

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2014

2014 TOU3 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
obtenu après soutenance du

MEMOIRE
Du Diplôme d'ETUDES SPECIALISEES de Pharmacie

Présenté et soutenu publiquement le 21 mai 2014 à Toulouse
par

Isabelle BOURGEOIS
Née le 14/07/1985 à Tarbes

**MEDICAMENTS ANTI-CANCEREUX ET GROSSESSE :
A PROPOS DE DEUX ETUDES REALISEES DANS LA BASE
DE DONNEES TERAPPEL ET DANS LA BANQUE
NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Isabelle LACROIX

JURY

Président :	Madame le Professeur Brigitte SALLERIN
1 ^{er} assesseur :	Madame le Docteur Isabelle LACROIX
2 ^{ème} assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELORD
3 ^{ème} assesseur :	Madame le Docteur Marie-Andrée THOMPSON
4 ^{ème} assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
5 ^{ème} assesseur :	Monsieur le Docteur Walter GROTO

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2014

2014 TOU3 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
obtenu après soutenance du

MEMOIRE
Du Diplôme d'ETUDES SPECIALISEES de Pharmacie

Présenté et soutenu publiquement le 21 mai 2014 à Toulouse
par

Isabelle BOURGEOIS
Née le 14/07/1985 à Tarbes

**MEDICAMENTS ANTI-CANCEREUX ET GROSSESSE :
A PROPOS DE DEUX ETUDES REALISEES DANS LA BASE
DE DONNEES TERAPPEL ET DANS LA BANQUE
NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Isabelle LACROIX

JURY

Président :	Madame le Professeur Brigitte SALLERIN
1 ^{er} assesseur :	Madame le Docteur Isabelle LACROIX
2 ^{ème} assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELORD
3 ^{ème} assesseur :	Madame le Docteur Marie-Andrée THOMPSON
4 ^{ème} assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
5 ^{ème} assesseur :	Monsieur le Docteur Walter GROTO

REMERCIEMENTS

Au Professeur Brigitte SALLERIN,

Vous me faites l'honneur d'accepter avec gentillesse la présidence du Jury de cette Thèse, je vous en remercie très sincèrement.

Au Docteur Isabelle LACROIX,

Vous avez accepté de m'accompagner dans ce travail et vous me faites l'honneur de le juger. Pour vos précieux conseils, vos encouragements et votre disponibilité, pour votre enseignement et votre gentillesse, je tiens à vous remercier sincèrement. Trouvez ici l'expression de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.

Au Professeur Jean-Pierre DELORD,

Vous m'avez fait l'immense honneur d'accepter de participer à ce Jury de Thèse. Puissiez-vous trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements les plus respectueux.

Au Docteur Marie-Andrée THOMPSON,

Vous avez accepté de faire partie de ce Jury et de donner une appréciation sur cette Thèse. Que mes remerciements les plus sincères vous soient exprimés par ce travail.

Au Professeur Jean-Louis MONTASTRUC,

Par votre expérience dans le domaine de la pharmacologie, vous m'accordez un très grand honneur en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère admiration.

Au Docteur Walter GROTTA,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma considération.

A mes parents,

Vous avez toujours été à mes côtés à chaque étape importante de ma vie. Je vous remercie de m'avoir donné le goût du travail et l'envie de toujours mieux faire, d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue pendant ces nombreuses années d'études. Sans votre amour, je ne serai pas là aujourd'hui. Recevez ce mémoire en guise de remerciements et témoignage de ma plus profonde affection.

A Sophie et Anne-Laure,

Je suis tellement fière d'avoir deux petites sœurs comme vous, qui de plus, se sont engagées aussi dans le domaine médical. Je vous remercie de m'avoir accompagnée durant ces nombreuses années. Recevez ce mémoire en témoignage d'amour.

A mon mari Sébastien,

Pour ton amour, ta gentillesse, ta patience, ton soutien, ta totale confiance en moi durant ces longues années d'études pas toujours faciles. Je te remercie de ta précieuse aide dans la réalisation de ce travail. Sois assuré de mon sincère amour envers toi.

A ma fille Jade,

Sans toi, je n'aurais pas trouvé la force d'arriver au bout de ce travail de longue haleine. Tu m'as permis de garder courage jusqu'à la fin, grâce à tes sourires innombrables, tes rires et tes câlins. Je suis tellement fière de toi.

A mon amour sans limite pour toi.

A mon deuxième enfant à venir,

Ces 6 derniers mois, nos émotions ont été partagées dans cette épreuve finale. Je te remercie de m'avoir donné une grossesse agréable et facile à vivre.

Je t'attends d'ici peu avec déjà tant d'amour pour toi...

A toute ma famille,

A tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir, recevez ce mémoire en guise d'affection.

A Flavie et Laure,

Merci pour toutes ces années passées à vos côtés. Je n'oublierai jamais les moments que nous avons partagés. A notre amitié qui j'espère sera longue.

A Marion, Lionel,

Je vous remercie pour cette profonde amitié qui nous lie depuis notre enfance. Merci d'être toujours là.

A Magali, Laurine, Claire, Aurélie, Soraya et Liselotte,

Je suis très heureuse d'avoir pu passer ce dernier stage d'internat parmi vous. Je vous remercie sincèrement pour vos encouragements et votre soutien durant ces 6 derniers mois.

A tous mes amis internes ou anciens internes, Fiona, Charlène, Marlène, Frédéric E., Anne Sophie B., Marie-Noëlle, Géraldine, Christelle, Marie D., Sandrine...

Je vous remercie pour les excellents moments que nous avons partagés durant ces 4 ans. J'en garderai à jamais le souvenir.

A tous les pharmaciens, assistants et praticiens hospitaliers, que j'ai pu rencontrer au cours de ces quatre années d'internat et aux côtés desquels j'ai beaucoup appris.

A toute l'équipe de la Pharmacovigilance, et plus particulièrement,

A Christine : je vous remercie pour tous vos précieux conseils, votre regard critique et constructif, votre pédagogie et votre gentillesse

A Sophie et Gigi : je vous remercie grandement pour votre participation dans la réalisation de ce travail

A Fabien : je te remercie pour ta gentillesse et tes conseils avisés.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS	10
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR MEDICAMENTS ANTI-CANCEREUX ET GROSSESSE .	11
I. INCIDENCE DES CANCERS CHEZ LA FEMME ENCEINTE	12
II. DIAGNOSTIC - BILAN	12
III. TRAITEMENT	14
III.1. CHIRURGIE	14
III.2. CHIMIOTHERAPIE SYSTEMIQUE.....	14
III.3. RADIOTHERAPIE.....	19
IV. EFFETS DELETERES DES MEDICAMENTS ANTI-CANCEREUX.....	20
IV.1. ANTI-CANCEREUX CYTOTOXIQUES.....	21
IV.1.1. <i>Action en "amont" du matériel génétique : les antimétabolites</i>	<i>21</i>
IV.1.2. <i>Action directe sur l'ADN ou ses enzymes associées</i>	<i>23</i>
IV.2. MODULATEURS DE LA REPONSE BIOLOGIQUE	30
IV.3. BILAN	33
V. LES PRINCIPAUX CANCERS DIAGNOSTIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LEURS STRATEGIES THERAPEUTIQUES	34
V.1. CANCER DU SEIN	34
V.2. CANCER DU COL DE L'UTERUS	38
V.3. LEUCEMIE.....	40
V.3.1. <i>Leucémies aiguës.....</i>	<i>41</i>
V.3.2. <i>Leucémies chroniques.....</i>	<i>43</i>
V.4. LYMPHOME	45
V.4.1. <i>Lymphome de Hodgkin (LH)</i>	<i>45</i>
V.4.2. <i>Lymphome non hodgkinien (LNH)</i>	<i>47</i>
V.5. MELANOME.....	50
V.6. CANCER DE L'OVAIRE	52
DEUXIEME PARTIE : ETUDES PHARMACOEPIDEMIOLOGIQUES SUR MEDICAMENTS ANTI-CANCEREUX ET GROSSESSE	55
I. INTRODUCTION.....	56
II. ETUDE 1 : ETUDE A PARTIR DE LA BASE DE DONNEES TERAPPEL.....	57
II.1. OBJECTIF.....	57
II.2. MATERIEL ET METHODE	57
II.2.1. <i>Source de données.....</i>	<i>57</i>

II.2.2.	<i>Population de l'étude</i>	57
II.2.3.	<i>Période étudiée</i>	58
II.2.4.	<i>Recueil des données</i>	58
II.2.5.	<i>Analyse des données</i>	59
II.3.	RESULTATS	59
II.3.1.	<i>Généralités</i>	59
II.3.2.	<i>Description des patientes</i>	60
II.3.3.	<i>Médicaments anti-cancéreux et médicaments associés</i>	61
II.3.4.	<i>Issues de grossesse</i>	66
III.	ETUDE 2 : ETUDE A PARTIR DE LA BANQUE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV)	77
III.1.	OBJECTIF	77
III.2.	MATERIEL ET METHODE	77
III.2.1.	<i>Source de données</i>	77
III.2.2.	<i>Population de l'étude</i>	77
III.2.3.	<i>Période étudiée</i>	78
III.2.4.	<i>Recueil des données</i>	78
III.2.5.	<i>Analyse des données</i>	79
III.3.	RESULTATS	79
III.3.1.	<i>Généralités</i>	79
III.3.2.	<i>Description des patientes</i>	81
III.3.3.	<i>Description des effets indésirables</i>	83
III.3.4.	<i>Médicaments anti-cancéreux et médicaments associés impliqués</i>	90
III.3.5.	<i>Relations effets indésirables - médicaments anti-cancéreux</i>	94
III.3.6.	<i>Description des issues de grossesse et des nouveau-nés</i>	101
IV.	DISCUSSION	103
	CONCLUSION	112
	ANNEXES	113
	ANNEXE 1 MEDICAMENTS ANTI-CANCEREUX RETROUVES DANS L'ETUDE TERAPPEL	113
	ANNEXE 2 MEDICAMENTS ASSOCIES RETROUVES DANS L'ETUDE TERAPPEL	114
	ANNEXE 3 EXPOSITION IN UTERO AUX MEDICAMENTS CHEZ LES NOUVEAU-NES PRESENTANT UNE PATHOLOGIE NEONATALE DANS L'ETUDE TERAPPEL	115
	ANNEXE 4 MEDICAMENTS ANTI-CANCEREUX RETROUVES DANS L'ETUDE DE LA BNPV	117
	ANNEXE 5 MEDICAMENTS ASSOCIES RETROUVES DANS L'ETUDE DE LA BNPV	118
	ANNEXE 6 EXPOSITION IN UTERO AUX MEDICAMENTS CHEZ LES NOUVEAU-NES PRESENTANT UNE PATHOLOGIE NEONATALE DANS L'ETUDE DE LA BNPV	120
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	125
	COMMUNICATION ORALE	134
	SERMENT DE GALIEN	135

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Sites d'action des sous-groupes de médicaments ciblant le matériel génétique ou les protéines impliquées lors de la mitose.....	21
Figure 2 : Nombre d'appels par motif d'appel	60
Figure 3 : Nombre d'appels par année.....	60
Figure 4 : Issues des grossesses	66
Figure 5 : Nombre d'appels par année.....	81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Variations des paramètres pharmacocinétiques au cours de la grossesse	19
Tableau 2 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le cancer du sein (71)	37
Tableau 3 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le cancer du col de l'utérus (71).....	39
Tableau 4 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans la leucémie (71).....	41
Tableau 5 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le lymphome de Hodgkin (71).....	47
Tableau 6 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le LNH (71).....	48
Tableau 7 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le mélanome (71).....	51
Tableau 8 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le cancer de l'ovaire (71).	54
Tableau 9 : Pathologies cancéreuses des 58 femmes enceintes	61
Tableau 10 : Médicaments anti-cancéreux par sous-classe ATC	62
Tableau 11 : "Antinéoplasiques"	62
Tableau 12 : "Thérapeutique endocrine"	63
Tableau 13 : Médicaments anti-cancéreux les plus consommés.....	63
Tableau 14 : Période d'exposition aux médicaments anti-cancéreux	64
Tableau 15 : Médicaments associés par sous-classe ATC	64
Tableau 16 : Médicaments associés par période d'exposition	65
Tableau 17 : Apgar 1 minute	67
Tableau 18 : Apgar 5 minutes	67
Tableau 19 : Exposition in utero aux médicaments chez les fœtus ou les nouveau-nés présentant une malformation	68
Tableau 20 : Modes de recueil des effets indésirables	80
Tableau 21 : Type de déclaration	80
Tableau 22 : Qualité du notificateur	81
Tableau 23 : Pathologies cancéreuses des 33 femmes enceintes	82
Tableau 24 : Types d'effets indésirables	83
Tableau 25 : Type de pathologies néonatales.....	83
Tableau 26 : Exposition in utero aux médicaments chez les fœtus ou les nouveau-nés présentant une malformation	85
Tableau 27 : 31 cas graves.....	87
Tableau 28 : Evolution des 33 effets indésirables.....	90
Tableau 29 : Médicaments anti-cancéreux par sous-classe ATC	91
Tableau 30 : "Antinéoplasiques"	91
Tableau 31 : Médicaments anti-cancéreux les plus impliqués	92
Tableau 32 : Période d'exposition aux médicaments anti-cancéreux	92
Tableau 33 : Médicaments associés par sous-classe ATC	93
Tableau 34 : Médicaments associés les plus retrouvés au cours de la grossesse	94
Tableau 35 : Médicaments anti-cancéreux par sous-classe ATC	95
Tableau 36 : Médicaments anti-cancéreux impliqués dans l'apparition des malformations..	95

Tableau 37 : Période d'exposition aux médicaments anti-cancéreux	96
Tableau 38 : Médicaments anti-cancéreux par sous-classe ATC	96
Tableau 39 : "Antinéoplasiques"	97
Tableau 40 : Médicaments anti-cancéreux impliqués dans l'apparition des pathologies néonatales	98
Tableau 41 : Période d'exposition aux médicaments anti-cancéreux	98
Tableau 42 : "Antinéoplasiques" potentiellement impliqués dans les pathologies cardio- respiratoires	99
Tableau 43 : Médicaments anti-cancéreux potentiellement impliqués dans les atteintes hématologiques	99
Tableau 44 : "Antinéoplasiques" potentiellement impliqués dans les atteintes hématologiques	100
Tableau 45 : Médicaments anti-cancéreux potentiellement impliqués dans les hypotrophies	100
Tableau 46 : "Antinéoplasiques" potentiellement impliqués dans les hypotrophies	101
Tableau 47 : Apgar 1 minute	102
Tableau 48 : Apgar 5 minutes	102

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyNucléique
ARN	Acide RiboNucléique
BNPV	Banque Nationale de PharmacoVigilance
Classification ATC	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
DCI	Dénomination Commune Internationale
FCH	Facteur de Croissance Hématopoïétique
FCS	Fausse Couche Spontanée
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
LAL	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LH	Lymphome de Hodgkin
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
MIU	Mort Intra-Utérine
Protocole ABVD	Adriamycine = doxorubicine, Bléomycine, Vincristine, Dacarbazine
Protocole BEACOPP	Bléomycine, Etoposide, Adriamycine = doxorubicine, Cyclophosphamide, Oncovin = vincristine, Procarbazine, Prednisone
Protocole BEP	Bléomycine, Etoposide, CisPlatine
Protocole CMF	Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5 Fluoro-uracile
Protocole CVP	Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone
Protocole (R)CHOP	(Rituximab), Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine = doxorubicine, Oncovin = vincristine, Prednisone
Protocole EP	Etoposide, CisPlatine
Protocole FAC	5 Fluoro-uracile, Adriamycine = doxorubicine, Cyclophosphamide
Protocole FEC	5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide
Protocole MOPP	Méchlorthamine, Oncovin = vincristine, Procarbazine, Prednisone
Protocole PVB	CisPlatine, Vinblastine, Bléomycine
SA	Semaine(s) d'Aménorrhées
T1 / T2 / T3	1 ^{er} trimestre / 2 ^{ème} trimestre / 3 ^{ème} trimestre

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR MEDICAMENTS
ANTI-CANCEREUX ET GROSSESSE

I. Incidence des cancers chez la femme enceinte

En France, l'incidence du cancer est estimée à environ 300000 nouveaux cas par an et 150000 personnes en décèdent dans la même période. Cette incidence est en régulière augmentation du fait de la conjonction de facteurs tels que le vieillissement de la population et l'amélioration des méthodes de détection et de diagnostic. Bien que la mortalité par cancer tous âges et toutes localisations confondus ait diminué au cours des vingt dernières années en France, grâce aux progrès thérapeutiques et à l'impact des diagnostics plus précoces, le cancer représente néanmoins la première cause de décès chez l'homme (33% des décès masculins) et la deuxième chez la femme (24% des décès féminins). Il reste la première cause de décès prématurés avant 65 ans.

L'incidence des cancers survenant pendant la grossesse est comprise entre 0,07% et 0,1% (1–6). Le cancer est la seconde cause de mortalité chez les femmes en âge de procréer (7). Bien que l'on parle d'un état de tolérance immunitaire associé à la grossesse, il n'existe pas à l'évidence d'augmentation d'incidence des cancers chez les femmes enceintes (8). Haas a même rapporté une incidence des cancers associés à la grossesse plus faible que celle attendue dans une étude de population (5). Toutefois, l'incidence des cancers augmente avec l'âge. De nos jours, du fait que les femmes débutent des grossesses à un âge de plus en plus avancé et que le diagnostic des cancers se fait également plus précocement, la fréquence de diagnostic de cancer pendant la grossesse est en augmentation (7,8).

Un cancer au cours d'une grossesse est un challenge difficile pour la patiente, sa famille et l'équipe médicale. Il faut d'une part traiter au mieux la patiente et d'autre part tenir compte des risques de la prise en charge du cancer sur le fœtus.

II. Diagnostic - Bilan

En raison des changements physiologiques durant la grossesse, les symptômes peuvent être masqués ou négligés et conduire à un diagnostic plus tardif. Pour réaliser le diagnostic de cancer chez une femme enceinte, une biopsie ou une aspiration par aiguille peuvent être utilisées. Le risque maternel en ayant recours à une endoscopie, une ponction lombaire et une aspiration de moelle osseuse est faible. Ces gestes peuvent être réalisés en

utilisant des sédatifs et des analgésiques opiacés. Des interventions chirurgicales peuvent aussi être réalisées durant la grossesse. Les anesthésiques utilisés ne semblent pas tératogènes chez l'homme. Cependant, il existe un risque augmenté mais faible de fausse couche au cours du premier trimestre, de naissance prématurée, de petit poids à la naissance et de mort néonatale (2,9,10).

Les techniques d'imagerie, avec les précautions appropriées, exposent le fœtus à des doses d'irradiation plus faibles que les limites de sécurité recommandées. L'irradiation à forte dose est hautement tératogène avec un effet dose dépendant et directement relié à l'âge gestationnel, au champ de rayonnement et au fractionnement (2). L'indicateur d'irradiation de l'embryon ou du fœtus est la dose délivrée à l'utérus et non celle qui est délivrée au niveau de la peau de la mère. Il est admis au plan international, en prenant une marge de sécurité notable, qu'une dose à l'utérus inférieure à 100 milligrays ne justifie pas d'inquiétude (11). Les examens courants de radiodiagnostic, y compris sur la région abdominopelvienne, délivrent des doses à l'utérus bien inférieures à ce seuil. Pendant la période d'implantation, les effets de l'irradiation obéissent à la loi du "tout ou rien", c'est-à-dire conduisent soit à une mort de l'embryon soit au développement normal de ce dernier (2,11). Pendant la période d'organogénèse, c'est-à-dire jusqu'à la 8^{ème} semaine de grossesse, le fœtus est plus sensible aux radiations et des malformations avec des retards de croissance peuvent apparaître pour des doses à l'utérus supérieures à 300 milligrays (2,11). Pendant la deuxième partie de la grossesse, le risque de développer une microcéphalie ou un retard mental plus ou moins profond peut survenir pour des doses à l'utérus supérieures ou égales à 500 milligrays (2,11). La période à risque maximal se situe entre 8 et 15 semaines post-conception : c'est la période de multiplication des neuroblastes. Aucun effet n'a été détecté pour des irradiations à doses inférieures. Si des études anciennes ont retrouvé un risque faible de leucémie chez les enfants de mère ayant eu une radiopelvimétrie en fin de grossesse, les études récentes ne retrouvent pas ce risque avec des examens radiodiagnostics divers (sur le pelvis ou non) en cours de grossesse (11). Dans la pratique quotidienne, pour effectuer un examen de radiodiagnostic chez une femme enceinte, la tomodensitométrie devra être évitée du fait de la diffusion interne des rayons sur le fœtus. Si l'utérus est en dehors du faisceau de rayonnement, l'examen pourra être réalisé, sans oublier le tablier de plomb. Par contre, si l'utérus est dans le faisceau de rayonnement, l'imagerie par résonance magnétique ou l'échographie, examens sans radiation ionisante,

seront préférées si possible. Cependant, si l'examen de radiodiagnostic est nécessaire à la bonne prise en charge de la patiente, il pourra généralement être réalisé avec des mesures de protection ou de réduction de l'irradiation. Les agents de contraste à base de Gadolinium devraient être évités en routine car ils passent le placenta et donc atteignent la circulation foetale (2). Toutefois, aucune donnée inquiétante n'a été rapportée à ce jour.

III. Traitement

III.1. Chirurgie

La chirurgie peut être nécessaire au cours de la grossesse. Elle expose le fœtus aux effets des anesthésiques. Ces derniers ne semblent pas tératogènes. Les données animales et humaines sont rassurantes (10). Le risque pour le fœtus lors de chirurgie au cours de la grossesse est également lié aux complications maternelles telles qu'une hypoxie, une hypotension. De plus, en fin de grossesse, la position allongée de la mère peut entraîner une diminution de la perfusion placentaire (2,12). Enfin, il existe aussi un risque pour le fœtus lié aux complications post-intervention chirurgicale telles qu'une fièvre maternelle, une infection, des problèmes gastro-intestinaux, des changements dans l'apport alimentaire, une thrombose, une embolie pulmonaire... (2,12).

Lors d'une intervention abdominale (par exemple une laparotomie), il est recommandé qu'elle ait lieu, si cela est possible, durant le deuxième trimestre de grossesse lorsque la taille de l'utérus le permet toujours et du fait du risque d'avortement ou de travail avant le terme plus faible (2,12).

III.2. Chimiothérapie systémique

La décision de débiter une chimiothérapie chez la femme enceinte est souvent difficile à prendre. Il faut en effet tenir compte du potentiel de mutagénicité et de tératogénicité des médicaments anti-cancéreux utilisés et donc du risque pour l'enfant à naître, sans compromettre ni la vie, ni la santé de la mère (1,8). Ce problème se pose essentiellement pour les cancers du sein, les leucémies et les lymphomes. Du fait de la faible prévalence du cancer pendant la grossesse et pour des raisons d'éthique, les essais cliniques randomisés conduits de manière prospective ayant pour but d'examiner les effets délétères

des médicaments anti-cancéreux au cours de la grossesse ne sont pas réalisés chez l'homme. De plus, les connaissances en ce qui concerne les issues de grossesse à la suite d'une exposition à des médicaments anti-cancéreux sont limitées par les taux élevés d'interruption de grossesse chez les femmes présentant un cancer et le report de la chimiothérapie en dehors des périodes cruciales pour le fœtus, comme l'organogénèse (13). Ainsi, les données sur les risques de la chimiothérapie maternelle pendant la grossesse sont limitées à des "case reports" et à des études rétrospectives de faible envergure, rendant les résultats difficiles à interpréter et à généraliser. Ces données peuvent toutefois aider les médecins et les patientes à prendre une décision thérapeutique. Contrairement à la rareté des informations au sujet de la tératogénicité chez l'homme, il existe beaucoup d'études de toxicité chez l'animal. Toutefois, l'interprétation de ces données expérimentales chez l'animal pose un problème de taille, principalement en raison des doses par kilogramme (ou par m²) considérablement accrues et de l'incapacité d'extrapoler ces données à l'expérience humaine (13). Des effets tératogènes ont aussi été retrouvés dans l'espèce humaine lors d'exposition fœtale au premier trimestre de grossesse à certains médicaments anti-cancéreux (2).

Les risques des médicaments anti-cancéreux pendant la grossesse semblent largement dépendants des médicaments utilisés, de leur mécanisme d'action, de la dose, la voie et les modalités d'administration, de l'ampleur de leur transfert placentaire, de la variabilité génétique que présentent la mère et le fœtus en matière de métabolisme du médicament, de la durée d'exposition du fœtus et de l'âge gestationnel au moment de l'exposition (1,2,8,13). La majorité des médicaments anti-cancéreux sont capable de traverser le placenta. La fonction commune de la majorité des médicaments anti-cancéreux correspond à leur capacité à inhiber les cellules en division ou à altérer le matériel génétique. Ces propriétés peuvent potentiellement induire des effets délétères sur le développement de l'embryon et du fœtus (14). Le moment auquel l'exposition a lieu est crucial, puisque l'effet exercé dépend du stade de développement (13).

