</i> | | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| Arsenic trioxide(ATO)/All trans retinoic acid | 1 | 1 | | | LAM** | IMG |
| Multiplés Traitements pour récurrence de leucémie aiguë lymphoblastique : GRAALL2014 */CAALL* | 1 | | 1 | | LAL*** | Naissance vivante |
| RCHOP* | 1 | | 1 | | LBDGC**** | Naissance vivante |
| Acide tout trans retinoïque/Daunorubicine* | 1 | | | 1 | LAM** | Naissance vivante |
| Carboplatine/VP16* | 1 | | | 1 | Col | Naissance vivante |
| EC75/cyclophosphamide/navelbine* | 1 | | 1 | | Sein | Naissance vivante |
| Navelbine* | 1 | 1 | | | Sein | IVG |
| Topotecan/ Temodal* | 1 | 1 | | | Medulloblastome | IVG |
| Thérapie ciblée | | | | | | |
| Pemprolizumab* | 1 | | 1 | | Mélanome | Naissance vivante |
| Afatinib* | 1 | | 1 | | Poumon | Naissance vivante |
| Total | 23 | 5 | 16 | 2 | - | 20 Naiss. vivantes |

* dénomination commerciale ou protocole employé

** Leucémie aiguë myéloïde

*** Leucémie aiguë lymphoblastique

****Lymphome B diffus à grandes cellules

Parmi les 38 enfants vivants, 52,6 % (20) ont été exposés à une chimiothérapie ou une thérapie ciblée in-utéro principalement aux deuxièmes et troisièmes trimestres.

Les classes thérapeutiques sont détaillées dans le tableau 7 en annexe.

- Description de la prise en charge obstétricale

Sur les 48 cas il y a eu 38 (79%) naissances vivantes, 4 IVG et 6 IMG.

Une des patientes a également réalisé une IVG lors d'une précédente grossesse dans le cadre de l'exposition à un traitement antinéoplasique. Nous n'avons aucun détail médical supplémentaire sur cette IVG. Cette grossesse n'a pas été prise en compte dans la base de données.

Sur les 6 IMG, une patiente n'a pas été présentée en réunion multidisciplinaire du CPDPN. Cette patiente enceinte à la suite d'une PMA, présentait un cancer du rectum au 1^{er} trimestre. L'IMG a eu lieu à 12 semaines d'aménorrhée via la réalisation d'une IVG.

Le tableau 8 reprend les caractéristiques obstétricales des patientes.

Tableau 8. Caractéristiques obstétricales (n=48)

| Caractéristique | n | % |
|--|----|-----|
| Issues de grossesse | | |
| IVG | 4 | 8% |
| IMG | 6 | 13% |
| Naissance vivante | 38 | 79% |
| FCS | 0 | |
| Mort fœtale | 0 | |
| Evènements obstétricaux ou médicaux pendant la grossesse (n=38 naissances vivantes) | | |
| Aucun | 27 | 71% |
| Diabète gestationnel | 5 | 13% |
| Hypotrophie fœtale suspectée (EPF<10°p.) | 4 | 11% |
| Anémie <8g/dl | 4 | 11% |
| Menace d'accouchement prématuré | 2 | 5% |
| Pancytopénie | 2 | 5% |
| Insuffisance rénale | 2 | 5% |
| Evènement thromboembolique veineux (EP/TVP) | 2 | 5% |
| Rupture des membranes* | 1 | 3% |
| Pre-éclampsie | 1 | 3% |
| Echographies | | |
| Suivi habituel | 22 | 46% |
| Plus d'une échographie par trimestre | 17 | 35% |
| Données manquantes | 1 | 2% |
| Non concerné (interruption de grossesse précoce) | 8 | 17% |
| Echocardiographie pendant la grossesse | | |
| Echocardiographie maternelle | 21 | 44% |
| Echocardiographie fœtale | 13 | 27% |
| Non concerné | 7 | 15% |
| Suspicion de malformation fœtale | | |
| | 2 | 4% |
| <i>Patient 19 : Agénésie septale</i> | | |
| <i>Patient 41 : Syndrome polymalformatif</i> | | |
| Corticothérapie anténatale pour maturation pulmonaire fœtale | | |
| | 17 | 45% |

*Rupture prématurée des membranes : 1 cas à 18 SA (Lymphome de Hodgkin hors traitement, hors malformation fœtale).

Dans le groupe des IVG et IMG le terme moyen de fin de grossesse était de 14 SA (7-23 SA).

Dans le groupe des naissances vivantes (tableau 9) le terme moyen de naissance était de 36,2 SA (30-40 SA). Pour 15 enfants (soit 39%) la naissance a eu lieu avant 37 SA.

La prématurité induite concerne 13 enfants prématurés sur 15 (soit 86,6%), en lien avec la prise en charge maternelle du cancer.

La césarienne (50%) représente le mode d'accouchement majoritaire parmi les naissances vivantes.

Tableau 9. Caractéristiques de l'accouchement (n=38)

| Caractéristique | n | % |
|--|-----------|------------|
| Accouchements à terme ≥37 SA* | 21 | 55% |
| Accouchements prématuré <37 SA | 15 | 39% |
| Déclenchement de l'accouchement OU césarienne avant travail | 28 | 74% |
| ≤ 36 SA + 6 j | 13 | 34% |
| > 37 SA | 15 | 39% |
| Données manquantes* | 2 | 5% |
| Motif de déclenchement OU césarienne avant travail | | |
| Raison thérapeutique en lien avec le cancer (tous termes) | 27 | 71% |
| Raison thérapeutique en lien avec le cancer (avant 37 SA) | 13 | 34% |
| Mode d'accouchement (n=38) | | |
| Césarienne | 19 | 50% |
| Vois basse | 18 | 47% |
| Données manquantes | 1 | 3% |
| Anatomopathologie du placenta (IMG et naissances vivantes n=44) | 17 | 39% |

* 2 dates d'accouchement manquantes

** 15 enfants sont nés avant 37 SA (39%), parmi eux 13 relèvent d'une prématurité induite en lien avec le cancer maternel, soit **86,6% de iatrogénie**.

L'analyse anatomopathologique du placenta est demandée dans 39% des cas parmi les IMG et les naissances vivantes. Pour une patiente présentant un cancer métastatique des embolus tumoraux ont été retrouvés dans le placenta et cet élément a modifié la prise en charge de l'enfant. Une surveillance comprenant une IRM fœtale corps entier a été réalisée.

Le tableau 10 détaille les caractéristiques du post partum et les complications rencontrées (immédiates et à plus long terme).

Tableau 10. Caractéristiques du post partum (n=38)

| Caractéristique | n | % |
|---|----------|------------|
| Complications de l'accouchement et du post partum (n=38) | | |
| Hémorragie du post partum | 8 | 21% |
| Transfusion sanguine | 5 | 13% |
| Reprise chirurgicale pour hémorragie du post partum | 2 | 5% |
| Evènement thromboembolique veineux (EP/TVP) | 1 | 3% |
| Eclampsie | 1 | 3% |
| Signes infectieux | 4 | 11% |
| Infection ovulaire | 1 | 3% |
| Données manquantes | 2 | 5% |

Le tableau 11 présente les données sur l’allaitement et la contraception. On relève 24% d’allaitement maternel.

Tableau 11. Allaitement et contraception (n=38)

| Caractéristique | n | % |
|------------------------------------|----|-----|
| Allaitement maternel (n=38) | | |
| Oui | 9 | 24% |
| Non | 26 | 68% |
| Parmi les prématurés | 0 | |
| Parmi les enfants chimio-exposés | 3 | 8% |
| Données manquantes | 3 | 8% |
| Contraception (n=48) | | |
| Pas de prescription* | 5 | 10% |
| Dispositif intra utérin | 8 | 17% |
| Pilule | 7 | 15% |
| Préservatif | 9 | 19% |
| Implant | 1 | 2% |
| Autre | 6 | 13% |
| Données manquantes | 14 | 29% |

* Patiente ne souhaitant pas de contraception ou absence de traçabilité de la prescription

- Description des paramètres néonataux

Trente-huit enfants vivants ont pu être décrits (Tableau 12). Parmi eux, 32% (12) ont été hospitalisés à la naissance ; 10 ont été admis en service de soins intensifs de néonatalogie et 2 en réanimation néonatale.

Le motif principal d’hospitalisation était la prématurité (11/12). Le second motif d’hospitalisation est lié à la détresse respiratoire aigüe néonatale (10 enfants), ce motif ne concernait que 3 enfants prématurés de 31 à 33 SA.

Dans le groupe des enfants ayant été exposés à la chimiothérapie (18 enfants, soit 47% des enfants vivants), un seul enfant est né avec un poids de naissance inférieur au 10^{ième} percentile.

Les bilans biologiques réalisés à la naissance n’ont pas révélé de leucopénie chez les nouveau-nés. Un taux d’hémoglobine inférieur à 15g/dl a été retrouvé chez 12 nouveau-nés. Parmi eux, 6 ont été exposés à une ou plusieurs chimiothérapies in utéro plus de 7 jours.

Cinq bilans thyroïdiens ont été relevés. On note deux cas d’hypothyroïdie néonatale, concernant deux enfants exposés à plusieurs chimiothérapies in utéro. Il s’agissait d’un enfant dont la mère était atteinte d’un cancer du col de mauvais pronostic. Il est né à 32 SA pour la prise en charge maternelle, 19 jours après le dernier traitement (Carboplatine et étoposide). L’autre enfant est né à 34 SA pour la prise en charge maternelle également, à 14 jours de la dernière polychimiothérapie (carboplatine, étoposide et paclitaxel). La mère souffrait d’un CUP syndrome (carcinome de primitif inconnu) métastatique. Seule une de ces deux mères a eu 3 examens irradiants avec injection de produit de contraste iodé pour le bilan de la maladie. L’autre a eu un scanner abdominal injecté et une IRM.

Tableau 12. Caractéristiques néo-natales (n=38)

| Caractéristique | n | % |
|---|-----------|-------------|
| Naissances vivantes, singletons | 38 | 100% |
| Naissance à terme (≥ 37 SA)* | 21 | 55% |
| Naissance prématurée <37 SA | 15 | 39% |
| 30 - 33 SA + 6 jours | 8 | 21% |
| 34 - 36 SA + 6 jours | 7 | 18% |
| Poids de naissance**$\leq 10^{\circ}$ percentile (n=38) | 2 | 5% |
| Ph artériel au cordon < 7,00 | 0 | |
| Score d'APGAR | | |
| Inférieur à 7 à 1 minute | 4 | 11% |
| Inférieur à 7 à 5 minutes | 0 | 0% |
| Admission en soins intensifs et réanimation | | |
| Admissions | 12 | 32% |
| Données manquantes | 3 | 8% |
| Motif d'hospitalisation en soins intensifs (n=12) | | |
| Prématurité | 11 | 92% |
| Détresse respiratoire aiguë | 10 | 83% |
| Hyperbilirubinémie | 3 | 25% |
| Maladie des membranes hyalines | 2 | 17% |
| Hypotrophie | 1 | 8% |
| Défaillance cardio-pulmonaire | 1 | 8% |
| Anémie sévère | 1 | 8% |
| Infection materno-fœtale | 1 | 8% |
| Autres*** | 4 | 33% |

* 2 données manquantes pour la date d'accouchement

**Poids de naissance en percentile : courbes AUDIPOG / 4 données manquantes pour le poids

***Autres : Hémorragie intraventriculaire (n=2) ; Leucomalacie périventriculaire (n=1) ; Suivi pour exposition récente à la chimiothérapie (n=1)

- Suivi des patientes et de leurs enfants

Le suivi des patientes et de leurs enfants a pu être effectué sur une période de 7 mois à 7 ans post-accouchement. Cependant beaucoup de données (essentiellement pédiatriques) sont manquantes. En effet, les enfants sont majoritairement perdus de vue et ne sont plus suivi par le même médecin traitant ou le même pédiatre. Certains enfants ont été suivi dans le cadre de la filière de soin du réseau P'tit MIP en midi Pyrénées dédiée au suivi des enfants vulnérables (10 cas). Pour les patientes du recueil toulousain, des informations sur le suivi ont été recueillies pour 10 enfants (31%). Ces dix enfants vont bien de façon globale et 4 d'entre eux ont eu besoin d'un suivi spécialisé entre l'âge d'un an et de quatre ans.

A deux ans, 64% des enfants sont perdus de vue sur le plan du suivi pédiatrique et sur toute la durée de l'étude nous n'avons plus de nouvelles de 74% des enfants.

Concernant les mères, on constate au décours du suivi 4 décès maternels à 2 ans (8%), et un total de 10 décès (20%) à 5 ans et sur toute la période d'étude.

L'évolution de la maladie à deux ans a été relevée mais comporte 13 données manquantes.

A deux ans, sur les 35 cas non perdus de vue :

- 14 ne présentaient pas de signe de résurgence de la maladie.
- 2 présentaient une progression de la maladie après l'arrêt des traitements.
- 5 progressaient sous traitement.
- 10 ont été jugées stables sous traitement.
- 4 sont décédées.

- Description du parcours de soin pour les cas de cancer du sein

Vingt patientes (soit 43% des cas) sont concernées par cette analyse ([Tableau 13](#)).

L'une d'elle a eu un cancer du sein en cours de grossesse, puis elle a présenté une récurrence lors d'une grossesse ultérieure. Les résultats portent sur la prise en charge des 21 cas de cancer du sein en cours de grossesse de notre recueil.

Nous avons analysé les 10 critères du parcours de soin préalablement défini (cf. matériels et méthodes) de ces patientes ainsi que la combinaison de ces critères.

Le délai moyen entre la suspicion du cancer et la validation du compte rendu anatomopathologique est de 12 jours (maximum à 42 jours).

Entre la date du diagnostic histologique et la consultation d'annonce il y a en moyenne 7 jours (avec un maximum à 57 jours).

Entre le diagnostic et la RCP oncologique on compte en moyenne 13 jours (maximum à 59 jours ; 3 données sont manquantes).

Entre le diagnostic et la RCP de médecine fœtale (CPDPN) on compte en moyenne 36 jours (5-75 jours ; 13 données sont manquantes).

Le délai entre le diagnostic et l'initiation des traitements est de 26 jours en moyenne (7-72 jours) et 13 patientes (62%) ont pu initier un traitement dans les 4 semaines à partir du diagnostic histologique.

Aucune patiente ne répond à tous les objectifs de prise en charge réunis.

Tableau 13. Description du parcours de soin des cas de cancers du sein en cours de grossesse (n=21)

| Critère | n | % |
|--|----------|-----------|
| 1. Délai < 3 semaines entre la suspicion diagnostique et le résultat histologique* | 15 | 71% |
| 2. Délai < 3 semaines entre le résultat histologique et la consultation d'annonce spécialisée* | 19 | 90% |
| 3. Délai < 3 semaines entre le diagnostic (histologie) et la RCP d'oncologie** | 14 | 67% |
| 4. Délai < 3 semaines entre le diagnostic et la RCP de médecine fœtale et périnatalogie (CPDPN)*** | 4 | 19% |
| 5. Traçabilité d'une discussion multidisciplinaire (oncologique et obstétricale) dans le dossier* | 17 | 81% |
| 6. Proposition d'un soutien psychologique | 19 | 90% |
| 7. Consultation d'oncofertilité, si indiqué (n=20) **** | 7 | 35% |
| 8. Notification au centre régional de pharmacovigilance | 11 | 52% |
| 9. Notification du cas au centre de référence national (CALG) | 7 | 33% |
| 10. Délai < 4 semaines entre le diagnostic (histologie) et 1 ^{er} traitement* | 13 | 62% |
| Combinaison des 10 critères | 0 | 0% |

* 1 donnée manquante

** 3 données manquantes ou absence de RCP

*** 13 données manquantes ou absence de RCP en médecine fœtale

**** L'indication de consultation d'oncofertilité a été évaluée par un expert : 20 patientes/21 relèvent dans ce groupe d'une consultation d'oncofertilité

Discussion :

Faiblesses et forces de l'étude

Le recueil de données a été réalisé de façon dégradée du fait de l'absence de référencement des patientes présentant une grossesse dans les bases de données oncologiques des centres de lutte anticancer de la région Occitanie. La recherche par mot clef ne permettait pas d'extraire les cas de grossesses. Par ailleurs, au sein du centre de Toulouse, les cancers du sein non métastatiques n'étaient pas référencés selon le format classique d'une fiche de RCP pré et post-thérapeutique mais sous forme d'un texte libre dépendant de la dictée d'un des professionnels de santé présent à la réunion. Une des options de recueil était de chercher dans les fiches de réunion de concertation pluridisciplinaire si la mention « grossesse » existait dans le texte libre mais cette méthode ne permettait pas l'exhaustivité. L'option alternative était de rechercher les patientes concernées dans la base de données du système national des données de santé de la sécurité sociale. Cependant aucun résultat d'examen n'est disponible dans cette base, y compris le diagnostic anatomopathologique. L'identification des patientes était également interdite, ce qui conférait un frein majeur à la réalisation d'une analyse rétrospective des pratiques.

Malgré les efforts mis en place pour le recueil des patientes, l'étude ne comporte qu'un petit effectif. Le faible nombre de cas (par catégorie de cancer) et la disparité des situations cliniques ne nous permettent pas de réaliser d'analyse statistique exploitable.

Par ailleurs, l'analyse rétrospective sur dossier présente plusieurs biais, notamment celui de ne pouvoir relever que ce qui est tracé. Ainsi un avis spécialisé ou multidisciplinaire obtenu par téléphone et non intégré à l'écrit dans le dossier ne peut être connu.

On peut voir sur la [figure 1](#) que le nombre de cas recueillis par an est assez hétérogène. On dénombre par exemple 10 cas recueillis en 2016 et seulement 3 cas en 2018. La répartition du nombre de patientes malades retrouvée par année témoigne du défaut de référencement systématique des cas de cancer en cours de grossesse.

Ce recueil rétrospectif comporte également une importante proportion d'enfants perdus de vue. Ceci souligne le fait que peu d'enfants sont suivis dans une filière spécifique. Malgré l'exposition à des chimiothérapies in-utéro, 74% des enfants n'ont plus de suivi centralisé.

Pour les mères, le suivi est insuffisant pour pouvoir effectuer une analyse de survie et il n'y a pas de groupe contrôle permettant une comparaison.

La proportion de déclaration des cas de cancer en cours de grossesse est faible dans notre étude, qu'il s'agisse de déclaration au centre de pharmacologie, au centre de référence national ou au centre de référence en médecine fœtale (CPDPN). Seulement 16 cas (33%) ont été discutés en CPDPN. Parmi ces patientes il n'y en a que 7 qui ont été déclarées au CALG.

Cependant, à l'échelle locale, la description de 48 cas demeure intéressante pour évaluer les pratiques. Par ailleurs la durée de l'étude sur 7 ans limite les biais dans les modifications de prise en charge thérapeutique.

Nous n'avons pris que les cancers diagnostiqués en cours de grossesse, à la différence de la littérature. En effet, la majorité des références comprend la période du post partum qui ne présente pas les mêmes enjeux et problématiques.

Concernant le suivi pédiatrique, le recul s'étend sur une période de 7 à 85 mois. L'analyse de la littérature retrouve peu d'études au-delà de 5 ans de suivi.

L'étude reflète aussi la réalité de la pratique clinique en Occitanie et permet de proposer des perspectives concrètes d'amélioration.

Les données épidémiologiques

C'est en tentant de répondre à plusieurs questions pragmatiques que peut se poser une mère et son médecin à l'annonce d'un diagnostic de cancer en cours de grossesse que nous avons abordé les données de la littérature :

- Est-ce fréquent ?
- Quel est l'impact de la grossesse sur le pronostic maternel ?
- Est-ce qu'un traitement peut être mis en place en cours de grossesse ?
- Faudra-t-il arrêter la grossesse ?
- Quelles seront les conséquences pour la grossesse ?
- Quelles seront les conséquences pour l'enfant ?
- Quelles vont être mes sources d'information et mes ressources pour adapter la surveillance materno-fœtale ?