La grossesse peut être divisée en 3 périodes : période de la fécondation et de l'implantation, période d'organogénèse et période fœtale.

Au cours de la période de fécondation et d'implantation, soit durant les 12 premiers jours post-conception, les cellules sont omnipotentes au sein de l'embryon indifférencié.

Elles permettent la réparation et la récupération des tissus endommagés. Cette période correspond à la loi du "tout ou rien" : en cas d'exposition aux médicaments, soit il y a un avortement spontané soit la grossesse se poursuit normalement.

La période la plus vulnérable se situe entre 12 jours et 8 semaines après la conception soit durant le premier trimestre. Il s'agit de la période d'organogénèse où les médicaments anti-cancéreux peuvent induire des effets tératogènes. La tératogénèse est définie comme étant la dysgénésie structurelle ou fonctionnelle des organes fœtaux (13). Au cours de la période d'organogénèse, les tissus se différencient rapidement (notamment au cours de la gastrulation, de la 3^{ème} à la 5^{ème} semaine de grossesse) et sont particulièrement sensibles aux effets tératogènes des médicaments (8,13). Chacun des systèmes d'organes compte une période de vulnérabilité maximale : le cœur, le tube neural et les membres sont en formation plus tôt (à partir de la 3^{ème} - 4^{ème} semaine de grossesse) et donc plus sensibles que le palais (à partir de la 7^{ème} semaine de grossesse) par exemple (1,13). L'incidence des malformations lors de l'administration de médicaments anti-cancéreux durant le premier trimestre est estimée entre 10 et 20% selon les études (1,15–17). Les médicaments anti-cancéreux les plus souvent impliqués dans la survenue des malformations congénitales au cours de la période d'organogénèse sont les antimétabolites avec en particulier les antagonistes de l'acide folinique (méthotrexate et aminoptérine). En effet, le méthotrexate peut entraîner des malformations similaires à celles retrouvées dans le syndrome de l'aminoptérine (observé à des doses supérieures à 10 mg par semaine) : anomalies du développement caractérisées par un retard de croissance, une dysmorphie faciale et crânienne, des malformations des membres et neurologiques (1,18). L'effet tératogène des agents alkylants est plus difficile à quantifier. En effet, ces derniers sont souvent utilisés en association avec d'autres médicaments. Ainsi, l'effet propre à chacun est difficile à différencier (8). Par conséquent, il est recommandé, si possible, d'éviter l'administration de chimiothérapies durant l'organogénèse. Toutefois, en cas d'urgence comme lors de leucémie aiguë lymphoblastique, de cancers abdominaux ou pelviens, de cancers agressifs, de cancers à un stade avancé avec un pronostic sombre, une chimiothérapie doit être débutée le plus tôt possible afin d'éviter le décès de la mère (1,2). Afin d'éviter les risques potentiels des médicaments anti-cancéreux et de prendre en charge de façon optimale la patiente, une interruption de grossesse est parfois envisagée. Toutefois, la plupart des données ne

semblent pas indiquer une hausse du taux de survie maternelle à la suite de l'interruption de grossesse (13).

Après la période d'organogénèse, soit pendant la période fœtale (de la 8^{ème} semaine de grossesse à la naissance), d'autres organes comme les yeux, l'appareil génital, le système hématopoïétique et le système nerveux central se développent et donc restent sensibles à l'agression tératogène (1,13). Cette phase fœtale est caractérisée par la croissance et la maturation fonctionnelle des systèmes et des organes formés. Peu de malformations ont été rapportées lors d'exposition aux médicaments anti-cancéreux durant cette période. Quelques cas de microcéphalie ont toutefois été décrits. Il peut se produire un retard de croissance fœtale et du développement psychomoteur de l'enfant (retard mental, défaut d'apprentissage du comportement) (1,8,15,19–22). Une fœtotoxicité directe de la chimiothérapie peut aussi avoir lieu. En effet, la chimiothérapie peut affecter le système hématopoïétique du fœtus et entraîner une pancytopenie chez un tiers des nouveau-nés dont la mère a été exposée pendant le dernier mois de grossesse (8,14,23). Cela peut conduire à des infections ou à des hémorragies néonatales. Les anthracyclines sont connues pour induire une cardiotoxicité dose-dépendante, par exemple. La radiothérapie au niveau de la partie supérieure du corps et des membres ainsi que la chimiothérapie peuvent être administrées de manière plus sûre, du fait du risque moindre de malformations, au cours des deuxième et troisième trimestres (8,14).

L'accouchement devra être réalisé dans une unité de soins adaptée, si possible à 2-3 semaines d'intervalle par rapport au dernier cycle de chimiothérapie pour permettre un renouvellement de la moelle osseuse et une élimination du médicament (15). Il est préférable de retarder l'accouchement à 35 semaines de grossesse et au-delà pour éviter les risques liés à la prématurité (à court terme : pathologies respiratoires, risque infectieux, complications neurologiques avec leucomalacie périventriculaire, risque digestif, troubles métaboliques avec hypoglycémie, hypocalcémie; à long terme : dysplasie broncho-pulmonaire, rétinopathie, surdité, complications neurologiques avec troubles moteurs, troubles cognitifs, retard mental...). Si l'accouchement est programmé avant 35 semaines de grossesse, la maturation pulmonaire du fœtus devra être considérée. Les patientes devront arrêter la chimiothérapie si possible au moins 3 semaines avant l'accouchement.

Enfin, il existe des effets retardés de l'exposition in utero à la chimiothérapie :

- **Croissance** : il existe parfois des anomalies des courbes de croissance chez les enfants de mères traitées par irradiation cérébrale (approche curative pour les tumeurs cérébrales et prophylactique pour les leucémies aiguës). Le mécanisme est actuellement inconnu. Une hypothèse serait peut-être un déficit fonctionnel de l'hormone de croissance lié à des dommages sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. La chimiothérapie peut aussi parfois être responsable d'un retard de croissance transitoire (8,23).
- **Seconds cancers** : la carcinogénèse transplacentaire est documentée chez l'animal. La susceptibilité semble surtout exister en fin de grossesse. Elle existe aussi chez l'homme (8).

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez la femme enceinte recevant une chimiothérapie. Les doses sont ajustées au poids comme pour les femmes non enceintes (1). Toutefois, la pharmacocinétique des médicaments anti-cancéreux peut être significativement altérée en raison des changements physiologiques spécifiques survenant chez la femme enceinte. Une modification des fonctions intestinales peut entraîner une modification de l'absorption des médicaments. La circulation entéro-hépatique des médicaments peut être augmentée, conduisant à une augmentation de leur biodisponibilité. Le volume de distribution peut être modifié (augmentation d'environ 50%) et entraîner une dilution de certains médicaments (diminution des pics de concentration des médicaments et prolongation de leur demi-vie). De plus, les concentrations plasmatiques d'albumine diminuent mais il y a une augmentation globale du nombre de protéines plasmatiques, résultant de fortes concentrations en œstrogènes. Cela peut avoir pour conséquence une diminution de la fraction non liée, c'est-à-dire active, des médicaments. Enfin, l'élimination des médicaments peut aussi être altérée par les modifications de la fonction rénale (8,24). L'excrétion rénale des médicaments peut être augmentée par élévation de la filtration glomérulaire et de la clairance de la créatinine ce qui peut réduire l'efficacité du médicament anti-cancéreux, comparé à une femme non enceinte de même poids.

D'après Wiebe (25), les facteurs pharmacocinétiques varient pendant la grossesse comme suit :

Facteurs pharmacocinétiques	Effet
Volume de distribution	↗
Pic de concentration du médicament	↘
Demi-vie	↗ ou ↘
Concentration x temps (Area Under Curve AUC)	↗ ou ↘
Absorption du médicament	↗ ou ↘
Passage entéro-hépatique	↗ ou ↘
Fixation protéique	↗
Clairance rénale	↗

Tableau 1 : Variations des paramètres pharmacocinétiques au cours de la grossesse

La plupart des médicaments atteignent le fœtus par l'intermédiaire de la circulation maternelle et plusieurs facteurs peuvent affecter l'exposition du fœtus aux médicaments en question. Les médicaments non ionisés, faiblement lipophiles, de bas poids moléculaire (moins de 1000 Da), présentant un faible pourcentage de liaison protéique traversent de façon plus importante la barrière placentaire. La plupart des médicaments anti-cancéreux possèdent ces particularités (2,8,26). De plus, le profil maternel en matière de métabolisme du médicament peut affecter la quantité de ce dernier atteignant le fœtus en développement. Enfin, le placenta constitue une voie d'élimination des médicaments. A la naissance, le nouveau-né n'a pas les mêmes capacités à métaboliser et à excréter les médicaments que l'adulte. Ainsi, une chimiothérapie réalisée juste avant l'accouchement peut être responsable d'effet(s) indésirable(s) chez l'enfant en raison du retard au métabolisme et à l'excrétion (8).

III.3. Radiothérapie

Les données relatives aux femmes enceintes exposées à la radiothérapie sont peu nombreuses. Les doses utilisées dans le cancer sont comprises entre 30 et 70 grays (2). Quand une radiothérapie doit être initiée pendant la grossesse, l'exposition fœtale aux radiations dépend de plusieurs facteurs et notamment de la dose cible, de la taille et de la position du fœtus (2,27). Généralement, quand les doses conventionnelles de radiothérapie

sont administrées, une distance de plus de 30 cm limite l'exposition totale du fœtus à seulement 4 à 20 centigrays. Une exposition au premier trimestre à des doses de 0,1 à 0,2 grays est considérée comme la dose seuil au-delà de laquelle on peut observer des malformations congénitales sévères (27). L'exposition durant les deuxième et troisième trimestres est associée à un effet carcinogène incluant un risque augmenté de développer une leucémie ou une tumeur solide au cours de la première décennie de vie (27). L'irradiation au cours du troisième trimestre doit être évitée en raison d'une faible distance entre l'utérus et les localisations supra-diaphragmatiques irradiées.

En l'absence de nombreuses données cliniques et des risques potentiels, si la radiothérapie ne peut pas être reportée après l'accouchement, elle devra être débutée par une équipe expérimentée de physiciens et d'oncologues. La décision d'instaurer une radiothérapie pendant la grossesse doit être prise après discussion entre l'équipe médicale et la patiente en exposant les bénéfices et les risques attendus (2).

IV. Effets délétères des médicaments anti-cancéreux

Le mécanisme d'action des médicaments anti-cancéreux est principalement d'interrompre les fonctions cellulaires vitales durant les différentes phases du cycle cellulaire. Ils sont rarement utilisés en monothérapie. Plusieurs médicaments de classes différentes sont souvent associés afin d'augmenter l'efficacité anti-tumorale (1,2). Il est donc difficile d'estimer les effets tératogènes potentiels de chacun des médicaments en question (13). De plus, le risque est également difficile à évaluer en raison du faible nombre de femmes exposées aux médicaments anti-cancéreux pendant leur grossesse. Les données publiées concernent donc le plus souvent de petits effectifs de femmes.

On peut diviser les médicaments anti-cancéreux en :

- **anti-cancéreux cytotoxiques** : ils induisent une mortalité cellulaire par action directe ou indirecte sur l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide ribonucléique (ARN) ou des protéines nécessaires à la division cellulaire. Ils incluent les antimétabolites, les agents alkylants, les médicaments intercalants, les scindants, les inhibiteurs des topoisomérases et les poisons du fuseau mitotique.

- **modulateurs de la réponse biologique** : soit ils affectent les capacités de défense de l'hôte (immunomodulateurs : interleukine-2, interféron α), soit ils agissent sur le contrôle hormonal de la tumeur (hormonothérapie), soit ils contrôlent l'appareil de signalisation de la cellule (anticorps monoclonaux dirigés contre des récepteurs et inhibiteurs des tyrosine-kinases).

IV.1. Anti-cancéreux cytotoxiques

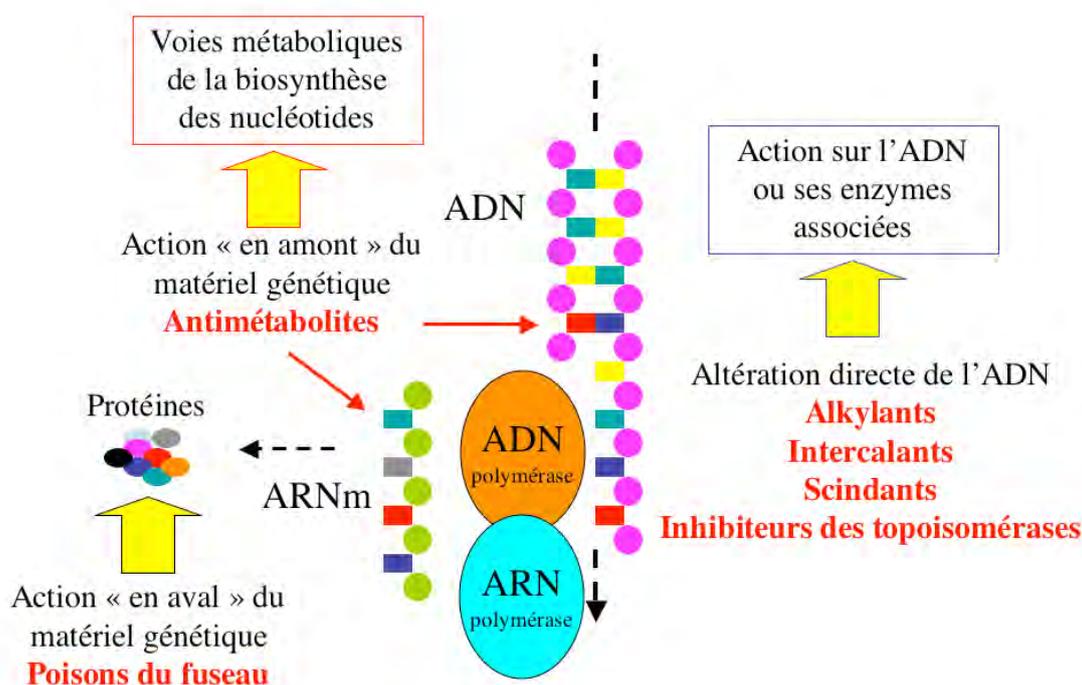


Figure 1 : Sites d'action des sous-groupes de médicaments ciblant le matériel génétique ou les protéines impliquées lors de la mitose

IV.1.1. Action en "amont" du matériel génétique : les antimétabolites

Les antimétabolites sont des médicaments de faible poids moléculaire faiblement acides utilisés notamment dans les leucémies, les lymphomes et le cancer du sein (1). Ce sont des analogues structuraux des bases nucléiques ou faux substrats qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques (adénine, guanine) ou pyrimidiniques (thymine, cytosine, uracile), ou inhiber des voies métaboliques participant à la biosynthèse de ces bases (inhibition de la synthèse d'acide folique). Les antimétabolites sont considérés comme la classe de médicaments anti-cancéreux la plus à risque tératogène. Parmi les antimétabolites, on retrouve notamment :

- des antifoliques : méthotrexate et pemetrexed
- des antipyrimidiniques : 5 fluoro-uracile, cytarabine...
- des antipuriques : 6 mercaptopurine, thioguanine, fludarabine...
- autres : hydroxyurée (hydroxycarbamide)

- **Antifoliques (inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique)**

L'acide folique ou vitamine B9 est une substance indispensable à la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Les besoins sont particulièrement importants pour toutes les cellules normales en croissance rapide (embryon, fœtus, enfant, épithélium) mais aussi pour les cellules cancéreuses.

Le méthotrexate, en bloquant une enzyme clé dans la synthèse de l'ADN, la DiHydroFolate Réductase (DHFR), peut provoquer des effets tératogènes. Il peut entraîner des malformations similaires à celles retrouvées dans le syndrome de l'aminoptérine si les doses utilisées sont supérieures à 10 mg par semaine au cours du premier trimestre de grossesse : des anomalies du développement caractérisées par un retard de croissance, une dysmorphie faciale et crânienne, des malformations des membres et des anomalies de fermeture du tube neural de part son mécanisme d'action (1,18). Il est utilisé actuellement hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) lors de grossesses extra-utérines. Son utilisation en cas de grossesse normale peut entraîner une fausse couche spontanée ou une perte fœtale.

- **Antipyrimidiniques**

Pour la plupart, ces médicaments exercent des effets complexes passant par l'inhibition d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN mais aussi en s'incorporant dans l'ADN et/ou l'ARN à la place des nucléotides normaux.

Le 5 fluoro-uracile est considéré comme le chef de file de cette famille puisque deux de ces métabolites, le fluorodéoxyuridine monophosphate et le 5 fluoro-uracile triphosphate peuvent s'incorporer respectivement dans l'ADN et l'ARN pour en altérer le métabolisme et la fonction. Le 5 fluoro-uracile peut être responsable de malformations (microcéphalie, hypoplasie des poumons, de l'aorte, du thymus, des voies biliaires, aplasie de l'œsophage, du duodénum, des uretères, micrognathie, malformations des mains et des pieds...) lorsqu'il

est utilisé au premier trimestre de grossesse. Des cas de retards de croissance intra-utérins et de morts fœtales ont été rapportés lors d'associations avec le cyclophosphamide, le méthotrexate, la doxorubicine ou la mitoxantrone durant les deuxième et troisième trimestres (1,2,28).

La cytarabine est responsable de l'inhibition de l'ADN polymérase et donc de la synthèse du matériel génétique. Elle est souvent utilisée en association avec d'autres médicaments notamment dans la leucémie aiguë (1,2). La cytarabine traverse de manière importante la barrière placentaire. Des naissances avec des enfants en bonne santé exposés in utero à la cytarabine au cours des différents trimestres de grossesse ont été rapportées. Néanmoins, des anomalies congénitales chromosomiques, des malformations au niveau des membres, des myélosuppressions, des retards de croissance intra-utérins et des morts fœtales ont été retrouvés avec ce médicament utilisé seul ou en association avec notamment la thioguanine ou la doxorubicine, la vincristine et la prednisone (1,2,29–31).

▪ **Antipuriques**

Ces médicaments ont des modes d'action très voisins des antiprimidiques puisqu'ils entrent dans les cellules pour y être métabolisés et agir comme faux substrats de la voie de biosynthèse des purines. Ils vont donc altérer la synthèse de l'adénine et de la guanine puis être incorporés dans l'ADN et l'ARN comme de "fausses bases". Les plus vieux chefs de file sont la 6 mercaptopurine et la thioguanine. Ce sont des analogues de la guanine utilisés principalement dans la prise en charge des leucémies.

Avec la 6 mercaptopurine, des retards de croissance intra-utérins ont été décrits. Des morts fœtales ont été observées lors d'association avec d'autres médicaments anti-cancéreux (1).

IV.1.2. Action directe sur l'ADN ou ses enzymes associées

Ces médicaments sont schématiquement divisés en 4 catégories : les alkylants, les intercalants, les scindants et les inhibiteurs des topoisomérases.

▪ Agents alkylants

L'alkylation est l'action de remplacer un hydrogène (proton) par un groupement alkyle (méthyle, éthyle, propyle...). Seule l'alkylation du matériel génétique concourt à l'effet cytotoxique. Les alkylants sont extrêmement réactifs et vont produire des lésions covalentes entre les brins d'ADN, entravant ainsi les processus de réplication et de transcription. Cette classe de médicaments est couramment utilisée pour la prise en charge de divers cancers (13). Parmi les agents alkylants, on retrouve notamment :

- des moutardes azotées : cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil, melphalan...
- des nitroso-urées : carmustine, lomustine...
- des alkylsulfonates : busulfan...
- des éthylèneimines : thiotépa...
- des époxydes : étoposide
- autres : dacarbazine, procarbazine, pipobroman, témozolomide...

Le cyclophosphamide est couramment utilisé dans la prise en charge du cancer du sein, du cancer de l'ovaire et du lymphome non hodgkinien (1,13). Des cas d'issues de grossesse favorables chez des femmes enceintes exposées au cours du premier trimestre de grossesse au moyen de protocoles contenant du cyclophosphamide ont été rapportés (13). Toutefois, plusieurs cas de malformations congénitales après exposition au cours du premier trimestre ont été signalés dont l'absence de gros orteils, une implantation des oreilles basse, des anomalies cardiaques (artère coronaire unique), de multiples anomalies oculaires, des anomalies des membres, des fentes palatines, une atrésie anale, une hernie ombilicale et une atrésie œsophagienne (1,2,13,32–34). Il n'existe pas d'étude permettant d'évaluer l'incidence de ces malformations. Des cas de pancytopenies et de retards de croissance ont été rapportés lors d'une utilisation aux deuxième et troisième trimestres de grossesse. Ainsi, le cyclophosphamide pourra être utilisé avec surveillance rapprochée de la femme enceinte et du nouveau-né.

L'ifosfamide est un analogue structural du cyclophosphamide. Il existe très peu de données pendant la grossesse (13). Peu de cas de femmes enceintes exposées à l'ifosfamide ont été rapportés. Dans les études animales, des anomalies du développement embryonnaire avec des anomalies du squelette, des reins et du système nerveux central ont

été retrouvées. A haute dose, l'ifosfamide pourrait entraîner des mutations létales au niveau de la spermatogénèse et des atteintes testiculaires chez l'animal. L'ifosfamide peut également être responsable d'atteintes rénales (35,36).

La dacarbazine est utilisée notamment dans les lymphomes et les mélanomes (1,2). Il existe peu de données relatives à ce médicament anti-cancéreux. Chez 19 patientes exposées à ce médicament pour un lymphome après le premier trimestre de grossesse, 2 malformations ont été observées : un cas de plagiocéphalie et un cas de syndactylie des quatrième et cinquième doigts (13,37). A chaque fois, il y avait association de plusieurs médicaments anti-cancéreux (protocole ABVD : Adriamycine = doxorubicine, Bléomycine, Vincristine, Dacarbazine).

La procarbazine est transformée en sa forme active dans l'organisme qui induit des dommages au niveau des chromosomes (translocations...). Aussi, elle peut inhiber la mitose et la synthèse d'ADN, d'ARN et des protéines. Elle est indiquée dans les lymphomes, certains cancers broncho-pulmonaires et tumeurs cérébrales. Sur un suivi de 29 expositions à la procarbazine, 15 ont eu lieu durant le premier trimestre de grossesse. Onze cas sur les 29 (7 cas avec exposition au premier trimestre) ont présenté des malformations congénitales : anomalies du squelette, anomalies des membres, anomalies du système nerveux central (hémorragie cérébrale, hydrocéphalie), fentes palatines et labiales, retards de croissance intra-utérins. Dans le seul cas où la procarbazine était utilisée en monothérapie, un hémangiome était présent (38). Des anomalies rénales peuvent aussi être observées (39).

Le cisplatine et autres dérivés du platine (oxaliplatine, carboplatine) possèdent un mécanisme d'action similaire à celui des alkylants. En effet, ils créent des ponts intra- et intercaténaux dans l'ADN, principalement entre les groupements phosphates et les guanines (2). Cette réticulation de l'ADN inhibe la réplication, la transcription et d'autres fonctions nucléaires. La combinaison de ces événements stoppe la prolifération cellulaire et donc la croissance tumorale (13). L'utilisation de cisplatine, de carboplatine et d'oxaliplatine au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse n'a pas été associée à des malformations à l'exception de la survenue d'une ventriculomégalie bilatérale au deuxième trimestre après exposition au cisplatine, à la bléomycine et à l'étoposide (1,2,40). Un nouveau-né exposé au cisplatine mais aussi au tamoxifène, à la dacarbazine et à la

carmustine au cours du premier trimestre a présenté une microphthalmie (41). Une fente palatine et une fistule trachéo-œsophagienne ont été retrouvées chez un nouveau-né exposé à l'oxaliplatine, à la vinorelbine et à l'irinotécan durant toute la grossesse (2).

▪ **Médicaments intercalants**

Ces médicaments se placent dans les sillons de l'ADN et forment un complexe trimérique entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase de type II. Cette formation concourt au blocage de la transcription (1). Dans cette catégorie, on retrouve notamment les anthracyclines. Celles-ci sont des antibiotiques extraits d'actinobactéries du genre streptomycètes. Elles agissent en s'intercalant entre les deux brins d'ADN ce qui bloque l'action de la topoisomérase II, enzyme responsable de la cassure bicaténaire de l'ADN nécessaire à la transcription. Ces médicaments sont aussi fortement oxydés dans les mitochondries générant ainsi la production importante de radicaux libres d'oxygène. Ces derniers sont responsables de la cardiotoxicité aiguë des anthracyclines mais aussi, pour partie, de leur effet anti-cancéreux (1,42). Il s'agit de médicaments de haut poids moléculaire (1). Parmi les anthracyclines les plus couramment utilisées, on retrouve la doxorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine et la mitoxantrone (13).

Concernant la doxorubicine, un suivi de 36 patientes exposées au cours des deuxième et troisième trimestres a été réalisé. Trente-quatre grossesses sur 36 ont connu des issues normales. Pour les deux autres issues, un enfant, également exposé au cyclophosphamide, est né avec une subluxation de la hanche et un autre enfant, exposé au protocole FAC (5 Fluoro-uracile, Adriamycine = doxorubicine, Cyclophosphamide) présentait des anneaux cartilagineux doublés au niveau des deux oreilles (13). Dans le cadre d'une autre série portant sur 11 patientes exposées conjointement au cyclophosphamide au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, toutes les issues étaient normales (13,43).

Pour la daunorubicine, 25 patientes ont été exposées au cours des deuxième et troisième trimestres. Deux nouveau-nés ont présenté des malformations congénitales : une syndactylie partielle bilatérale des deuxième et troisième doigts et une atrésie rectale (13).

Une exposition à l'épirubicine, en association avec le cyclophosphamide, au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, a été rapportée chez 5 patientes. Aucune malformation congénitale n'a été signalée (13,43).

Enfin, pour l'idarubicine, dans un cas d'exposition pour une leucémie myéloïde aiguë en association avec l'acide tout-trans rétinoïque au cours du premier trimestre de grossesse, l'issue de grossesse a été normale. Neuf autres cas de patientes exposées à l'idarubicine en association avec la vincristine, la daunorubicine et le cyclophosphamide au cours des deuxième et troisième trimestres ont toutefois conduit à 4 cas de malformations congénitales (déformations des membres et défauts du septum ventriculaire, cardiomyopathies). Il faut donc être prudent sur l'utilisation de l'idarubicine pendant la grossesse (1,13,44,45).

La doxorubicine et l'épirubicine semblent avoir le même profil d'effets indésirables et passent très faiblement la barrière placentaire. L'idarubicine est une anthracycline plus lipophile que les autres ce qui favorise son passage à travers le placenta. Elle aurait, d'autre part, une affinité plus grande avec l'ADN (1,2).

▪ **Médicaments scindants**

Le principal médicament de cette classe est la bléomycine. Il s'agit également d'un antibiotique d'origine naturelle. Elle agit notamment en induisant des coupures monocaténaires de l'ADN (13). Elle est couramment utilisée dans le cadre du protocole ABVD (Adriamycine = doxorubicine, Bléomycine, Vincristine, Dacarbazine) dans la maladie de Hodgkin. Vingt-trois cas d'exposition à la bléomycine au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, en raison de diverses pathologies tumorales (20 cas de lymphomes et 3 cas de cancer de l'ovaire) et selon divers schémas posologiques, ont été rapportés. Au total, 3 malformations congénitales ont été retrouvées : une plagiocéphalie, une syndactylie des quatrième et cinquième doigts et une perte auditive génétique (les deux parents en étaient porteurs) (13). Une autre patiente exposée, pour un tératome, à la bléomycine en association avec l'étoposide et le cisplatine au cours du troisième trimestre de grossesse a donné naissance à un enfant en bonne santé (13,46).

▪ **Inhibiteurs des topoisomérases**

Les topoisomérases sont des enzymes clés dans les processus de réplication. Elles permettent de couper les brins d'ADN pour les dérouler (ADN gyrases ou topoisomérases II) et d'induire des coupures bicaténaïres pour séparer les chromosomes avant la mitose (topoisomérases I). Le médicament le plus utilisé est l'irinotécan.

L'irinotécan et son principal métabolite actif, le SN-38, sont des inhibiteurs de la topoisomérase I. Cela va conduire à une cassure monobrin de l'ADN au lieu d'une cassure double brin indispensable à la formation de la fourche de réplication. Ce médicament anticancéreux va donc bloquer les cellules au moment où elles synthétisent de l'ADN. Il existe peu de données sur son utilisation pendant la grossesse. Dans les études animales, des malformations et des anomalies du comportement ont été rapportées. Un "case report" chez une femme enceinte exposée à l'irinotécan en association avec le 5 fluoro-uracile et l'acide folique au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse pour un cancer de l'ovaire a conduit à la naissance d'un enfant en bonne santé (47).

▪ **Poisons du fuseau mitotique**

Ils agissent de manière directe sur les molécules de tubuline indispensables à la constitution du fuseau mitotique et à la migration polaire des chromosomes pendant la mitose. On dispose de deux familles de produits d'origine naturelle :

- les vinca-alcaloïdes (alcaloïdes de la pervenche) : vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine...
- les taxanes (alcaloïdes de l'if) : paclitaxel, docétaxel.

Les vinca-alcaloïdes (alcaloïdes de la pervenche) se lient à la tubuline, protéine cytosolique et bloquent les cellules pendant la métaphase en empêchant la polymérisation de la tubuline et par la suite la formation de microtubules nécessaires à la mitose cellulaire et en induisant une dépolymérisation des microtubules existants. Ces molécules sont fortement liées aux protéines (1,2). Les vinca-alcaloïdes sont moins tératogènes que les antimétabolites (1,2). Des issues de grossesse favorables ont été rapportées après une utilisation après le premier trimestre (2).

Avec la vincristine, sur un suivi de 11 patientes exposées au cours des deuxième et troisième trimestres, 10 grossesses ont présenté une issue favorable. Un fœtus exposé à la vincristine, la doxorubicine, le cyclophosphamide, la prednisone et le rituximab est décédé in utero à 30 semaines de grossesse. Les résultats de l'autopsie étaient normaux (13). Il a été retrouvé un défaut du septum atrial chez un nouveau-né exposé au cours du premier trimestre à la vincristine, doxorubicine, cytarabine et prednisone (1).

Avec la vinblastine, sur un suivi de 20 patientes exposées notamment à ce médicament durant les deux derniers trimestres de grossesse, 2 malformations congénitales ont été rapportées : une plagiocéphalie et une syndactylie des quatrième et cinquième doigts (association à la doxorubicine, la bléomycine, la dacarbazine, dans les deux cas) (13).

Enfin, des cas de retards de croissance intra-utérins, des morts fœtales ont été rapportés lors d'exposition à la vincristine ou à la vinblastine en association avec d'autres médicaments anti-cancéreux au cours de la grossesse (1,28).

Les taxanes sont des médicaments anti-cancéreux apparus récemment. Ils favorisent l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules. Ainsi, ils stabilisent les microtubules en inhibant leur dépolymérisation et en figeant le réseau microtubulaire devenant incapable de se réorganiser comme cela est nécessaire lors de l'interphase et de la mitose (1,2). Dans la littérature anglaise, peu de cas d'utilisation des taxanes pendant la grossesse ont été décrits (2 cas avec exposition au premier trimestre).

Sur un suivi de 19 patientes atteintes d'un cancer du sein et exposées au docétaxel (dont 2 expositions au cours du premier trimestre), 3 cas de malformations congénitales ont été constatés (13,48). Deux nouveau-nés présentaient une ventriculomégalie cérébrale. Toutefois, dans les deux cas, le diagnostic avait été posé avant l'administration de la chimiothérapie. La seule malformation pouvant être potentiellement reliée à la cytotoxicité du docétaxel a été une sténose pylorique chez un nouveau-né dont la mère avait été exposée à du docétaxel, du paclitaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide (2,13).

L'utilisation du paclitaxel au cours de la grossesse est rare (1). Dans la même étude que précédemment, sur 24 patientes exposées au paclitaxel au cours des deuxième et troisième trimestres, une seule malformation a été observée. Il s'agissait de la sténose du

pylore mentionnée plus haut à la suite d'une exposition à plusieurs médicaments anti-cancéreux (13,48). Les études chez l'animal ont montré que le paclitaxel entraînait la mort des poussins, des rats et des embryons de lapin mais qu'il existait peu de malformations en cas d'exposition durant la période d'organogénèse (1,49).

Compte tenu des récentes données précliniques et de l'expérience clinique, les taxanes peuvent être utilisés durant les deuxième et troisième trimestres si nécessaire (2).

IV.2. Modulateurs de la réponse biologique

On retrouve notamment les immunomodulateurs et l'hormonothérapie (hormones et anti-hormones). La dernière révolution dans le domaine des médicaments anti-cancéreux porte sur le ciblage spécifique de voies de transduction intracellulaires impliquées dans le développement de certains cancers. On y trouve des anticorps monoclonaux (appelés biomédicaments) et des inhibiteurs de tyrosine-kinases. A l'heure actuelle, une expérience en matière d'exposition pendant la grossesse n'est disponible que pour le rituximab et l'imatinib.

▪ Immunomodulateurs

Parmi ceux-ci, l'interleukine-2 et l'interféron α sont les plus utilisés.

L'interleukine-2 est un petit peptide appartenant à la grande famille des cytokines. Elle est sécrétée par les lymphocytes T "helpers" et exerce de multiples effets sur les cellules de la lignée lymphoblastique (prolifération des lymphocytes T "helpers", prolifération et maturation des lymphocytes B, prolifération des cellules "Natural Killer", libération de lymphokines). Elle est utilisée dans le cancer du rein métastasé ou le mélanome métastasé. Il n'existe aucune donnée disponible chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont peu nombreuses. L'administration d'interleukine-2 chez l'animal peut entraîner une perte embryonnaire ou fœtale (50). Il n'a pas été observé de tératogénicité chez le rat. Pendant la grossesse, les taux d'interleukine-2 sont normaux ou augmentent par rapport aux femmes non enceintes.

Les interférons sont des macromolécules naturelles qui possèdent une activité antivirale. L'interféron α est utilisé dans la leucémie myéloïde chronique notamment. Il est

produit par les tissus fœtaux et semble être important pour le maintien de la grossesse. D'après les données pharmacocinétiques sur seulement 2 femmes enceintes, l'interféron α ne semble pas traverser le placenta de manière importante (51). De hautes doses (20 à 500 fois la dose humaine) provoquent un effet abortif chez les singes rhésus. Plusieurs cas de femmes enceintes avec des issues de grossesse favorables ont été rapportés lors d'une exposition au cours du premier trimestre ou tout au long de la grossesse (52–54). Toutefois, des cas de retards de croissance intra-utérins ont été retrouvés après exposition à l'interféron α au cours de la grossesse (55). En 2012, des "case reports" concernant 63 grossesses exposées à l'interféron α ont été décrits. Toutes ces grossesses ont abouti à des issues favorables, sans l'apparition de malformations (56).

▪ **Hormonothérapie**

L'hormonothérapie est utilisée dans la prise en charge de certains cancers et notamment dans le cancer du sein qui est sensible à l'action prolifératrice des œstrogènes. Pour cela, on utilise des antagonistes du récepteur des œstrogènes et des inhibiteurs de l'aromatase, enzyme localisée dans de nombreux tissus comme l'ovaire, le cerveau, le tissu adipeux, la peau ou l'os et qui convertit la testostérone en œstradiol. Nous ne parlerons seulement que du tamoxifène dans cette partie.

Le tamoxifène est un antagoniste du récepteur des œstrogènes utilisé chez les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein avec les récepteurs aux œstrogènes positifs. Il possède également un effet œstrogénique sur plusieurs tissus tels que l'endomètre, l'os (diminution de la perte osseuse post-ménopausique) et sur les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol) (2,38). Dans les modèles animaux, il a été démontré un haut risque tératogène avec notamment des anomalies du tractus génital (2,57). En raison de ces études animales, de "case reports" d'anomalies congénitales (syndrome de Goldenhar, ambiguïté des organes génitaux, pied bot, microrétrognathie, fente palatine...) (58,59) et du manque de données robustes sur les issues fœtales, le tamoxifène doit être utilisé avec une surveillance rapprochée en cas de grossesse.

▪ Anticorps monoclonaux

Dans cette classe, nous ne parlerons seulement que du trastuzumab et du rituximab.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il améliore le pronostic des femmes ayant un cancer du sein HER2 positif (2,60,61). Il existe peu de données sur l'utilisation du trastuzumab durant la grossesse. La majorité des patientes ont été exposées au cours du premier trimestre et aucune anomalie congénitale n'a été retrouvée. L'hypothèse serait que les IgG passent faiblement le placenta au cours du premier trimestre (2,62). Un oligoamnios/anamnios peut être un effet du trastuzumab sur l'épithélium rénal fœtal où les récepteurs au facteur de croissance épidermique sont fortement exprimés (2,63). Une autre hypothèse serait l'effet du trastuzumab sur le facteur de croissance endothélial vasculaire. En effet, il inhibe l'expression de ce facteur de croissance qui régule la production et la réabsorption du liquide amniotique (2,64,65). Ces complications semblent être associées à une exposition prolongée et sont réversibles (2,66).

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 des lymphocytes B utilisé principalement dans les lymphomes à cellules B larges diffus et les lymphomes non hodgkiniens folliculaires (13). Les données sur l'utilisation du rituximab au cours de la grossesse sont relativement nombreuses. Sur un suivi de 231 cas de grossesse associés à une exposition au rituximab, l'issue a été retrouvée dans 153 cas (67). Quatre-vingt-dix cas ont conduit à une naissance, une fausse couche a été retrouvée dans 33 cas et 28 interruptions de grossesse ont eu lieu. Un décès néonatal a été observé. Onze nouveau-nés ont présenté des anomalies hématologiques sans infection associée et 4 ont développé une infection néonatale (fièvre, bronchiolite, hépatite à cytomégalovirus et chorioamniotite). En effet, le taux de lymphocytes B peut être diminué ou indétectable à la naissance ou peu de temps après, ce qui peut entraîner notamment des infections. Cet effet est réversible en 3 à 6 mois (2,68). Deux malformations congénitales ont été identifiées : un pied bot et une malformation cardiaque (association d'une communication interventriculaire, d'un foramen ovale persistant et d'un canal artériel persistant). Dans ce suivi, la plupart des cas associaient l'utilisation concomitante de médicaments potentiellement tératogènes comme le méthotrexate.

▪ **Inhibiteurs des tyrosine-kinases**

Les inhibiteurs des tyrosine-kinases sont des médicaments anti-cancéreux qui sont tous administrés par voie orale. Cela a considérablement amélioré la qualité de vie des malades ainsi que leur prise en charge globale. Dans cette classe, nous ne parlerons seulement que de l'imatinib.

L'imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment l'activité de la tyrosine-kinase BCR-ABL ainsi que plusieurs récepteurs tyrosine-kinase. Des modèles précliniques montrent des effets tératogènes chez la souris et le rat quand l'imatinib est administré pendant la période d'organogénèse. Des malformations congénitales ont été retrouvées lors d'une exposition à l'imatinib durant la grossesse (2,69). Sur un suivi de 180 femmes enceintes présentant une leucémie myéloïde chronique, l'issue était disponible pour 125 patientes. Douze nouveau-nés ont présenté des anomalies congénitales dont 3 des malformations complexes remarquablement similaires (association d'omphalocèle et de graves malformations rénales et squelettiques). Ces 12 cas étaient associés à une exposition à l'imatinib au cours du premier trimestre (69) et laissent penser que ce médicament peut entraîner des malformations.

IV.3. Bilan

De manière générale, la chimiothérapie au cours du premier trimestre de grossesse doit être évitée si possible pour limiter le risque de malformation congénitale. Les enfants exposés in utero aux deuxième et troisième trimestres peuvent naître prématurément, présenter une hypotrophie fœtale ou des effets indésirables tels que immunodépression, cardiotoxicité. Les associations de cyclophosphamide et d'anthracycline administrées aux femmes enceintes présentant un cancer du sein ou un lymphome sont celles qui ont été les plus couramment utilisées pendant la grossesse. Leur administration après la fin du premier trimestre a conduit à de nombreuses issues de grossesse favorables (13). Ainsi, il existe moins d'appréhension à exposer une femme enceinte à des médicaments anti-cancéreux au cours de ces deux derniers trimestres.

En ce qui concerne les médicaments anti-cancéreux, les antimétabolites sont considérés comme la classe la plus à risque tératogène, notamment le méthotrexate. Il

convient donc d'éviter leur utilisation au cours du premier trimestre et notamment pendant la période d'organogénèse. Les anthracyclines possèdent un haut poids moléculaire ce qui diminue leur passage à travers le placenta. Un risque de cardiotoxicité sur le fœtus est toutefois possible.

Dans les cas où la prise en charge du cancer ne peut attendre le deuxième trimestre de grossesse, le recours à une monochimiothérapie avec par exemple un alcaloïde de la pervenche ou une anthracycline, au cours du premier trimestre, suivi d'une polychimiothérapie au début du deuxième trimestre, peut être envisagé. De telles approches semblent moins à risque d'effet tératogène (13).

V. Les principaux cancers diagnostiqués chez la femme enceinte et leurs stratégies thérapeutiques

Sept types de cancers sont les plus fréquemment diagnostiqués pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, à savoir : cancer du sein, cancer du col de l'utérus, lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, leucémie, cancer de l'ovaire, et mélanome (1,70,71).

V.1. Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme enceinte (26% des cancers) (14). Entre 0,2 et 3,8% de l'ensemble des cancers du sein surviennent pendant la grossesse ou l'allaitement (2,4,8,14,43). L'âge moyen des femmes au moment du diagnostic est de 33-34 ans et l'âge moyen gestationnel est compris entre 17 et 25 semaines (2,4). Dans 1,5 à 4,0% des cas, il s'agit d'un cancer inflammatoire et donc de mauvais pronostic (2). Il existe une plus haute fréquence (entre 60 à 80% des cas) des tumeurs n'exprimant pas les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone chez les femmes enceintes. Bien que l'incidence globale des cancers du sein augmente, la mortalité a chuté de 30% au cours de la dernière décennie. Les principales raisons seraient l'utilisation du tamoxifène et la généralisation du dépistage du cancer du sein. La nulliparité est un facteur de risque de cancer du sein. Un début de règles précoce et une grossesse à un âge tardif sont aussi associés à une augmentation du risque. La grossesse augmente le risque du cancer du sein

en développant des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 qui sont des gènes de susceptibilité à ce cancer.

- **Impact de la grossesse sur le pronostic**

Contrairement à ce qui a longtemps été cru, le pronostic des cancers du sein chez la femme enceinte est le même que celui des autres femmes à âge et facteurs pronostiques identiques (2,8,72–74). Toutefois, au cours de la grossesse et de l'allaitement, les seins augmentent de taille et deviennent plus denses. Ainsi, il est plus difficile pour le médecin et la patiente de détecter une éventuelle masse tumorale. Par conséquent, en raison des changements physiologiques engendrés par la grossesse, le diagnostic peut être retardé de 2 à 18 mois en comparaison aux femmes non enceintes. Environ 65 à 90% des femmes enceintes atteintes d'un cancer du sein sont diagnostiquées aux stades 2 et 3 comparé à 45 à 65% des femmes non enceintes (2). Ainsi, le pronostic "plus mauvais" pourrait être lié à un retard de diagnostic au cours de la grossesse et peut-être à des traitements non conventionnels (2,74). De ce fait, chez la femme enceinte, les tumeurs sont souvent plus grosses, avec plus d'envahissement ganglionnaire et un envahissement métastatique plus fréquent (stades avancés). En effet, les femmes enceintes sont exposées à un risque 2,5 fois plus élevé de métastases, en raison des délais en matière de diagnostic (13). Zemlickis et al ont montré qu'une femme enceinte a 2,5 fois plus de risque de développer un cancer du sein disséminé et présente une chance plus faible d'être diagnostiquée au stade I (4). Des études rétrospectives montrent que le taux de survie des femmes ayant un cancer du sein pendant la grossesse est plus bas que chez les femmes non enceintes, indépendamment de l'âge maternel (2,75–77). Le stade plus avancé au moment du diagnostic chez les femmes enceintes, les tumeurs plus grosses et le pourcentage augmenté de tumeurs négatives aux récepteurs hormonaux (4) peuvent expliquer cette survie globale plus courte. A l'inverse, au moins trois études (78–80) ont montré que la grossesse était un facteur pronostic indépendant de la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein. Toutefois, ces études varient dans les populations étudiées, notamment dans le temps du diagnostic par rapport à la grossesse (pendant ou après).

▪ Stratégie thérapeutique

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'utilisation de la chimiothérapie pour un cancer du sein au cours de la grossesse (43). Les recommandations dans le choix du traitement local ou systémique optimal sont les mêmes chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes. Une interruption médicale ne semble pas modifier le pronostic et augmenter la survie de la patiente.

La chirurgie peut être réalisée à tous les trimestres de la grossesse avec un risque minimal pour le fœtus (2,14). Elle peut être plus complexe du fait de l'hypervascularisation du sein pendant la grossesse.

La radiothérapie, pour les patientes diagnostiquées tardivement à la fin du deuxième trimestre ou au troisième trimestre, est souvent reportée après l'accouchement afin d'éviter les effets nocifs sur le fœtus. Pour les patientes diagnostiquées au premier trimestre ou précocement au deuxième trimestre, si la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante est nécessaire, la radiothérapie pourra être reportée après l'accouchement. En revanche, si elle ne peut pas être reportée, elle pourra être administrée au cours des deux premiers trimestres avec les précautions appropriées (2,81). La plupart des auteurs proposent une irradiation lorsque la dose reçue par le fœtus peut être inférieure à 0,1 grays (4). L'irradiation du sein maternel expose le fœtus à seulement 0,05 - 0,15 grays avec l'utilisation de bouclier de plomb. Cette exposition augmente en fin de grossesse car le fœtus se trouve plus près de la zone d'irradiation. Des études récentes ont estimé les doses de radiations absorbées par le fœtus comme étant très faibles et conformes aux recommandations d'un consensus international mentionnant que cette technique peut être réalisée sans risque et que le bleu de méthylène n'est pas recommandé en raison de l'apparition d'éventuelles réactions allergiques ou anaphylactiques (2,81–84).

En ce qui concerne les médicaments anti-cancéreux, les anthracyclines sont très souvent utilisées dans le cancer du sein. Dans la majorité des études rétrospectives, le protocole FAC (5 Fluoro-uracile, Adriamycine = doxorubicine, Cyclophosphamide) est souvent utilisé (1,85).

On retrouve également le protocole FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) mais en raison de cas retrouvés de cardiomyopathies transitoires, l'épirubicine et l'idarubicine ne sont pas recommandées au cours de la grossesse (1). L'épirubicine est plus lipophile que les autres anthracyclines et passe donc de façon plus importante le placenta.

L'utilisation des taxanes, en monothérapie ou en association avec les anthracyclines est aussi possible. Des "case reports" assez nombreux rapportent des données rassurantes. Le paclitaxel et le docétaxel pourraient donc être utilisés aux deuxième et troisième trimestres de grossesse (48). Toutefois, les données de sécurité concernant les taxanes sont insuffisantes au cours de la grossesse et ils sont donc proposés en deuxième choix pour les patientes préalablement exposées à des anthracyclines ou présentant une contre-indication à celles-ci (1).

Le protocole CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5 Fluoro-uracile) est également reconnu mais en raison des effets tératogènes du méthotrexate, il doit être évité au cours de la grossesse (2,86).

Le trastuzumab doit être également évité pendant la grossesse. Les données actuelles sur son utilisation pendant la grossesse sont trop peu nombreuses.

Enfin, le tamoxifène, anti-œstrogène, peut être responsable de métaplasies et de dysplasies de l'épithélium de l'utérus et du tractus urinaire chez le rat et la souris. En raison de ces effets et de cas publiés de malformations dans l'espèce humaine, le tamoxifène ne devrait pas être utilisé au cours de la grossesse.

Médicaments	Nombre de publications	Nombre de femmes enceintes exposées
cyclophosphamide	45	275
doxorubicine	42	245
5 fluoro-uracile	32	165
épirubicine	16	58
méthotrexate	12	25
docétaxel	10	19
trastuzumab	19	19
paclitaxel	7	14
tamoxifène	12	13
vinorelbine	6	11

Tableau 2 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le cancer du sein (71)

En conclusion, la chirurgie est possible. La radiothérapie devra être réalisée préférentiellement après la grossesse si possible. Les anthracyclines ou une chimiothérapie type FAC / FEC peuvent être utilisées, si possible après 8 semaines de grossesse. L'administration d'autres médicaments anti-cancéreux tels que les taxanes, les dérivés du platine, peut être envisagée en cas de besoin, en seconde intention et en dehors de la période d'organogénèse si possible.

La plupart des autorités recommandent un délai minimum de 2 ans avant d'envisager une grossesse après un traitement du cancer du sein afin de pouvoir détecter une éventuelle récurrence précoce. Pour les stades plus avancés et chez les femmes jeunes, un intervalle plus long est nécessaire jusqu'à 5 ans (4).

V.2. Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est un cancer à croissance lente, souvent dû à une infection par le virus Papillomavirus. La fréquence du cancer du col de l'utérus chez la femme enceinte est approximativement la même que le cancer du sein (26% des cancers chez la femme enceinte) (4,14). Pendant la grossesse, les cancers du col utérin ont une histologie à prédominance squameuse (80 à 90%) (2). La majorité des femmes enceintes sont diagnostiquées par une cytologie anormale et sont asymptomatiques (2,87).