- Incidence

L'incidence du cancer en cours de grossesse serait de 0,1 à 0,05% des grossesses^{1,10}. On parle dans la littérature de « cancer associé à la grossesse ». Cette définition inclut le plus souvent les 12 mois du post partum. Ce taux d'incidence a tendance à augmenter dans le temps¹⁰. Une des raisons de cette augmentation serait l'augmentation de l'âge moyen de conception mais cette explication est insuffisante². Les facteurs de risques indépendants de survenue de cancer seraient dominés par un antécédent personnel de cancer, la multiparité, les grossesses multiples, et un haut niveau socio-économique^{2,11}.

Par ordre de fréquence on recense d'abord le cancer du sein (de loin le plus fréquent en cours de grossesse et le plus documenté dans la littérature), suivi du cancer du col utérin, des lymphomes, des cancers ovariens, des leucémies, du cancer colorectal et enfin du mélanome¹². Il s'agit à quelques différences près des cancers les plus fréquents chez la femme jeune en dehors de la grossesse (données épidémiologiques - INCA).

Malgré le faible effectif de notre étude, les différents types de cancer et leur répartition sont en accord avec les données de plusieurs cohortes récentes¹²⁻¹⁴.

Finalement, si le taux d'incidence des cancers en cours de grossesse semble en augmentation ces dernières années, il resterait inférieur au taux d'incidence de la population générale. D'après une étude basée sur des registres Suédois sur 45 ans, publiée en 2015¹⁵, il semble qu'en cours de grossesse le taux de cancers toutes origines confondues soit inférieur à celui attendu dans la population générale au même âge. Dans cette étude l'ensemble des grossesses d'interruption précoce n'a pas été inclus, ce qui représente un biais important.

Si l'on s'intéresse aux cas identifiés à la maternité Paule de Viguier (32 patientes) reportés au nombre d'accouchements par an (en moyenne 5000/an sur la période d'intérêt), on retrouve de 2015 à 2017 par exemple, une incidence des cancers en cours de grossesse comparable à celle décrite dans la littérature, et la courbe des tendances (figure 1) semble montrer une augmentation des cas.

- Pronostic et analyse de survie

Il existe peu d'études évaluant le pronostic et la survie globale après un diagnostic de cancer en cours de grossesse, toutes origines confondues. Néanmoins une étude Taïwanaise publiée en 2020 et une étude Danoise de 2009 basées sur des registres nationaux ont analysées la survie après cancer. Ces deux études^{16,17} ont obtenu des résultats similaires indiquant qu'il n'y aurait pas de différence significative de survie spécifique et globale après comparaison à des groupes contrôles et ajustement à l'âge de la patiente, aux caractéristiques tumorales et à la date de diagnostic.

Le pronostic du cancer du sein associé à la grossesse a été le plus abondamment décrit. Les caractéristiques tumorales des lésions observées en cours de grossesse sont semblables à celles des cancers du sein chez la femme jeune. Les tumeurs sont plus fréquemment de haut grade, pauvres en récepteurs hormonaux, la proportion de lésions surexprimant Her-2 est supérieure en comparaison aux patientes non ménopausées¹⁷. Le risque métastatique est plus élevé et le pronostic moins favorable.

Plusieurs méta-analyses ont décrit un pronostic plus sombre lorsqu'un diagnostic de cancer du sein est associé à la grossesse¹⁸⁻²⁰. Cependant la définition du cancer associé à la grossesse est variable et peut être définie comme un diagnostic intervenant pendant la grossesse et se poursuivant jusqu'à 5 ans ou plus après l'accouchement. Or, le pronostic est moins bon en cas de diagnostic en post partum qu'en cas de diagnostic en cours de grossesse, et il n'y a pas de discordance retrouvée sur ce point dans la littérature²¹.

Des études plus récentes ont permis d'analyser le pronostic maternel d'un cancer du sein en cours de grossesse en comparant les données de survie à des groupes contrôles avec un ajustement sur les caractéristiques maternelles, tumorales mais surtout sur les traitements administrés²²⁻²⁴. Les résultats ne mettent pas en évidence de différence de survie significative lorsque le diagnostic intervient en cours de grossesse après ajustement.

Finalement, les résultats des dernières études ciblant la grossesse et non pas la période du post-partum sont rassurantes en termes de survie globale et spécifique après ajustement sur les traitements administrés.

Ces données encouragent la mise en place de thérapies, y compris pendant la grossesse et permettraient d'extrapoler certaines conclusions à d'autres cancers solides.

L'effectif de notre étude est trop faible et la méthodologie n'est pas adaptée pour comparer les caractéristiques des cancers du sein en cours de grossesse à la population générale. Cependant nous retrouvons une cohérence avec la répartition des caractéristiques tumorales du cancer du sein chez la femme jeune. Une patiente a une tumeur « triple négative » et une patiente présente une tumeur surexprimant HER2. Enfin, trois patientes ont un cancer du sein métastatique au diagnostic.

- Mise en place d'un traitement en cours de grossesse

Ces dernières années on note un recours plus fréquent aux traitements en cours de grossesse (chimiothérapie en particulier). Parallèlement on observe plus de poursuite de grossesse et plus de naissances vivantes.¹².

Dans l'étude de Yp & al de 2019 : en absence de recours rapide à un traitement, la mortalité maternelle serait plus importante²⁵ cependant elle est d'un faible niveau de preuve. Par ailleurs, certaines études de survie maternelle ont montré que le pronostic pour une maladie donnée ne semble pas différent entre le groupe de patientes enceintes vs non enceintes, si un traitement est administré pendant la grossesse²⁶. Le diagnostic complet, suivi de la décision d'initier un traitement en cours de grossesse doit être réalisé dans les plus brefs délais afin d'éviter une perte de chance pour la patiente²⁷. Cette décision doit prendre en compte le terme de la grossesse et l'impact des traitements administrés sur la maladie maternelle et sur le fœtus²⁸.

Dans notre recueil, nous nous sommes intéressés à l'évolution du stade de la maladie entre le diagnostic en cours de grossesse et le post-partum. Il semblerait qu'en absence de traitement débuté pendant la grossesse, il existerait une plus forte proportion de progression tumorale (62%) en comparaison aux patientes chez qui un traitement est débuté pendant la grossesse (18%). Cependant cette analyse est complexe et notre effectif est faible et hétérogène.

- L'interruption de grossesse en cas de cancer maternel

Les pratiques ont évoluées depuis les années 1950 où une interruption de grossesse pour initier la prise en charge thérapeutique maternelle était la règle, plus ou moins associée à une annexectomie bilatérale^{29,30}. Il est maintenant admis qu'une interruption de grossesse ne modifierait pas le pronostic maternel^{31,32}. Ainsi, de plus en plus de grossesses sont poursuivies et on dénombre environ 9% d'interruptions médicale de grossesse dans l'étude de cohorte de grande ampleur issue du recueil international INCIP¹² de 2018. Dans cette étude les IMG sont en grande majorité liées à la prise en charge du cancer maternel. Pour de multiples raisons la grossesse peut souvent être poursuivie sous étroite surveillance materno-fœtale. Toutefois dans certains cas une interruption de grossesse peut être considérée. La discussion doit avoir

lieu au cas par cas en lien avec un réseau pluridisciplinaire³³. Une interruption volontaire de grossesse doit pouvoir être évitée et orientée vers une demande d'interruption médicale de grossesse si elle est recevable pour : une raison fœtale d'exposition à des thérapeutiques fœto-toxiques par exemple ; ou pour raison maternelle : détresse psychologique, initiation thérapeutique urgente incompatible avec la vie du fœtus.

Par le biais de notre étude, nous avons identifié 4 IVG. Dans le cas où la grossesse était attendue et désirée ces interruptions volontaires de grossesses peuvent échapper à un accompagnement multidisciplinaire et psychologique ainsi qu'à une évaluation de la réelle nécessité de l'acte. Plusieurs IVG ont eu lieu lorsque le diagnostic de grossesse a été concomitant ou a suivi de quelques semaines le diagnostic de cancer.

Les IVG réalisés dans ce contexte ne sont actuellement pas dénombrables du fait de l'absence de possibilité de repérage des patientes. Ceci représente un biais que l'on retrouve dans notre étude et dans la littérature.

Dans notre étude, sur 48 cas, 5 cancers ont été diagnostiqués dans la période péri-conceptionnelle alors que la grossesse était méconnue. Cela soulève l'importance et l'intérêt de la réalisation d'un test de grossesse dès la suspicion diagnostique du cancer chez une femme en âge de procréer. Une consultation gynécologique est également souhaitable afin de mettre en place une contraception efficace lorsqu'un diagnostic est posé et qu'un traitement antinéoplasique est délivré.

- Morbi-mortalité obstétricale maternelle

Au premier trimestre de la grossesse la conséquence obstétricale principale est le risque de fausse-couche, lorsqu'un traitement systémique ou irradiant est administré.

Au second et troisième trimestre, en comparaison à la population générale le risque d'accouchement prématuré est plus important¹⁴. Ce phénomène est principalement lié à une prématurité iatrogène qui est souvent induite pour la prise en charge maternelle. Il existe également un surrisque d'accouchement par césarienne. Les taux de menaces d'accouchements prématurés et de ruptures prématurées des membranes semblent plus élevés que dans la population générale^{13,34-36} mais cela demeure débattu et discordant dans les études.

Un risque augmenté d'accident thrombo-embolique, d'hémorragie du post partum, de sepsis, et de décès a été constaté dans une analyse en sous-groupe³⁴.

Malgré notre faible effectif on observe également un taux de césarienne élevé (50%) ([tableau 9](#)) et 21% d'hémorragie du post-partum ([tableau 10](#)).

En cas de nécessité d'initier une chimiothérapie en cours de grossesse, il est préférable d'organiser l'accouchement 3 semaines après la dernière administration afin de diminuer le risque de neutropénie, thrombopénie et d'anémie maternelle et néo-natale. Une

chimiothérapie après 34 SA pourrait entraîner un surrisque obstétrical mais ces données demandent à être confirmées³⁷.

Toutes ces observations soulignent l'importance d'une surveillance materno-fœtale et néonatale accrue qu'un traitement soit délivré ou non.

- Morbidité fœtale, néonatale et pédiatrique

Lorsqu'on compare les patientes traitées aux patientes non traitées, il semble y avoir une plus forte prévalence de fœtus de petit poids pour l'âge gestationnel et de petit poids de naissance chez les patientes ayant reçu de la chimiothérapie. Il existe aussi une plus forte proportion d'enfants admis en unité de soins intensifs dès la naissance¹², essentiellement en lien avec la prématurité¹³.

Dans notre cohorte, les admissions en unité de soins intensifs ou réanimation sont élevées (32%) et la prématurité en est la première cause. La proportion de prématurité induite dans notre étude est également importante (86,6%) et correspond dans certains cas à des accouchements en urgence devant la gravité du tableau maternel.

Pour l'ESMO (2013)³⁸, les conséquences néonatales et pédiatriques observées semblent être en grande partie liée à la prématurité elle-même. Ils recommandent un âge gestationnel cible supérieur ou égal à 37 SA. Par ailleurs, ils soulignent le fait qu'il existe dans certaines pathologies un risque métastatique au placenta, en particulier en cas de mélanome. Une analyse systématique du placenta lors d'un cancer en cours de grossesse permettrait d'améliorer la surveillance fœtale et les connaissances scientifiques car il existe un risque théorique d'envahissement métastatique fœtal³⁹. Des centres de recherche possèdent des placenthèques où il est possible d'étudier la toxicité des chimiothérapies sur le placenta.

Dans notre étude on note un cas de métastase placentaire ayant modifié la surveillance de l'enfant. Malheureusement, le placenta n'a été analysé que dans 39 % des cas, nous ne pouvons donc pas connaître le taux de métastases placentaires dans notre série.

L'existence d'embolies placentaires et métastases fœtales ont été décrits pour plusieurs types de cancers³⁹ : une analyse placentaire systématique devrait être réalisée dans ces situations.

L'accès à une maternité disposant du plus haut niveau de prise en charge pédiatrique est à privilégier pour la patiente et son enfant car il existe une morbidité obstétricale et néonatale associée au cancer.

D'autre part, il ne semble pas exister de surrisque de malformation fœtale majeure^{12,40,41} en comparaison à la population générale lorsqu'un traitement est administré au second et troisième trimestre.

Dans notre étude, deux malformations suspectées en anténatal ont été confirmées (Syndrome polymalformatif pour un enfant et agénésie septale pour l'autre). L'enfant porteur de

l'agénésie septale a été exposé au deuxième trimestre à un groupe de chimiothérapies (carboplatine, étoposide et paclitaxel). Il existait chez cet enfant des stigmates de chimiothérapie au niveau des phanères (alopécie, peau fine) mais également un retard de croissance. Une déclaration en centre de pharmacovigilance a été réalisée. Actuellement cet enfant va globalement bien, mais sa mère est décédée, la maladie était métastatique au diagnostic et elle était profondément dénutrie. L'enfant reste de petit poids pour son âge à 2 ans. Il présente des troubles du développement et dispose d'un suivi pédiatrique.

L'enfant porteur du syndrome polymalformatif présentait une séquence de Pierre-Robin avec une fente vélo-palatine postérieure, une anomalie des organes génitaux, un corps calleux court. Cet enfant a été exposé à une polychimiothérapie également, à partir de 14 SA (épirubicine, cyclophosphamide et paclitaxel). Un syndrome de Joubert a été suspecté. Une déclaration en pharmacovigilance a été faite. L'ensemble des explorations est en faveur d'une anomalie syndromique plutôt que d'une origine médicamenteuse.

Un autre enfant présentait un hémangiome palpébral et n'a pas été exposé à un traitement antinéoplasique in utéro. On note chez un enfant né à 32 SA la persistance du canal artériel avec une communication intra auriculaire large (sans hypertension artérielle pulmonaire) dans le cadre d'un cancer digestif maternel sans exposition in-utéro à un traitement oncologique. Cette anomalie est classique et attendue en cas de prématurité, elle a été surveillée et a régressé sans retentissement fonctionnel.

Les conséquences néonatales et pédiatriques à plus long terme sont souvent mal connues. Toutefois les évènements observés sont multiples et dépendants d'un éventuel traitement maternel local ou systémique mais aussi du terme de la grossesse au moment de l'initiation du traitement, et du degré de prématurité induite (terme de naissance)⁴².

Notre attention se porte essentiellement sur les effets à long terme d'un traitement systémique antinéoplasique in utéro. Des conséquences pourraient avoir lieu sur la croissance¹², sur l'hématopoïèse, sur l'état dentaire⁴³, sur le fonctionnement cardiovasculaire⁴⁴, sur le système nerveux, sur le comportement^{45,46}, sur l'audition⁴⁷, et sur d'autres paramètres du développement. D'autres répercussions ont été décrites ou évoquées comme le risque de cancer chimio-induit, le risque de cancer néo-natal par passage transplacentaire³⁹, l'atteinte sur la fonction endocrine (thyroïdienne et des autres axes) et l'impact sur la fertilité ultérieure mais ces derniers points n'ont pas ou peu été étudiés à notre connaissance.

Les conséquences psychologiques du diagnostic et de la maladie sur l'enfant et la mère ont été étudiées par l'équipe de Betchen et al. en 2020⁴⁸. Un lien entre les symptômes maternels et la survenue de trouble du développement de l'enfant pourrait exister.

Lorsqu'on s'intéresse à la santé pédiatrique globale après diagnostic de cancer en cours de grossesse (avec ou sans traitement reçu in utéro) en comparaison à des groupes contrôles^{49,50}, les données ne permettent pas d'observer de différence significative à moyen terme chez les enfants nés de mères malades. De façon générale les études de cohortes offrent des résultats rassurants sur le devenir de ces enfants y compris après exposition à une chimiothérapie^{36,45,46,51}. Les différences en termes de développement pouvant être observées

entre les groupes d'enfants exposés à la chimiothérapie et ceux non exposés pourraient être attribuables à la prématurité induite, très fréquente en cas d'exposition à des traitements.

Cependant devant le manque de données à long terme sur de nombreux points, et les biais contenus dans ces études il n'est pas possible d'établir une sécurité d'emploi des antinéoplasiques in utéro. D'autre part, de nombreuses drogues peuvent être administrées en association au traitement principal (ex : antiémétiques) et peuvent aussi jouer un rôle dans le développement ultérieur de l'enfant. La surveillance doit donc être renforcée et les ressources pharmaco-épidémiologiques enrichies.

Dans notre étude, une grande proportion d'enfant est perdue de vue (74% sur la durée totale du suivi). A deux ans, nous disposons de données pour 14 enfants sur 38 (64% de perdus de vue à 2 ans) ; 10 enfants vont bien, 1 enfant présente un retard psychomoteur et 2 enfants un retard staturo-pondéral, et 1 a été opéré d'une hernie inguinale engouée. Un suivi coordonné de ces enfants par les centres experts (pédiatres et pharmacologues) nous apparaît indispensable afin d'enrichir les connaissances et d'optimiser la prise en charge de ces enfants exposés à des risques neurodéveloppementaux en lien avec un contexte psychologique très particulier entourant leur naissance et les expositions aux traitements oncologiques ou symptomatiques pris par les patientes en cours de grossesse. Les pédiatres ne sont pas suffisamment intégrés dans la prise en charge globale et leur opinion est peu sollicitée en cours de grossesse.

- Les sources et ressources pour la prise en charge

Au niveau international et Européen les sociétés telles que l'ESMO (European society for Medical Oncology) et l'ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) établissent des recommandations de pratique^{5,38}. Le réseau INCIP (international network of cancer, in fertility and pregnancy – www.cancerinpregnancy.org) associé à l'ESGO propose depuis plusieurs années un référencement des cas. Ils génèrent de nombreuses publications avec la contribution de près de 70 hôpitaux dans le monde⁵². Ces données permettent de répondre à un grand nombre de questions et orientent la prise en charge.

En France, c'est le réseau CALG (Cancer associé à la grossesse - <http://cancer-grossesse.aphp.fr>) qui a une valeur de centre de référence consultatif et qui permet le référencement national des cas. Dans notre étude, seuls 19 % des cas ont été déclarés au réseau CALG.

D'autre part, l'apport de la pharmacologie clinique et épidémiologique est indispensable dans la prise en charge d'un cancer en cours de grossesse. Les centres régionaux de pharmacovigilance ont accès à des bases de données locales, nationales et internationales et réalisent une veille épidémiologique permanente. Ils contribuent au choix des traitements ayant la meilleure balance bénéfice-risque⁵³.

Parmi les cas de notre étude, 33% ont été déclarés en pharmacovigilance et on note seulement 60% de déclaration dans le groupe des patientes ayant reçu un traitement systémique.

L'amélioration des connaissances pharmaco-épidémiologique ne peut cependant se faire sans la contribution de chacun à déclarer un effet indésirable materno-fœtal du médicament. Plus largement, chaque cas de cancer en cours de grossesse devrait être déclaré à un centre de pharmacovigilance régional, car l'absence d'évènement observé contribue aussi à la connaissance des médicaments employés.

La prise en charge du cancer en cours de grossesse

- Le diagnostic

En cours de grossesse les modifications corporelles et physiologiques sont importantes : le diagnostic d'un cancer en cours de grossesse est rendu plus complexe. En effet, les nombreux motifs de consultation qui aboutissent au diagnostic de cancer peuvent être confondus avec des plaintes fréquentes et banalisées (trouble du transit, asthénie, anémie, douleur abdominale, modification du volume et de la densité mammaire...)⁵⁴.

Les examens complémentaires habituellement indiqués peuvent être jugés dangereux pour le fœtus pendant la grossesse (ex : examen irradiant). Le choix des examens complémentaires nécessite de faire l'évaluation de la balance bénéfico-risque maternelle et fœtale. Dans ce contexte un retard de diagnostic et de prise en charge initiale peut facilement s'installer²⁷.

La survenue d'une grossesse à un âge plus tardif apparaît régulièrement comme un facteur de risque de développer un cancer en cours de grossesse. Les changements biologiques (et hormonaux) liés à la grossesse pourraient favoriser le développement de certains cancers comme le cancer du sein ou le mélanome malin. Cependant cette explication demeure incertaine car il existe beaucoup de divergences dans la littérature ⁵⁵. Des études sont actuellement menées en biologie cellulaire pour analyser les tissus tumoraux et placentaires afin de comprendre l'influence de l'un sur l'autre et les conséquences maternelles et fœtales qui pourraient en découler ⁵⁶.