▪ Impact de la grossesse sur le pronostic

En raison de nombreuses explorations pelviennes au cours de la grossesse, les femmes enceintes ont 3,1 fois plus de chance d'être diagnostiquées à un stade précoce (4,13,14,88). Dans 70% des cas, les cancers du col de l'utérus pendant la grossesse sont diagnostiqués aux stades Ia et IIa. Le diagnostic peut être réalisé sans danger par des colposcopies et des biopsies issues des colposcopies. L'âge moyen des femmes chez lesquelles un cancer du col de l'utérus est diagnostiqué au cours de la grossesse est d'environ 10 ans moins élevé que les femmes non enceintes (2,89).

D'après la majorité des études, la grossesse ne changerait pas le pronostic du cancer du col de l'utérus. Il semble être semblable à celui des femmes non enceintes (2,4,13,90).

▪ Stratégie thérapeutique

Le traitement du cancer du col de l'utérus dépend du stade de la maladie, du type histologique, de l'âge gestationnel du fœtus et des décisions de la patiente concernant une interruption de grossesse (2,4).

Pour les cancers du col de l'utérus détectés à un stade précoce, une conisation peut être réalisée si nécessaire. Au premier trimestre de grossesse, cette technique est associée à un taux d'avortement de l'ordre de 33%. Ainsi, la conisation sera faite plutôt au cours du deuxième trimestre (4).

Pour les cancers à un stade plus avancé ou métastatiques, la chirurgie et la chimio-radiothérapie peuvent être envisagées. Cela dépendra du stade de la maladie et de l'âge gestationnel (2,14,87). En cas de cancer invasif en début de grossesse nécessitant une chirurgie et une chimio-radiothérapie, une interruption de grossesse pourra être envisagée.

S'il y a maturité pulmonaire fœtale, on peut envisager un accouchement par césarienne. Cette dernière permet d'éviter les risques hémorragiques liés au cancer et une colpo-hystérectomie pourra être ainsi réalisée si nécessaire (2,14,87,91).

En ce qui concerne les médicaments anti-cancéreux, la chimiothérapie néo-adjuvante à base de sels de platine peut être administrée durant les deuxième et troisième trimestres si nécessaire. Le protocole Carboplatine - Paclitaxel peut être utilisé avec un minimum de 2 cycles et un maximum de 4 cycles jusqu'à ce que la maturité fœtale soit atteinte.

Médicaments	Nombre de publications	Nombre de femmes enceintes exposées
cisplatine	19	40
paclitaxel	4	8
vincristine	6	7
5 fluoro-uracile	1	1
bléomycine	1	1
carboplatine	1	1
cyclophosphamide	1	1

Tableau 3 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le cancer du col de l'utérus (71)

V.3. Leucémie

Les leucémies sont classées en troisième position des cancers survenant chez la femme enceinte soit 15% (14). Il s'agit dans 89% des cas de leucémies aiguës (8,17) (avec une incidence de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) deux fois plus importante que la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) (4,14,15). Parmi les leucémies chroniques, la leucémie myéloïde chronique correspond à moins de 10% des cas (4,14,15,17). La leucémie lymphoïde chronique est très rare car elle affecte de manière prédominante les sujets âgés (4,14,15).

Les leucémies affectent le bien être foetal. Plus la pathologie débute tôt durant la grossesse, plus la mortalité périnatale est élevée. Cela peut être favorisé par une anémie maternelle, une coagulation intra-vasculaire disséminée, une thrombose ou encore à une perturbation des échanges au niveau du placenta (14).

▪ Impact de la grossesse sur le pronostic

L'impact de la grossesse sur le pronostic des leucémies n'est pas clairement démontré mais des auteurs rapportent que les taux de survie étaient semblables à ceux de femmes non enceintes appariées en fonction de l'âge, du stade et de la stratégie thérapeutique (8,13,70). Le diagnostic de leucémie peut être retardé en raison de symptômes non spécifiques tels que faiblesse, fatigue, pâleur et dyspnée qui sont parfois attribués à la grossesse elle-même (2,15). Il repose sur un examen immunologique, immunophénotypique et cytogénétique de la moelle osseuse par biopsie.

▪ Stratégie thérapeutique

Médicaments	Nombre de publications	Nombre de femmes enceintes exposées
imatinib	22	152
cytarabine	77	149
daunorubicine	57	105
vincristine	48	91
6-mercaptopurine	47	81
6-thioguanine	35	50
doxorubicine	17	41

Médicaments	Nombre de publications	Nombre de femmes enceintes exposées
méthotrexate	25	40
interféron α	20	34
hydroxyurée	21	32
busulfan	23	30
acide tout trans rétinoïque	24	28
cyclophosphamide	17	26
idarubicine	16	22
mitoxantrone	10	14

Tableau 4 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans la leucémie (71)

V.3.1. Leucémies aiguës

Les leucémies aiguës sont très malignes mais potentiellement curables et nécessitent donc un traitement rapide et agressif quelque soit le moment de la grossesse (4,8,15,17). Il y a de forts taux de réponses complètes (65 à 75%) (8). La survie et le taux de réponses complètes sont comparables à ceux des femmes non enceintes. Sans prise en charge, la mort maternelle peut survenir dans les 2 mois. Les médicaments anti-cancéreux utilisés agissent sur les cellules en division (antimétabolites, anthracyclines et vinca-alcaloïdes) (8). Un fort risque de tératogénicité existe donc si ces médicaments sont utilisés durant les premières semaines de la grossesse (8). L'interruption médicale de grossesse (IMG) peut être envisagée si la chimiothérapie doit débiter au cours du premier trimestre (15,17). Durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, les mêmes protocoles de chimiothérapie d'induction et de consolidation que ceux utilisés chez les femmes non enceintes pourront être utilisés (4,92–94). Une fois la rémission obtenue, l'ajustement des doses et les décisions d'une chimiothérapie adjuvante doivent être fonction de chaque cas. Une diminution de la dose intensité, pour éviter les effets délétères sur le fœtus, peut diminuer les chances de contrôle à long terme de la maladie de la mère (8,94).

▪ Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

L'association de la cytarabine et de la daunorubicine est le plus souvent rapportée dans la littérature avec toutefois de forts taux d'anomalies congénitales et de morts fœtales même en dehors du premier trimestre (15,17). En raison d'une plus grande lipophilie de

l'idarubicine et donc d'un passage plus important à travers le placenta, ce médicament est à éviter au cours de la grossesse (15). La doxorubicine seule peut être envisagée en chimiothérapie d'induction pour les patientes atteintes d'une LAM ou d'une LAL qui ne souhaitent pas avoir recours à une interruption médicale de grossesse (2). Une surveillance étroite du fœtus et en particulier un monitoring de la fonction cardiaque est nécessaire (2,15,17). Le risque d'avortement spontané ou de prématurité est augmenté chez les femmes présentant des épisodes répétés de myélosuppression.

- **Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)**

En ce qui concerne la leucémie aiguë lymphoblastique, le méthotrexate, hautement tératogène, intervient dans la majorité des protocoles de chimiothérapie d'intensification (17). Une exposition au cours du premier trimestre de la grossesse est associée à un haut risque de fausse couche et de malformations. Il existe peu de données sur une exposition en fin de grossesse mais des effets indésirables infectieux, hépatiques, hématologiques peuvent survenir. Après le premier trimestre, une haute dose de méthotrexate peut entraîner une dysostose crânienne, un retard dans l'ossification, un hypertélorisme, une micrognathie et des anomalies au niveau des oreilles (15,17). Lors d'exposition durant le premier trimestre, une interruption médicale de grossesse peut être envisagée (17). Plusieurs protocoles de chimiothérapie n'incluant pas le méthotrexate (daunorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, associés ou non à la L-asparaginase) peuvent être utilisés jusqu'au troisième trimestre (15,17).

- **Leucémie aiguë promyélocytaire**

En ce qui concerne la leucémie aiguë promyélocytaire, elle pose le problème d'un protocole d'induction faisant appel à un dérivé rétinoïque, l'acide tout trans rétinoïque, associé à une chimiothérapie le plus souvent une anthracycline (15,17).

Comme avec les autres dérivés rétinoïques, l'acide tout trans rétinoïque est tératogène au cours du premier trimestre de grossesse et peut induire notamment des malformations neurologiques et cardiovasculaires. Ainsi, une interruption médicale de grossesse doit être considérée avant l'administration de ce médicament (17). Si la mère ne souhaite pas avoir recours à une interruption de grossesse, seule l'anthracycline pourra être

utilisée en attendant le deuxième trimestre. La daunorubicine est l'anthracycline de choix en raison d'une moindre foetotoxicité par rapport à l'idarubicine (17).

La leucémie aiguë promyélocytaire est souvent associée à une coagulopathie intra-vasculaire disséminée qui peut venir compliquer le déroulement de la grossesse, du travail et de l'accouchement (17). Ainsi, les patientes doivent être suivies régulièrement en vue de l'apparition de signes de coagulopathie. Un accouchement par voie basse est préféré à une césarienne en raison du risque important d'hémorragie (17).

V.3.2. Leucémies chroniques

Dans les cas de leucémies chroniques et notamment de leucémie myéloïde chronique, un report de la prise en charge ou une approche moins agressive peuvent être envisagés (4,14). Si une transplantation de moelle osseuse est envisagée, elle doit être reportée après l'accouchement (14,15).

▪ Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Les options thérapeutiques de la leucémie myéloïde chronique incluent l'imatinib, l'interféron α , l'hydroxycarbamide et la transplantation de moelle osseuse.

L'interféron α inhibe la prolifération cellulaire par son effet sur la synthèse des protéines, la dégradation de l'ARN et par sa modulation sur le système immunitaire. Il n'inhibe pas la synthèse de l'ADN. En raison de son haut poids moléculaire (19 kilodaltons), il ne peut pas traverser le placenta de manière importante (17). Il existe beaucoup de données ("case reports") sur son utilisation au cours de la grossesse. Aucune anomalie congénitale ni issue défavorable n'ont été retrouvées (15,17,95,96). Ainsi, l'interféron α peut être considéré comme le médicament de choix pour les femmes enceintes atteintes de LMC (15,52).

L'hydroxycarbamide est un médicament anti-cancéreux qui inhibe la synthèse de l'ADN. Ce médicament ne permet pas la guérison mais l'obtention très souvent d'une rémission clinique et hématologique (15). Des études chez la femme enceinte montrent que l'hydroxycarbamide peut être à l'origine de malformations congénitales lorsqu'il est utilisé au cours du premier trimestre. Il doit donc être évité si possible pendant cette période là

(15,17,97). Il peut être utilisé chez les patientes présentant une intolérance à l'interféron α durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse (15).

Enfin, au cours de ces dernières années, un inhibiteur de tyrosine kinase, l'imatinib, est devenu le médicament de choix de la LMC dans la population générale. Toutefois, ce médicament est tératogène chez l'animal et des cas de malformations ont été rapportés dans l'espèce humaine. En effet, il peut induire des malformations du squelette, des anomalies rénales, respiratoires et gastro-intestinales (17). L'imatinib peut éventuellement être réservé aux patientes enceintes présentant une maladie accélérée et à celles présentant une intolérance ou un échec à l'interféron α (15).

▪ **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

La leucémie lymphoïde chronique est très rarement associée à la grossesse. En effet, l'âge moyen de diagnostic est de 60 ans, avec seulement 10 à 15% des patients âgés de moins de 50 ans (15). Contrairement à la leucémie aiguë, la LLC est caractérisée par une évolution clinique lente ce qui permet de retarder souvent la prise en charge de la patiente après l'accouchement (15,17).

Les options thérapeutiques incluent la leucaphérèse et des médicaments anti-cancéreux tels que le chlorambucil, la fludarabine et plus récemment le rituximab (15,17).

Les données animales concernant l'exposition au chlorambucil durant la grossesse ont montré un risque de malformations congénitales avec notamment des anomalies du tube neural, des malformations des membres, des hypoplasies rénales (15,17,98–100). Des cas de femmes enceintes exposées au chlorambucil ont été rapportés dans la littérature. L'exposition au premier trimestre a été associée à des agénésies rénales, des malformations urétrales, et des anomalies cardiovasculaires (15). Ainsi, le chlorambucil doit être évité durant le premier trimestre de grossesse.

Concernant la fludarabine, il n'existe pas de données sur son utilisation au cours de la grossesse. Cependant, les antimétabolites étant la classe d'anti-cancéreux reconnue comme la plus à risque tératogène, son utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse doit être évitée si possible (15).

Enfin, le rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, n'est pas tératogène chez le singe et des suivis de patientes (200 environ) n'ont pas retrouvé de données inquiétantes. Toutefois, il s'agit d'un immunosuppresseur qui peut augmenter le risque d'infections néonatales (2,66).

V.4. Lymphome

Les lymphomes constituent le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme enceinte, soit dans 10% des cas (7,14,27). On distingue le lymphome de Hodgkin (le plus fréquent au cours de la grossesse) et les lymphomes non hodgkiniens.

Le diagnostic des lymphomes repose sur une biopsie des ganglions lymphatiques sous anesthésie locale, sans risque pour le fœtus (27,101). Cependant si aucun ganglion lymphatique ne peut être extrait, une biopsie sous anesthésie générale devra être réalisée.

V.4.1. Lymphome de Hodgkin (LH)

Le lymphome de Hodgkin affecte préférentiellement les adultes jeunes. C'est le type de lymphome le plus fréquent au cours de la grossesse. L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 32 ans (7,27). L'évolution clinique est lente.

▪ Impact de la grossesse sur le pronostic

D'après les études publiées dans la littérature, la grossesse n'aurait pas d'influence négative sur le pronostic de la maladie (2,4,13,102). La symptomatologie clinique chez les femmes enceintes ressemble à celle des femmes non enceintes du même âge. Les sous-types histologiques sont les mêmes que chez les femmes non enceintes de moins de 40 ans avec la sclérose nodulaire, la plus fréquente (27).

Quand le lymphome est diagnostiqué à un stade précoce de la grossesse, une interruption de grossesse doit être considérée notamment en présence d'une maladie à un stade avancé ou d'une tumeur volumineuse, de signes d'une maladie agressive ou de symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes et/ou perte de poids de plus de 10 kg dans les 6 derniers mois). Un délai dans l'instauration de la prise en charge peut mettre en danger la vie de la mère (2,27,70). En cas de lymphome non avancé au premier trimestre, un contrôle

régulier peut être instauré pour surveiller l'apparition de signes en faveur d'une progression et attendre de pouvoir commencer la chimiothérapie au deuxième trimestre.

▪ **Stratégie thérapeutique**

Le traitement doit prendre en compte le stade et la sévérité de la maladie, l'avancée de la grossesse et les souhaits de la mère. Le traitement consiste en une polychimiothérapie associée ou non à la radiothérapie.

La radiothérapie est envisagée plus particulièrement lors de formes limitées à l'étage sus-diaphragmatique (ganglions lymphatiques au niveau axillaire ou du cou) (27,70,103). Il n'a pas été mis en évidence d'effets tératogènes de celle-ci.

Si la chimiothérapie doit être débutée au premier trimestre, il faut alors éviter l'utilisation des antifolates et de la procarbazine (8).

Pour les patientes diagnostiquées au cours du deuxième ou troisième trimestre, le protocole standard ABVD (Adriamycine = doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine) peut être utilisé (1,2,27,104). Le protocole BEACOPP (Bléomycine, Etoposide, Adriamycine = doxorubicine, Cyclophosphamide, Oncovin = vincristine, Procarbazine, Prednisone) peut être envisagé pendant la grossesse dans les formes de mauvais pronostic. Enfin, les données sont limitées avec le protocole MOPP (Méchloréthamine, Oncovin = vincristine, Procarbazine, Prednisone) qui est de moins en moins utilisé.

Après avoir été prise en charge pour un lymphome de Hodgkin, la patiente devra attendre si possible 2 ans environ avant d'envisager une nouvelle grossesse en raison du risque important (80%) de récurrence (70).

Médicaments	Nombre de publications	Nombre de femmes enceintes exposées
vinblastine	27	75
doxorubicine	14	52
bléomycine	13	49
dacarbazine	12	45
moutarde à l'azote	18	28
procarbazine	16	28
vincristine	15	26

Médicaments	Nombre de publications	Nombre de femmes enceintes exposées
cyclophosphamide	7	9
chlorambucil	3	4
étoposide	2	2

Tableau 5 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le lymphome de Hodgkin (71)

V.4.2. Lymphome non hodgkinien (LNH)

Il existe différents types de lymphomes non hodgkiniens. Ils peuvent être soit agressifs le plus souvent (lymphome à croissance rapide), soit indolents (lymphomes à croissance lente). On retrouve notamment des lymphomes à cellules B tels que le lymphome de Burkitt, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire, le lymphome immunoblastique à grandes cellules... et des lymphomes à cellules T tels que le mycosis fongoïde (lymphome cutané), le lymphome anaplasique à grandes cellules et le lymphome lymphoblastique à précurseur T.

Le lymphome non hodgkinien affecte des personnes plus âgées que pour le lymphome de Hodgkin. Ainsi, il est moins fréquent au cours de la grossesse. L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 42 ans (7,27). L'incidence chez la femme enceinte est inconnue (8).

▪ Impact de la grossesse sur le pronostic

Il existe peu de données concernant l'impact de la grossesse sur le pronostic. La grossesse associée à un LNH a tendance à avoir une histologie plus agressive (27) mais après l'instauration d'une polychimiothérapie, le taux de survie des femmes enceintes est similaire à celui des femmes non enceintes (13,27,105). Le pronostic va dépendre du stade et du type de pathologie.

▪ Stratégie thérapeutique

Lorsque le diagnostic de lymphome non hodgkinien est fait durant le premier trimestre, la chimiothérapie peut être réalisée. Dans une étude présentant 45 cas où les protocoles de chimiothérapie standard étaient donnés aux femmes enceintes, aucune issue

foetale défavorable n'a été observée (2,104). Toutefois, on préférera si possible débiter toute chimiothérapie à partir du deuxième trimestre (27).

Le rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, est utilisé dans les LNH de type B en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone (protocole R-CHOP). Le LNH de type T est pris en charge par la même association de médicaments anti-cancéreux, à l'exception du rituximab. Il s'agit d'un immunosuppresseur qui peut augmenter le risque d'infections néonatales. Ainsi, en cas d'utilisation brève au cours de la grossesse, la patiente devra être avertie et un monitoring étroit du fœtus devra être réalisé pour surveiller une éventuelle infection post-natale en raison de la longue demi-vie du rituximab (22 jours en moyenne dans le cadre du LNH) dans les 6 mois suivants la dernière injection (2,66). Il existe des études où l'utilisation du rituximab notamment au premier trimestre de grossesse n'a pas conduit à une augmentation du risque d'issue défavorable (27,68,106,107).

La greffe de moelle osseuse n'est pas proposée au cours de la grossesse mais fait partie de la thérapeutique en cas de LNH de haut grade ou agressif qui a récidivé, en cas de maladie réfractaire ou occasionnellement si le patient est en rémission mais que le risque de récurrence est important.

Médicaments	Nombre de publications	Nombre de femmes enceintes exposées
cyclophosphamide	39	71
vincristine	37	69
doxorubicine	30	55
rituximab	11	25
bléomycine	10	21
cytarabine	7	13
étoposide	8	13
méthotrexate	6	11
épirubicine	3	6
chlorambucil	3	3
cisplatine	3	3
ifosfamide	2	2
procarbazine	2	2

Tableau 6 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le LNH (71)

- **LNH indolent**

Ce groupe de lymphomes inclue les lymphomes folliculaires et les leucémies lymphoïdes chroniques/lymphomes à petits lymphocytes. Leur incidence est très rare au cours de la grossesse. Le LNH indolent est caractérisé par une croissance lente et donc la prise en charge médicamenteuse est souvent reportée jusqu'à ce que la patiente soit symptomatique (27). Ainsi, la chimiothérapie pendant le premier trimestre est souvent non nécessaire et un suivi régulier jusqu'à l'accouchement ou l'apparition de signes de progression suffit la plupart du temps.

Plusieurs protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés tel que le CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone). Les antimétabolites étant considérés comme la classe de médicaments anti-cancéreux la plus à risque tératogène, l'utilisation de la fludarabine au cours de la grossesse doit être évitée si possible.

- **LNH agressif**

Ce groupe de lymphomes inclue les lymphomes diffus à grandes cellules B, les lymphomes du manteau, les lymphomes à cellules T ou "Natural Killer" matures. Il représente la majorité des LNH diagnostiqués au cours de la grossesse. Il existe aussi des LNH très agressifs tels que les leucémies / lymphomes lymphoblastiques à précurseurs B ou T et le lymphome de Burkitt. En raison de l'évolution agressive et du pronostic défavorable de ces lymphomes au cours de la grossesse, à l'exception de rares cas de maladie localisée, une chimiothérapie intensive doit être instaurée immédiatement après le diagnostic, même au cours du premier trimestre.

Pour les LNH diagnostiqués au premier trimestre de grossesse, une interruption médicale de grossesse doit être envisagée. La polychimiothérapie la plus couramment utilisée est le protocole CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine = doxorubicine, Oncovin = vincristine, Prednisone) souvent associé au rituximab (27,108). Les données disponibles chez la femme enceinte sont basées principalement sur des "case reports" rapportant des données rassurantes (1). Cependant, des études sont nécessaires pour évaluer la sûreté de ce protocole. Dans les lymphomes très agressifs, beaucoup de

protocoles de chimiothérapie incluent de hautes doses de méthotrexate, connu pour avoir un pouvoir tératogène important.

Pour les LNH diagnostiqués au deuxième ou troisième trimestre de grossesse, la majorité des protocoles de chimiothérapie, dont le CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine = doxorubicine, Oncovin = vincristine, Prednisone), associe un agent alkylant et une anthracycline. Les données existantes sur l'utilisation du protocole CHOP au cours des deux derniers trimestres de grossesse sont rassurantes (27). Les quelques données disponibles sur l'utilisation du méthotrexate au cours des deux derniers trimestres de grossesse montrent qu'il peut entraîner des myélosuppressions fœtales sévères (27).

V.5. Mélanome

Les mélanomes arrivent en cinquième position dans les cancers survenant chez la femme enceinte, soit 8% (2,4,7,14,109,110). Environ un tiers des femmes chez lesquelles on détecte un mélanome malin sont en âge de procréer (7,14).

▪ Impact de la grossesse sur le pronostic

Chez les femmes présentant un mélanome localisé, le pronostic dépend principalement de l'épaisseur de la tumeur et du site anatomique (7,14). Les mélanomes localisés sur le tronc, le cou ou la tête, semblent avoir un plus mauvais pronostic que ceux situés aux extrémités (7). Plus l'invasion est profonde, plus le risque d'apparition de ganglions lymphatiques (métastases) et/ou de maladie systémique est augmenté.

Plusieurs études signalent qu'il n'y a pas de différence dans la survie des patientes enceintes et non enceintes atteintes d'un mélanome (2,7,14,70,90,109–113). Cependant, le diagnostic peut être retardé en raison de l'hyperpigmentation physiologique liée à la grossesse (70,110).

▪ Stratégie thérapeutique

La chirurgie est la thérapie de choix pour le mélanome cutané localisé mais la radiothérapie et la chimiothérapie (interféron à haute dose) peuvent être utilisées dans certains cas (7,14,113). Une exérèse locale peut être réalisée quelque soit le stade de la

grossesse. Les mélanomes localisés sont hautement curables (14). La biopsie du ganglion lymphatique sentinelle est indiquée en cas de mélanome de plus de 2 mm d'épaisseur et peut être réalisée de manière sûre au cours de la grossesse en utilisant des doses radioactives ayant un risque négligeable pour le fœtus (2,14). Dans les mélanomes plus avancés (> à 4 mm de profondeur), une chimiothérapie adjuvante doit être envisagée (14). En situation métastatique (stade IV), la chimiothérapie par dacarbazine seule ou en association avec le tamoxifène, la carmustine et le cisplatine, est considérée comme palliative et avant son instauration, une discussion concernant la poursuite ou l'interruption de la grossesse doit être engagée (2,7,110). Une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin et de mort fœtale intra-utérine a été retrouvée avec la dacarbazine (110). L'administration de tamoxifène au cours de la grossesse doit prendre en compte la balance bénéfice-risque (110). La carmustine est un agent alkylant et donc est considéré comme un puissant tératogène. Ainsi, son utilisation au cours de la grossesse doit être évitée (110). Enfin la radiothérapie peut être une option thérapeutique si l'utérus est bien protégé (110). L'utilisation de l'interféron α 2b est controversée (2,7,110). Il est utilisé couramment au cours de la grossesse dans les hépatites, les syndromes myéloprolifératifs et le myélome multiple. Dans le mélanome métastatique (stade III), il nécessite d'être utilisé à fortes doses et donc est potentiellement susceptible d'entraîner des symptômes similaires à ceux retrouvés en cas de grippe (7).

Médicaments	Nombre de publications	Nombre de femmes enceintes exposées
dacarbazine	7	9
interféron α	4	4
cisplatine	3	3
carmustine	2	2
tamoxifène	2	2
nimustine	1	1
vincristine	1	1

Tableau 7 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le mélanome (71)

V.6. Cancer de l'ovaire

La plupart des masses annexielles diagnostiquées au cours de la grossesse sont bénignes, seules 3 à 6% sont malignes (14,16,114–117), ce qui correspond à une incidence comprise entre 1/10000 à 1/100000 (4). Les tumeurs malignes de l'ovaire peuvent être divisées en deux catégories : les tumeurs épithéliales (environ 28 à 30% des tumeurs malignes chez la femme enceinte) et les tumeurs non épithéliales telles que les tumeurs germinales (environ 6 à 40%) et les tumeurs du stroma et des cordons sexuels (environ 9 à 16%) (14,114). Il existe aussi des tumeurs borderline de l'ovaire (environ 21 à 35%) qui font partie des sous-types histologiques les plus souvent diagnostiqués au cours de la grossesse. Les tumeurs épithéliales de l'ovaire sont généralement de bas stade et de bas grade (4).

Les marqueurs tumoraux du cancer de l'ovaire (CA 12-5...) ne peuvent pas être pris en compte chez la femme enceinte car leurs taux n'évoluent pas de la même façon au cours de la grossesse (114).

▪ Impact de la grossesse sur le pronostic :

Les tumeurs ovariennes sont plus difficiles à diagnostiquer dans les grossesses plus avancées en raison de l'utérus gravide. Il n'existe pas beaucoup de données concernant l'impact possible de la grossesse sur l'évolution clinique du cancer de l'ovaire. Le pronostic des patientes enceintes semble être similaire à celui des femmes non enceintes (2,13,118). Stensheim et al. (90) ont comparé la survie de plusieurs types de cancer. Pour le cancer de l'ovaire, il n'y avait aucune élévation du risque de décès chez les femmes enceintes.

▪ Stratégie thérapeutique

La prise en charge optimale des femmes enceintes présentant un cancer de l'ovaire n'est pas clairement établie mais il existe des publications mentionnant des issues de grossesse favorables lorsqu'une approche chirurgicale conservatrice est utilisée (4). Plusieurs questions doivent être soulevées au cours de l'entretien avec la patiente, en présence de médecins spécialisés en oncologie gynécologique et en néonatalogie, d'obstétriciens, notamment sur le type et le moment de la chirurgie, le type de chimiothérapie et les implications d'une approche conservatrice en terme d'issues maternelles et fœtales.

Comme pour les femmes non enceintes, l'approche thérapeutique principale est la chirurgie. Les cancers de l'ovaire sont connus pour être sensibles aux sels de platine (cisplatine, carboplatine) (1,2,118). Le cisplatine est préféré au carboplatine au cours de la grossesse en raison d'un risque de thrombocytopénie plus important avec le carboplatine et d'un passage placentaire plus important du carboplatine qui se lie moins aux protéines (1).

Pour les cancers épithéliaux, le traitement va dépendre du stade et du grade de la maladie.

Pour les cancers épithéliaux invasifs de stade I, il est recommandé de réaliser une annexectomie unilatérale pour le stade IA ou bilatérale pour le stade IB, associée à une cytologie péritonéale et à une exploration abdomino-pelvienne complète. Une chimiothérapie adjuvante est indiquée en fonction de l'extension et de l'histologie de la tumeur et doit être similaire à celle recommandée chez les femmes non enceintes. Elle peut être débutée durant ou après la grossesse en fonction du pronostic et de la décision multidisciplinaire en concertation avec la patiente. Une chirurgie secondaire après l'accouchement doit être considérée (119).

Pour les cancers épithéliaux invasifs à un stade avancé (II-IV), une interruption médicale de grossesse avant 24 semaines de grossesse et une réduction tumorale chirurgicale sont recommandées (2,119). Si la patiente souhaite préserver sa grossesse, 6 cycles de carboplatine et paclitaxel peuvent être réalisés toute les 3 semaines (16). Les données sur ce dernier médicament anti-cancéreux sont peu nombreuses au cours de la grossesse (114,120). La césarienne est souvent requise dans ces cas et doit être espacée de 4 semaines d'intervalle environ avec le dernier cycle de chimiothérapie pour éviter de la réaliser en période d'aplasie. Au cours de la césarienne ou après l'accouchement, une chirurgie secondaire doit être à nouveau réalisée pour obtenir une réduction complète (119).

Pour les tumeurs germinales malignes et les tumeurs du stroma et des cordons sexuels, en fonction de l'âge gestationnel et de la taille de la tumeur, une exploration chirurgicale par laparoscopie ou laparotomie peut aider à réaliser une annexectomie unilatérale pour le stade IA ou bilatérale pour le stade IB. Une chirurgie secondaire après l'accouchement est discutée en fonction de l'histologie de la maladie. Pour les stades

avancés, une chimiothérapie adjuvante peut être instaurée après réflexion multidisciplinaire (119). Plusieurs protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés avec notamment le protocole BEP (Bléomycine, Etoposide, CisPlatine), le protocole EP (Etoposide, CisPlatine) et le protocole PVB (CisPlatine, Vinblastine, Bléomycine) (2,114).

Pour les tumeurs borderline, comme chez les femmes non enceintes, il n'y a pas lieu d'instaurer une chimiothérapie.

Médicaments	Nombre de publications	Nombre de femmes enceintes exposées
cisplatine	34	43
étoposide	14	20
bléomycine	13	18
cyclophosphamide	14	14
carboplatine	10	12
paclitaxel	9	12
vincristine	6	6
dactinomycine	4	4
doxorubicine	4	4
vinblastine	3	3
5 fluoro-uracile	1	1
docétaxel	1	1
irinotécan	1	1

Tableau 8 : Principaux médicaments anti-cancéreux utilisés dans le cancer de l’ovaire (71)

DEUXIEME PARTIE :
ETUDES PHARMACOEPIDEMIOLOGIQUES SUR
MEDICAMENTS ANTI-CANCEREUX ET GROSSESSE

I. Introduction

Il existe peu de données cliniques sur les effets des médicaments anti-cancéreux chez la femme enceinte (2). En effet, la survenue simultanée d'un cancer et d'une grossesse est rare. L'incidence rapportée varie de 0,07% à 0,1% dans la littérature (5,8). La décision d'instaurer chez une patiente une chimiothérapie va dépendre du médicament anti-cancéreux utilisé, de son mécanisme d'action, de la durée d'exposition du fœtus à ce médicament et de l'âge gestationnel au moment de l'exposition. La plupart des médicaments anti-cancéreux sont connus pour leur potentiel de mutagénicité et de tératogénicité (121). Par ailleurs, la chimiothérapie peut avoir des effets néfastes directs chez l'enfant exposé in utero. La myélosuppression est la toxicité la plus répandue et peut induire des infections ou des hémorragies fœtales (8). Compte tenu des effets délétères potentiels de ces médicaments, notamment au premier trimestre de grossesse (risque tératogène), un report de la chimiothérapie est souvent envisagé. Toutefois, lorsque la chimiothérapie doit être débutée en urgence au cours du premier trimestre, une interruption médicale de grossesse est souvent préconisée chez les femmes enceintes. C'est le cas par exemple pour les cancers abdominaux ou pelviens, les cancers agressifs, les cancers à un stade avancé avec un pronostic sombre (2,122).

En France, nous disposons de deux bases de données pouvant contenir des informations dans ce domaine. La première base, spécifique de la grossesse, Terappel, enregistre les questions des professionnels de santé et/ou des particuliers à de nombreux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPVs) concernant les femmes exposées aux médicaments pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que les issues des grossesses. La deuxième, la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), recense tous les cas d'effet(s) indésirable(s) notifiés par les professionnels de santé, les laboratoires ou les particuliers aux CRPVs.

L'objectif de ce travail de thèse a été de décrire les issues de grossesse et les effets indésirables des médicaments anti-cancéreux pris par des femmes enceintes atteintes d'un cancer et enregistrés dans ces deux bases de données, afin d'améliorer les connaissances dans ce domaine.

II. ETUDE 1 : étude à partir de la base de données Terappel

II.1. Objectif

Cette étude a pour but de décrire les issues de grossesse de femmes atteintes d'un cancer, exposées aux médicaments anti-cancéreux pendant leur grossesse.

II.2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude descriptive rétrolective, c'est-à-dire rétrospective avec un recueil de données prospectif, portant sur toutes les données "médicaments anti-cancéreux et grossesse" enregistrées dans Terappel.

II.2.1. Source de données

Terappel est une base de données française qui enregistre depuis 1984 les questions des professionnels de santé et/ou des particuliers aux 19 Centres Régionaux de Pharmacovigilance concernant les femmes exposées aux médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Pour chaque question, un suivi de la grossesse est réalisé et l'issue est enregistrée dans la base.

II.2.2. Population de l'étude

Toutes les femmes enceintes atteintes d'un cancer, exposées au cours de leur grossesse à des médicaments anti-cancéreux (classe Anatomique, Thérapeutique et Chimique ATC "L" : "Antinéoplasiques et Immunomodulateurs"), pour lesquelles nous avons une issue ont été prises en compte. Nous avons exclu les femmes enceintes recevant des médicaments anti-cancéreux uniquement avant la grossesse et celles exposées aux médicaments anti-cancéreux dans d'autres indications que le cancer. Par ailleurs, nous avons retenu uniquement les données prospectives, c'est-à-dire les questions posées avant l'issue de grossesse.

II.2.3. Période étudiée

Nous avons pris en compte les données enregistrées dans Terappel depuis sa mise en place, c'est-à-dire de 1984 à juillet 2011.

II.2.4. Recueil des données

Il s'est effectué en plusieurs étapes.

Dans un premier temps, nous avons recherché toutes les questions concernant des médicaments anti-cancéreux. Pour cela, nous avons utilisé la classification ATC et avons effectué la recherche par principe actif et par spécialité. Les médicaments anti-cancéreux sont répartis au sein de quatre sous-classes ATC : les "antinéoplasiques" (L01), la "thérapeutique endocrine" (L02), les "immunomodulateurs/-stimulants" (L03) et les "immunosuppresseurs" (L04). La première sous-classe comporte les "agents alkylants" (L01A), les "antimétabolites" (L01B), les "alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle" (L01C), les "antibiotiques cytotoxiques et apparentés" (L01D) et les "autres antinéoplasiques" (L01X). La deuxième sous-classe est subdivisée en deux catégories : les "hormones et apparentés" (L02A), et les "antihormones et apparentés" (L02B). La troisième sous-classe correspond aux "immunostimulants" (L03A). Enfin la quatrième classe regroupe tous les "immunosuppresseurs" (L04A).

Dans un deuxième temps, nous avons supprimé tous les doublons, les cas où l'issue de la grossesse était inconnue, les cas d'exposition paternelle, les questions post-naissance (rétrospectives), les questions d'ordre général, les questions d'évaluation du risque et d'aide à la prescription des médicaments anti-cancéreux avant la grossesse et les cas où l'indication n'était pas "cancer".

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque cas : âge de la mère, antécédents, médicaments, période d'exposition, issue de grossesse et état de santé des nouveau-nés.

II.2.5. Analyse des données

Elle a porté sur la description des femmes enceintes (âge, antécédents, durée de la grossesse...), des médicaments anti-cancéreux et associés, des issues de grossesse (fausse couche spontanée, interruption volontaire de grossesse, naissance...), et des nouveau-nés (malformations, pathologies néonatales). Lors de la description de la population (femmes enceintes et fœtus / nouveau-nés), nous avons présenté les variables quantitatives en moyenne +/- l'écart-type et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages.

II.3. Résultats

II.3.1. Généralités

58 questions à propos de "médicaments anti-cancéreux et grossesse" ont été reçues par 16 Centres Régionaux de PharmacoVigilance entre 1997 et 2009 et enregistrées dans Terappel.

II.3.1.1. Centres Régionaux de PharmacoVigilance ayant reçu les questions

Les principaux centres ayant eu le plus de questions étaient Lyon (12 appels sur 58 soit 20,7%) suivi de Tours (6 appels sur 58 soit 10,3%).

II.3.1.2. Motif d'appel

Il existe différents motifs d'appel :

- évaluation du risque au premier trimestre (E1)
- évaluation du risque après le premier trimestre (E2)
- aide à la prescription au premier trimestre (A1)
- aide à la prescription après le premier trimestre (A2)

Dans cette étude, les cas concernant une évaluation du risque au premier trimestre sont les plus nombreux : 29 cas sur 58 soit 50,0% des cas. Vient par la suite l'évaluation du risque après le premier trimestre : 19 cas sur 58 soit 32,8%.

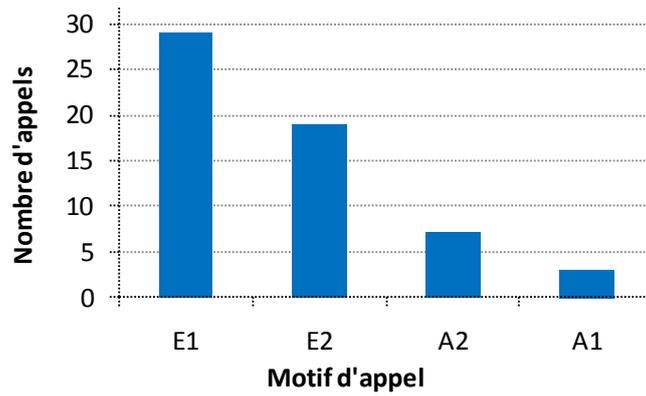


Figure 2 : Nombre d'appels par motif d'appel

II.3.1.3. Evolution du nombre d'appels au cours du temps

Nous avons pu constater une augmentation du nombre d'appels concernant les médicaments anti-cancéreux et grossesse à partir de 2002.

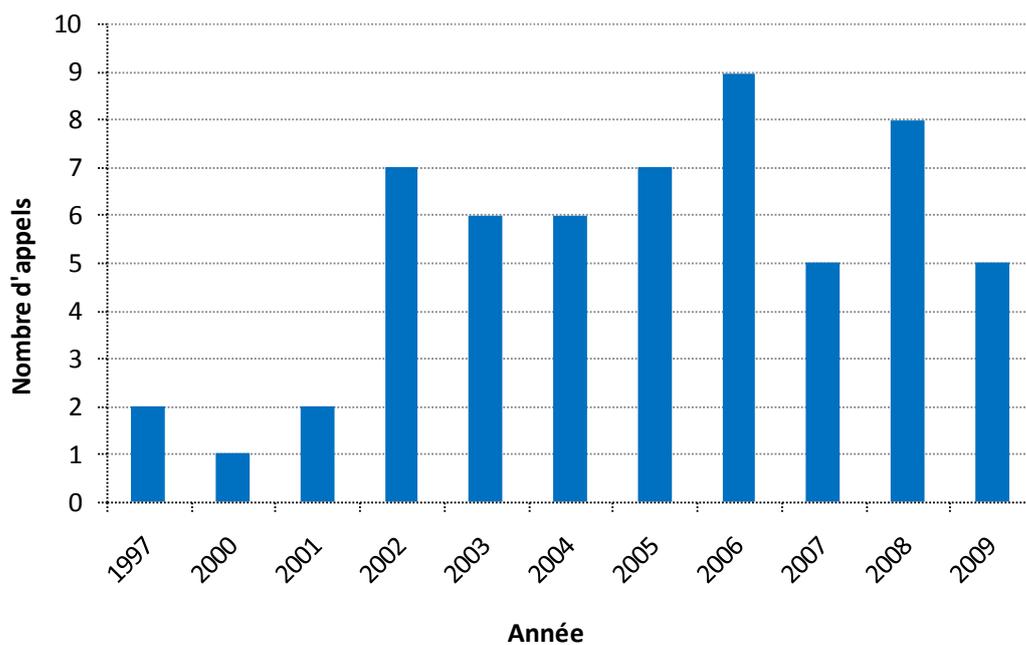


Figure 3 : Nombre d'appels par année

II.3.2. Description des patientes

II.3.2.1. Caractéristiques générales

Parmi les 58 femmes enceintes incluses dans l'étude, nous avons pu recueillir l'âge de 51 d'entre elles, allant de 19 à 46 ans. L'âge moyen est de 34,6 +/- 6,3 ans.

Concernant les antécédents obstétricaux :

- le nombre de grossesses antérieures (pour 42 femmes) va de 0 à 6, avec une moyenne de 1,9 +/- 1,7 grossesses antérieures
- le nombre de naissances antérieures (pour 42 femmes) va de 0 à 6, avec une moyenne de 1,4 +/- 1,4 naissances antérieures
- 4 femmes (soit 6,9%) ont fait une ou deux fausses couches spontanées (FCS) antérieures
- 1 femme (soit 1,7%) a fait une grossesse extra-utérine (GEU) antérieure
- 7 femmes (soit 12,1%) ont fait entre 1 et 4 interruptions volontaires de grossesse (IVG).

II.3.2.2. Pathologie cancéreuse maternelle

Au niveau de la pathologie de ces femmes enceintes ayant motivé la prise de médicaments anti-cancéreux, nous retrouvons en première position le cancer du sein pour 63,8% des cas, suivi de la leucémie (12,1%, tous types confondus). L'indication reste inconnue chez une patiente exposée au cisplatine aux deuxième et troisième trimestres.

Indication	Nombre de femmes enceintes	Pourcentage de femmes enceintes
Cancer du sein	37	63,8%
Leucémie	7	12,1%
Lymphome	5	8,6%
Maladie de Hodgkin	5	8,6%
Sarcome / Synovialosarcome	2	3,5%
Mélanome	1	1,7%
Inconnue	1	1,7%

Tableau 9 : Pathologies cancéreuses des 58 femmes enceintes

II.3.3. Médicaments anti-cancéreux et médicaments associés

II.3.3.1. Médicaments anti-cancéreux

▪ Sous-classes ATC

Trois sous-classes de médicaments anti-cancéreux sur 4 dans la classe ATC "L" ont été retrouvées chez ces femmes enceintes : les "antineoplasiques" (sous-classe ATC L01) pour 74,1% des cas, la "thérapeutique endocrine" (sous-classe ATC L02) pour 29,3% des cas et les "immunomodulateurs/-stimulants" (sous-classe ATC L03) dans 6,9% des cas. Certaines

femmes enceintes ont pris plusieurs médicaments anti-cancéreux de sous-classes différentes.

Classe ATC	Nombre de femmes enceintes	Pourcentage de femmes exposées
Antinéoplasiques (L01)	43	74,1%
Thérapeutique endocrine (L02)	17	29,3%
Immunomodulateurs/-stimulants (L03)	4	6,9%

Tableau 10 : Médicaments anti-cancéreux par sous-classe ATC

Parmi les "antineoplasiques" (L01), ce sont les "agents alkylants" (avec notamment le cyclophosphamide, la dacarbazine, la chlorméthine chlorhydrate, l'ifosfamide) que nous retrouvons en première position dans 48,3% des cas, suivis des "antibiotiques cytotoxiques et apparentés" (avec notamment l'épirubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la daunorubicine) dans 46,6% des cas, puis des "antimétabolites" (avec notamment le 5 fluoro-uracile, la cytarabine, le méthotrexate, la mercaptopurine) dans 36,2% des cas, et enfin les "autres antinéoplasiques" (avec notamment l'hydroxycarbamide, le cisplatine, l'imatinib, le trastuzumab, le rituximab) et les "alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle" (avec notamment la vinblastine, le docétaxel, la vincristine, le paclitaxel) dans 19,0% des cas pour chacun.

Antinéoplasiques (L01)	Nombre de femmes enceintes	Pourcentage de femmes exposées
Agents alkylants (L01A)	28	48,3%
Antibiotiques cytotoxiques et apparentés (L01D)	27	46,6%
Antimétabolites (L01B)	21	36,2%
Autres antinéoplasiques (L01X)	11	19,0%
Alcaloïdes végétaux (L01C) et autres médicaments d'origine naturelle	11	19,0%

Tableau 11 : "Antinéoplasiques"

Dans la classe "thérapeutique endocrine" (L02), les "antihormones et apparentés" sont principalement utilisés (avec notamment le tamoxifène, l'anastrozole) dans 29,3% des cas alors que les "hormones et apparentés" n'apparaissent que dans 6,9% des cas (avec notamment la leuproréline, la goséréline).

Thérapeutique endocrine (L02)	Nombre de femmes enceintes	Pourcentage de femmes exposées
Antihormones et apparentés (L02B)	17	29,3%
Hormones et apparentés (L02A)	4	6,9%

Tableau 12 : "Thérapeutique endocrine"

Enfin, les "immunostimulants" (L03A) sont utilisés dans 6,9% des cas (avec notamment le lénograstim, le filgrastim, l'interféron α).

▪ **Principes actifs**

Le cyclophosphamide est en tête de file des médicaments anti-cancéreux les plus consommés avec 36,2% de femmes enceintes exposées, suivi de l'épirubicine et du tamoxifène (29,3% pour chacun), du 5 fluoro-uracile (27,6%) et de la doxorubicine (13,8%).

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Pourcentage de femmes exposées
cyclophosphamide	36,2%
épirubicine	29,3%
tamoxifène	29,3%
5 fluoro-uracile	27,6%
doxorubicine	13,8%
bléomycine	8,6%
vinblastine	8,6%
cytarabine	6,9%
dacarbazine	6,9%
daunorubicine	5,2%
docétaxel	5,2%

Tableau 13 : Médicaments anti-cancéreux les plus consommés

La liste de tous les principes actifs classés en fonction du pourcentage de femmes exposées figurent en Annexe 1.

▪ **Période d'exposition**

Dans cette étude, 56,9% des femmes enceintes ont été exposées à des médicaments anti-cancéreux au cours du premier trimestre (T1), période d'organogénèse.

Période d'exposition	Nombre de femmes enceintes	Pourcentage de femmes exposées
T1	21	36,2%
T2+T3	16	27,6%
T1+T2	9	15,5%
T2	8	13,8%
T1+T2+T3	5	8,6%
T3	5	8,6%

Tableau 14 : Période d'exposition aux médicaments anti-cancéreux

II.3.3.2. Médicaments associés

▪ Sous-classes ATC

Parmi les médicaments associés aux médicaments anti-cancéreux dans cette étude, ce sont les "corticoïdes à usage systémique" (sous-classe ATC H02) et les "antiémétiques et antinauséux" (sous-classe ATC A04) qui sont les plus utilisés chez les femmes enceintes (15,5% des cas pour chacun).

Sous-classe ATC	Nombre de femmes enceintes	Pourcentage de femmes exposées
Corticoïdes à usage systémique (H02)	9	15,5%
Antiémétiques et antinauséux (A04)	9	15,5%
Tous autres médicaments (V03)	4	6,9%
Antibactériens à usage systémique (J01)	3	5,2%
Psycholeptiques (N05)	3	5,2%
Antithrombotiques (B01)	1	1,7%
Analgésiques (N02)	1	1,7%
Médicaments pour les troubles de l'acidité (A02)	1	1,7%
Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues (H01)	1	1,7%
Médicaments de la thyroïde (H03)	1	1,7%
Antimycosiques à usage systémique (J02)	1	1,7%
Antiviraux à usage systémique (J05)	1	1,7%
Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux (A03)	1	1,7%
Antiépileptiques (N03)	1	1,7%
Béta bloquants (C07)	1	1,7%
Antiprotozoaires (P01)	1	1,7%
Corticoïdes, préparations dermatologiques (D07)	1	1,7%

Tableau 15 : Médicaments associés par sous-classe ATC

▪ Principes actifs

La méthylprednisolone et l'ondansétron sont les deux principaux médicaments retrouvés chez les femmes enceintes dans cette étude (12,1% des cas pour chacun), suivis du dexrazoxane dans 3,5% des cas.

La liste des principes actifs associés aux médicaments anti-cancéreux figurent en Annexe 2.

▪ Période d'exposition

D'après cette étude, 12,1% des femmes enceintes ont pris des médicaments associés aux médicaments anti-cancéreux au cours du premier trimestre de grossesse.

Période d'exposition	Nombre de femmes enceintes	Pourcentage de femmes exposées
T2+T3	9	15,5%
T1	6	10,3%
T3	5	8,6%
T2	4	6,9%
Inconnu	2	3,5%
T1+T2	2	3,5%

Tableau 16 : Médicaments associés par période d'exposition

II.3.3.3. Association à la radiothérapie

Cinq femmes (8,6%) ont eu une radiothérapie concomitante aux médicaments anti-cancéreux au cours de leur grossesse :

- **cas n°1** : une femme d'âge inconnu traitée par radiothérapie au premier trimestre de grossesse pour un cancer du sein en association avec tamoxifène et leuproréline
- **cas n°6** : une femme de 32 ans traitée par radiothérapie au premier trimestre de grossesse pour un cancer du sein en association avec tamoxifène et goséréline pendant les deux premiers trimestres
- **cas n°20** : une femme de 41 ans traitée par radiothérapie (1 cure au premier trimestre et plusieurs cures entre les deuxième et troisième trimestres) pour un cancer du sein en association avec lanréotide au premier trimestre, le protocole FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) pendant les deux premiers trimestres, docétaxel au deuxième trimestre

- **cas n°21** : une femme de 24 ans traitée par radiothérapie pendant les deux premiers trimestres de grossesse pour un cancer du sein en association avec cisplatine, épirubicine, 5 fluoro-uracile, cyclophosphamide au premier trimestre de grossesse et cisplatine, docétaxel au second trimestre
- **cas n°35** : une femme de 32 ans traitée par radiothérapie au premier trimestre de grossesse pour un cancer du sein en association avec tamoxifène et leuproréline.