Au laboratoire, l'interprétation des résultats (marqueurs tumoraux, analyse anatomopathologique...) peut également être perturbée par la grossesse. Bon nombre de marqueurs tumoraux peuvent être augmentés pendant la grossesse, et en particulier lorsqu'une complication obstétricale survient. Ils sont donc d'indication limitée et d'interprétation prudente dans le contexte. L'anatomopathologiste et le biologiste doivent être informés de la grossesse et du terme pour affiner la lecture des examens.

- Le bilan d'extension

Si un bilan d'extension radiologique est indiqué, le choix du type d'imagerie et ses modalités doivent mettre en balance la sécurité pour le fœtus et l'importance de la stadification de la maladie maternelle ⁵⁴. Le bilan d'extension doit pouvoir être aussi précis que pour une patiente non-enceinte, si possible avec des techniques non irradiantes⁵⁷. Si un examen irradiant est requis, le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable) doit être respecté.

L'exposition fœtale aux rayonnements ionisants ne devrait pas excéder 100mGy tout au long de la grossesse. Au-delà de ce seuil, il existe un risque malformatif et de cancer radio-induit⁵⁸ (de 1% supplémentaire par rapport à la population générale). Le choix des types d'examens peut être guidé par une discussion pluridisciplinaire avec une équipe de radioprotection compétente dans le calcul du cumul de dose reçue par le fœtus. En moyenne un scanner abdomino-pelvien délivre entre 20 et 85 mGy à l'abdomen.

Lorsque l'abdomen n'est pas la zone d'intérêt et qu'un tablier de protection abdominale est mis en place, la dose reçue par le fœtus est généralement faible (exemple : moins de 0,1 mGy reçu par le fœtus pour une mammographie).

En ce qui concerne l'exploration mammaire, la lecture d'une mammographie peut être perturbée par les modifications de la glande mammaire mais reste néanmoins conseillée et doit être bilatérale. L'échographie mammaire doit systématiquement compléter le bilan.

En cas de recherche d'envahissement métastatique abdominal, une IRM pourrait être préférentiellement réalisée. En revanche en cas de suspicion de métastases thoraciques, un scanner non injecté apporterait un excellent rapport bénéfice-risque⁵⁴.

Lors de la réalisation d'un scanner, des protocoles de diminution des doses émises existent. Concernant l'injection par voie veineuse de produit de contraste iodé les données sont actuellement rassurantes, y compris sur le risque thyroïdien fœtal, mais le produit ne doit être injecté qu'en cas d'intérêt diagnostic⁵⁹. A ce jour, le produit de contraste iodé ne semble pas être tératogène et les données néonatales de plus de 500 enfants sont rassurantes d'après le CRAT. L'iode pourrait théoriquement, après 12 SA, entraîner une hypothyroïdie fœtale transitoire. Ces dernières années cet élément justifiait la réalisation d'un bilan thyroïdien systématique chez les nouveaux nés ayant reçu un produit de contraste iodé in-utéro mais ceci est actuellement débattu. Il semble qu'un bilan thyroïdien soit à réserver aux nouveaux nés prématurés et à ceux dont les mères ont été exposées à de multiples traitements⁶⁰. Bien qu'il y ait de plus en plus de données rassurantes, ces conclusions sont basées sur des études de faible niveau de preuve.

Concernant l'utilisation de TEP-TDM et de la scintigraphie en cours de grossesse peu de données sont disponibles. L'irradiation fœtale liée au scanner est cumulée à l'exposition aux radiotraceurs. Or, il existe chez les fœtus une accumulation des radiotraceurs dans les tissus cérébraux du fait de l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique et leurs effets sont peu connus. Par ailleurs, les changements physiologiques liés à la grossesse pourraient modifier l'interprétation de l'examen.

Le recours à l'IRM ou à l'échographie présentent l'avantage d'être non irradiants mais ont des limites : épaisseur de la paroi, IMC, et volume de l'utérus.

Les conséquences de l'injection de gadolinium sont actuellement rassurantes à tous les termes de grossesse, mais les données sont insuffisantes. Il existe un faible passage transplacentaire en fin de grossesse chez l'animal.

Enfin, si une stadification ganglionnaire chirurgicale est nécessaire au bilan d'extension, l'utilisation de la médecine nucléaire est possible et jugée sans risque pour le fœtus.

Pour le cancer du sein : le radiotracer utilisé (Technetium99m) ne passe pas la barrière placentaire⁶¹ et La coloration au bleu patenté n'a pas l'AMM chez la femme enceinte.

Au niveau pelvien, une lymphadénectomie est théoriquement possible entre 13 et 22 SA selon les mêmes modalités qu'en dehors de la grossesse⁵.

Dans notre étude, plusieurs patientes ont bénéficié d'explorations ganglionnaires par la technique du ganglion sentinelle dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein. Toutefois, le bilan d'extension des patientes a été modifié par la grossesse dans 52% des cas et incomplet dans 31% des cas. On relève un cas de cancer ORL où la prise en charge initialement proposée était un curage ganglionnaire cervical ; après déclaration au centre de référence national une technique du ganglion sentinelle a été réalisée.

- Les traitements en cours de grossesse

a. La chirurgie

La réalisation d'une chirurgie est possible à tous les termes de la grossesse. Elle permet d'obtenir un diagnostic, une stadification de la maladie ou bien être un traitement en soit (pouvant le plus souvent être identique à celui d'une patiente en dehors de la grossesse).

Au premier trimestre, il existe un risque théorique de fausse couche basé sur des études anciennes et de faible niveau de preuve⁶². Il pourrait également y avoir un surrisque d'accouchement prématurés dans les chirurgies abdominales. Cependant ces études ne sont pas spécifiques aux chirurgies carcinologiques en cours de grossesse. Plusieurs revues de la littérature proposent de reporter une chirurgie au second trimestre^{32,58} lorsque cela est possible. L'expertise de l'opérateur est bien entendu requise.

Les effets indésirables potentiels pour le fœtus sont principalement corrélés à une hypotension maternelle, une hypothermie, une hypoglycémie, et à la douleur maternelle. Ces paramètres seraient plus délétères pour le fœtus que les agents pharmaceutiques employés pour l'anesthésie qui ne semblent pas tératogènes. Pour faciliter le retour veineux, une inclinaison latérale gauche de la patiente est conseillée, en particulier après 20 SA⁵⁸.

La douleur est source de contractions utérines : une analgésie efficace est indispensable. L'indication d'une anticoagulation préventive doit tenir compte du risque thrombo-embolique de la grossesse, de la pathologie néoplasique active et de l'intervention. Pour la bonne gestion de l'ensemble de ces paramètres, la discussion intégrant l'équipe anesthésique et le centre de pharmacovigilance au projet de soin est nécessaire.

Un monitoring fœtal pré et post opératoire est recommandé. S'il existe une possibilité de surveillance du rythme cardiaque fœtal pendant l'intervention et que le fœtus a atteint un terme de viabilité, il est également souhaitable de le monitorer en continu en per-opératoire.

La patiente doit être informée des risques obstétricaux et doit pouvoir participer à la discussion concernant la stratégie à mettre en œuvre en cas d'altération du bien être fœtal en cours d'intervention (maturation pulmonaire fœtale préalable, réalisation d'une césarienne en urgence...). Enfin, si des complications post opératoires surviennent (infection, trouble nutritionnel, douleur...), elles pourraient augmenter la morbidité obstétricale.

b. La radiothérapie externe

La radiothérapie est habituellement reportée à la période du post partum si elle est indiquée. Dans certains cas spécifiques une irradiation prudente peut être réalisée. Il est recommandé de ne pas dépasser des doses d'irradiation fœtale supérieures 100 mGy. La tête fœtale doit être le plus à distance du champ d'irradiation et l'abdomen maternel doit être recouvert par un tablier de plomb si la zone à traiter le permet⁵⁷.

Il existe des effets dits stochastiques liées à la radiothérapie, c'est à dire aléatoires, sans seuil, basés sur des calculs de probabilité. Par exemple, on sait qu'il existe une augmentation du risque de leucémie de l'enfant à naître par rapport à la population générale. Il existe également des effets dits déterministes, qui se produisent pour des doses élevées, selon un effet-dose, de façon certaine chez tous les sujets exposés à la même dose. Ces effets se déclarent en général de manière précoce, avec des temps de latence compris entre quelques jours et quelques mois et leur gravité augmente avec la dose absorbée. La valeur seuil généralement admise est de 0,5 Gy pour une exposition corps entier.

c. La chimiothérapie et les thérapies ciblées

Depuis plusieurs années, certaines chimiothérapies et autres traitements médicaux du cancer sont administrés en cours de grossesse dans l'objectif de traiter le cancer tout en permettant la poursuite de la grossesse.

La chimiothérapie est essentiellement tératogène pour le fœtus au premier trimestre. Pour comprendre les mécanismes de cette tératogénicité et les dangers de la chimiothérapie tout au long de la grossesse il est important de connaître les grandes étapes du développement embryologique et fœtal.

- Médicament et grossesse

En cours de grossesse, l'absorption, la distribution et l'élimination du médicament sont différentes. Les modifications physiologiques de la grossesse bousculent la pharmacocinétique du médicament. Par exemple, la concentration plasmatique d'un principe actif peut varier du fait de l'augmentation du volume plasmatique maternel. La baisse de l'albuminémie peut entraîner une augmentation de la fraction libre d'un médicament lié à l'albumine. L'élimination peut aussi varier du fait de l'augmentation de la filtration glomérulaire en cours de grossesse. L'absorption intestinale et la circulation entéro-hépatiques sont modifiées. La concentration plasmatique d'un médicament est difficilement prévisible chez la femme enceinte et varie en fonction du terme.

Le placenta constitue une zone d'échanges entre le fœtus et sa mère. La surface d'échange va augmenter tout au long de la grossesse et sa perméabilité aux principes actifs également. C'est principalement par un phénomène de diffusion passive que les différentes molécules se déplacent d'une entité à l'autre. Le passage placentaire est d'autant plus favorisé qu'il existe une forte concentration plasmatique, avec des molécules de faible poids moléculaire (moins de 500 Da), de forte liposolubilité, de faible fixation aux protéines plasmatiques et de faible degré d'ionisation. En pratique, la majorité des médicaments passent le placenta⁶³.

Ensuite la durée d'exposition dépendra de la molécule et de sa demi-vie d'élimination. L'élimination de 99% du traitement après sa dernière prise ne se fera qu'au bout de 7 « demi-vies » du médicament.

Chez le fœtus, la distribution systémique d'une molécule vers les organes est rapide via les différents shunts (pulmonaire, hépatique, cardiaque). De plus, la barrière hémato-encéphalique et les organes qui permettent l'élimination du médicament sont immatures. La métabolisation et l'épuration du médicament se font par le biais des organes maternels. Cette immaturité concerne principalement le rein et le foie fœtal dont la maturation se poursuit lentement après la naissance. C'est un paramètre à prendre en compte dans le choix d'un éventuel déclenchement de l'accouchement et les molécules à prescrire à la mère si la naissance de l'enfant est proche.

- Etapas du développement embryonnaire et fœtal

Le développement des organes intervient tôt dans la vie embryonnaire avant même d'avoir pu prendre connaissance de la grossesse. En cas d'exposition à un médicament tératogène, les organes en développement peuvent être impactés pendant la période d'exposition jusqu'à l'élimination complète du traitement. C'est pourquoi une grande vigilance s'impose dans la prescription et l'automédication chez la femme en âge de procréer. D'autre part, un des mécanismes d'action des traitements antinéoplasiques est de provoquer la destruction des cellules en division (fortement présentes et actives dans le cancer mais aussi au cours du développement embryonnaire).

On distingue plusieurs grandes périodes de développement (figure 3) :

- **La période pré-embryonnaire obéissant à la loi du « tout ou rien » du premier jour au 12^{ième} jour** : les cellules embryonnaires ont des capacités de régulation et de réparation des lésions. Théoriquement aucune malformation ne peut être générée avant le 14^{ième} jour. Une destruction cellulaire à ce stade, si elle n'est pas réparée, va empêcher la mise en place du 3^{ième} feuillet embryonnaire et aura pour conséquence la mort de l'embryon (avortement spontané).

- **La période embryonnaire d'organogénèse du 12^{ème} jour au 60^{ème} jour** : les ébauches embryonnaires des organes se mettent en place. C'est au cours de cette période d'intense multiplication cellulaire que peuvent survenir la plupart des malformations. Il a été estimé que plus de 90% des 4500 structures répertoriées dans l'organisme humain sont mises en place selon un calendrier précis au cours de la période embryonnaire. L'exposition à un médicament embryotoxique peut perturber le développement d'organes en fonction de la date d'exposition.
- **La période fœtale**, correspond aux deux derniers trimestres de grossesse. Il peut y avoir une toxicité fœtale directe sur la croissance, mais également le système hématopoïétique, le système nerveux central et les yeux, les dents et l'émail, l'appareil génital et les fonctions endocrines qui poursuivent leur maturation. Au décours de cette période peu de malformations ont été rapportées après exposition à des chimiothérapies.

Figure 3. Chronologie de formation embryonnaire des organes ^{28*}

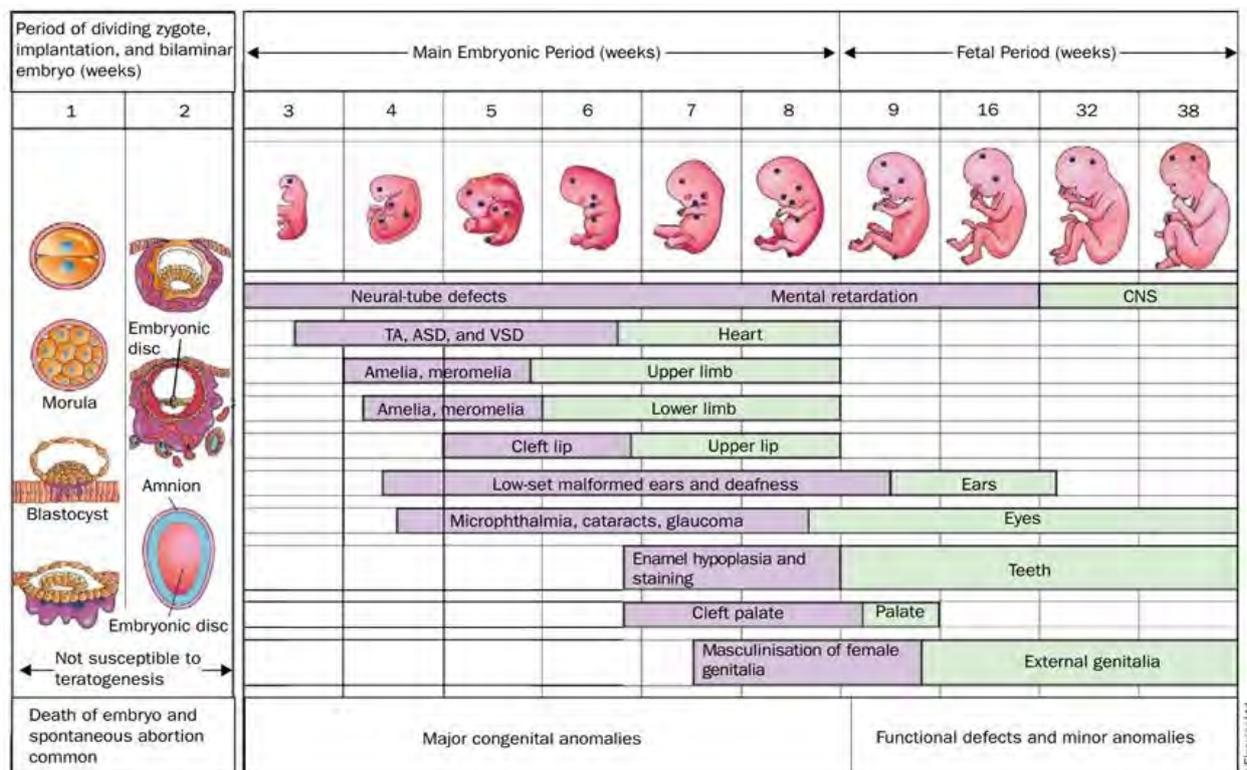


Figure 2. Crucial periods in prenatal development. Dots on the developing fetus show common sites of action of teratogens. Horizontal bars indicate fetal development during a highly sensitive period (purple) and a less sensitive period (green). TA, truncus arteriosus; ASD, atrial septal defect; VSD, ventricular septal defect. Reproduced with permission from Moore P, ed. The developing human, 6th edition, 1998.

- Les grandes classes de chimiothérapie et effets indésirables connus

On peut séparer schématiquement les chimiothérapies en deux groupes : les chimiothérapies cytotoxiques agissant sur les cellules néoplasiques et les nouveaux traitements modulateurs de la réponse biologique (immunomodulateurs, anticorps monoclonaux, inhibiteur de tyrosine kinase...).

Les chimiothérapies cytotoxiques agissent directement ou indirectement sur l'ADN, l'ARN ou sur les protéines impliquées dans la division cellulaire.

Les antimétabolites (comme le 5-Fluorouracile) font partie des anticancéreux cytotoxiques les plus à risque tératogène. En revanche les anthracyclines et les alcaloïdes de la pervenche semblent être moins à risque tératogène au premier trimestre⁴¹.

Le passage placentaire est variable d'une molécule à l'autre. Par exemple, on classe par ordre croissant de passage : le paclitaxel, les anthracyclines et le Carboplatine. Cependant les données concernant l'utilisation de Carboplatine après 14 SA semblent plutôt rassurantes⁵⁷. L'ototoxicité du Cisplatine a également été décrite, et serait à remplacer par du Carboplatine. L'utilisation du Trastuzumab est généralement contre-indiquée pendant la grossesse devant les effets indésirables décrits sur le rein fœtal. La quantité de liquide amniotique produite pourrait être réduite chez le fœtus exposé (oligoamnios ou anamnios) et entraîner des malformations et une altération du bien être fœtal. Il existe un registre spécifique concernant l'administration de trastuzumab en cours de grossesse.

Le tamoxifène, à l'origine d'effets tératogènes probables, reste proscrit pendant la grossesse. Les enfants ayant reçu ce traitement in utéro semblent en bonne santé pour la plupart. Cependant des malformations crânio-faciales et génitales ont été décrites mais la causalité et la prévalence restent inconnues.

La toxicité des anthracyclines sur la fonction cardiaque est préoccupante chez la mère mais elle pourrait également l'être chez le fœtus.

Plus récemment l'étude de cohorte de grande ampleur de Haan et al. publiée en 2018¹² a soulevé un possible lien entre l'emploi des sels de platine et un petit poids de naissance. Un lien est également évoqué entre l'utilisation des taxanes et un plus fort taux d'admission des nouveaux nés en soins intensifs de néonatalogie.

Dans notre étude, on constate que le délai moyen entre la naissance et le dernier traitement oncologique médical est d'environ 21 jours, ce qui correspond aux recommandations actuelles.

- Allaitement et traitements du cancer

Il existe très peu de données pharmacologiques dans la littérature sur l'allaitement en cours de traitement par chimiothérapie. Pour certains auteurs, l'allaitement après cancer du sein n'est pas contre-indiqué à condition de respecter un intervalle libre de 3 à 4 semaines entre le dernier traitement et la mise au sein⁶¹. Dans la mesure du possible, la chimiothérapie est de toute façon interrompue 3 semaines avant la naissance pour éviter l'atteinte sur l'hématopoïèse et diminuer le risque de sepsis maternel et fœtal⁶¹.

Une fois la cicatrisation acquise, un antécédent de chirurgie mammaire pour cancer du sein ne représente pas une contre-indication à initier un allaitement qu'il s'agisse d'une mastectomie ou d'un traitement conservateur⁶⁴.

Il existe un bénéfice de l'allaitement au lait de mère (issu du sein ou d'un lactarium) sur le développement neurologique ultérieur chez les enfants nés avant 32SA. Ce bénéfice est d'autant plus important que l'enfant est exposé longtemps au lait de mère⁶⁵.

D'un point de vue pharmacologique, lorsqu'un traitement est administré à la mère il est possible d'en retrouver dans le lait. Les molécules liposolubles seront plus concentrées dans le lait que dans le plasma et à l'inverse, les molécules liées aux protéines plasmatiques seront très faiblement concentrées dans le lait.

La prématurité lors d'un diagnostic conjoint de cancer en cours de grossesse est fréquente : 39% dans notre étude (<37SA) et 9 patientes ont initié un allaitement maternel (24%). Parmi elles 3 ont reçu de la chimiothérapie en cours de grossesse. La durée de l'allaitement n'est malheureusement pas connue et les enfants sont perdus de vue.

La question de l'allaitement doit être discutée en cours de grossesse entre professionnels de santé, puis avec le couple afin d'anticiper les choix de la patiente en accord avec le projet thérapeutique.

- Oncofertilité

Les traitements de lutte contre le cancer peuvent altérer la fertilité et la qualité de vie des patientes sur le plan gynéco-sexologique.

Par ailleurs, une réflexion autour de la fertilité après traitement est importante pour un couple confronté au choix de poursuivre ou non la grossesse. Les stratégies de prise en charge oncologiques et obstétricales peuvent varier selon le projet de parentalité.

La consultation spécialisée d'oncofertilité permet d'aborder les problématiques autour de la préservation de la fertilité, la contraception du post-partum et des effets indésirables gynécologique du traitement oncologique.

Le choix d'une contraception peut s'avérer difficile lorsqu'il existe un état inflammatoire, avec la mise en place à court terme de traitements aplasants et tératogènes. Par exemple, la mise en place d'un DIU au cuivre avant une chimiothérapie thrombopénisante fait prendre le risque de ménorragies ou d'infection. En revanche, la mise en place d'une contraception hormonale en continu peut être intéressante par l'action de blocage ovarien temporaire.

En cas d'emploi d'une chimiothérapie gonadotoxique, l'accès à une préservation de la fertilité féminine est encadré par la loi de bioéthique de 2004 et de l'Article L2141-11 du code de la santé publique modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 32⁶⁶⁻⁶⁸. Une évaluation de la réserve ovarienne pourra être proposée, y compris en cours de grossesse. Cependant, les résultats des examens peuvent être modifiés (exemple : le taux d'AMH est sous-estimé pendant la grossesse). L'indication d'une préservation de la fertilité sera évaluée en fonction de nombreux paramètres (traitements oncologiques prévus, âge maternel, état général, pronostic de la maladie, recours à une PMA pour les grossesses précédentes, etc...). Les stratégies de préservation de la fertilité sont alors discutées avec l'équipe oncologique.

Les techniques de préservation de la fertilité peuvent être schématiquement regroupées en plusieurs catégories :

- Blocage ovarien
- Transposition ovarienne
- Cryoconservation (d'embryon, d'ovocytes matures ou immatures avec maturation in vitro, et de cortex ovarien)
- Préservation d'organe lors du traitement chirurgical du cancer.

Ces techniques de préservation de la fertilité demeurent peu fréquentes et d'application difficile en cours de grossesse et en post partum. Les techniques de stimulations sont très difficilement réalisables en post-partum devant les changements hormonaux physiologiques. D'autre part, en cas de pathologie néoplasique hormono-dépendante le recours à un traitement hormonal doit inciter à la prudence vis-à-vis du risque d'évolutivité de la maladie. Dans des cas exceptionnels, et en absence de contre-indication, une cryoconservation ovarienne peut s'envisager (per-césarienne par exemple).

La cryoconservation du cortex ovarien et le prélèvement d'ovocytes immatures avec maturation in vitro ont l'avantage de pouvoir être réalisés en urgence, sans stimulation. Ces techniques sont encore expérimentales et ne permettent pas de garantir l'obtention d'une grossesse. La maturation in vitro des ovocytes peut s'envisager chez des patientes jeunes pour qui un espoir d'avancée scientifique permettrait d'exploiter les ovocytes⁶⁹ dans les années à venir. D'autre part, le risque de prélever des cellules néoplasiques avec le cortex ovarien est suspecté pour certaines hémopathies malignes ou cancers avec métastase ovarienne.

Une mise à jour des traitements à potentiel gonadotoxique réalisée par l'ESMO 2020 est disponible en annexe ([tableau 16](#))⁷⁰.

L'importance d'une évaluation au cas par cas impose une consultation spécialisée pour exposer l'ensemble des possibilités, leurs avantages et leurs limites.

Dans notre étude, nous avons estimé rétrospectivement avec l'aide d'un médecin expert en oncofertilité que 44 (93 %) patientes relevaient d'une telle consultation : 41 % en ont bénéficié.

- Aspect psycho-social

Le diagnostic d'un cancer en cours de grossesse fait basculer tout un projet de vie de jeunes parents. Le couple fait face à deux évènements marquants : l'attente d'un enfant et l'annonce d'une maladie grave.

Dès l'annonce, plusieurs discours de professionnels de santé avec des avis potentiellement différents sur le parcours de soin peuvent être reçus par le couple. Avant même d'entrer dans la lutte contre la maladie, de nombreux sentiments vis-à-vis de la grossesse peuvent co-exister. La culpabilité de souhaiter maintenir une grossesse contre l'avis d'un professionnel de santé peut parfois prendre place. La patiente peut s'interroger sur le rôle de sa grossesse dans la survenue de la maladie et les conséquences sur sa propre santé. Enfin, la question autour de la toxicité des traitements pour l'enfant et le risque de handicap est soulevée.

Dans notre étude, une aide sur le plan psychologique a été proposée dans 73% des cas.

La complexité d'un tel parcours rend indispensable de proposer au couple un soutien qui peut être social, psychologique ou psychiatrique et s'étendre sur une longue période de la vie.

A long terme l'ensemble des processus mis en jeu pourraient impacter l'état de santé psychique du couple et la qualité de l'attachement avec l'enfant^{48,71}.

Comparaison de notre étude à la littérature

Plusieurs séries de cas de patientes atteintes d'un cancer en cours de grossesse, tous types de cancers confondus sont retrouvées dans la littérature. Nous en avons sélectionné cinq parmi les plus récentes pour les comparer à notre cohorte sur leurs données oncologiques, obstétricales et néo-natales ([tableau 14](#)).

L'étude de Van Calsteren et al. publiée en 2010¹³ regroupe 215 patientes issues d'interrogation de praticiens en Belgique, République Tchèque et Pays-Bas de 1998 à 2008 et a permis de décrire de nombreux éléments. Chez les patientes ayant reçu un traitement cytotoxique pendant la grossesse il existe une proportion importante de nouveau-nés de petit poids (24,2% de fœtus inférieurs au 10^e percentile ; p=0,001). Deux enfants sont nés dans les 10 jours suivant une chimiothérapie et ont souffert de l'hémato-toxicité du traitement maternel.

L'étude Australienne de Lee et al. ³⁴ publiée en 2012 a évalué sur des registres épidémiologiques nationaux, l'incidence du cancer associé à la grossesse ainsi que les paramètres maternels et néonataux. Un groupe de 1798 patientes a été décrit, dont 499 cas concernés par un cancer diagnostiqué en cours de grossesse. Il existe une tendance à l'augmentation de la morbidité obstétricale et maternelle, ainsi que de fœtus petits pour l'âge en cas de cancer en cours de grossesse et en post partum.

L'étude de De Haan¹², publiée en 2018 est une étude de cohorte internationale sur 20 ans. Le recueil prospectif et rétrospectif a inclus 1170 patientes présentant un cancer en cours de grossesse. Ils observent un changement des pratiques au fil du temps (augmentation du taux de patientes traitées pendant la grossesse) et une augmentation du nombre de naissances vivantes.

L'étude Italienne d'Esposito et al.¹⁴ publiée en 2021 se base sur un groupe de patientes ayant accouché de 2008 à 2017 et présentant un cancer associé à la grossesse (186 cancers en cours de grossesse). Chacune a été appariée à quatre patientes indemnes de cancer. Le diagnostic de cancer en cours de grossesse semble associé à un plus fort taux d'accouchements prématurés, de césariennes et de planification de l'accouchement. Il existerait une tendance à un score d'Apgar plus bas chez les nouveaux nés de mères malades.

Enfin, une étude Danoise et Suédoise (Momen et al. 2018)³⁵, basée sur des registres de populations, s'est intéressée essentiellement aux enfants (n= 95 672) issus de mère malades. Les diagnostics de cancer ayant eu lieu dans les 2 ans avant la grossesse et jusqu'à 15 ans post-partum ont été inclus. Cette étude n'a pas été intégrée au tableau comparatif car les caractéristiques maternelles et oncologiques sont peu ou pas détaillées. Les auteurs relèvent une plus forte proportion d'accouchements prématurés, de petit poids de naissance, d'accouchement par césarienne et une diminution des scores d'Apgar chez les enfants issus

de mères malades dont le diagnostic a été fait en cours de grossesse ou dans les 2 années précédant l'accouchement.

Dans notre série les paramètres néonataux (pH et score d'Apgar) semblent refléter un bon état de santé néo-natal.

Notre série de petite taille, en comparaison aux études sélectionnées, retrouve des similitudes sur la proportion de patientes ayant reçu un traitement en cours de grossesse ainsi que sur le nombre de naissances vivantes.

Au diagnostic, 25% des patientes présentaient une maladie métastatique dans notre étude et 21% dans l'étude de De Haan et al. de 2018.

La proportion de déclenchements ou de césarienne avant mise en travail spontanée est importante dans toutes les études. Le taux de césarienne dans notre cohorte est de 50%. La prise en charge du cancer maternel est l'indication principale de planification de la naissance (88% pour Van Calsteren et al. et 71% dans notre étude). Plusieurs études constatent qu'une naissance prématurée est induite pour la prise en charge maternelle : 88% pour De Haan, 19,8% pour Lee et al. et 86,6% dans notre étude.

En ce qui concerne la prise en charge néo-natale, le taux d'admission en unité de soins intensifs est élevé pour toutes les études. La prématurité est de façon récurrente le motif principal d'hospitalisation (85,2% pour Van Calsteren et al. et 84% pour De Haan, 92% dans notre étude).

Quelques cas de malformations néonatales sévères ont été observées dans les études de De Haan et Van Calsteren. Cependant le taux est comparable à celui de la population générale et l'imputabilité d'un traitement en cours de grossesse est difficile à établir. Dans l'étude de Esposito et al. aucune malformation n'est observée dans le groupe des enfants issus de mères malades.

Des cas de décès périnataux ont été décrits, ils sont de l'ordre de 1% pour Lee et al. (5 cas), 1 cas a été décrit par Esposito et al., 7 par De Haan ainsi que 7 morts fœtales in utéro. Nous n'en avons pas retrouvé dans notre série de 48 cas.

A notre connaissance, il n'y a aucune étude analysant pour tous cancers confondus, et à tous stades, les délais de prise en charge entre les différentes étapes du parcours d'une patiente.

| Tableau 14. Comparaison de notre étude à la littérature : séries de cas de cancer en cours de grossesse (tous cancers) | | | | | | | | | | |
|--|-----------|------|----------------------|----------------------------------|---|---|--------------|-----------------------------------|-----------------------------|--|
| Etudes | Patientes | | | Caractéristiques oncologiques | | Caractéristiques obstétricales | | | Caractéristiques néonatales | |
| Auteur / Année | Cas (n) | Age | Terme au diagnostic* | Types de cancers | Traitement en cours de grossesse | Issue grossesse | Césarienne** | Plannification de la naissance*** | Prématurité (<37SA) | Poids <10 ^p . Soins intensifs |
| Van Calsteren et al. 2010 | 215 | 36 | 21 SA | 1. Sein 2. Hémopathie maligne | 56,7% o Chimiothérapie n=62 o Radiothérapie n=10 o Thérapie ciblée n=1 | o Interruption : 14% o Vivants : 83% | 35,0% | 71,7% | 54,2% | 14,9% 51,2% |
| Lee et al. 2012 | 499 | - | - | 1. Mélanome 2. Sein | - | - | 40,0% | 28,5% | - | 10,7% - |
| De Haan et al. 2018 | 1170 | 32 | T2* | 1. Sein 2. Col | 67% o Chimiothérapie 37% o Radiothérapie 2% o Thérapie ciblée 3% | o Interruption : IMG 9% o Vivants : 88% | - | - | 48% (88% iatrogène) | 21% 41% |
| Esposito et al. 2021 | 186 | 34,8 | T3* | 1. Sein 2. Thyroïde | - | Exclusion des termes <22SA | 54% | 76,0% | aPR=6,34*** *(95% IC : | - - |
| Notre étude, 2021 | 48 | 32 | 21,5 SA | 1. Sein 2. Hémopathie maligne | 67% o Chimiothérapie 44% o Radiothérapie 0% o Thérapie ciblée 4% | o Interruption : IMG 13% IVG 8% o Vivants : 79% | 50,0% | 74%*** | 39% (86% iatrogène) | 5% 32% |

* Terme au diagnostic (moyenne) T2 : 2° trimestre ; T3 : 3° trimestre

** Taux brut de césarienne

*** Déclenchement du travail ou indication de césarienne avant mise en travail spontanée : 74% de déclenchement dans notre étude dont 27cas/28 pour raison thérapeutique liée au cancer

**** aPR : adjusted Prevalence Ratio

Interrogation des praticiens de la région

Pour compléter notre démarche, nous avons réalisé une enquête auprès des professionnels de santé de la région traitant le cancer ou la grossesse afin de savoir s'ils avaient déjà été confrontés à une situation de cancer en cours de grossesse dans les 3 dernières années (Le questionnaire est disponible en annexe).

Nous avons choisi de limiter les descriptions à 3 cas sur les 3 dernières années pour limiter le biais de mémorisation.

Nous avons obtenu un total de 60 réponses de praticiens différents durant la période de février 2020 à octobre 2020 après deux relances.

Au total, 102 cas de cancer en cours de grossesse ont été décrits par les participants. Le nombre de cas rencontrés au cours des 3 dernières années était de 108 patientes environ (deux personnes ont répondu en avoir suivi 5 ou plus).

Les praticiens ayant répondu étaient majoritairement des gynécologues et des sage-femmes ([Figure A](#)).



Le cancer le plus rencontré est le cancer du sein ([Figure B](#)).

Le diagnostic serait le plus souvent fait au troisième trimestre ([Figure C](#)). La grossesse a été maintenue dans la majorité des cas (84%) et 7 IVG et 6 IMG ont été rapportées ([Figure D](#)).

Figure B. Types de cancers (n = 102)

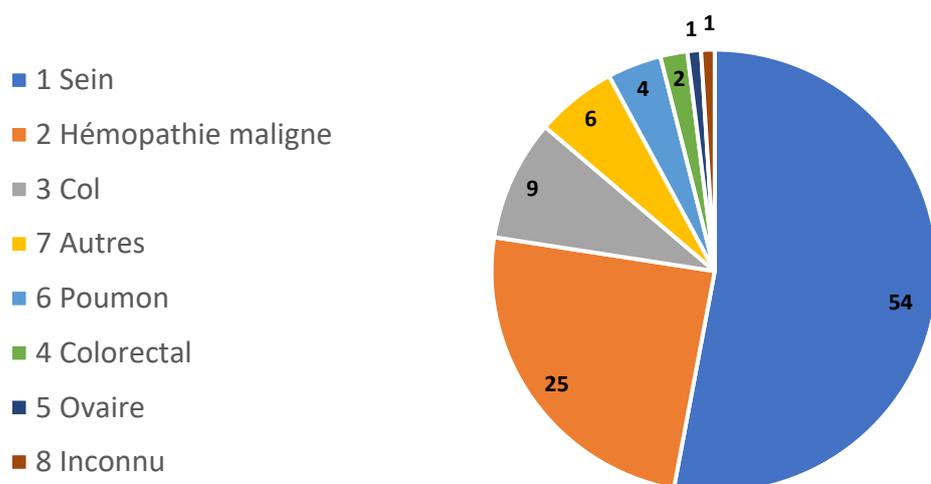


Figure C. Terme (trimestre) au diagnostic de cancer (n=102)

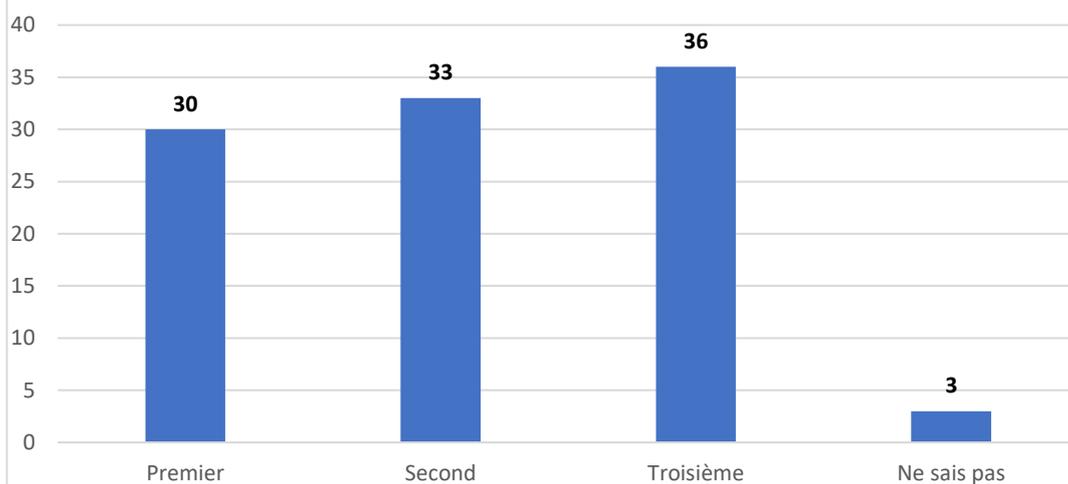
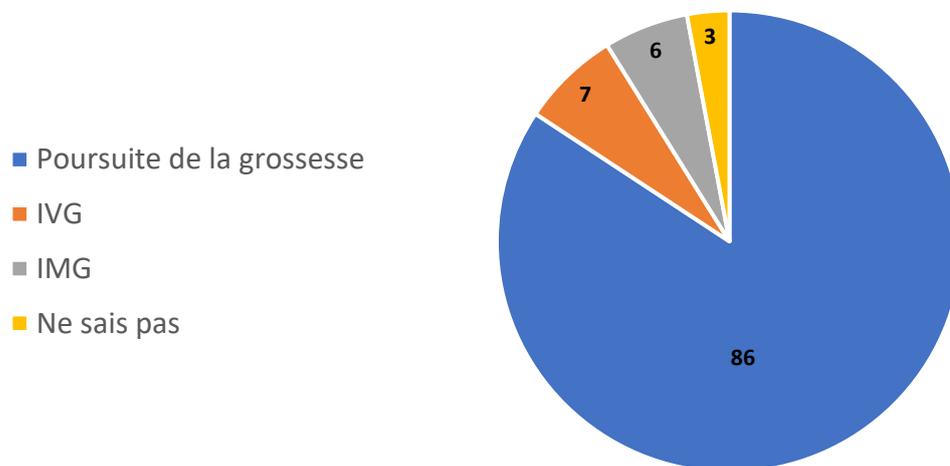


Figure D. Issue de grossesse (enquête professionnelle) n=102

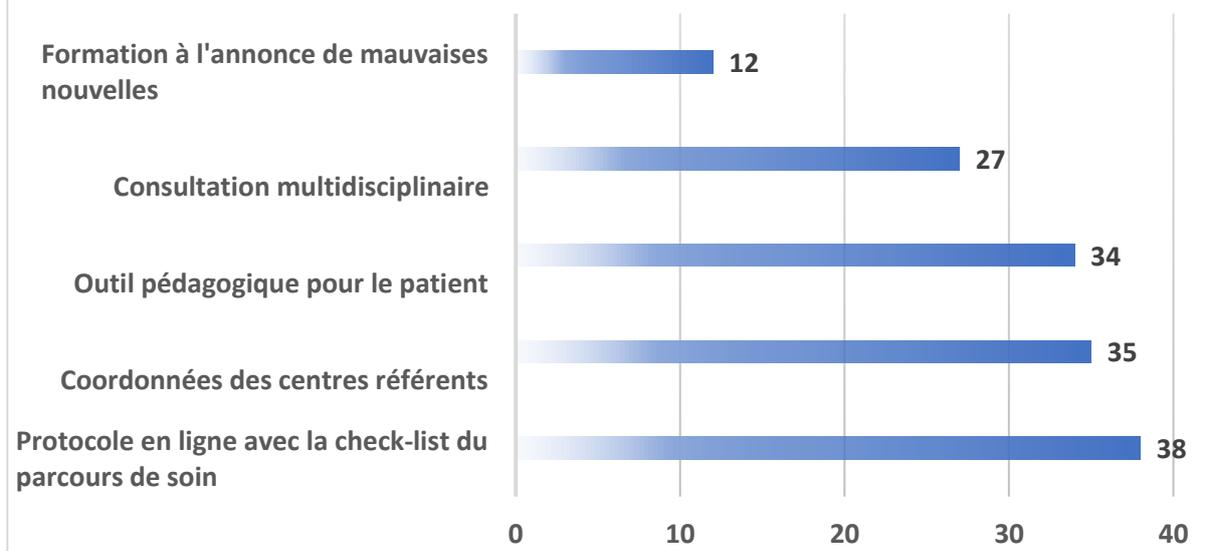


Enfin la rédaction d'un commentaire libre était possible, nous pouvions lire par exemple :