II.3.4. Issues de grossesse

Parmi les 58 grossesses, nous avons pu observer :

- 43 naissances (74,1%) : 44 enfants (1 cas de jumeaux)
- 8 interruptions médicales de grossesse (13,8%)
- 3 interruptions volontaires de grossesse (5,1%)
- 2 fausses couches spontanées (3,5%)
- 2 morts intra-utérines (3,5%)

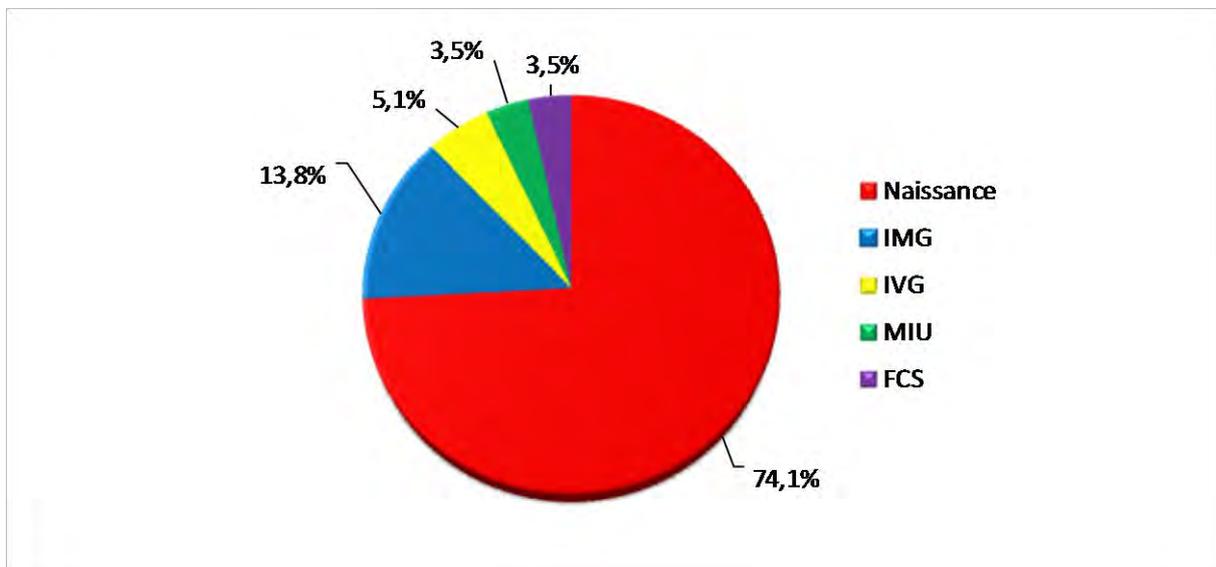


Figure 4 : Issues des grossesses

▪ Terme de grossesse

- Naissances : la durée de la grossesse a pu être calculée chez 37 femmes sur 43, allant de 31 à 41 semaines d'aménorrhées (SA), avec une moyenne de 36,7 +/- 10,6 SA
- Taux de prématurés (≤ 37 SA) : 23 nouveau-nés sur 44 soit 52,3%

- IMG : terme précisé dans 6 cas sur 8, allant de 5 à 24 SA, avec une moyenne de 13,7 +/- 7,3 SA

- IVG : terme précisé dans les 3 cas, à 7, 9 et 13 SA, avec une moyenne de 9,7 +/- 3,1 SA

- FCS : terme précisé dans 1 cas sur 2, à 10 SA

- MIU : terme précisé dans les 2 cas, à 26 et 29 SA

▪ **Nouveau-nés**

Parmi les 44 nouveau-nés :

- Sexe : 45,5% de garçons et 54,5% de filles

- Poids (renseigné pour 38 nouveau-nés) : de 1520 à 4480 g, avec une moyenne de 2832 +/- 612 g

- Taille (renseignée pour 21 nouveau-nés) : de 40 à 51 cm, avec une moyenne de 47 +/- 3 cm

- Périmètre crânien (renseigné pour 19 nouveau-nés) : de 27 à 37 cm, avec une moyenne de 33 +/- 2 cm

- Apgar 1 minute (renseigné pour 27 cas) :

Apgar	Nombre de nouveau-nés	Pourcentage de nouveau-nés
[0;5]	2	7,4%
[6;9]	9	33,3%
10	16	59,3%
Total	27	100,0%

Tableau 17 : Apgar 1 minute

- Apgar 5 minutes (renseigné pour 27 cas) :

Apgar	Nombre de nouveau-nés	Pourcentage de nouveau-nés
[0;5]	0	0,0%
[6;9]	6	22,2%
10	21	77,8%
Total	27	100,0%

Tableau 18 : Apgar 5 minutes

II.3.4.1. Description des malformations

Nous avons relevé 4 malformations (2 naissances et de 2 interruptions médicales de grossesse) soit un taux de malformations de 6,8% (4 sur 59 fœtus ou nouveau-nés).

Si on s'intéresse uniquement aux femmes enceintes exposées aux médicaments anti-cancéreux au premier trimestre, le taux de malformations est de 12,1% (4 sur 33 femmes enceintes). Les 4 femmes pour lesquelles on retrouve une malformation congénitale ont été exposées aux médicaments anti-cancéreux au cours du premier trimestre de grossesse, voire avant pour un cas (trisomie 21).

Sur ces 4 malformations, nous avons retrouvé :

- une luxation bilatérale de hanches
- un foramen ovale
- une trisomie 21 (ayant conduit à une IMG)
- une dysmorphie faciale (hypertélorisme, nez aplati, protusion de la langue) (ayant conduit à une IMG)

Les principaux médicaments retrouvés chez ces 4 femmes enceintes sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Numéro du cas	Pathologie cancéreuse maternelle	Médicaments pris au cours de la grossesse	Période d'exposition	Malformation observée chez le fœtus ou le nouveau-né	Evolution
8	Maladie de Hodgkin	doxorubicine	T1	Luxation bilatérale de hanches	Inconnue
		bléomycine	T1		
		dacarbazine	T1		
		vinblastine	T1		
9	Cancer du sein	cyclophosphamide	T1 + T2 + T3	Foramen ovale	Favorable
		épirubicine	T1 + T2 + T3		
		5 fluoro-uracile	T1 + T2 + T3		
		ondansétron	?		
22	Cancer du sein	bisoprolol	Avant grossesse - T1	Trisomie 21	IMG
		trastuzumab	Avant grossesse - T1		
		lévothyroxine sodique	Avant grossesse - T1		
		fluindione	Avant grossesse - T1		
44	Maladie de Hodgkin	corticoïde	T1 + T2	Dysmorphie faciale (hypertélorisme, nez aplati, protusion de la langue)	IMG
		bléomycine	T1 + T2		
		épirubicine	T1 + T2		
		vinblastine	T1 + T2		

Tableau 19 : Exposition in utero aux médicaments chez les fœtus ou les nouveau-nés présentant une malformation

II.3.4.2. Description des pathologies néonatales

Treize nouveau-nés sur 44 (29,5%) ont développé une ou plusieurs pathologies néonatales. Ces dernières sont décrites dans un tableau se trouvant en Annexe 3. 84,6% des femmes enceintes pour lesquelles on retrouve une ou plusieurs pathologie(s) néonatale(s) ont été exposées aux médicaments anti-cancéreux au(x) deuxième et/ou troisième trimestre(s).

Sur ces 13 nouveau-nés, nous avons retrouvé:

- 5 pathologies respiratoires
- 4 pathologies cardiovasculaires
- 1 infection et 1 suspicion d'infection materno-fœtale (chorioamniotite)
- 1 ictère à bilirubine libre
- 1 cas d'hypothermie, d'hypoglycémie et de trémulations
- 1 hypotonie
- 1 tuméfaction cervicale droite.

II.3.4.2.1. Pathologies respiratoires

▪ **Détresse respiratoire : 3 cas**

○ **Fille née à 34 SA (cas n°31)**

Sa mère, âgée de 37 ans, était exposée à la doxorubicine, cyclophosphamide, lénograstim, et à l'ondansétron et méthylprednisolone durant les deuxième et troisième trimestres, pour un cancer du sein découvert à 21 SA. L'accouchement a été provoqué à 34 SA. La petite fille a été hospitalisée en pédiatrie pendant les 16 premiers jours de vie pour prématurité et détresse respiratoire avec oxygénodépendance. L'alimentation a été débutée le deuxième jour. L'électroencéphalogramme et l'échographie transfontannellaire étaient normaux. Elle présentait un ictère. Il n'existait pas d'atteintes métaboliques ou hématologiques.

○ **Garçon né à 37 SA (cas n°51)**

Sa mère, d'âge inconnu, était exposée au protocole FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) pendant le troisième trimestre de grossesse, pour un cancer du sein découvert à 28 SA. Elle a également reçu de l'hydroxyzine avant la césarienne (à 37 SA). Le

petit garçon a présenté une détresse respiratoire transitoire avec troubles de la succion. L'examen neurologique était normal. Le bilan biologique (numération formule sanguine, plaquettes), l'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque étaient normaux. L'évolution a été favorable.

- **Garçon né à 34 SA (cas n°57)**

Sa mère, âgée de 32 ans, était exposée au cisplatine pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, pour un cancer de type non précisé. A 34 SA, elle a accouché de jumeaux : un petit garçon (2,14 kg pour 43 cm) et une petite fille (2,22 kg pour 45 cm). Le petit garçon a été transféré en néonatalogie pour détresse respiratoire. L'évolution a été favorable.

- **Chylothorax : 1 cas**

- **Garçon né à 40 SA (cas n°40)**

Sa mère, d'âge inconnu, était exposée au tamoxifène jusqu'à 12 SA (arrêt décidé par la patiente elle-même), pour un cancer du sein. L'échographie morphologique à 24 SA était normale. Le petit garçon a été hospitalisé au 16^{ème} jour de vie pour un chylothorax en réanimation puis en pédiatrie pendant 4 mois. L'examen du 6^{ème} mois était normal avec un développement normal.

- **Syndrome alvéolaire bilatéral : 1 cas**

- **Garçon né à 34 SA (cas n°43)**

Sa mère, âgée de 36 ans, était exposée au protocole ABVD (Adriamycine = doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine) pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, associé à la méthylprednisolone, pour une maladie de Hodgkin (stade IIIA) diagnostiquée à 20 SA. L'accouchement a été programmé à 34 SA. Le petit garçon a été hospitalisé en néonatalogie pour un syndrome alvéolaire bilatéral régressif en une huitaine de jours.

II.3.4.2.2. Pathologies cardiovasculaires

▪ Souffle systolique : 2 cas

○ *Garçon né à 37 SA (cas n°35)*

Sa mère, âgée de 32 ans, était exposée à la leuproréline et tamoxifène pendant les deux premiers trimestres de grossesse pour un cancer du sein. Une radiothérapie a été associée au cours du premier trimestre. Le petit garçon a présenté un souffle systolique à la naissance. L'évolution est inconnue.

○ *Fille née à 38 SA (cas n°6)*

Sa mère, âgée de 32 ans, était exposée au tamoxifène et goséréline pendant les deux premiers trimestres de grossesse pour un cancer du sein. Une radiothérapie a été associée pendant le premier trimestre. Une césarienne a été réalisée à 38 SA pour siège. La petite fille a présenté une pâleur néonatale associée à un souffle systolique. L'APGAR est de 10 à 10 minutes. L'évolution a été rapidement favorable.

▪ Bradycardies : 2 cas

○ *Fille née à 31 SA (cas n°54)*

Sa mère, âgée de 28 ans, a développé un lymphome non hodgkinien (stade IV) découvert à 28 SA. Elle a été exposée à la cytarabine, doxorubicine, méthotrexate, vincristine, cyclophosphamide, filgrastim, méthylprednisolone, oméprazole, pipéracilline/tazobactam, et prednisone durant le troisième trimestre de grossesse. Une césarienne a été réalisée à 31 SA pour altération du rythme cardiaque fœtal. La petite fille a présenté quelques épisodes de bradycardies brèves sans apnée pendant la première semaine de vie. Un ictère important à bilirubine libre a persisté jusqu'à 20 jours de vie, traité par photothérapie et acide ursodésoxycholique.

○ *Fille née à 32 SA (cas n°20)*

Sa mère, âgée de 41 ans, a subi, en raison d'un cancer du sein, une tumorectomie avec curage ganglionnaire au premier trimestre en raison de la présence d'un ganglion sentinelle. Elle a été exposée à 3 cures du protocole FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) pendant les deux premiers trimestres de grossesse et 3 cures de

docétaxel au deuxième trimestre. Au premier trimestre, elle a aussi été exposée au lanréotide. Une radiothérapie a été associée (1 cure au premier trimestre et plusieurs cures entre les deuxième et troisième trimestres). La grossesse a été découverte à 29 SA. Une césarienne a été réalisée à 32 SA pour menace d'accouchement prématuré avec échappement à la tocolyse et suspicion de chorioamniotite. La petite fille a été ventilée à 30 secondes de vie en raison d'une bradycardie. La récupération a été rapide. Elle a été transférée en réanimation néonatale. Une radiographie pulmonaire et une échographie cardiaque ont été réalisées et se sont révélées normales. Une triple antibiothérapie a été instaurée pendant 3 jours devant la suspicion d'une infection materno-fœtale. A l'échographie abdominale, un angiome hépatique de 9 mm a été visualisé. Il n'y avait pas d'anomalie sérique du bilan hépatique. L'évolution a été favorable avec une sortie à 32 jours de vie.

II.3.4.2.3. Infections

- **Infection urinaire à *Escherichia Coli* : 1 cas**

- ***Fille née à 35 SA (cas n°36)***

Sa mère, âgée de 41 ans, était exposée au cyclophosphamide, épirubicine et dexrazoxane pendant le deuxième trimestre de grossesse, pour un cancer du sein bilatéral découvert 48h avant l'amniocentèse en raison de l'âge maternel. La petite fille a été hospitalisée à 18 jours de vie devant l'apparition d'une fièvre. Une infection urinaire à *Escherichia Coli* a été diagnostiquée.

- **Suspicion d'infection (chorioamniotite): cas n°20 ci-dessus**

II.3.4.2.4. Autres pathologies

- **Hypothermie, hypoglycémie et trémulations : 1 cas**

- ***Fille née à 39 SA (cas n°2)***

Sa mère, âgée de 29 ans, était exposée au protocole ABVD (Adriamycine = doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine) pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, associé à la méthylprednisolone, pour une maladie de Hodgkin découverte à 4,5 mois de grossesse. L'accouchement s'est déroulé à domicile à 39 SA. La petite fille serait tombée sur le sol (contexte psychosocial difficile). Elle a été prise en charge

1h15 après la naissance pour hypothermie, hypoglycémie et trémulations. L'évolution a été rapidement favorable après un transfert en néonatalogie.

▪ **Hypotonie : 1 cas**

○ **Fille née à 34 SA (cas n°15)**

Sa mère, âgée de 22 ans, était exposée au cyclophosphamide et hydroxycarbamide pendant le premier trimestre de grossesse, pour un sarcome alvéolaire des parties molles avec métastases pulmonaires. Au troisième trimestre, elle a également reçu de la lamotrigine, de la méthylprednisolone et du clobazam. Une césarienne a été réalisée à 34 SA en raison des métastases. La petite fille présentait une hypotonie d'évolution inconnue.

▪ **Tuméfaction cervicale droite : 1 cas**

○ **Garçon né à 37 SA (cas n°27)**

Sa mère, âgée de 38 ans, était exposée au protocole FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, associé à de l'ondansétron et méthylprednisolone, pour un cancer du sein (adénocarcinome mammaire canalaire infiltrant moyennement différencié, de grade 2 avec envahissement de 3 ganglions) diagnostiqué à 9 SA. Une mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire a été réalisée vers 13-14 SA. Elle a également été mise sous antibiothérapie pour une pharyngite vers 32 SA. Une césarienne a été réalisée à 37 SA. Le petit garçon a été revu à 2 mois et demi en raison d'une tuméfaction cervicale droite évoquant un kyste branchial. D'après l'oto-rhino-laryngologiste, il s'agissait d'une fistule branchiale interprétée comme un reliquat embryonnaire qui a fini par se résorber spontanément.

II.3.4.3. Description des autres issues de grossesse

II.3.4.3.1. Interruptions médicales de grossesse (IMG)

Huit cas d'IMG (13,8%) ont été observés dans cette étude :

- **Femme de 46 ans présentant un cancer du sein (cas n°12)**

Elle était exposée au tamoxifène au premier trimestre. Une interruption médicale de grossesse a été réalisée à 12 SA. Aucune autre information n'était disponible.

- **Femme de 25 ans présentant une leucémie aiguë myéloïde (cas n°14)**

Elle était exposée à la cytarabine et daunorubicine au premier trimestre. Une IMG a été réalisée par crainte des effets délétères des médicaments anti-cancéreux. Il n'y a pas eu d'examen anatomopathologique du fœtus.

- Femme d'âge inconnu présentant une leucémie myéloïde chronique (cas n°18)

Elle était exposée à l'imatinib. Une IMG a été réalisée à 5 SA.

- Femme de 44 ans présentant un cancer du sein (cas n°22)

Elle était exposée au trastuzumab et bisoprolol avant la grossesse jusqu'à 4 SA, par fluindione avant la grossesse et en début de premier trimestre et par lévothyroxine sodique jusqu'à 20 SA. A 13 SA, le fœtus présentait une nuque épaisse avec clarté nucale à 5 mm. Une amniocentèse a été réalisée à 16 SA : le diagnostic de trisomie 21 a été posé et une IMG a été réalisée à 20 SA.

- Femme de 25 ans présentant une maladie de Hodgkin (cas n°44)

Une grossesse a été découverte au terme de 23 SA à l'occasion d'un scanner abdominal pratiqué pour le suivi d'une maladie de Hodgkin. La patiente était exposée à la bléomycine, épirubicine, vinblastine et corticoïde aux premier et deuxième trimestres de grossesse. Une interruption de grossesse, demandée par les parents, a été pratiquée au terme de 24 SA environ. L'examen fœtopathologique retrouvait une dysmorphie faciale avec un hypertélorisme, un nez un peu aplati et une protusion de la langue.

- Femme de 35 ans présentant une leucémie myéloïde chronique (cas n°46)

Elle était exposée à l'imatinib au premier trimestre. Une IMG a été pratiquée à 7 SA en raison de la pathologie maternelle.

- Femme de 41 ans présentant un cancer du sein (cas n°47)

Elle était exposée au tamoxifène au premier trimestre. Une IMG a été réalisée à 14 SA après échec de déclenchement par misoprostol. Un curetage complémentaire a été pratiqué.

- Femme d'âge inconnu présentant un cancer du sein (cas n°58)

Elle était exposée au tamoxifène au cours du premier trimestre. Une IMG a été réalisée après décision de la mère, l'hyperœstrogénie de la grossesse étant défavorable pour le cancer.

II.3.4.3.2. Interruptions volontaires de grossesse (IVG)

Trois cas d'IVG (5,1%) ont été rapportés dans cette étude :

- Femme de 19 ans présentant une leucémie aiguë lymphoïde (cas n°38)

Elle était exposée au méthotrexate, sulfaméthoxazole/triméthoprime et mercaptopurine au premier trimestre. Une IVG a été réalisée à 7 SA.

- Femme de 35 ans présentant un cancer du sein (cas n°39)

Elle était exposée au tamoxifène (20 mg/jour) au cours du premier trimestre. Une IVG a été réalisée à 9 SA. Aucun examen anatomopathologique n'a été pratiqué.

- Femme de 36 ans présentant un cancer du sein (cas n°53)

Elle était exposée au tamoxifène au premier trimestre de grossesse. Une IVG a été réalisée à 13 SA.

II.3.4.3.3. Fausses couches spontanées (FCS)

Deux cas de FCS (3,5%) ont été observés dans cette étude :

- Femme de 43 ans présentant un cancer du sein (cas n°26)

Elle était exposée au tamoxifène jusqu'à 6,5 SA sur grossesse de survenue inopinée. Elle a fait une FCS à 11 SA. A l'examen anatomopathologique, il n'existait pas d'argument en faveur d'une aberration chromosomique, ni de prolifération trophoblastique.

- Femme de 46 ans présentant un cancer du sein métastatique (cas n°28)

Elle était exposée au trastuzumab à la posologie de 6 mg/kg, soit 480 mg toutes les trois semaines. Une FCS a été rapidement constatée en tout début de grossesse. Aucune autre information n'était disponible.

II.3.4.3.4. Morts intra-utérines (MIU)

Deux cas de MIU (3,5%) ont été observés dans cette étude :

- Femme de 34 ans présentant un synoviosarcome de la cuisse gauche avec atteinte inguinale à 20 SA (cas n°4)

Elle était exposée à la doxorubicine, ifosfamide, dexaméthasone et mesna au deuxième trimestre. Une MIU a été constatée à 25 SA. Il existait un retard de croissance intra-utérin. Aucune malformation n'a été retrouvée mais on pouvait voir de nombreux artefacts en raison d'un début de macération. L'examen fœtoplacentaire a révélé une hypotrophie placentaire avec lésions de placentite à type de villite chronique et d'intervillite subaiguë avec d'importants dépôts fibrinoïdes. Ce cas a également été recensé dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance et donc figure dans la deuxième étude.

- Femme de 24 ans présentant un cancer du sein droit métastatique (cas n°21)

Elle était exposée au cyclophosphamide, épirubicine, 5 fluoro-uracile, cisplatine et radiothérapie au premier trimestre, puis par docétaxel, cisplatine et radiothérapie au deuxième trimestre. La grossesse a été découverte à 27 SA. La mère est décédée d'un engagement cérébral avec son fœtus in utero à 29 SA.

III. ETUDE 2 : étude à partir de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

III.1. Objectif

Cette étude a pour but de décrire les effets indésirables des médicaments anti-cancéreux pris par des femmes atteintes d'un cancer au cours de leur grossesse.

III.2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur les effets indésirables des médicaments anti-cancéreux chez la femme enceinte enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance.

III.2.1. Source de données

La Banque Nationale de Pharmacovigilance est une base de données française qui enregistre depuis 1984 les déclarations des professionnels de santé, des laboratoires et/ou des particuliers concernant les effets indésirables des médicaments. Tout professionnel de santé a l'obligation de signaler tout effet indésirable grave et/ou inattendu. Les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance valident et enregistrent ces déclarations dans la banque en précisant l'imputabilité des médicaments suspects.

III.2.2. Population de l'étude

Nous avons inclus toutes les femmes enceintes ayant un cancer, exposées au cours de leur grossesse à des médicaments anti-cancéreux (classe ATC "L" : "Antinéoplasiques et Immunomodulateurs") pour lesquelles un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) ont été décrits. Nous avons exclu les femmes enceintes recevant des médicaments anti-cancéreux uniquement avant la grossesse et celles pour lesquelles aucun effet indésirable n'a été observé.

III.2.3. Période étudiée

Nous avons pris en compte les effets indésirables enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance depuis sa mise en place, c'est-à-dire de 1984 à septembre 2011.

III.2.4. Recueil des données

Il a été effectué en plusieurs étapes.

Dans un premier temps, nous avons recherché tous les cas d'effets indésirables concernant des médicaments anti-cancéreux. Nous avons utilisé la classification ATC pour effectuer la recherche par principe actif et par spécialité. Les médicaments anti-cancéreux sont répartis au sein de quatre sous-classes ATC : les "antineoplasiques" (L01), la "thérapeutique endocrine" (L02), les "immunomodulateurs/-stimulants" (L03) et les "immunosuppresseurs" (L04). La première sous-classe comporte les "agents alkylants" (L01A), les "antimétabolites" (L01B), les "alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle" (L01C), les "antibiotiques cytotoxiques et apparentés" (L01D) et "les autres antineoplasiques" (L01X). La deuxième sous-classe est subdivisée en deux catégories : les "hormones et apparentés" (L02A), et les "antihormones et apparentés" (L02B). La troisième sous-classe correspond aux "immunostimulants" (L03A). Enfin la quatrième sous-classe regroupe tous les "immunosuppresseurs" (L04A).

Dans un deuxième temps, nous avons supprimé les cas où les femmes enceintes ont été exposées aux médicaments anti-cancéreux bien avant la grossesse (en tenant compte des demi-vies), les cas d'exposition paternelle et les cas où aucun effet indésirable n'était mentionné.

Les données suivantes ont été ensuite recueillies : âge de la mère, antécédents, effet(s) indésirable(s) (type, gravité, délai de survenue, évolution...), médicaments impliqués, période d'exposition, issue de grossesse, état de santé des nouveau-nés.

III.2.5. Analyse des données

Elle a porté sur la description des femmes enceintes (âge, antécédents, durée de la grossesse...), des effets indésirables (type, gravité...), des médicaments anti-cancéreux et associés impliqués ou non dans l'effet indésirable. Lors de la description de la population (femmes enceintes et fœtus / nouveau-nés) et des effets indésirables, nous avons présenté les variables quantitatives en moyenne +/- l'écart-type et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages.

III.3. Résultats

III.3.1. Généralités

Trente-trois déclarations d'effets indésirables des médicaments anti-cancéreux chez des femmes enceintes présentant un cancer ont été enregistrées par 10 Centres Régionaux de Pharmacovigilance entre 1992 et 2011.

III.3.1.1. Centres Régionaux de Pharmacovigilance ayant reçu les déclarations

Le centre qui a enregistré le plus de déclarations spontanées d'effets indésirables est Paris Saint-Vincent-de-Paul (22 déclarations sur 33 soit 66,7%).

III.3.1.2. Déclaration

III.3.1.2.1. Mode de recueil

Il existe différents modes de recueil d'effets indésirables. Dans cette étude, nous retrouvons :

- 9 cas déclarés par mail
- 6 cas déclarés par lettre
- 6 cas déclarés par téléphone
- 4 cas déclarés au cours d'une visite
- 2 cas déclarés par un autre moyen non précisé
- 1 cas déclaré par fax

Dans 5 cas, l'information n'était pas présente.

Mode	Nombre	Pourcentage
Mail	9	32,2%
Lettre	6	21,4%
Téléphone	6	21,4%
Visite	4	14,3%
Autre	2	7,1%
Fax	1	3,6%
Site internet	0	0,0%
Total	28	100,0%

Tableau 20 : Modes de recueil des effets indésirables

III.3.1.2.2. Type de déclaration

Huit cas ont été notifiés de manière spontanée, 4 ont été déclarés lors d'une collecte et 2 ont été récupérés à l'occasion d'une question. Dans 19 cas, l'information n'était pas présente.

Type	Nombre	Pourcentage
Notification spontanée	8	57,1%
Collecte	4	28,6%
Question	2	14,3%
Enquête locale	0	0,0%
Total	14	100,0%

Tableau 21 : Type de déclaration

III.3.1.2.3. Notificateur

Sur les 33 déclarations recensées, 29 ont été signalées par un spécialiste. Pour les 4 autres déclarations, le notificateur est inconnu.

Vingt déclarations provenaient de l'hôpital, 6 d'autres structures hospitalières, 1 d'un professionnel libéral, 1 d'une clinique et 1 d'une autre structure.

Qualité	Nombre	Pourcentage
Hôpital	20	68,9%
Autre hospitalier	6	20,6%
Libéral	1	3,5%
Clinique	1	3,5%
Autre	1	3,5%
Institutionnel	0	0,0%
Industriel	0	0,0%
Total	33	100,0%

Tableau 22 : Qualité du notificateur

III.3.1.3. Evolution du nombre de déclarations au cours du temps

Nous avons pu constater une augmentation du nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les médicaments anti-cancéreux et grossesse à partir de 2003.

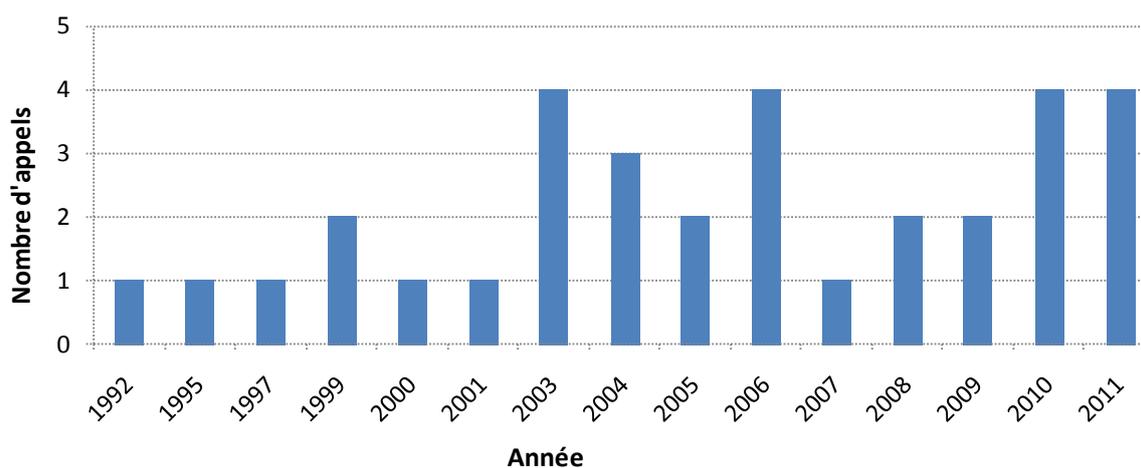


Figure 5 : Nombre d'appels par année

III.3.2. Description des patientes

III.3.2.1. Caractéristiques générales

Parmi les 33 femmes enceintes ayant présenté un ou plusieurs effet(s) indésirable(s), nous n'avons pu recueillir l'âge que chez 27 d'entre elles, allant de 20 à 43 ans. L'âge moyen est de 30,3 +/- 6,3 ans.

Concernant les antécédents obstétricaux :

- le nombre de grossesses antérieures (pour 14 femmes) va de 0 à 7, avec une moyenne de 2,3 +/- 2,0 grossesses antérieures
- le nombre de naissances antérieures (12 femmes) va de 0 à 4, avec une moyenne de 1,5 +/- 1,2 naissances antérieures
- 6 femmes (soit 18,2%) ont fait entre une et trois FCS antérieures
- 1 GEU a été rapportée
- 2 femmes (soit 6,1%) ont fait une ou deux IVG antérieures.

III.3.2.2. Pathologie cancéreuse maternelle

A propos de la pathologie ayant nécessité la prise de médicaments anti-cancéreux (selon la classe ATC "L") chez ces femmes enceintes, nous retrouvons en première position le cancer du sein pour 42,4% des cas, suivi des leucémies (tous types confondus) dans 33,3% des cas.

Indication	Nombre de femmes enceintes	Pourcentage de femmes
Cancer du sein	14	42,4%
Leucémie	11	33,4%
Sarcome/Ostéosarcome/Synoviosarcome	3	9,1%
Lymphome	2	6,1%
Cancer du cavum	1	3,0%
Cancer ovarien	1	3,0%
Maladie de Hodgkin	1	3,0%
Total	33	100,0%

Tableau 23 : Pathologies cancéreuses des 33 femmes enceintes

III.3.3. Description des effets indésirables

III.3.3.1. Types

Effet indésirable	Nombre
Pathologie néonatale	24
Malformation	4 (dont 1 ayant conduit à une MIU et 1 à une IMG)
Prématurité seule	3
Mort intra-utérine	1 (sans malformation)
Interruption médicale de grossesse	1 (sans malformation)
Total	33

Tableau 24 : Types d'effets indésirables

Nous allons décrire plus précisément ces effets indésirables.

▪ Pathologies néonatales

24 cas d'effets indésirables (72,7%) concernaient une ou plusieurs pathologies néonatales. Sur ces 24 cas, nous avons retrouvé :

Pathologie néonatale	Nombre de cas
Pathologie cardio-respiratoire	15
Atteinte hématologique	11 (8 anémies, 4 neutropénies, 2 thrombopénies, 1 lymphopénie, 1 granulocytopénie, 1 pancytopénie)
Hypotrophie	10
Pathologie urogénitale	3 atteintes rénales
Atteinte métabolique	3 (1 acidose, 1 hypoglycémie et 1 hyperbilirubinémie)
Pathologie infectieuse	3
Divers	3 (2 ictères et 1 hypothermie)
Pathologie digestive	2 (1 distension abdominale et 1 trouble de la digestion)
Trouble hydro-électrolytique	2 (1 hypernatrémie et 1 hypocalcémie)
Pathologie neuromusculaire	2 (1 hypotonie et 1 leucomalacie périventriculaire droite)
Pathologie endocrinienne	1 puberté précoce
Pathologie cutanée	1 (phlyctènes)
Anomalie de l'hémostase	1 (diminution des facteurs de la coagulation)

Tableau 25 : Type de pathologies néonatales

Un tableau récapitulant ces différents cas de pathologies néonatales et les médicaments impliqués se trouve en Annexe 6.

Une perturbation du liquide amniotique associée à l'effet indésirable a été retrouvée dans 4 cas : 2 cas d'oligoamnios, 1 cas d'anamnios, 1 cas de liquide amniotique sanglant.

Deux cas de pathologies néonatales ont conduit à un décès :

- Garçon né à 31 SA (cas n°23)

Sa mère, âgée de 31 ans, était exposée au cisplatine (uniquement au deuxième trimestre), doxorubicine, ifosfamide, méthylprednisolone, pegfilgrastim, ondansétron, mesna aux deuxième et troisième trimestres et par bétaméthasone (uniquement au troisième trimestre), pour une tumeur frontale (ostéosarcome de haut grade de malignité) découverte au premier trimestre. L'accouchement a été provoqué à 31 SA en urgence en raison d'une détresse fœtale. Le petit garçon présentait un retard de croissance, une insuffisance rénale irréversible, une insuffisance cardiaque avec forte altération de la fonction systolique ventriculaire gauche et une pancytopénie. Il est décédé au troisième jour de vie.

- Fille prématurée (cas n°27)

Sa mère, d'âge inconnu, était exposée au protocole FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) au cours de la grossesse pour un cancer du sein. La petite fille est née prématurément et a présenté une défaillance cardiaque. Elle est décédée à un jour de vie.

▪ Malformations

Nous avons relevé 4 cas de malformations dont une ayant abouti à une MIU et une à une IMG. Sur ces 4 malformations, nous avons retrouvé :

- une volumineuse omphalocèle détectable à l'échographie à 15 SA ayant conduit à une IMG
- une dilatation pyélocalicielle bilatérale détectée à l'échographie à 22 SA
- un fœtus de grande taille avec mensurations corporelles au 90^{ème} centile pour le poids, la taille et le pied, associé à une macrocéphalie (face plate, sans relief), un thymus de petite taille (involution thymique aiguë importante) et une stéatose hépatique ayant évolué vers une MIU à 31 SA
- une coalescence des grandes lèvres (absence d'orifice génital).

Les principaux médicaments retrouvés chez ces 4 femmes enceintes sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Numéro du cas	Pathologie cancéreuse maternelle	Médicaments pris au cours de la grossesse	Période d'exposition	Malformation observée chez le fœtus	Evolution
7	Leucémie myéloïde chronique	nilotinib	T1	Omphalocèle	IMG
		interféron α 2a	T1		
9	Leucémie myéloïde chronique	dasatinib	Avant la grossesse - T1	Dilatation pyélocalicielle bilatérale	Rein gauche augmenté de volume avec un contact lombaire gauche. Exposition au céfaclozole + échographie rénale à réaliser à la sortie Non encore rétabli
		interféron α 2a	T1 - T2 - T3		
11	Leucémie promyélocytaire de type III	daunorubicine	Au cours de la grossesse	Macrosomie + macrocéphalie + thymus de petite taille + stéatose hépatique	MIU
		trétinoïne	Au cours de la grossesse		
12	Cancer du sein	létrozole	Avant la grossesse - T1 - T2	Coalescence des grandes lèvres (absence d'orifice génital)	Rôle du médicament très évocateur Chirurgie programmée Guérison avec séquelles

Tableau 26 : Exposition in utero aux médicaments chez les fœtus ou les nouveau-nés présentant une malformation

▪ **Prématurité seule**

Trois cas de prématurité ont été déclarés comme effet indésirable des médicaments anti-cancéreux. Néanmoins, 22 enfants ayant présenté des effets indésirables autres étaient également nés prématurés.

Les trois cas de prématurité seule sont décrits ci-dessous :

○ **Enfant né à 31 SA (cas n°14)**

Sa mère, âgée de 32 ans, était exposée à la doxorubicine, vincristine et prednisone à 28 SA, pour un lymphome T découvert à 27 SA. C'est la seule cure que la patiente aura eu au cours de la grossesse. Elle avait également reçu du céfotaxime pour apparition d'une fièvre

associée à des sueurs et une hypotension 3h après sa chimiothérapie. La césarienne a été programmée à 31 SA afin de pouvoir poursuivre la prise en charge de la patiente. L'évolution a été favorable.

- **Fille née à 36 SA (cas n°15)**

Sa mère, âgée de 25 ans, était exposée au protocole FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, pour un cancer du sein découvert à 1 mois et demi de grossesse. L'accouchement a été déclenché par voie basse à 36 SA afin de pouvoir poursuivre la prise en charge de la patiente. L'évolution a été favorable.

- **Fille née à 36 SA (cas n°22)**

Sa mère, âgée de 34 ans, était exposée au cyclophosphamide, épirubicine, 5 fluoro-uracile et prednisone aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, pour un cancer du sein (avec extension) découvert à 23 SA. La césarienne a été programmée à 36 SA, à distance de la dernière cure. La petite fille a été surveillée en pédiatrie pendant quelques jours. Une échographie cardiaque a été réalisée et s'est révélée normale. L'enfant avait un bilan neurologique normal. L'évolution a été favorable.

- **Morts intra-utérines (MIU)**

Deux cas de MIU (6,1%) ont été rapportés :

- **Femme de 34 ans présentant un synoviosarcome de la cuisse gauche avec atteinte inguinale à 20 SA (cas n°2)**

Elle était exposée à la doxorubicine, ifosfamide, dexaméthasone, mesna et ondansétron au deuxième trimestre. Une MIU a été constatée à 25 SA. Il existait un retard de croissance intra-utérin. Aucune malformation n'a été retrouvée mais on pouvait voir de nombreux artefacts en raison d'un début de macération. L'examen foetoplacentaire a révélé une hypotrophie placentaire avec lésions de placentite à type de villite chronique et d'intervillite subaiguë avec d'importants dépôts fibrinoïdes. Ce cas a également été recensé dans la base de données Terappel et donc figure dans la première étude.

- **Femme d'âge inconnu présentant une leucémie promyélocytaire de type III (cas n°11)**

Le fœtus présentait une malformation. Ce cas est décrit dans le paragraphe précédent sur les malformations (p.85).

▪ **Interruptions médicales de grossesse (IMG)**

Deux cas d'IMG (6,1%) ont été observés dans cette étude :

○ **Femme de 23 ans présentant une leucémie myéloïde chronique (cas n°6)**

Elle était exposée à l'imatinib (avant la grossesse et pendant le premier trimestre) et dasatinib au premier trimestre. Une IMG a été réalisée à 17 SA pour anasarque fœtale sans anomalie cardiaque décelable, associée à une pancytopenie.

○ **Femme de 41 ans présentant une leucémie myéloïde chronique (cas n°7)**

Le fœtus présentait une malformation motivant une IMG. Ce cas est décrit dans le paragraphe précédent sur les malformations (p.85).

III.3.3.2. Gravité

Trente-et-un cas d'effets indésirables ont été considérés comme graves (93,9%) et 2 non graves (1 cas d'électrocardiographie anormale avec normalisation 1 mois après la naissance et 1 cas d'hypotrophie et d'hypoglycémie néonatale dans la première nuit suivant la naissance).

Gravité	Nombre	Pourcentage
Hospitalisation ou prolongation	17	54,9%
Mise en jeu du pronostic vital	4	12,9%
Décès	4	12,9%
Anomalie congénitale	4	12,9%
Autres	1	3,2%
Mise en jeu du pronostic vital + hospitalisation	1	3,2%
Incapacité ou invalidité	0	0,0%
Total	31	100,0%

Tableau 27 : 31 cas graves

Nous retrouvons :

▪ **17 cas ayant conduit à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation**

▪ **4 cas de mise en jeu du pronostic vital**

○ ***Fille prématurée née à 28 SA (cas n°5)***

Sa mère, âgée de 26 ans, était exposée à la cytarabine et daunorubicine à la fin du deuxième trimestre de grossesse, pour une leucémie aiguë découverte à ce moment là. A 28 SA, soit 2 jours avant la naissance spontanée, elle avait présenté une menace d'accouchement prématuré. La petite fille a été intubée et ventilée et a présenté une anémie et une neutropénie le lendemain de sa naissance. L'évolution a été favorable.

○ ***Fille prématurée née à 31 SA (cas n°14)***

Sa mère, âgée de 32 ans, était exposée à la doxorubicine, vincristine et prednisone (1 seule cure) pour un lymphome T à 28 SA. Ce cas est décrit dans le paragraphe précédent des nouveau-nés ayant présenté une prématurité seule au-dessus (p.85).

○ ***Fille prématurée née à 28 SA (cas n°16)***

Sa mère, d'âge inconnu, était exposée à l'idarubicine et hydroxycarbamide à la fin du deuxième trimestre de grossesse pour une leucémie aiguë myéloblastique découverte à ce moment là. Elle a également reçu de l'amoxicilline/acide clavulanique, de la bétaméthasone, de l'aciclovir et de la bacitracine pour un épisode d'aphtes associé à une altération de l'état général avec toux et diarrhées au cours du deuxième trimestre de grossesse. A 28 SA, des antibiotiques (pipéracilline/tazobactam et gentamicine) avant l'accouchement ont été instaurés, associés à de l'hydroxyzine pendant quelques jours. Une césarienne en urgence sous anesthésiques généraux (chlorure de suxaméthonium, thiopental et sufentanil) a été réalisée en raison d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. La petite fille présentait une insuffisance rénale, des phlyctènes sur le pied droit évoluant très rapidement vers des lésions nécrotiques et une neutropénie. Elle a été intubée et transférée en réanimation. L'évolution est inconnue.

- **Fille prématurée née à 30 SA (cas n°26)**

Sa mère, âgée de 36 ans, était exposée à la doxorubicine et cyclophosphamide au deuxième trimestre de grossesse pour un cancer du sein métastatique (initialement découvert en 2008 et traité par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie). Elle était aussi prise en charge pour un diabète de type 2 par insulines humaines biogénétiques isophane. Enfin, elle a également reçu du métronidazole (au deuxième trimestre), de l'isoniazide/rifampicine et de l'éthambutol (aux deuxième et troisième trimestres), de l'oxycodone, de la gabapentine et de la prednisone (pendant la grossesse) et enfin de la bétaméthasone la veille et le jour de la naissance. Une césarienne a été réalisée à 30 SA en raison de l'état maternel. La petite fille présentait une détresse respiratoire, une cyanose, une anémie et une hyperbilirubinémie (à 5 jours de vie). Cette dernière s'est normalisée en quelques jours mais l'évolution est inconnue.

- **4 décès (1 MIU, 1 IMG, 2 naissances suivies d'un décès à J1 et J3)**

Ces cas ont déjà été décrits précédemment.

- **4 cas ayant conduit à une anomalie congénitale (dont 1 MIU et 1 IMG)**

Ces cas ont déjà été décrits précédemment.

- **1 cas ayant conduit à une gravité "autre"**

- **Fille née à 39 SA (cas n°3)**

Sa mère, âgée de 25 ans, était exposée au protocole FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) associé à l'ondansétron et méthylprednisolone au troisième trimestre de grossesse pour un cancer du sein. La petite fille a présenté une puberté précoce avec un début de formation des seins à l'âge de 7 ans.

- **1 cas ayant conduit à une hospitalisation et à une mise en jeu du pronostic vital**

- **Garçon prématuré né à 29 SA (cas n°8)**

Sa mère, âgée de 36 ans, était exposée au carboplatine et paclitaxel à la fin du deuxième trimestre de grossesse, pour un cancer des ovaires compliqué de carcinose péritonéale découvert à ce moment là. Elle a également reçu de l'énoxaparine sodique pour une embolie pulmonaire au deuxième trimestre et une corticothérapie maturative au

deuxième trimestre et une cure de rappel le jour de la naissance. Le petit garçon présentait une détresse respiratoire immédiate après l'accouchement avec geignement et tirage. Il a été transféré en réanimation néonatale pour être ventilé et intubé. Il a également présenté une hypernatrémie et une probable tubulopathie liée peut être au carboplatine. L'évolution est inconnue.

III.3.3.3. Evolution

Evolution	Nombre de cas	Pourcentage
Guérison sans séquelle	19	57,6%
Décès	6	18,2%
Inconnue	7	21,2%
Guérison avec séquelles	1	3,0%
Total	33	100,0%

Tableau 28 : Evolution des 33 effets indésirables

Concernant l'évolution de ces 33 effets indésirables :

- **Guérison sans séquelle** : 19 cas (dont 16 cas de pathologies néonatales)
- **Décès** : 6 cas (2 naissances suivies d'un décès, 1 MIU, 2 malformations ayant conduit à 1 IMG et à 1 MIU et 1 anasarque fœtale et pancytopenie fœtale ayant conduit à 1 IMG)
- **Sujet non encore rétabli** : 5 cas (1 malformation et 4 cas de pathologies néonatales)
- **Inconnu** : 2 cas (pathologies néonatales)
- **Guérison avec séquelles** : 1 cas (1 malformation génitale)

III.3.4. Médicaments anti-cancéreux et médicaments associés impliqués

III.3.4.1. Médicaments anti-cancéreux

▪ Sous-classes ATC

Trois sous-classes de médicaments anti-cancéreux sur 4 dans la classe ATC "L" ont été retrouvées dans ces cas d'effets indésirables survenus chez ces femmes enceintes : les "antinéoplasiques" (sous-classe ATC L01) pour 97,0% des cas, les "immunostimulants" (sous-classe ATC L03) dans 12,1% des cas et la "thérapeutique endocrine" (sous-classe ATC L02)

dans 3,0%. Certaines femmes enceintes ont pris plusieurs médicaments anti-cancéreux de sous-classes différentes.

Sous-classe ATC	Nombre de cas d'effets indésirables	Pourcentage de cas d'effets indésirables
Antinéoplasiques (L01)	32	97,0%
Immunostimulants (L03)	4	12,1%
Thérapeutique endocrine (L02)	1	3,0%

Tableau 29 : Médicaments anti-cancéreux par sous-classe ATC

Parmi les "antineoplasiques" (L01), ce sont les "antibiotiques cytotoxiques et apparentés" (avec notamment l'épirubicine, la doxorubicine, la daunorubicine) que nous pouvons retrouver en première position dans 66,7% des cas, suivis des "agents alkylants" (avec notamment le cyclophosphamide, l'ifosfamide) et des "antimétabolites" (avec notamment le 5 fluoro-uracile, la cytarabine, le méthotrexate) dans 54,6% des cas pour chacun, des "autres antinéoplasiques" (avec notamment l'asparaginase, le cisplatine, l'hydroxycarbamide, la trétinoïne, le dasatinib) dans 42,4% des cas, et enfin les "alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle" (avec notamment la vincristine, le paclitaxel, la vinblastine) dans 30,3% des cas.

Antinéoplasiques (L01)	Nombre de cas d'effets indésirables	Pourcentage de cas d'effets indésirables
Antibiotiques cytotoxiques et apparentés (L01D)	22	66,7%
Agents alkylants (L01A)	18	54,6%
Antimétabolites (L01B)	18	54,6%
Autres antinéoplasiques (L01X)	14	42,4%
Alcaloïdes végétaux (L01C) et autres médicaments d'origine naturelle	10	30,3%

Tableau 30 : "Antinéoplasiques"

Les "immunostimulants" (L03A) sont impliqués dans 12,1% des cas avec l'interféron α 2a pour 2 cas, le pegfilgrastim et un facteur de croissance hématopoïétique (DCI inconnue) pour chacun 1 cas.

Une seule femme ayant présenté un effet indésirable a été exposée à la sous-classe "thérapeutique endocrine" (L02). Il s'agit du létrozole.

▪ **Principes actifs**

Le cyclophosphamide est en tête de file des médicaments anti-cancéreux les plus impliqués avec 45,5% de cas d'effets indésirables, suivi du 5 fluoro-uracile (33,3%), de l'épirubicine (30,3%), de la doxorubicine (27,3%), de la daunorubicine (18,2%) et de la cytarabine (15,2%).

DCI	Pourcentage de cas d'effets indésirables
cyclophosphamide	45,5%
5 fluoro-uracile	33,3%
epirubicine	30,3%
doxorubicine	27,3%
daunorubicine	18,2%
cytarabine	15,2%
vincristine	9,1%
paclitaxel	9,1%
ifosfamide	9,1%

Tableau 31 : Médicaments anti-cancéreux les plus impliqués

La liste des principes actifs classés en fonction du pourcentage de cas d'effets indésirables figurent en Annexe 4.

▪ **Période d'exposition**

21,2% des femmes enceintes ayant présenté un effet indésirable ont été exposées aux médicaments anti-cancéreux au cours du premier trimestre.

Période d'exposition	Nombre de femmes enceintes	Pourcentage de femmes exposées
T2	14	42,4%
T2+T3	12	36,4%
T3	8	24,2%
T1	4	12,1%
T1+T2	4	12,1%
Au cours de la grossesse	2	6,1%
T1+T2+T3	1	3,0%

Tableau 32 : Période d'exposition aux médicaments anti-cancéreux

III.3.4.2. Médicaments associés

▪ Sous-classes ATC

Parmi les médicaments associés aux médicaments anti-cancéreux, les "corticoïdes à usage systémique" (sous-classe ATC H02) (45,5%) et les "antiémétiques/antinauséeux" (sous-classe ATC A04) (21,2%) arrivent en tête.