- Les spécialités oncologiques et obstétricales devraient être présentes en RCP dans ces situations.
- L'interruption de grossesse n'est parfois pas une option pour le couple, alors qu'elle est retenue par le médecin. Le choix du couple doit être entendu et chaque cas doit pouvoir bénéficier d'un avis pluridisciplinaire obstétrico-pédiatrique au centre de diagnostic anténatal, en lien avec le centre de référence nationale (CALG). *Trois personnes ont rédigé un commentaire libre en ce sens.*
- Difficulté de la part des sage-femmes en charge des patientes en suites de couche sur plusieurs points. D'une part l'accompagnement psychologique du couple mère-bébé est très complexe. Plusieurs sentiments sont mêlés, il y a la joie d'accueillir un enfant et le poids du diagnostic de cancer. D'autre part, il existe un défaut de connaissance de ce qui a été annoncé ou non à la patiente et du projet médical ultérieur (prochain traitement, date des RDV...).
- En cas de palpation d'un nodule mammaire en cours de grossesse, ne pas hésiter à engager un bilan en urgence et à adresser la patiente aux personnes compétentes.
- Certains praticiens souhaiteraient avoir un outil pour être en mesure de comprendre et d'expliquer les effets secondaires potentiels des traitements pour accompagner pendant et après la grossesse.
- Une personne est satisfaite de la prise en charge actuelle : « Notre expérience (travaux publiés et en cours sur le sujet) ainsi que la littérature internationale sont abondants, et les relations avec le service d'obstétrique bien établies. »
- Le CRAT et la RCP de recours nationale (CALG) sont jugées accessibles et utiles dans ce type de situation pour une autre personne.
- Une personne évoque un clivage interdisciplinaire et un discours différent en fonction de la spécialité. « L'équipe gynécologique propose régulièrement des déclenchements d'accouchement pour éviter la chimiothérapie pendant la grossesse » alors que « les hématologues proposent de la chimiothérapie pendant la grossesse pour éviter la prématurité. Les patientes se retrouvent entre le choix difficile de se soigner versus les risques pour l'enfant. La concertation devrait se faire en amont avec un premier discours très prudent aux patientes. L'éloignement géographique et les spécialités très différentes et qui peuvent potentiellement se méconnaître mutuellement ne facilite pas la pluridisciplinarité ».

L'outil le plus attendu par les praticiens serait un « Protocole de soin disponible en ligne sur un site régional dédié au cancer ou à la grossesse » ([Figure E](#)).

FIGURE E. OUTILS SOUHAITÉS PAR LES PRATICIENS DANS L'ENQUÊTE



L'interprétation des données doit être prudente. :

- Le recueil étant anonyme, il est possible qu'une même patiente ait été suivie par plusieurs praticiens et soit décrite plusieurs fois.
- Les réponses à ce questionnaire sont majoritairement issues de professionnels ayant en charge la grossesse et on note peu de réponse des oncologues.

Le nombre de cas déclarés sur 3 ans est élevé en comparaison au nombre de cas recueillis dans notre étude.

Une amélioration des pratiques est souhaitée par le plus grand nombre.

Proposition d'un parcours de soin

Aux vues de nos résultats et de la difficulté à constituer un recueil exhaustif des cas de « cancer et grossesse » dans la région Occitanie, nous proposons un parcours de soin (figure 4) afin d'optimiser la prise en charge multidisciplinaire des patientes.

Ce parcours repose sur la mise en relation des différents centres experts existants dans la région et au niveau national.



La première étape consiste à identifier les cas. Pour cela nous avons déposé un projet de modification du dossier communicant cancer (DCC) avec le soutien du réseau Onco-Occitanie. Ainsi, lors de la rédaction d'une fiche RCP concernant une patiente en âge de procréer, une question concernant le résultat d'un test de grossesse pourrait apparaître et permettrait de référencer la patiente.

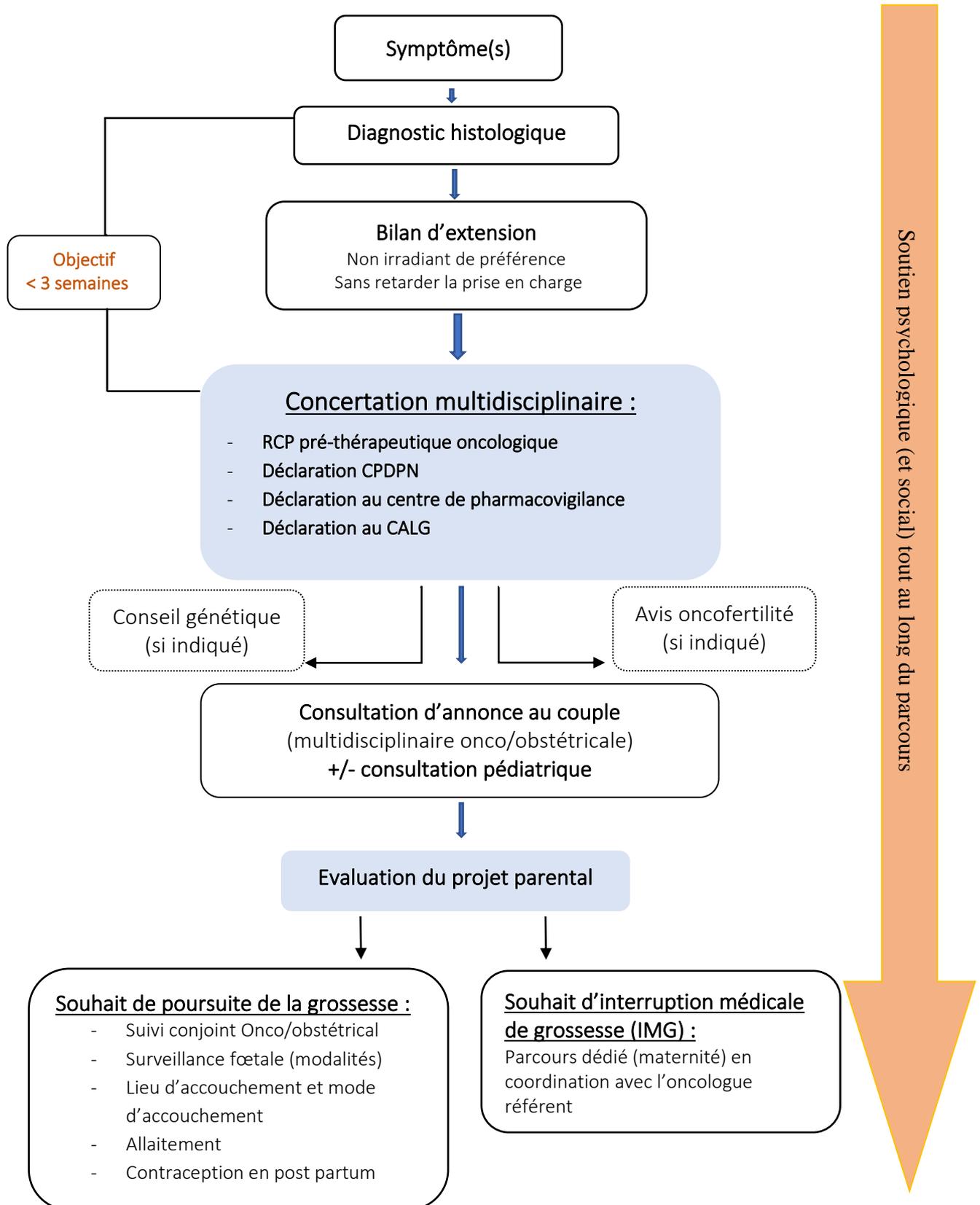
Nous souhaiterions également qu'une notification puisse être envoyée automatiquement aux centres de pharmacovigilance et de diagnostic anténatal afin de coordonner la prise en charge. L'enrichissement des données pharmacologiques des traitements employés passe par un signalement des nouveaux cas.

Enfin, les enfants exposés à des chimiothérapie in utero devraient bénéficier d'une prise en charge initiale spécifique. Un suivi à long terme dans le cadre des réseaux de soins pédiatriques régionaux est souhaitable afin d'évaluer l'impact des traitements et les répercussions psychologiques d'un cancer maternel en cours de grossesse.

Notre projet serait de mettre à disposition, via le site internet du réseau Onco-Occitanie :

- Les coordonnées des centres référents
- La création d'une plaquette pédagogique contenant des informations générales (tableau 15) sur les traitements possibles en cours de grossesse, les modalités d'accouchement, et l'allaitement

Figure 4. Proposition d'un parcours de soin « cancer et grossesse »



*Ce modèle de parcours de soin n'est pas toujours applicable à tous les types de cancers. En cas d'hémopathie maligne nécessitant une initiation thérapeutique en urgence (ex : leucémies aigues), il est tout de même indispensable de maintenir la concertation multidisciplinaire en particulier avec les obstétriciens, certaines étapes peuvent ensuite être réalisées à postériori.

Tableau 15. Fiche d'information sur la prise en charge « cancer et grossesse »

| Prise en charge oncologique et obstétricale pendant la grossesse | Accouchement (ou IMG) <i>NB : Une IMG peut avoir lieu à n'importe quel terme de la grossesse</i> | Période du post-partum |
|---|---|---|
| <p>Les traitements en cours de grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Chirurgie : la plupart du temps possible, quel que soit le terme de la grossesse (coopération avec <u>l'équipe anesthésique et obstétricale</u>) ○ Chimiothérapie : la plupart des protocoles standards de chimiothérapie peuvent être administrés à partir de 14 SA ○ Hormonothérapie : contre indiquée ○ Radiothérapie : souvent reportée après la grossesse (sauf cas particulier : tumeur cérébrale/col...) ○ Thérapies ciblées : décision au cas par cas avec l'aide du centre de pharmacovigilance <p>Surveillance obstétricale et fœtale :</p> <p>Suivi en maternité de Niveau 3 (à adapter ensuite au cas par cas)</p> <p>Echographies fœtales mensuelles (morphologie, croissance, et favorise le lien mère-bébé)</p> <p>Recours facile à l'échocardiographie fœtale ciblée (surtout si un traitement cardiotoxique est administré à la mère)</p> | <p>-Délai de 3 semaines par rapport à la dernière chimiothérapie et dernière CT ≤34/35SA</p> <p>Le délai de 3 semaines entre le dernier traitement et l'accouchement s'applique aussi pour les IMG (en cas de neutropénie, d'anémie ou thrombopénie les complications maternelles sont plus importantes)</p> <p>-Déclenchement <u>à partir de 37SA de préférence</u> (si un déclenchement est indiqué pour la prise en charge maternelle)</p> <p>-Vigilance vis-à-vis du risque hémorragique</p> <p>-Anatomopathologie du placenta systématique</p> | <p>Allaitement maternel : non contre-indication à évaluer au cas par cas</p> <p>Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse</p> <p>Contraception</p> <p>Soutien psychologique</p> <p>Coordination des soins avec le service d'oncologie référent</p> |

Suivi à distance pour la Mère :

- Suivi oncologique spécifique
- Suivi gynécologique post-cancer (préservation de la fertilité à rediscuter au cas par cas)

Suivi à distance pour l'enfant :

- Suivi pédiatrique spécifique au sein du Réseau de Périnatalité régional

Conclusion :

La survenue d'un cancer en cours de grossesse concernerait une grossesse sur 1000 et l'incidence des cas est amenée à augmenter dans les années à venir.

Les professionnels concernés sont nombreux : oncologues, gynécologues-obstétriciens (formés en médecine fœtale et en oncofertilité), sage-femmes, pharmacologues, psychologues, pédiatres et médecins traitants.

Dans la région Occitanie nous n'avons pas retrouvé de parcours de soins identifiable pour les patientes enceintes devant faire face à un traitement oncologique.

Pour l'ensemble de ces raisons, il nous a semblé important de travailler sur ce sujet.

Notre cohorte rétrospective a permis d'identifier 48 cas entre 2013 et 2019. La principale difficulté rencontrée a été l'absence de référencement des cas de cancer en cours de grossesse auprès des centres de lutte anticancer de la région.

On observe 79% de naissances vivantes et un traitement maternel est initié dans 67% des cas pendant la grossesse (44% de chimiothérapie). La principale complication néonatale est la prématurité (39%), majoritairement induite (86,6%) pour la prise en charge du cancer.

Le mode d'accouchement principal était la césarienne (50%).

Parmi les enfants vivants, 52,6 % ont été exposés à une chimiothérapie ou une thérapie ciblée in-utéro principalement aux deuxièmes et troisièmes trimestres.

On note 74% d'enfants perdus de vue sur la durée totale de l'étude (de 7 à 85 mois).

Cinq cas de grossesse ont débuté à quelques semaines du diagnostic de cancer, dont deux ont abouti à une interruption volontaire en lien avec le diagnostic de cancer ou du fait de l'exposition aux traitements. Le nombre d'IVG réalisées pour ce motif n'est actuellement pas connu du fait de l'absence de référencement.

Dans le groupe des cancers du sein (43% des cas), aucune patiente ne répond à la prise en charge « optimale » que nous avons proposée. Les centres permettant le référencement des cas et l'aide à la prise en charge sont peu sollicités et mal connus. Il s'agit des centres régionaux de pharmacovigilance, du centre de référence national : le réseau CALG, et des centres de diagnostics prénatals (CPDPN).

D'après la littérature, la tératogénicité des traitements oncologiques au premier trimestre est importante. En revanche, au deuxième et troisième trimestre, des données pharmacologiques rassurantes existent, mais sont encore insuffisantes.

L'arrêt de la grossesse n'améliorerait pas le pronostic maternel.

Le pronostic du cancer ne serait pas modifié par la grossesse.

Dans certaines situations d'urgence vitale maternelle l'introduction d'un traitement est une priorité (ex : certaines leucémies, ou cancers agressifs). L'initiation du traitement doit avoir lieu quel que soit le terme. Une interruption médicale de grossesse pourra être considérée lorsque ce type de situation survient au premier trimestre. Une IMG pourra toujours être discutée secondairement à l'initiation du traitement. Une telle décision ne doit pas retarder la prise en charge oncologique dans une situation d'urgence thérapeutique.

La réalisation d'une interruption de grossesse ne devrait pas être envisagée par l'équipe médicale. En effet, la demande revient à la patiente (et au couple) après avoir reçu une information claire et complète sur la pathologie, le pronostic et les traitements proposés. Ils devraient être orientés vers une prise en charge spécifique par un CPDPN.

Il est conseillé de ne pas prolonger au-delà de 34-35 SA l'administration d'une chimiothérapie dans l'hypothèse d'une mise en travail spontanée à court terme.

La croissance fœtale et pédiatrique sont des éléments à surveiller par une échographie morphologique de référence avant l'introduction des traitements, puis mensuelle.

La poursuite du développement du système nerveux central, des dents, de la fonction endocrine, et des organes génitaux tout au long de la grossesse impose un suivi ciblé in utéro et pédiatrique sur le long terme.

En cas de programmation d'une naissance, la date choisie devrait se trouver 3 semaines minimum après la dernière administration du traitement. Par ailleurs, la prématurité ayant un impact connu sur le neurodéveloppement, un terme de naissance après 37 SA est à privilégier. L'accès à un soutien psychologique est souhaitable tout au long de la prise en charge et contribuerait au bon développement du lien mère-enfant.

Cet état des lieux a permis de proposer un parcours de soin régional qui pourrait s'adapter aux contraintes oncologiques et obstétricales. Les ressources locales et nationales existantes ont été identifiées. La première étape indispensable à la mise en place d'un tel parcours est l'identification et le repérage de ces patientes via les centres de lutte anticancer. Avec l'aide du réseau Onco-Occitanie, une modification du DCC (dossier communicant de cancérologie) et des fiches RCP est en cours. En parallèle, une démarche de sensibilisation et d'information semble nécessaire auprès des professionnels et des patientes. Une amélioration de la visibilité sur ce thème devrait être proposée sur le site internet d'Onco-Occitanie prochainement. Un travail en collaboration avec le groupe d'oncofertilité est également demandé.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil
27 août 2021
E. BERRANO

Pr C. Vayssière
président du jury
Professeur Christophe VAYSSIÈRE
Hôpital Paule de Viguier
330, Avenue de Grande Bretagne
CSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex
RPPS : 10000828680

Annexes

Questionnaire soumis aux praticiens de la région

« Enquête cancer et grossesse » :

Ce questionnaire s'inscrit dans un travail de thèse sur la prise en charge du cancer en cours de grossesse en Occitanie dans l'objectif d'améliorer nos prises en charge dans ces situations délicates et complexes.

Si vous avez en mémoire une ou plusieurs patientes ayant présenté un cancer en cours de grossesse dans les 3 dernières années (début 2017 à fin 2019), nous souhaiterions recueillir votre expérience et votre point de vue.

Première partie :

- 1- Combien de patientes ayant présenté un cancer en cours de grossesse ou bien une grossesse au cours de la prise en charge d'un cancer actif avez-vous pris en charge dans les 3 dernières années ?
Réponses : 1, 2, 3, 4, 5 ou plus de 5
- 2- Quelle est votre spécialité ? (choix multiples)
- 3- Quelle est votre mode d'exercice ? (Libéral, hospitalier public ou privé)

Deuxième partie : la description de 3 cas seulement était possible

Pour chaque item, il était possible de noter la réponse : « je ne sais pas »

1. Pour chaque patiente (description de 3 cas maximum), de quel cancer primitif s'agissait-il ? Les cancers les plus fréquents étaient listés avec possibilité de répondre pour chacune des 3 patientes.
2. Pour chaque patiente, à quel terme de grossesse la maladie a été diagnostiquée ?
Les réponses proposées étaient : 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre
3. Pour chaque patiente, une interruption de grossesse a-t-elle été réalisée ?
Les réponses proposées étaient : Une IVG a été réalisée, une IMG a été réalisée, ou bien non, la grossesse a été poursuivie.
4. La grossesse a-t-elle selon vous retardé ou porté atteinte à la prise en charge du cancer maternel ?
Oui ou Non
5. De quel outil ou support aimeriez-vous disposer pour améliorer la prise en charge globale de la patiente et son entourage ? Une ou plusieurs réponses
 - 1- Protocole de soin disponible en ligne sur un site régional dédié au cancer ou à la grossesse. Ce document pourrait comporter une "check-list pour ne rien oublier" avec un fléchage du parcours de soin de la patiente.
 - 2- Plaquette avec coordonnées utiles (numérique ou papier) des médecins référents "cancer et grossesse"
 - 3- Support pédagogique (numérique ou papier) pour la patiente expliquant simplement ce qu'implique un cancer en cours de grossesse
 - 4- Consultation multidisciplinaire exceptionnelle onco-obstétricale dédiée à l'annonce de la maladie et du protocole de soin
 - 5- Session de formation à l'annonce de diagnostic difficile nécessitant une concertation multidisciplinaire
 - 6- Malheureusement, aucune de ces solutions

En dernier lieu, nous proposons d'écrire un commentaire libre.

Les différents traitements oncologiques médicaux employés dans notre série

Tableau 7. Traitements rapportés dans l'étude et leurs classes pharmaceutiques*

| Traitement | Classe pharmaceutique |
|---------------------------------------|---|
| FEC 100*/EC100*/EC75* | |
| F : 5-fluorouracile | Cytotoxique** / Antipyrimidinique / Antimetabolite |
| E : Epirubicine | Cytotoxique** / Anthracycline / Agent intercalant |
| C : Cyclophosphamide | Cytotoxique** / Moutarde azoté / Agent alkylant |
| Taxol*(Paclitaxel) | Cytotoxique** / Poisoïn du fuseau / Taxane (alcaloïde de l'If) |
| Trisenox* (Trioxyde d'arsenic) | Autre : Arsenic**** |
| All-trans rétinoïc acid (ATRA) | Autre : Rétinoïde |
| GRAALL2014*allégé/CAALL | |
| Aracytine*/cytarabine | Cytotoxique** / Antipyrimidinique / Antimetabolite |
| Asparaginase | Autre : enzyme protéique |
| Danaurubicine | Cytotoxique** / Anthracycline / Agent intercalant |
| Cyclophosphamide | Cytotoxique** / Moutarde azoté / Agent alkylant |
| Vincristine | Cytotoxique** / Poisoïn du fuseau / Vinca-alcaloïde (alcaloïde de la pervenche) |
| R CHOP* | |
| R : Rituximab | Anticorps monoclonal*** / Anti CD20 des cellules B |
| Cyclophosphamide | Cytotoxique** / Moutarde azoté / Agent alkylant |
| Doxorubicin | Cytotoxique** / Anthracycline / Agent intercalant |
| Vincristine | Cytotoxique** / Poisoïn du fuseau / Vinca-alcaloïde (alcaloïde de la pervenche) |
| Prednisolone | Autre : corticostéroïde |
| Daunorubicin | Cytotoxique** / Anthracycline / Agent intercalant |
| Carboplatine | Cytotoxique** / Agent alkylant / Analogue platines |
| VP16 *(etoposide) | Cytotoxique** / Alcaloïde et inhibiteur des topo-isomerase II |
| Navelbine*(vinorelbine) | Cytotoxique** / Poisoïn du fuseau / Vinca-alcaloïde (alcaloïde de la pervenche) |
| Topotecan | Cytotoxique** / Inhibiteur des topo-isomerase I |
| Temodal*(temozolomide) | Cytotoxique** / Agent alkylant |
| Pembrolizumab | Anticorps monoclonal humanisé*** / inhibiteur de PD1 |
| Afatinib | Inhibiteur de tyrosine kinase*** / inhibiteur irréversible des récepteurs ErbB |

*Nom commercial ou nom de protocole

** **Antinéoplasique cytotoxiques** : mortalité cellulaire par action directe ou indirecte sur l'ADN/ARN/Protéines de division cellulaire
 *** **Antinéoplasique modulateurs de la réponse biologique** : ciblage des voies de transduction intracellulaires impliquées dans le développement de certains cancers

****Trioxyde d'Arsenic : Fragmentation de l'ADN et dégradation de la protéine de fusion PML(promyelocytic Leukemia)/RAR(récepteur del'acide rétinoïque)

Quelques exemples de fiches pharmacologiques pour information

Seuls quelques médicaments ont été sélectionnés : le 5-fluorouracile, le cyclophosphamide, le paclitaxel, l'oxaliplatine, le trastuzumab et le pembrolizumab à titre d'exemple. Ces fiches nous ont été remises gracieusement par le Dr Lacroix Isabelle au centre régional de pharmacovigilance. Elles sont issues de la base de données américaine « Reprotox ».

Les références ont été supprimées par souci de lisibilité du manuscrit mais nous pouvons les communiquer ultérieurement.

5-Fluorouracile

Agent Summary

Quick take: 5-Fluorouracil causes abnormal embryo development in experimental animals. There are human case reports of malformations in children exposed antenatally to 5-fluorouracil. There are also 80 cases of normal outcome after intravenous 5-fluorouracil and 10 cases of normal outcome after vaginal therapy.

5-Fluorouracil (5-FU) is a pyrimidine antineoplastic agent that acts by interfering with the synthesis of DNA and RNA. It is available as an injectable (Acrucil, Efudex) and as a topical cream (Carac, Fluoroplex, Tolak).

Experimental animal pregnancy

Teratogenic effects have been produced with this agent in all species tested. In rats, dose levels of 12 to 40 mg/kg produced fetal anemia and increased defects of the central nervous system, palate, and skeleton (1,17,18,31,32). In mice, this drug caused hindpaw anomalies, cleft palate, microphthalmia, and omphalocele (2,21). Similar anomalies have been produced in rabbits (3), guinea pigs (4), and hamsters (5). In monkeys, 5-FU produced rib and vertebral anomalies, intrauterine growth restriction, and fetal death (6,7). Pharmacokinetic studies in a pregnant rat model suggested that 5-FU is poorly eliminated by exposed fetuses and capable of producing fetotoxicity at dose levels that are nontoxic to the dam (8). Transient immunosuppressive effects were demonstrated in neonatal mice exposed to this agent during gestation (24).

Human reports

In case reports, the use of 5-FU with other chemotherapeutic agents during the first trimester has been associated with spontaneous abortion, various defects, and normal term births (9,10,13,14,26,27,28,33,34). Case reports show coincidence, not causation. In one pregnancy that included first trimester exposure to 5-FU, malformations were found at birth, including microcephaly, ectrodactyly, intrauterine growth restriction, and developmental delay (28). In another case, when 5-FU was administered during the 11th to 12th week of gestation, the fetus, which was subsequently aborted, had multiple defects including radial aplasia, abnormal digits, hypoplasia of lungs, aorta, thymus, and bile duct, and aplasia of the esophagus, duodenum, and ureters (10). A 2011 case report involved 5-FU administered early in the first trimester, and the terminated fetus was found to have micrognathia and bilateral malformations of the hands and feet (33). A newborn exposed to 5-FU in the 3rd trimester was not malformed but had cyanosis and jerking extremities during the neonatal period (11). In another case, 5-FU was administered in high doses over 5 months of the second and third trimesters (16). The exposed newborn was small but healthy (16).

No congenital anomalies or other clinically significant adverse effects were observed in 80 infants whose mothers were treated for breast cancer during the second and third trimesters of pregnancy with intravenous fluorouracil in combination with doxorubicin #1137, cyclophosphamide #1060, and other chemotherapeutic agents (22,25,29). A 2006 report described the outcomes of 40 pregnancies in women treated for breast cancer with the same combination of agents after the first trimester (30). There were no stillbirths. Two children had congenital anomalies (club foot; congenital bilateral ureteral reflux). Parental reports indicated the children were healthy and those in school were doing well, although 2 had special educational needs (30). A similar 2015 report identified 81 women exposed to fluorouracil in combination with doxorubicin and cyclophosphamide in the 2nd & 3rd trimesters (43). Three children were born with congenital abnormalities: one each with Down syndrome, ureteral reflux, and clubfoot. The overall rate of congenital abnormalities in the cohort was not elevated. A 2012 Belgian study that included long term follow-up on 70 offspring exposed to this and other chemotherapeutic agents during gestation did not find associations with significant adverse effects (41).

5-FU may be used as a topical preparation for some conditions. In four short communications, a total of twelve women have been identified who used intravaginal 5-FU during the first trimester. In ten of these pregnancies the women gave birth to normal children (13,14). Two exposed children were born with chromosomal abnormalities (Down syndrome in one, 47,XXX in the other) (15,19). These case reports are not sufficient to determine that the drug was a causal factor.

Lactation

In one case report, a woman underwent chemotherapy with 5-FU during the ninth month of lactation (42). Examination of her milk with an assay sensitive to 0.5 micromol/L [<65 mcg/L] did not find measurable concentrations during her treatment of for 10 days thereafter. We did not locate additional reports on the use of fluorouracil during lactation.

Female reproduction

Chemotherapy with 5-FU and other agents might suppress menstruation but does not necessarily produce infertility (12). No long-term effects on subsequent pregnancies were detected in 54 women treated exclusively with 5-FU for trophoblastic neoplasms (20). Experiments in mice suggested that administration of this short-lived agent to menstruating women near the time of FSH/LH surge, ovulation, and rising progesterone might limit its reproductive toxicity (23). Clinical data to substantiate this hypothesis were not located. In mice, 5-FU damaged growing but not primordial follicles (44,45).

Male reproduction

In rats, 5-FU produced sperm abnormalities (35) and toxic effects on the testis, including tubular atrophy and reduced sperm concentration (36-40). In male mice, 5-FU increased chromosome abnormalities in spermatocytes and morphological sperm defects (46). None of these studies investigated the potential of the adverse sperm effects to reduce fertility. We did not locate studies of sperm effects or fertility in men.

(46 Selected References)

Cyclophosphamide

Agent Summary

Quick take: Cyclophosphamide has been associated in experimental animal studies and human case reports with adverse effects on fertility and embryo development.

Cyclophosphamide (Cytoxan; Neosar) is an alkylating agent used in cancer chemotherapy and as an immunosuppressant. Cyclophosphamide is converted into the active metabolites 4-hydroxycyclophosphamide, acrolein [#1739](#), and phosphoramidate mustard. Reports in the 1980s found that some medical personnel of childbearing age who prepared and administered cyclophosphamide had inadvertently absorbed measurable quantities of this compound, either as an aerosol or through the skin (1), and these exposures were associated with an increased risk of early fetal loss (56). Recommendations for the handling of chemotherapeutic agents by pregnant health care workers include the adoption of the same safe handling measures recommended for nonpregnant workers (57).

Pregnancy reports

Cyclophosphamide has been found to produce birth defects in all animal species tested. Some of the developmental effects observed in animal experiments include facial clefts, limb reduction, eye defects, and reduced fetal weight (2-5,49,66,76). Primate studies have shown cleft lip/palate and limb and brain abnormalities, and later gestational exposures induced craniofacial dysmorphism (6,7).

In human pregnancies, cyclophosphamide exposures that occurred during the first trimester have been associated with skeletal and palate defects and malformations of the limbs and eyes (8-14,39,47,50,55,68,70). There are case reports of first trimester miscarriage following cyclophosphamide exposure (60). In one report on a twin pregnancy, the male twin had multiple congenital abnormalities at birth, and subsequently developed papillary thyroid cancer at 11 years of age, while his female co-twin was unaffected (13). There is also a case report of first trimester exposure with premature delivery at 31 weeks, but follow-up at age 5 was reported as normal (61). There have been published cases of normal pregnancies associated with cyclophosphamide treatment in the first trimester (9,17-22). The impression that cyclophosphamide therapy causes malformations comes from the similarity of malformations in the case reports and experimental animal studies. Some of the malformations in the cyclophosphamide case reports have also been described as similar to malformations associated with methotrexate [#1036](#). There are, however, no denominator-based data with which to determine the incidence of malformations after cyclophosphamide therapy during pregnancy. One reviewer estimated that the risk of malformation from cyclophosphamide exposure is one in every three exposures (23).

The use of cyclophosphamide therapy during the 2nd and 3rd trimesters is believed to be less likely to result in congenital malformations (38), but the available reports suggest that therapy is associated with pancytopenia (15) and impaired fetal growth (16). There are also case reports of fetal demise following 2nd trimester cyclophosphamide exposure (60). The data concerning these possible effects are difficult to interpret, however, because pregnant women exposed to this drug have serious diseases for which they are being treated, and multiple agents (including radiation [#1221](#)) may be used with cyclophosphamide.

Lactation

Cyclophosphamide is excreted into human milk (34,82,83). After a woman received cyclophosphamide for 4 days in preparation for a stem cell transplant, the average daily infant dose would have been 2.3 mg/kg on day 1 and 0.5 mg/kg at day 4 (82). The decreasing dose in milk was attributed to the induction of metabolism during the repeated exposures. A lactating woman treated with cyclophosphamide 750 mg/sq. m and other agents for 21 days had detectable levels of the drug and metabolites in her milk 21 days after the last dose (83). Two reports indicated that the platelet and leukocyte counts of nursing infants were reversibly depressed during maternal cyclophosphamide therapy (35,48). Cyclophosphamide was classified among the cytotoxic drugs that may interfere with cellular metabolism of a nursing infant by the American Academy of Pediatrics (36).

Reproduction

Treatment with cyclophosphamide (and other chemotherapeutic agents) can be associated with irreversible amenorrhea in some women (24), especially women approaching menopause (25,53). Another study found that the cumulative risk of early menopause was increased after EMA-CO (etoposide #1626, methotrexate, and dactinomycin #1625 followed by cyclophosphamide and vincristine #1217 on alternating weeks) reaching 13% by age 40 years and 36% by age 45 years (77). Women with systemic lupus erythematosus treated with cyclophosphamide have been reported to have reduced ovarian reserve (67); however, some investigators feel that this finding may be due to the disease rather than the medication (69). The treatment of lupus nephritis with small doses of cyclophosphamide administered in pulses at short intervals was associated with only minor adverse effects on the menstrual cycles and fertility of women under forty years of age (26). An article reviewed in abstract reported that 3 of 19 premenopausal women treated with intravenous cyclophosphamide (mean cumulative dosage 6.973 mg) for systemic lupus erythematosus developed ovarian failure, and 2 delivered healthy children after discontinuation (58). Low dose IV cyclophosphamide did not reduce ovarian reserve in 30 premenopausal SLE patients compared to women 24 given more than 6 g IV (81). Among 13 women treated with Mega-CHOP, which includes cyclophosphamide, for non-Hodgkin lymphoma followed for a median of 70 months, 1 woman had ovarian failure and 8 conceived and delivered 12 healthy newborns (63). Successful pregnancies in women who previously received chemotherapeutic regimens including cyclophosphamide have been reported (42,43,54,58,75). Some animal experiments suggested that pretreatment with GnRH agonists might be effective at inhibiting ovarian mitotic activity during chemotherapy and offer protection against premature ovarian failure (24,27), although a protective effect was not observed in a rat study (78). The use of this approach has been investigated in female primates (24), and has been found useful in small human reports (51,52). A study in rats suggested that oral supplementation with the antioxidants ascorbic acid #1001, alpha-tocopherol #1313, and selenium #1355 might ameliorate the ovarian toxicity of cyclophosphamide (72).

Cyclophosphamide can be transferred from rat plasma to the seminal fluid and transferred to females with mating (28). Precopulatory treatment of males decreased the rate of fetal implantation and survival in the otherwise unexposed female rats. The repeated administration of cyclophosphamide to male rats at concentrations that did not produce significant impairment of fertility has also been reported as associated with subsequent growth restriction, hydrocephalus, and micrognathia in the offspring (29,41). It has been suggested that paternal exposure to cyclophosphamide causes a selective loss of extraembryonic tissues (other than trophoblast) that are dependent on paternal genes for normal expression (30). Cyclophosphamide exposure in male rats has been associated with altered sperm chromatin structure (62). A 2014 study in rats suggests that oral supplementation with zinc #1314 may protect against cyclophosphamide-induced testicular damage (71). An aqueous extract of pecan nut shell has also been described as having a similar testicular protective effect when tested in rats (73).

Human reports indicate that cyclophosphamide treatment of male patients can be followed by oligospermia and azospermia (59,74). In some cases, this impairment of fertility is reversible, but a return to normal sperm count can require a prolonged period of recovery, extending over decades (31). The highest risk of permanent sterility has been associated with doses of cyclophosphamide greater than 7.5 g/m² (32,40). Exposure prior to puberty was not found to be protective in one study (40); however, in another study of adult men who had survived childhood leukemia, treatment with cyclophosphamide and a variety of other drugs and radiation did not show adverse effects of treatment on semen analysis end points as long as the cyclophosphamide dose was less than 10 g/m² (65). FSH #2253 was somewhat increased and free testosterone #1629 was decreased in survivors with an apparent dose-response relationship when comparing 10 g/m² or less to more than 20 g/m². Men who had been exposed to 10 g/m² cyclophosphamide or less fathered fewer children than age-matched controls, but these data were not adjusted for the intention of the cancer survivors to have children. Men exposed to more than 20 g/m² cyclophosphamide had severe oligo/azospermia and none had fathered a child. In 2016, the Childhood Cancer Survivor Study cohort reported that in men without childhood radiation treatment, a history of cyclophosphamide at 7412 mg/m² or more was associated with a decreased likelihood of siring a pregnancy compared with controls (80). In female survivors, comparable cyclophosphamide treatment was not associated with reductions in pregnancy or livebirth.

The use of GnRH analogs did not protect the germinal epithelium of male rats from cyclophosphamide toxicity, and the clinical usefulness of this approach has been questioned (33). Testosterone has been administered as a protective measure to limit the incidence of chronic oligospermia in men treated with cyclophosphamide (45). One group of investigators has reported that the oral administration of cyclophosphamide reduced gonadal toxicity in comparison with pulsed iv administration in patients with nonmalignant diseases (46). In a group of 59 men who had received cyclophosphamide during childhood, FSH was reduced in nearly 50% after 4 to 20 years (64). This and other reports suggest that the risk of abnormal FSH and fertility impairment is increased with the cumulative dose of cyclophosphamide (37,44,64).

Girls treated with melphalan [#2521](#) and fludarabine [#2839](#) prior to puberty took longer to develop elevations of serum follicle-stimulating hormone concentration than girls treated with busulfan [#3369](#) and cyclophosphamide (79). Spontaneous puberty occurred in a larger percentage of boys and girls treated with malphalan and fludarabine compared to boys and girls treated with busulfan and cyclophosphamide.

(83 selected references)

Paclitaxel

Agent Summary

Quick take: Based on its mechanism of action and experimental animal studies, there is concern about paclitaxel toxicity for the developing human embryo. There are case reports of normal reproductive outcome after human paclitaxel treatment.

Paclitaxel (Taxol; Abraxane) is an antineoplastic originally obtained from the Pacific northwest yew tree. It is now manufactured using plant cell fermentation. The drug prevents the depolymerization of tubulin, resulting in unrestricted accumulation of microtubules within cells. Microtubules are important in a number of cellular processes, including locomotion, transport, and secretion, and provide the framework on which chromatids separate in mitosis. Paclitaxel has been used as a coating on some coronary stents to inhibit coronary narrowing.

Experimental animal reproduction and development

The transplacental transport of this agent has been reported during late pregnancy in a baboon model system (22). Reproductive processes in a number of species have been disrupted by paclitaxel. Fertilization involves fusion of male and female pronuclei, a process that appears to be microtubule mediated and that can be disrupted by paclitaxel in the sea urchin (1). Compaction, which occurs at the morula stage, is inhibited in the mouse embryo (2). Expansion of the hypoblast in cultured chick embryos is also inhibited by paclitaxel (3). Administered later in development, paclitaxel causes abnormal mitotic figures in chick cardiac endothelial cells (4).

Although the sensitivity of developmental processes to microtubule-active agents suggests the potential for production of congenital anomalies, there is some question as to the viability of affected embryos. The studies cited above were short-term studies examining isolated events in morphogenesis. In a more comprehensive view, chick embryos treated with paclitaxel had a decrease in viability with nonspecific morphologic effects consistent with the increase in lethality (5,6). Studies in rats and rabbits reported in the product labeling showed an increase in embryoletality associated with maternal toxicity but no increase in birth defects (37). Another study, reported in abstract, found that pregnant rats given up to 0.6 mg/kg/day showed no maternal or embryotoxicity except a decrease in pup hair growth at the highest dose level (9). When rats were given up to 1 mg/kg/day during late pregnancy and lactation, maternal toxicity occurred at the highest dose level accompanied by delayed hair and incisor growth, delayed testicular descent, and decreased weight in the pups (9). In 2009, Japanese investigators reported the development of cataracts and retinal dysplasia in neonatal rats treated with paclitaxel 4 mg/kg intraperitoneally (19).

In chicks, much of the embryotoxicity was associated with the vehicle in which paclitaxel is administered. Administration of paclitaxel in liposomes ameliorated this embryotoxicity (10). Intravenous treatment of pregnant rats 8 days after coitus with a clinically-used paclitaxel preparation produced a high rate of embryofetal death and malformation at a maternal dose level of 2 mg/kg in the absence of maternal weight alterations (11). Again, liposome encapsulation attenuated this toxicity.

Human pregnancy reports

There is a case report of a pregnant woman treated with paclitaxel and carboplatin [#2907](#) from 16 weeks until three weeks prior to delivery. The baby was reported to be normal at 15 months of age (12). Two other case reports described women who were diagnosed with ovarian carcinoma at 27 and 28 weeks of gestation and who were treated with paclitaxel and cisplatin [#1052](#)(13,24). The infants were delivered at 37 and 34 weeks and had normal development at 30 months and 6 years of age. In two case reports on women who were diagnosed with breast cancer during pregnancy, paclitaxel was administered in the second and third trimesters, and no adverse effects were noted in the exposed offspring (16,17). In a third case report that included the use of paclitaxel for

breast cancer during gestation, the fetus developed what was called oligohydramnios after 4 weeks of treatment and was delivered by cesarean section at 36 weeks (27). This brief case report indicated that oligohydramnios was diagnosed by ultrasound; however, ultrasound does not accurately determine amniotic fluid volume (31). The baby developed normally. In a 2013 report, a woman with ovarian cancer chose intraperitoneal chemotherapy including paclitaxel at 14 weeks gestation (32). Her infant was delivered at 37 weeks by cesarean section with low birth weight and bilateral congenital talipes equinovarus. The family history of this patient included other cases of congenital talipes equinovarus. Another woman was treated with carboplatin and paclitaxel for ovarian cancer during the second trimester; the infant was delivered by at 34 weeks with respiratory problems, hyperbilirubinemia, and poor feeding (35). At one year of age, the infant was normal. Three infants exposed to maternal epirubicin and paclitaxel for breast cancer included two normal neonates and one premature baby with jaundice (36). There are also eight case reports of women with successful pregnancies after treatment with paclitaxel for cervical cancer (28,29,34) and of women treated two or more years before becoming pregnant (14,15). A 2012 review of available case reports (26) and a small retrospective cohort study (33) concluded that the use of taxanes during the second and third trimesters of pregnancy appeared to be effective and safe for mother and offspring.

Female reproduction

Survival and growth of mouse ovarian follicles in vitro was inhibited by paclitaxel at 1 nM or higher (39). Amenorrhea in women following chemotherapy for breast cancer was not increased by the addition of paclitaxel to the regimen (20). This study used menstrual histories collected 6 and 28 months after chemotherapy. The authors noted that menstrual history might not be the most sensitive gauge of ovarian toxicity. In spite of promising results in rats, in which pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist prevented ovarian toxicity from paclitaxel (23), a randomized study in women being treated for breast cancer did not show effectiveness of this attempt at preventing chemotherapy-associated amenorrhea (23,25).

Male reproduction

Paclitaxel inhibited spermatogenesis and sperm transport in the rat (7,8). These effects appeared to be mediated by disruption of normal microtubule functions with metaphase arrest of sperm progenitors in mitosis and meiosis. A rat fertility study, reported in abstract, showed dose levels of 1 mg/kg/day to decrease implantation and live litter size. Food consumption and body weight of treated male and female animals were also reduced at this dose level (9). In a 2010 study in 40 cancer patients treated with paclitaxel or docetaxel [#4259](#) combined with gemcitabine [#4178](#) or carboplatin [#2907](#), both taxane-based therapies were associated with the reduction of inhibin B and the reciprocal elevation of FSH, which are considered indicators of Sertoli cell damage (21). However, the use of combinations of agents in this study limited the ability to define specific effects of the taxanes.

Lactation

The package labeling for this product reported that the drug appeared to be concentrated in rat milk (37), and data from a lactating woman who was treated with paclitaxel indicated 16.7% of the maternal dose was excreted in her milk (30). Three hours after a dose of paclitaxel 80 mg/m² in a woman with breast cancer, the maternal plasma concentration was 130 ng/mL and the milk concentration was 111.4 ng/mL (38). Six hours postdosing, the plasma concentration was 56 ng/mL, and the milk concentration was 63 ng/mL. At 27 hours postdosing, the relative infant dose was calculated as 0.247%. At 72 hours, milk levels were not detectable (less than 2.5 ng/mL), and the relative infant dose was calculated as 0.091%. Breast feeding is not recommended by some authors (18,30), although there are no data showing that neonatal toxicity from this poorly absorbed drug would follow oral exposure.

(39 Selected References)

Oxaliplatin

Agent Summary

Quick take: Oxaliplatin caused embryofetal death in rats at dose levels lower than those used in humans. There are five human case reports of normal fetal development after midtrimester pregnancy treatment.

Oxaliplatin (Eloxatin) is a platinum-containing cytotoxic agent for use with 5-fluorouracil [#1080](#) and leucovorin [#2137](#) in the treatment of colon cancer. This combination treatment is called FOLFOX.

Experimental animal development

Preclinical studies reported in the oxaliplatin product labeling (6) and in more detail on the FDA web site (1) showed an increase in embryofetal death and a decrease in fetal body weight at dose levels less than 10% of the recommended human dose level on a body surface area basis. At a dose of approximately 14% of the recommended human dose on a body surface area basis given to male and female rats prior to mating, 97% post-implantation loss was observed. Malformations were not increased in rats or rabbits at dose levels that permitted

fetal survival. The FDA questioned whether the dose levels used in the rabbit study were sufficiently high to serve as an adequate test of the potential for oxaliplatin to interfere with embryofetal development.

Human pregnancy reports

There are six case reports of women treated with the FOLFOX regimen during the middle trimester of pregnancy (2,3,4,7,8). Two children were electively delivered prior to term (2,3). In one instance, the child was small for gestational age and hypothyroid but had experienced catch-up growth and was developmentally normal at about 9 months of age. The other child had no reported problems and was developmentally normal at 3.5 years of age. In the third instance, FOLFOX was given during the last trimester; the child was born healthy at 34 weeks gestation (7). In the fourth case, the infant died in utero at 33 weeks (7). A fifth case report described the birth of a healthy full-term infant to a mother administered FOLFOX-6 from 22 to 30 weeks of gestation (8). At a two-year follow up examination, development of the child was normal. A sixth case report discussed use of oxaliplatin (FOLFOX) in a dichorionic twin IVF pregnancy in a 26 yr old woman who was diagnosed with adenocarcinoma at 10-5/7 weeks gestation (4). Treatment with FOLFOX began in week 13, and during the following 5 months, the woman received 10 courses of the FOLFOX regimen. The twins were delivered at 33 weeks due to premature rupture of membranes 15 days after the most recent FOLFOX treatment. They weighed approximately 2200 g were born healthy and without malformations. At time of report, the twins were 2 years old and doing well with normal routine evaluations.

Lactation

We have not located studies on lactation effects of oxaliplatin.

Reproduction

Preclinical studies reported in the oxaliplatin product labeling (6) and in more detail on the FDA web site (1) did not show an adverse effect on pregnancy rate among treated female rats mated with treated male rats. Testicular damage occurred in dogs treated with about 16% of the human dose on a body surface area basis (1,6). Treatment of pubertal mice with oxaliplatin produced transient gonadal apoptosis in females 1 month after treatment (9). In male mice, transient reductions were seen in sperm production and motility. A low incidence of amenorrhea was reported in a retrospective study of women age 50 and younger on oxaliplatin-based chemotherapy (5). Of 49 patients studied, 20 became amenorrheic. Sixteen percent of the amenorrheic women had not regained her menstrual cycles one year after chemotherapy. Patient age of 40 years and older might have been a risk factor for treatment-associated amenorrhea. In a study of 11 female and 8 male patients with colorectal cancer treated with oxaliplatin, anti-Mullerian hormone concentrations were decreased in all women after treatment but were above the detection limit in 9 women (9). All of the women retained their menstrual cycles or resumed menstruation after treatment. Other than a reduction in inhibin-B, no adverse effects were detected in testicular function. We have not located human studies on fertility effects of oxaliplatin.

(8 Selected references)

Trastuzumab

Agent Summary

Quick take : Monkey studies did not suggest that trastuzumab treatment during pregnancy caused fetal harm. Human case reports described oligo/anhydramnios, pulmonary hypoplasia, skeletal anomalies, and neonatal death. Normal outcomes also have been reported. There is a pregnancy registry for this drug.

Trastuzumab (Herceptin) is a recombinant monoclonal antibody against the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2). This agent is used in the treatment of certain breast cancers.

Experimental animal development

According to the product labeling, reproduction studies in cynomolgus monkeys were conducted at dose levels up to 25 times the weekly human dose of 2 mg/kg (22). No adverse fetal effects were noted. The transplacental transfer of this agent was demonstrated in late gestation in baboons (11). Although these data are reassuring, the epidermal growth factor receptor is important in development. Mice carrying a null mutation for an analogous epidermal growth factor receptor gene die during embryonic life, probably from impaired heart development (1).

Human pregnancy reports

Maternal cardiac toxicity was reported in one pregnancy that included trastuzumab during the 1st and 2nd trimesters (12). A case report described an ectopic pregnancy that occurred in a woman receiving trastuzumab (10). This report did not demonstrate that the drug caused the outcome. In the available case reports that include fetal exposure to trastuzumab, some during the first trimester, no malformations have been detected (2-9,13-17,19,25,26). Case reports have included anhydramnios/oligohydramnios, which might have been mediated by fetal renal toxicity of trastuzumab (20). Although anhydramnios in some cases was associated with fetal death (8,18), other pregnancies that included this complication resulted in normal offspring (4,6,9,13-

15,17,19,23). A 2013 review of studies of trastuzumab use during pregnancy involving 18 pregnancies and 19 newborns, with mean administration duration of 14.8 weeks, found that oligohydromnios/anhydramnios occurred 6.1% of the time and was the most common adverse event (21). While 52.6% of pregnancies resulted in birth of a healthy infant, 4 of 9 children that were not healthy at birth died between birth and 5.25 months. First trimester exposures alone resulted in healthy offspring (21). The product labeling advised based on the case reports that trastuzumab therapy during pregnancy can be associated with oligo/anhydramnios, pulmonary hypoplasia, skeletal anomalies, and neonatal death (22). Case reports cannot establish causation, and whether and how often these complications occur with trastuzumab therapy will require denominator-based data.

The manufacturer maintained a pregnancy registry for trastuzumab (<http://www.motherpregnancyregistry.com>), but it is no longer accepting new participants. Exposed pregnancies can be reported directly to Genentech via the AE reporting line at 1-888-835-2555 or to the FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

Lactation

In reproduction studies in cynomolgus monkeys conducted at dose levels up to 25 times the weekly human dose of 2 mg/kg, transfer of the antibody in milk was found, although there were no detected adverse effects in the offspring (22). The product labeling does not recommend nursing by women using trastuzumab (22). Although excretion in monkey milk has been detected, no human data were located. Because trastuzumab is a large protein, transfer to milk would be expected to be low, and absorption through the term infant digestive tract unlikely after a few days of life.

Reproduction

According to the product labeling, reproduction studies in cynomolgus monkeys were conducted at dose levels up to 25 times the weekly human dose of 2 mg/kg (22). No decrease in fertility was noted.

In 25 women with breast cancer who were treated with trastuzumab, there were no adverse effect on serum anti-mullerian hormone concentration (24). Among those patients reporting regular cycles, trastuzumab treatment was associated with higher serum anti-mullerian hormone concentrations compared to women who did not receive trastuzumab treatment.

(26 Selected References)

Pembrolizumab

Agent Summary

Quick take: We did not locate data on possible pregnancy effects of pembrolizumab. Based on theoretical considerations, therapy with this medication might increase the risk of pregnancy loss or autoimmune disorders.

Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody that binds and blocks the programmed cell death receptor PD-1, thereby increasing anti-tumor immune response. Pembrolizumab is marketed as Keytruda for the treatment of a range of cancer types including melanoma, non-small cell lung cancer, classical Hodgkin lymphoma (1). It also has been used for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (5). According to the product labeling, pembrolizumab has not been studied in pregnant experimental animals (1). The drug is labeled as harmful to the fetus based on the presumption that maternal immune tolerance of the conceptus would be reduced by treatment. According to the FDA Pharmacology review, the sponsor of this product submitted articles on adverse pregnancy outcomes in mice made deficient in PD-1 and in mice treated with murine antibodies against elements of the PD system (2). Consequences of these manipulations in the mice included an increase in pregnancy loss and autoimmune disorders. Malformations were not increased, but the FDA did not consider the malformation potential of pembrolizumab to have been adequately evaluated.

A review of the experimental animal studies on inhibition of the PD-1 pathway was published by scientists from the sponsor of pembrolizumab (3). This paper detailed the rationale for the Keytruda labeling based on mechanism of action. In theory, placental transfer of immunoglobulin (Ig) G molecules such as pembrolizumab is not expected to occur in humans until after the first trimester (4). If this transfer timing applies to pembrolizumab, pregnancy loss might occur because of immune interactions at the maternal-placenta interface, and autoimmune disorders might occur because of transfer during late pregnancy. These possibilities are based on theoretical considerations only.

We did not locate information on possible lactational transfer. Immunoglobulins in milk would not be expected to be absorbed intact by the infant after the first few days of life.

(5 Selected references)

Tableau des traitements à potentiel gonadotoxique

Tableau 16. Traitements à potentiel gonadotoxique

Extrait de « Lambertini et al. 2020 » - Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients : ESMO Clinical Practice Guidelines

| Degree of risk | Treatment type/regimen | Comments | |
|---|---|---|--|
| High risk (>80%) | Haematopoietic stem cell transplantation (especially alkylating agent-based myeloablative conditioning with cyclophosphamide, busulfan, melphalan or total body RT) | | |
| | EBRT >6 Gy to a field including the ovaries | | |
| | 6 cycles of CMF, CEF, CAF or TAC in women of ≥40 years | Significant decline in AMH levels after treatment Early menopause | |
| Intermediate risk (20%–80%) | 6–8 cycles of escalated BEACOPP in women of ≥30 years | Significant decline in AMH levels after treatment | |
| | 6 cycles of CMF, CEF, CAF or TAC in women of 30–39 years | Significant decline in AMH levels after treatment Early menopause | |
| | 4 cycles of AC in women of ≥40 years | Significant decline in AMH levels after treatment | |
| | 4 cycles of AC/EC → taxane | Significant decline in AMH levels after treatment | |
| | 4 cycles of dd (FJEC → dd taxane | | |
| | 6–8 cycles of escalated BEACOPP in women of <30 years | Significant decline in AMH levels after treatment | |
| | 6 cycles of CHOP in women of ≥35 years | Early menopause | |
| | 6 cycles of DA-EPOCH in women of ≥35 years | Significant decline in AMH levels after treatment | |
| | FOLFOX in women of ≥40 years | | |
| | Low risk (<20%) | 6 cycles of CMF, CEF, CAF or TAC in women of <30 years | Significant decline in AMH levels after treatment Early menopause |
| 4 cycles of AC in women of <40 years | | Significant decline in AMH levels after treatment | |
| 2 cycles of escalated BEACOPP | | Significant decline in AMH levels after treatment | |
| ABVD | | Insignificant decline in AMH levels after treatment | |
| 6 cycles of CHOP in women of <35 years | | Early menopause | |
| 6 cycles of DA-EPOCH in women of <35 years | | Significant decline in AMH levels after treatment | |
| AML therapy (anthracycline/cytarabine) | | Insignificant decline in AMH levels after treatment | |
| ALL therapy (multi-agent) | | Insignificant decline in AMH levels after treatment | |
| Multi-agent ChT for osteosarcoma (doxorubicin, cisplatin, methotrexate, ifosfamide) in women of <35 years | | | |
| Multi-agent ChT for Ewing's sarcoma (doxorubicin, vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide) in women of <35 years | | | |
| FOLFOX in women of <40 years | | | |
| Antimetabolites and vinca alkaloids | | | |
| BEP or EP in women of <30 years | | | |
| Radioactive iodine (I-131) | | Decline in AMH levels after treatment | |
| Bevacizumab | | | |
| Unknown risk | | Platinum- and taxane-based ChT | |
| | | Most targeted therapies (including monoclonal antibodies and small molecules) | |
| | Immunotherapy | | |

ABVD, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; AC, doxorubicin, cyclophosphamide; ALL, acute lymphoid leukaemia; AMH, anti-Müllerian hormone; AML, acute myeloid leukaemia; BEACOPP, bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, procarbazine; BEP, bleomycin, etoposide, cisplatin; CAF, cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil; CEF, cyclophosphamide, epirubicin, 5-fluorouracil; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; ChT, chemotherapy; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; DA-EPOCH, dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin; dd, dose dense; EBRT, external beam radiotherapy; EC, epirubicin, cyclophosphamide; EP, etoposide, cisplatin; F, fluorouracil; FOLFOX, folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin; Gy, Gray; RT, radiotherapy; TAC, docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide.

¹⁹ Adapted from Lee et al.¹⁰ Table contains examples and is not a complete list.

Bibliographie

- (1) Dalmartello, M.; Negri, E.; La Vecchia, C.; Scarfone, G.; Buonomo, B.; Peccatori, F. A.; Parazzini, F. Frequency of Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Cancers* **2020**, *12* (6), 1356. <https://doi.org/10.3390/cancers12061356>.
- (2) Lee, Y.; Roberts, C.; Dobbins, T.; Stavrou, E.; Black, K.; Morris, J.; Young, J. Incidence and Outcomes of Pregnancy-associated Cancer in Australia, 1994–2008: A Population-based Linkage Study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2012**, *119* (13), 1572–1582. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03475.x>.
- (3) Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. 372.
- (4) Perry, N. M.; Broeders, M.; Wolf, C. J. M. de; European Commission; Directorate General for Health & Consumers. *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*; EUR-OP: Luxembourg, 2013.
- (5) Amant, F.; Berveiller, P.; Boere, I. A.; Cardonick, E.; Fruscio, R.; Fumagalli, M.; Halaska, M. J.; Hasenburg, A.; Johansson, A. L. V.; Lambertini, M.; Lok, C. A. R.; Maggen, C.; Morice, P.; Peccatori, F.; Poortmans, P.; Van Calsteren, K.; Vandenbroucke, T.; van Gerwen, M.; van den Heuvel-Eibrink, M.; Zagouri, F.; Zapardiel, I. Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines Based on a Third International Consensus Meeting. *Ann. Oncol.* **2019**, *30* (10), 1601–1612. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz228>.
- (6) Le Normand, L.; Cosson, M.; Cour, F.; Deffieux, X.; Donon, L.; Ferry, P.; Fattou, B.; Hermieu, J. F.; Marret, H.; Meurette, G.; Cortesse, A.; Wagner, L.; Fritel, X. Clinical Practice Guidelines: Synthesis of the Guidelines for the Surgical Treatment of Primary Pelvic Organ Prolapse in Women by the AFU, CNGOF, SIFUD-PP, SNFCP, and SCGP. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* **2016**, *45* (10), 1606–1613. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.020>.
- (7) Alexander, E. K.; Pearce, E. N.; Brent, G. A.; Brown, R. S.; Chen, H.; Dosiou, C.; Grobman, W. A.; Laurberg, P.; Lazarus, J. H.; Mandel, S. J.; Peeters, R. P.; Sullivan, S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* **2017**, *27* (3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
- (8) Bleicher, R. J. Timing and Delays in Breast Cancer Evaluation and Treatment. *Ann. Surg. Oncol.* **2018**, *25* (10), 2829–2838. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6615-2>.
- (9) Biganzoli, L.; Marotti, L.; Hart, C. D.; Cataliotti, L.; Cutuli, B.; Kühn, T.; Mansel, R. E.; Ponti, A.; Poortmans, P.; Regitnig, P.; van der Hage, J. A.; Wengström, Y.; Rosselli Del Turco, M. Quality Indicators in Breast Cancer Care: An Update from the EUSOMA Working Group. *Eur. J. Cancer* **2017**, *86*, 59–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.017>.
- (10) Eibye, S.; Kjær, S. K.; Mellekjær, L. Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Denmark, 1977–2006: *Obstet. Gynecol.* **2013**, *122* (3), 608–617. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a057a2>.
- (11) Parazzini, F.; Franchi, M.; Tavani, A.; Negri, E.; Peccatori, F. A. Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2017**, *27* (3), 613–619. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000904>.
- (12) de Haan, J.; Verheercke, M.; Van Calsteren, K.; Van Calster, B.; Shmakov, R. G.; Mhallem Gziri, M.; Halaska, M. J.; Fruscio, R.; Lok, C. A. R.; Boere, I. A.; Zola, P.; Ottevanger, P. B.; de Groot, C. J. M.; Peccatori, F. A.; Dahl Steffensen, K.; Cardonick, E. H.; Polushkina, E.; Rob, L.; Ceppi, L.; Sukhikh, G. T.; Han, S. N.; Amant, F. Oncological Management and Obstetric and Neonatal Outcomes for Women Diagnosed with Cancer during Pregnancy: A 20-Year International Cohort Study of 1170 Patients. *Lancet Oncol.* **2018**, *19* (3), 337–346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30059-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30059-7).
- (13) Van Calsteren, K.; Heyns, L.; De Smet, F.; Van Eycken, L.; Gziri, M. M.; Van Gemert, W.; Halaska, M.; Vergote, I.; Ottevanger, N.; Amant, F. Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and the Neonatal Outcomes. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28* (4), 683–689. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2801>.
- (14) Esposito, G.; Franchi, M.; Dalmartello, M.; Scarfone, G.; Negri, E.; Parazzini, F.; La Vecchia, C.; Corrao, G. Obstetric and Neonatal Outcomes in Women with Pregnancy Associated Cancer: A Population-Based Study in Lombardy, Northern Italy. *BMC Pregnancy Childbirth* **2021**, *21* (1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03508-4>.
- (15) Andersson, T. M.-L.; Johansson, A. L. V.; Fredriksson, I.; Lambe, M. Cancer during Pregnancy and the Postpartum Period: A Population-Based Study: Cancer During Pregnancy. *Cancer* **2015**, *121* (12), 2072–2077. <https://doi.org/10.1002/cncr.29325>.
- (16) Stensheim, H.; Møller, B.; van Dijk, T.; Fosså, S. D. Cause-Specific Survival for Women Diagnosed With Cancer During Pregnancy or Lactation: A Registry-Based Cohort Study. *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27* (1), 45–51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.4110>.

- (17) Li, S.; Hsu, Y.; Yen, C.; Chen, Y.; Wu, P.; Chang, K.; Li, C.; Chen, T. Maternal Survival of Patients with Pregnancy-associated Cancers in Taiwan – A National Population-based Study. *Cancer Med.* **2020**, *9* (24), 9431–9444. <https://doi.org/10.1002/cam4.3565>.
- (18) Hartman, E. K.; Eslick, G. D. The Prognosis of Women Diagnosed with Breast Cancer before, during and after Pregnancy: A Meta-Analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* **2016**, *160* (2), 347–360. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3989-3>.
- (19) Azim, H. A.; Santoro, L.; Russell-Edu, W.; Pentheroudakis, G.; Pavlidis, N.; Peccatori, F. A. Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Meta-Analysis of 30 Studies. *Cancer Treat. Rev.* **2012**, *38* (7), 834–842. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.06.004>.
- (20) Shao, C.; Yu, Z.; Xiao, J.; Liu, L.; Hong, F.; Zhang, Y.; Jia, H. Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Meta-Analysis. *BMC Cancer* **2020**, *20* (1), 746. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07248-8>.
- (21) Rodriguez, A. O.; Chew, H.; Cress, R.; Xing, G.; McElvy, S.; Danielsen, B.; Smith, L. Evidence of Poorer Survival in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Obstet. Gynecol.* **2008**, *112* (1), 71–78. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31817c4ebc>.
- (22) Ploquin, A.; Pistilli, B.; Tresch, E.; Frenel, J. S.; Lerebours, F.; Lesur, A.; Loustalot, C.; Bachelot, T.; Provansal, M.; Ferrero, J. M.; Coussy, F.; Debled, M.; Kerbrat, P.; Vinceneux, A.; Allouache, D.; Morvan, F.; Dalenc, F.; Guiu, S.; Rouzier, R.; Vanlemmens, L. 5-Year Overall Survival after Early Breast Cancer Diagnosed during Pregnancy: A Retrospective Case-Control Multicentre French Study. *Eur. J. Cancer* **2018**, *95*, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.030>.
- (23) Iqbal, J.; Amir, E.; Rochon, P. A.; Giannakeas, V.; Sun, P.; Narod, S. A. Association of the Timing of Pregnancy With Survival in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* **2017**, *3* (5), 659. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0248>.
- (24) Amant, F.; von Minckwitz, G.; Han, S. N.; Bontenbal, M.; Ring, A. E.; Giermek, J.; Wildiers, H.; Fehm, T.; Linn, S. C.; Schlehe, B.; Neven, P.; Westenend, P. J.; Müller, V.; Van Calsteren, K.; Rack, B.; Nekljudova, V.; Harbeck, N.; Untch, M.; Witteveen, P. O.; Schwedler, K.; Thomssen, C.; Van Calster, B.; Loibl, S. Prognosis of Women With Primary Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Results From an International Collaborative Study. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31* (20), 2532–2539. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6335>.
- (25) Yp, Z.; J, D.; Xw, Z.; J, L.; Y, S. Maternal and Neonatal Outcomes of Cancer during Pregnancy: A Multi-Center Observational Study. *J. Cancer* **2019**, *10* (23), 5727–5734. <https://doi.org/10.7150/jca.33746>.
- (26) Amant, F.; von Minckwitz, G.; Han, S. N.; Bontenbal, M.; Ring, A. E.; Giermek, J.; Wildiers, H.; Fehm, T.; Linn, S. C.; Schlehe, B.; Neven, P.; Westenend, P. J.; Müller, V.; Van Calsteren, K.; Rack, B.; Nekljudova, V.; Harbeck, N.; Untch, M.; Witteveen, P. O.; Schwedler, K.; Thomssen, C.; Van Calster, B.; Loibl, S. Prognosis of Women With Primary Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Results From an International Collaborative Study. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31* (20), 2532–2539. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6335>.
- (27) de Haan, J.; Lok, C. A. R.; Schutte, J. S.; van Zuylen, L.; de Groot, C. J. M. Cancer Related Maternal Mortality and Delay in Diagnosis and Treatment: A Case Series on 26 Cases. *BMC Pregnancy Childbirth* **2018**, *18* (1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1639-3>.
- (28) Cardonick, E.; Iacobucci, A. Use of Chemotherapy during Human Pregnancy. *Lancet Oncol.* **2004**, *5* (5), 283–291. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01466-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01466-4).
- (29) Petrek, J.; Seltzer, V. Breast Cancer in Pregnant and Postpartum Women. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **2003**, *25* (11), 944–950. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)30243-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)30243-2).
- (30) Alpuim Costa, D.; Nobre, J. G.; de Almeida, S. B.; Ferreira, M. H.; Gonçalves, I.; Braga, S.; Pais, D. Cancer During Pregnancy: How to Handle the Bioethical Dilemmas?—A Scoping Review With Paradigmatic Cases-Based Analysis. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 598508. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.598508>.
- (31) Zemlickis, D.; Lishner, M.; Degendorfer, P.; Panzarella, T.; Burke, B.; Sutcliffe, S. B.; Koren, G. Maternal and Fetal Outcome after Breast Cancer in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1992**, *166* (3), 781–787. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91334-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91334-7).
- (32) Basta, P.; Bak, A.; Roszkowski, K. Cancer Treatment in Pregnant Women. *Współczesna Onkol.* **2015**, *5*, 354–360. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.46236>.
- (33) Selleret, L. Cancer découvert en cours de grossesse : la garder ou l'interrompre ? **2014**, *16*, 3.
- (34) Lee, Y.; Roberts, C.; Dobbins, T.; Stavrou, E.; Black, K.; Morris, J.; Young, J. Incidence and Outcomes of Pregnancy-associated Cancer in Australia, 1994–2008: A Population-based Linkage Study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2012**, *119* (13), 1572–1582. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03475.x>.
- (35) Momen, N. C.; Arendt, L. H.; Ernst, A.; Olsen, J.; Li, J.; Gissler, M.; Ramlau-Hansen, C. H. Pregnancy-Associated Cancers and Birth Outcomes in Children: A Danish and Swedish Population-Based Register Study. *BMJ Open* **2018**, *8* (12), e022946. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022946>.

- (36) Shechter Maor, G.; Czuzoj-Shulman, N.; Spence, A. R.; Abenhaim, H. A. Neonatal Outcomes of Pregnancy-associated Breast Cancer: Population-based Study on 11 Million Births. *Breast J.* **2019**, *25* (1), 86–90. <https://doi.org/10.1111/tbj.13156>.
- (37) Backes, C. H.; Moorehead, P. A.; Nelin, L. D. Cancer in Pregnancy: Fetal and Neonatal Outcomes. *Clin. Obstet. Gynecol.* **2011**, *54* (4), 574–590. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318236e8d9>.
- (38) Peccatori, F. A.; Azim, H. A.; Orecchia, R.; Hoekstra, H. J.; Pavlidis, N.; Kesic, V.; Pentheroudakis, G. Cancer, Pregnancy and Fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann. Oncol.* **2013**, *24*, vi160–vi170. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199>.
- (39) Pavlidis, N.; Pentheroudakis, G. The Pregnant Mother with Breast Cancer: Diagnostic and Therapeutic Management. *Cancer Treat. Rev.* **2005**, *31* (6), 439–447. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.04.010>.
- (40) Loibl, S.; Han, S. N.; von Minckwitz, G.; Bontenbal, M.; Ring, A.; Giermek, J.; Fehm, T.; Van Calsteren, K.; Linn, S. C.; Schlehe, B.; Gziri, M. M.; Westenend, P. J.; Müller, V.; Heyns, L.; Rack, B.; Van Calster, B.; Harbeck, N.; Lenhard, M.; Halaska, M. J.; Kaufmann, M.; Nekljudova, V.; Amant, F. Treatment of Breast Cancer during Pregnancy: An Observational Study. *Lancet Oncol.* **2012**, *13* (9), 887–896. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70261-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70261-9).
- (41) Danet, C.; Araujo, M.; Bos-Thompson, M.-A.; Portolan, G.; Gautier, S.; Vanlemmens, L.; Bonenfant, S.; Jonville-Béra, A.-P.; Cottin, J.; Vial, T.; Bavoux, F.; Montastruc, J.-L.; Damase-Michel, C.; Benevent, J.; Bourgeois-Mondon, I.; Lacroix, I. Pregnancy Outcomes in Women Exposed to Cancer Chemotherapy. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2018**, *27* (12), 1302–1308. <https://doi.org/10.1002/pds.4689>.
- (42) Vandenbroucke, T.; Verheecke, M.; Fumagalli, M.; Lok, C.; Amant, F. Effects of Cancer Treatment during Pregnancy on Fetal and Child Development. *Lancet Child Adolesc. Health* **2017**, *1* (4), 302–310. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30091-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30091-3).
- (43) Iyer, N.; Trager, L.; Gaughan, J.; Cardonick, E. 1098: Does Fetal Exposure to Maternal Chemotherapy in Utero Affect Pediatric Dental Development? *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2020**, *222* (1), S676–S677. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1110>.
- (44) Amant, F.; Van Calsteren, K.; Halaska, M. J.; Gziri, M. M.; Hui, W.; Lagae, L.; Willemsen, M. A.; Kapusta, L.; Van Calster, B.; Wouters, H.; Heyns, L.; Han, S. N.; Tomek, V.; Mertens, L.; Ottevanger, P. B. Long-Term Cognitive and Cardiac Outcomes after Prenatal Exposure to Chemotherapy in Children Aged 18 Months or Older: An Observational Study. *Lancet Oncol.* **2012**, *13* (3), 256–264. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70363-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70363-1).
- (45) Blommaert, J.; Zink, R.; Deprez, S.; Myatchin, I.; Dupont, P.; Vandenbroucke, T.; Sleurs, C.; Van Calsteren, K.; Amant, F.; Lagae, L. Long-Term Impact of Prenatal Exposure to Chemotherapy on Executive Functioning: An ERP Study. *Clin. Neurophysiol.* **2019**, *130* (9), 1655–1664. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.012>.
- (46) Vandenbroucke, T.; Verheecke, M.; van Gerwen, M.; Van Calsteren, K.; Halaska, M. J.; Fumagalli, M.; Fruscio, R.; Gandhi, A.; Veening, M.; Lagae, L.; Ottevanger, P. B.; Voigt, J.-U.; de Haan, J.; Gziri, M. M.; Maggen, C.; Mertens, L.; Naulaers, G.; Claes, L.; Amant, F.; Blommaert, J.; Dekrem, J.; Goffin, F.; Rigo, V.; Fontana, C.; Mosca, F.; Passera, S.; Picciolini, O.; Scarfone, G.; Peccatori, F. A.; Boffi, M. L.; Delle Marchette, M.; Nacinovich, R.; Lok, C.; Wolters, V.; Boere, I.; Witteveen, E.; Schröder, C.; de Groot, C.; van Grotel, M.; van den Heuvel-Eibrink, M.; Babkova, A.; Drochýtek, V. Child Development at 6 Years after Maternal Cancer Diagnosis and Treatment during Pregnancy. *Eur. J. Cancer* **2020**, *138*, 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.004>.
- (47) Geijteman, E. C. T.; Wensveen, C. W. M.; Duvekot, J. J.; van Zuylen, L. A Child With Severe Hearing Loss Associated With Maternal Cisplatin Treatment During Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **2014**, *124* (2), 454–456. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000389>.
- (48) Betchen, M.; Grunberg, V. A.; Gringlas, M.; Cardonick, E. Being a Mother after a Cancer Diagnosis during Pregnancy: Maternal Psychosocial Functioning and Child Cognitive Development and Behavior. *Psychooncology*. **2020**, *29* (7), 1148–1155. <https://doi.org/10.1002/pon.5390>.
- (49) Cardonick, E. H.; Gringlas, M. B.; Hunter, K.; Greenspan, J. Development of Children Born to Mothers with Cancer during Pregnancy: Comparing in Utero Chemotherapy-Exposed Children with Nonexposed Controls. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2015**, *212* (5), 658.e1–658.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.032>.
- (50) Amant, F.; Vandenbroucke, T.; Verheecke, M.; Fumagalli, M.; Halaska, M. J.; Boere, I.; Han, S.; Gziri, M. M.; Peccatori, F.; Rob, L.; Lok, C.; Witteveen, P.; Voigt, J.-U.; Naulaers, G.; Vallaey, L.; Van den Heuvel, F.; Lagae, L.; Mertens, L.; Claes, L.; Van Calsteren, K. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373* (19), 1824–1834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508913>.

- (51) Avilés, A.; Neri, N. Hematological Malignancies and Pregnancy: A Final Report of 84 Children Who Received Chemotherapy In Utero. *Clin. Lymphoma* **2001**, *2* (3), 173–177. <https://doi.org/10.3816/CLM.2001.n.023>.
- (52) for the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP); Maggen, C.; Wolters, V. E. R. A.; Cardonick, E.; Fumagalli, M.; Halaska, M. J.; Lok, C. A. R.; de Haan, J.; Van Tornout, K.; Van Calsteren, K.; Amant, F. Pregnancy and Cancer: The INCIP Project. *Curr. Oncol. Rep.* **2020**, *22* (2), 17. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0862-7>.
- (53) Benevent, J.; Araujo, M.; Hurault-Delarue, C.; Montastruc, J.-L.; Sommet, A.; Lacroix, I.; Damase-Michel, C. Pharmacoepidemiology in Pregnancy. *Therapies* **2019**, *74* (2), 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.11.014>.
- (54) de Haan, J.; Vandecaveye, V.; Han, S. N.; Van de Vijver, K. K.; Amant, F. Difficulties with Diagnosis of Malignancies in Pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2016**, *33*, 19–32. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.10.005>.
- (55) Troisi, R.; Bjørge, T.; Gissler, M.; Grotmol, T.; Kitahara, C. M.; Sæther, S. M. M.; Ording, A. G.; Sköld, C.; Sørensen, H. T.; Trabert, B.; Glimelius, I. The Role of Pregnancy, Perinatal Factors, and Hormones in Maternal Cancer Risk: A Review of the Evidence. *J. Intern. Med.* **2018**, *283* (5), 430–445. <https://doi.org/10.1111/joim.12747>.
- (56) Oliveira, M. de M. S.; Salgado, C. de M.; Viana, L. R.; Gomes-Marcondes, M. C. C. Pregnancy and Cancer: Cellular Biology and Mechanisms Affecting the Placenta. *Cancers* **2021**, *13* (7), 1667. <https://doi.org/10.3390/cancers13071667>.
- (57) Botha, M. H.; Rajaram, S.; Karunaratne, K. Cancer in Pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2018**, *143*, 137–142. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12621>.
- (58) Vandenbroucke, T.; Verheecke, M.; Fumagalli, M.; Lok, C.; Amant, F. Effects of Cancer Treatment during Pregnancy on Fetal and Child Development. *Lancet Child Adolesc. Health* **2017**, *1* (4), 302–310. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30091-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30091-3).
- (59) Sadro, C. T.; Dubinsky, T. J. CT in Pregnancy: Risks and Benefits. **2013**, 9.
- (60) Puac, P.; Rodríguez, A.; Vallejo, C.; Zamora, C. A.; Castillo, M. Safety of Contrast Material Use During Pregnancy and Lactation. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* **2017**, *25* (4), 787–797. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.06.010>.
- (61) Zubor, P.; Kubatka, P.; Kapustova, I.; Miloseva, L.; Dankova, Z.; Gondova, A.; Bielik, T.; Krivus, S.; Bujnak, J.; Laucekova, Z.; Kehrler, C.; Kudela, E.; Danko, J. Current Approaches in the Clinical Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer—Pros and Cons. *EPMA J.* **2018**, *9* (3), 257–270. <https://doi.org/10.1007/s13167-018-0139-5>.
- (62) Cohen-Kerem, R.; Railton, C.; Oren, D.; Lishner, M.; Koren, G. Pregnancy Outcome Following Non-Obstetric Surgical Intervention. *Am. J. Surg.* **2005**, *190* (3), 467–473. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.03.033>.
- (63) Bénevent, J.; Lacroix, I. Prise médicamenteuse et grossesse, évaluer la balance bénéfico-risque. *Actual. Pharm.* **2019**, *58* (588), 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.05.023>.
- (64) Azim, H. A.; Bellettini, G.; Liptrott, S. J.; Armeni, M. E.; Dell'Acqua, V.; Torti, F.; Di Nubila, B.; Galimberti, V.; Peccatori, F. Breastfeeding in Breast Cancer Survivors: Pattern, Behaviour and Effect on Breast Cancer Outcome. *The Breast* **2010**, *19* (6), 527–531. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.05.018>.
- (65) Rozé, J.-C.; Darmaun, D.; Boquien, C.-Y.; Flamant, C.; Picaud, J.-C.; Savagner, C.; Claris, O.; Lapillonne, A.; Mitancher, D.; Branger, B.; Simeoni, U.; Kaminski, M.; Ancel, P.-Y. The Apparent Breastfeeding Paradox in Very Preterm Infants: Relationship between Breast Feeding, Early Weight Gain and Neurodevelopment Based on Results from Two Cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* **2012**, *2* (2), e000834. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000834>.
- (66) Bénard, J.; Calvo, J.; Comtet, M.; Benoit, A.; Sifer, C.; Grynberg, M. Préservation de la fertilité chez la femme en âge de procréer : indications et stratégies. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* **2016**, *45* (5), 424–444. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.005>.
- (67) Schüring, A. N.; Fehm, T.; Behringer, K.; Goeckenjan, M.; Wimberger, P.; Henes, M.; Henes, J.; Fey, M. F.; von Wolff, M. Practical Recommendations for Fertility Preservation in Women by the FertiPROTEKT Network. Part I: Indications for Fertility Preservation. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2018**, *297* (1), 241–255. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4594-3>.
- (68) von Wolff, M.; Germeyer, A.; Liebenthron, J.; Korell, M.; Nawroth, F. Practical Recommendations for Fertility Preservation in Women by the FertiPROTEKT Network. Part II: Fertility Preservation Techniques. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2018**, *297* (1), 257–267. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4595-2>.
- (69) Simon, C. MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE. 59.

- (70) Lambertini, M.; Peccatori, F. A.; Demeestere, I.; Amant, F.; Wyns, C.; Stukenborg, J.-B.; Paluch-Shimon, S.; Halaska, M. J.; Uzan, C.; Meissner, J.; von Wolff, M.; Anderson, R. A.; Jordan, K. Fertility Preservation and Post-Treatment Pregnancies in Post-Pubertal Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann. Oncol.* **2020**, *31* (12), 1664–1678. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>.
- (71) Ferrari, F.; Faccio, F.; Peccatori, F.; Pravettoni, G. Psychological Issues and Construction of the Mother-Child Relationship in Women with Cancer during Pregnancy: A Perspective on Current and Future Directions. *BMC Psychol.* **2018**, *6* (1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40359-018-0224-5>.