Sous-classe ATC	Nombre de cas d'effets indésirables	Pourcentage de cas d'effets indésirables
Corticoïdes à usage systémique (H02)	15	45,5%
Antiémétiques et antinauséeux (A04)	7	21,2%
Antibactériens à usage systémique (J01)	6	18,2%
Analgésiques (N02)	4	12,1%
Psycholeptiques (N05)	3	9,1%
Tous autres médicaments (V03)	3	9,1%
Antithrombotiques (B01)	2	6,1%
Anesthésiques (N01)	2	6,1%
Inhibiteurs calciques (C08)	2	6,1%
Myorelaxants (M03)	2	6,1%
Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux (A03)	1	3,0%
Antiépileptiques (N03)	1	3,0%
Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07)	1	3,0%
Médicaments du diabète (A10)	1	3,0%
Antimycobactériens (J04)	1	3,0%
Antimycosiques à usage systémique (J02)	1	3,0%
Antiviraux à usage systémique (J05)	1	3,0%
Médicaments en cardiologie (C01)	1	3,0%
Diurétiques (C03)	1	3,0%
Antifongiques à usage dermatologique (D01)	1	3,0%
Autres médicaments gynécologiques (G02)	1	3,0%
Préparations pour la gorge (R02)	1	3,0%

Tableau 33 : Médicaments associés par sous-classe ATC

- **Principes actifs**

Les corticoïdes (bétaméthasone, méthylprednisolone, prednisone et corticothérapie à DCI inconnue) et l'ondansétron sont les deux principaux médicaments retrouvés chez les femmes enceintes dans cette étude (15,2% des cas pour chacun).

DCI	Pourcentage de cas d'effets indésirables
bétaméthasone	15,2%
méthylprednisolone	15,2%
ondansétron	15,2%
prednisone	12,1%
corticothérapie (DCI absente)	12,1%
hydroxyzine	9,1%
énoxaparine sodique	6,1%
nicardipine	6,1%
mesna	6,1%
pipéracilline/tazobactam	6,1%
amikacine	6,1%
vancomycine	6,1%
dexaméthasone	6,1%

Tableau 34 : Médicaments associés les plus retrouvés au cours de la grossesse

La liste des principes actifs associés aux médicaments anti-cancéreux figurent en Annexe 5.

III.3.5. Relations effets indésirables - médicaments anti-cancéreux

III.3.5.1. Malformations et médicaments anti-cancéreux

- **Sous-classe ATC**

Trois sous-classes de médicaments anti-cancéreux sur 4 dans la classe ATC "L" ont été retrouvées dans les 4 cas de malformations : les "antinéoplasiques" (sous-classe ATC L01) pour 3 cas, les "immunostimulants" (sous-classe ATC L03) pour 2 cas et la "thérapeutique endocrine" (sous-classe ATC L02) pour 1 cas. Parmi ces 4 femmes enceintes, certaines ont pris plusieurs médicaments anti-cancéreux de sous-classes différentes.

Sous-classe ATC	Nombre de cas de malformations
Antinéoplasiques (L01)	3
Immunostimulants (L03)	2
Thérapeutique endocrine (L02)	1

Tableau 35 : Médicaments anti-cancéreux par sous-classe ATC

Parmi les "antineoplasiques" (L01), ce sont les "autres antineoplasiques" (avec le nilotinib, le dasatinib et la trétinoïne) que nous pouvons retrouver en première position dans 3 cas, suivis des "antibiotiques cytotoxiques et apparentés" avec la daunorubicine dans 1 cas. Les "agents alkylants", les "antimétabolites" et les "alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle" ne sont pas impliqués dans l'apparition de ces 4 malformations.

Les "immunostimulants" (L03A) avec l'interféron α 2a sont retrouvés dans 2 cas.

Enfin, dans la classe "thérapeutique endocrine" (L02), ce sont les antihormones et apparentés qui sont utilisés dans seulement un cas avec le létrozole.

▪ Principes actifs

L'interféron α 2a est en tête de file des médicaments anti-cancéreux potentiellement impliqués dans l'apparition de 2 cas de malformations.

DCI	Nombre de cas de malformations
interféron α 2a	2
daunorubicine	1
dasatinib	1
nilotinib	1
trétinoïne	1
létrozole	1

Tableau 36 : Médicaments anti-cancéreux impliqués dans l'apparition des malformations

- **Période d'exposition**

Période d'exposition	Nombre de cas de malformations
T1	2
T1 + T2	1
T1 + T2 + T3	1
Au cours de la grossesse	1

Tableau 37 : Période d'exposition aux médicaments anti-cancéreux

Dans 3 cas sur 4, les femmes enceintes pour lesquelles une malformation a été retrouvée ont été exposées aux médicaments anti-cancéreux au cours du premier trimestre. Pour un cas impliquant les médicaments anti-cancéreux daunorubicine et trétinoïne, la période d'exposition au cours de la grossesse n'a pas été précisée.

III.3.5.2. Pathologies néonatales et médicaments anti-cancéreux

- **Sous-classe ATC**

Deux sous-classes de médicaments anti-cancéreux sur 4 dans la classe ATC "L" ont été impliquées dans les 24 cas de pathologies néonatales : les "antineoplasiques" (sous-classe ATC L01) pour 100,0% des cas et les "immunostimulants" (sous-classe ATC L03) pour 8,3% des cas. Certaines femmes enceintes ont pris plusieurs médicaments anti-cancéreux de sous-classes différentes.

Sous-classe ATC	Nombre de cas de pathologies néonatales	Pourcentage de cas de pathologies néonatales
Antinéoplasiques (L01)	24	100,0%
Immunomodulateurs/-stimulants (L03)	2	8,3%

Tableau 38 : Médicaments anti-cancéreux par sous-classe ATC

Parmi les "antineoplasiques" (L01), ce sont les "antibiotiques cytotoxiques et apparentés" (avec notamment l'épirubicine, la doxorubicine, la daunorubicine) que nous pouvons retrouver en première position dans 87,5% des cas, suivis des "agents alkylants" (avec notamment le cyclophosphamide et l'ifosfamide) dans 62,5% des cas, des "antimétabolites" (avec notamment le 5 fluoro-uracile, la cytarabine et le méthotrexate) dans 58,3% des cas, "des autres antinéoplasiques" (avec notamment l'hydroxycarbamide,

l'asparaginase, le cisplatine) dans 41,7% des cas, et enfin les "alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle" (avec notamment le paclitaxel, le docétaxel, la vincristine) dans 37,5% des cas.

Antinéoplasiques (L01)	Nombre de cas de pathologies néonatales	Pourcentage de cas de pathologies néonatales
Antibiotiques cytotoxiques et apparentés (L01D)	21	87,5%
Agents alkylants (L01A)	15	62,5%
Antimétabolites (L01B)	14	58,3%
Autres antinéoplasiques (L01X)	10	41,7%
Alcaloïdes végétaux (L01C)	9	37,5%

Tableau 39 : "Antinéoplasiques"

Les "immunostimulants" (L03A) avec le pegfilgrastim et un facteur de croissance hématopoïétique (DCI inconnue) sont retrouvés seulement dans 8,3% des cas (2 cas).

▪ **Principes actifs**

Le cyclophosphamide est en tête de file des médicaments anti-cancéreux potentiellement impliqués dans l'apparition de pathologies néonatales (54,2% des cas), suivi du 5 fluoro-uracile (37,5%), de l'épirubicine (33,3%), de la doxorubicine (29,2%) et de la cytarabine (20,8%).

DCI	Pourcentage de cas de pathologies néonatales
cyclophosphamide	54,2%
5 fluoro-uracile	37,5%
épirubicine	33,3%
doxorubicine	29,2%
cytarabine	20,8%
daunorubicine	16,7%
paclitaxel	12,5%
docétaxel	12,5%
hydroxycarbamide	8,3%
vincristine	8,3%
asparaginase	8,3%

DCI	Pourcentage de cas de pathologies néonatales
ifosfamide	8,3%
cisplatine	8,3%
carboplatine	4,2%
paraplatine	4,2%
mabthera	4,2%
idarubicine	4,2%
amsacrine	4,2%
Facteur de croissance hématopoïétique (FCH) (DCI inconnue)	4,2%
vinblastine	4,2%
bléomycine	4,2%
pegfilgrastim	4,2%
acide rétinoïque	4,2%
méthotrexate	4,2%
mitoxantrone	4,2%

Tableau 40 : Médicaments anti-cancéreux impliqués dans l'apparition des pathologies néonatales

▪ **Période d'exposition**

95,8% des femmes enceintes pour lesquelles une ou plusieurs pathologie(s) néonatale(s) ont été retrouvée(s) ont été exposées aux médicaments anti-cancéreux au cours des deuxième et/ou troisième trimestre(s). Pour un cas impliquant les médicaments anti-cancéreux 5 fluoro-uracile, épirubicine et cyclophosphamide, la période d'exposition au cours de la grossesse n'a pas été précisée.

Période d'exposition	Nombre de cas de pathologies néonatales	Pourcentage de cas de pathologies néonatales
T2	12	50,0%
T2 + T3	10	41,7%
T3	8	33,3%
T1 + T2	3	12,5%
T1	1	4,2%
au cours de la grossesse	1	4,2%

Tableau 41 : Période d'exposition aux médicaments anti-cancéreux

▪ **Type de pathologies néonatales**

Les pathologies cardio-respiratoires, les atteintes hématologiques et les hypotrophies sont les principales pathologies néonatales retrouvées dans cette étude.

○ **Pathologies cardio-respiratoires**

Dans les 15 cas de pathologies cardio-respiratoires, seuls les "antinéoplasiques" (L01) ont été impliqués avec les "antibiotiques cytotoxiques et apparentés" en première position (avec notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'épirubicine) dans 14 cas, suivis des "agents alkylants" (avec le cyclophosphamide) et des "antimétabolites" (avec la cytarabine, le 5 fluoro-uracile et le méthotrexate) dans 9 cas pour chacun, des "alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle" (avec notamment la vincristine, le paclitaxel et le docétaxel) dans 7 cas et enfin les autres "antinéoplasiques" (avec notamment l'asparaginase, le carboplatine, le cisplatine) dans 6 cas.

Antinéoplasiques (L01)	Nombre de cas de pathologies cardio-respiratoires
Antibiotiques cytotoxiques et apparentés (L01D)	14
Agents alkylants (L01A)	9
Antimétabolites (L01B)	9
Alcaloïdes végétaux (L01C)	7
Autres antinéoplasiques (L01X)	6

Tableau 42 : "Antinéoplasiques" potentiellement impliqués dans les pathologies cardio-respiratoires

○ **Atteintes hématologiques**

Dans les 11 cas d'atteintes hématologiques, les "antinéoplasiques" (L01) ont été impliqués systématiquement. Les "immunostimulants" (L03A) ont été retrouvés dans seulement un cas.

Sous-classe ATC	Nombre de cas d'atteintes hématologiques
Antinéoplasiques (L01)	11
Immunomodulateurs/-stimulants (L03)	1
Thérapeutique endocrine (L02)	0

Tableau 43 : Médicaments anti-cancéreux potentiellement impliqués dans les atteintes hématologiques

Dans la classe "antinéoplasiques", ce sont les "antibiotiques cytotoxiques et apparentés" que nous pouvons retrouver en première position (avec notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'épirubicine) dans 10 cas, suivis des "agents alkylants" (avec le cyclophosphamide et l'ifosfamide) dans 7 cas, des "antimétabolites" (avec la cytarabine, le 5 fluoro-uracile et le méthotrexate) et des "autres antinéoplasiques" (avec le cisplatine, l'asparaginase, le rituximab et l'hydroxycarbamide) dans 5 cas pour chacun et enfin les "alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle" (avec la vincristine et le docétaxel) dans 3 cas.

Antinéoplasiques (L01)	Nombre de cas d'atteintes hématologiques
Antibiotiques cytotoxiques et apparentés (L01D)	10
Agents alkylants (L01A)	7
Antimétabolites (L01B)	5
Autres antinéoplasiques (L01X)	5
Alcaloïdes végétaux (L01C)	3

Tableau 44 : "Antinéoplasiques" potentiellement impliqués dans les atteintes hématologiques

○ **Hypotrophies**

Dans les 10 cas d'hypotrophie, les "antinéoplasiques" (L01) ont été impliqués systématiquement. Les "immunostimulants" (L03A) ont été retrouvés dans seulement deux cas.

Sous-classe ATC	Nombre de cas d'hypotrophie
Antinéoplasiques (L01)	10
Immunomodulateurs/-stimulants (L03)	2
Thérapeutique endocrine (L02)	0

Tableau 45 : Médicaments anti-cancéreux potentiellement impliqués dans les hypotrophies

Dans la classe "antinéoplasiques", ce sont les "antibiotiques cytotoxiques et apparentés" que nous pouvons retrouver en première position (avec notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'épirubicine) dans 8 cas, suivis des "antimétabolites" (avec

la cytarabine, le 5 fluoro-uracile et le méthotrexate) dans 7 cas, des "autres antinéoplasiques" (avec notamment le cisplatine, le rituximab, l'hydroxycarbamide) dans 6 cas, des "agents alkylants" (avec le cyclophosphamide et l'ifosfamide) dans 5 cas et enfin les "alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle" (avec la vincristine, le docétaxel et le paclitaxel) dans 3 cas.

Antinéoplasiques (L01)	Nombre de cas d'hypotrophie
Antibiotiques cytotoxiques et apparentés (L01D)	8
Antimétabolites (L01B)	7
Autres antinéoplasiques (L01X)	6
Agents alkylants (L01A)	5
Alcaloïdes végétaux (L01C)	3

Tableau 46 : "Antinéoplasiques" potentiellement impliqués dans les hypotrophies

III.3.6. Description des issues de grossesse et des nouveau-nés

▪ **Terme de la grossesse :**

- Naissances : la durée de la grossesse a pu être calculée chez 28 femmes sur 29, allant de 26 à 39 SA, avec une moyenne de 33,6 +/- 5,7 SA
- Taux de prématurés (\leq 37 SA) : 25 nouveau-nés sur 29 soit 86,2%
- MIU : terme précisé dans les 2 cas, à 26 et 31 SA
- IMG : terme précisé dans les 2 cas, à 15 et 16 SA.

▪ **Nouveau-nés :**

Parmi les 29 nouveau-nés :

- Sexe (renseigné pour 27 nouveau-nés) : 70,4% de filles et 29,6% de garçons
- Poids (renseigné pour 26 nouveau-nés) : de 690 à 3380 g, avec une moyenne de 1880,8 +/- 779,1 g
- Taille (renseignée pour 19 nouveau-nés) : de 33,5 à 50 cm, avec une moyenne de 42,7 +/- 4,9 cm
- Périmètre crânien (renseigné pour 16 nouveau-nés) : de 23 à 35 cm, avec une moyenne de 30,8 +/- 4,0 cm

- Apgar 1 minute (renseigné pour 15 cas) :

Apgar	Nombre de nouveau-nés	Pourcentage de nouveau-nés
[0;5]	3	20,0%
[6;9]	7	46,7%
10	5	33,3%
Total	15	100,0%

Tableau 47 : Apgar 1 minute

- Apgar 5 minutes (renseigné pour 14 cas) :

Apgar	Nombre de nouveau-nés	Pourcentage de nouveau-nés
[0;5]	2	14,3%
[6;9]	2	14,3%
10	10	71,4%
Total	14	100,0%

Tableau 48 : Apgar 5 minutes

IV. Discussion

Ce travail de thèse apporte des résultats complémentaires dans un domaine où il existe peu de données en raison de la faible incidence du cancer chez la femme enceinte et de l'absence presque totale d'études cliniques et épidémiologiques. Dans l'étude Terappel, environ trois quarts des grossesses ont abouti à une naissance. Le taux de malformations est légèrement plus élevé que celui observé dans la population générale (123–126) mais le faible effectif de l'étude et la faible incidence de l'évènement (survenue d'une malformation) ne permettent pas de conclure. Enfin, le taux de pathologies néonatales est de façon attendue plus élevé qu'en population générale (123).

Limites

Nos études comportent des limites. Tout d'abord, les effectifs sont relativement faibles pour conduire à des conclusions notamment sur les évènements rares comme les malformations. Les effectifs sont rarement plus élevés dans les autres études publiées concernant ce type d'exposition pendant la grossesse. Ceci s'explique par la faible incidence des cancers chez la femme jeune (2,4,8,14). De plus, dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance, il existe une sous-notification de manière générale (127,128). Environ 10% des effets indésirables survenant en vie réelle sont notifiés par les professionnels de santé et enregistrés dans la banque. Dans le domaine de la cancérologie, cette sous-notification n'a pas été étudiée et est certainement moindre, en raison de la gravité des effets indésirables. En raison du peu de données dans la littérature et du peu de femmes enceintes exposées aux médicaments anti-cancéreux, toute donnée dans ce domaine est donc précieuse.

Il existe aussi des biais liés aux deux bases de données utilisées. Dans l'étude réalisée dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance, les données sont rétrospectives, c'est-à-dire recueillies une fois que l'effet indésirable a eu lieu. Ainsi, on peut s'exposer au biais de déclaration se traduisant par des données manquantes ou imprécises concernant par exemple les médicaments pris au cours de la grossesse. Dans l'étude Terappel, les données sont rétroactives, c'est-à-dire rétrospectives avec un recueil de données prospectif. On évite

donc le biais de déclaration. Toutefois, certaines données peuvent être incomplètes, par exemple au niveau des antécédents et de l'état de santé des nouveau-nés.

Complémentarité des deux études et points forts

Ces deux études sont complémentaires. En effet, dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance, nous avons analysé des effets indésirables, c'est-à-dire des issues de grossesse défavorables. Cette étude permet donc de retrouver les médicaments anti-cancéreux qui sont les plus souvent impliqués dans la survenue des effets indésirables. Les cas sont bien détaillés, notamment sur l'histoire de la maladie et l'état de santé des nouveau-nés. Au contraire, dans Terappel, le recueil de données étant prospectif, nous avons pu étudier les issues de grossesse de femmes enceintes exposées aux médicaments anti-cancéreux qu'elles soient favorables ou défavorables. Elle nous a permis aussi de décrire les pratiques chez les femmes enceintes atteintes d'un cancer (médicaments anti-cancéreux utilisés, taux d'IMG...).

Description de la population

La pathologie cancéreuse la plus fréquemment retrouvée dans les deux études est le cancer du sein. Dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance, il est suivi de près par les leucémies. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en âge de procréer, ce qui explique que nous le retrouvons en tête dans les deux études (129). Les leucémies notamment les leucémies aiguës, nécessitent l'instauration d'une chimiothérapie rapide et agressive (2,8,15,17) ce qui permet d'expliquer le fort pourcentage de femmes ayant présenté un effet indésirable des médicaments utilisés pour ce type de cancer dans l'étude dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance. Le cancer du col de l'utérus, presque aussi fréquent que le cancer du sein chez la femme enceinte, n'est retrouvé dans aucune de ces deux études. La principale stratégie thérapeutique de ce cancer à un stade précoce est une conisation sans nécessité de chimiothérapie. En cas de cancer invasif, la chirurgie et la chimiothérapie sont envisagées et nécessitent le plus souvent une interruption de grossesse. Cela pourrait donc expliquer pourquoi le cancer du col de l'utérus n'apparaît pas dans nos études.

Issues de grossesse

Environ un quart des grossesses n'est pas mené à terme. En effet, il existe un fort taux d'interruptions médicales de grossesse (13,8% dans notre étude versus 0,4% en population générale d'après les données de l'Enquête Nationale Périnatale de 2010) (130). Elles ont été motivées soit par la survenue de malformations (2 cas) soit par le risque (pour la mère et pour le fœtus) lié à la pathologie elle-même et/ou par le risque potentiel des médicaments anti-cancéreux. Dans les autres études analysant les issues de grossesse après une exposition in utero aux médicaments anti-cancéreux, des taux élevés d'interruption médicale de grossesse sont également retrouvés (3,28,131). Autrefois, l'utilisation de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie était incompatible avec une issue de grossesse favorable et donc une interruption médicale de grossesse était souvent préconisée. De nos jours, en raison de l'avancée progressive des données cliniques dans ce domaine, les pratiques pour la prise en charge d'un cancer au cours d'une grossesse ont évolué (2).

Dans l'étude prospective, la moitié des nouveau-nés était prématurés (versus 6,1% en population générale d'après les données Efemeris) (123) avec un terme de grossesse moyen plus faible que dans la population générale (123). Cela peut être lié à la pathologie maternelle et aux médicaments utilisés mais également au taux élevé de déclenchement d'accouchement avant 37 SA permettant plus rapidement une prise en charge optimale de la mère. Le poids, la taille et le périmètre crânien moyens des nouveau-nés étaient plus bas que dans la population générale (123,130), en raison du fort pourcentage de prématurité. Dans les autres études, il existe également un fort taux de prématurés après exposition aux médicaments anti-cancéreux (3,28,132).

Malformations

En regroupant les deux études, sur les 8 cas de malformations observés, dans 7 cas, les enfants ou fœtus avaient été exposés aux médicaments anti-cancéreux au cours du premier trimestre, pendant la période d'organogénèse. La chronologie est donc compatible avec la survenue de malformations. Dans l'étude prospective, le taux de malformations chez les femmes exposées au premier trimestre de grossesse est de 12,1%, ce qui est comparable

aux données de la littérature. En effet, l'incidence rapportée de tératogénicité est d'environ 10 à 20% selon les études lors d'exposition aux médicaments anti-cancéreux au cours du premier trimestre (1,2). Néanmoins, compte tenu du faible nombre de sujets inclus dans notre étude et dans celles publiées dans la littérature, le taux de malformations doit être interprété avec précaution.

Dans nos études, les médicaments anti-cancéreux les plus souvent impliqués dans la survenue des malformations sont les antibiotiques cytotoxiques et apparentés (doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, bléomycine) et les agents alkylants (cyclophosphamide, dacarbazine). Ces médicaments sont des anti-cancéreux cytotoxiques exerçant leur action sur le matériel génétique et pouvant donc potentiellement agir sur la prolifération cellulaire de l'embryon. De par leurs mécanismes d'action et leurs effets chez l'animal, ces malformations sont attendues (28,38,121).

Sur les 8 malformations retrouvées dans nos deux études, pour 2 seulement nous avons retrouvé des données similaires dans la littérature. La première anomalie congénitale était une volumineuse omphalocèle (absence de fermeture de la paroi abdominale antérieure du fœtus) ayant conduit à une interruption médicale de grossesse. Le fœtus avait été exposé au cours du premier trimestre au nilotinib et à l'interféron α 2a. Cette malformation a également été décrite dans la littérature avec l'imatinib, un autre inhibiteur des tyrosine-kinases (71). La deuxième malformation était une coalescence des grandes lèvres (absence d'orifice génital) chez une petite fille exposée à un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, le létrozole, durant les deux premiers trimestres de grossesse. Cette anomalie n'est pas décrite dans la littérature mais des cas d'atrophies des structures du tractus génital ont été rapportés. Le létrozole, en inhibant l'aromatase, provoque une réduction de la biosynthèse d'œstrogènes. Ceci pourrait donc avoir un impact sur la différenciation sexuelle et le développement des organes génitaux du fœtus.

Pathologies néonatales

Dans la majorité des cas, les nouveau-nés ayant présenté une ou plusieurs pathologie(s) néonatale(s) ont été exposés au cours du deuxième et/ou troisième trimestre(s) de grossesse. Dans l'étude prospective, le taux de pathologies néonatales (29,5%) est largement plus élevé que dans la population générale. En effet, dans la base de données Efemeris sur médicaments et grossesse concernant plus de 79000 enfants nés en Haute-Garonne entre 2004 et 2011, 6,6% des nouveau-nés ont présenté une pathologie dans les premiers jours de vie (133). Ce nombre important de pathologies néonatales s'explique par la pathologie cancéreuse maternelle mais aussi par l'action des médicaments anti-cancéreux.

Les médicaments anti-cancéreux les plus souvent impliqués dans la survenue des pathologies néonatales sont les agents alkylants et les anthracyclines. Dans l'étude sur les effets indésirables, nous retrouvons également de manière prépondérante les antimétabolites. Les agents alkylants et les anthracyclines sont connus pour entraîner des effets fœtotoxiques quand ils sont utilisés au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, de part leurs mécanismes d'action principalement. En effet, les agents alkylants sont des médicaments néphrotoxiques qui peuvent être à l'origine d'atteintes rénales fœtales avec diminution du liquide amniotique (71,134). Les anthracyclines peuvent être à l'origine de cardiotoxicité car ces médicaments sont fortement oxydés dans les mitochondries et génèrent la production importante de radicaux libres d'oxygène (1,133–135).

Les pathologies néonatales les plus souvent rapportées dans les deux études concernent l'appareil cardiovasculaire et respiratoire, les atteintes hématologiques avec la survenue ou pas d'infections et les hypotrophies.

Au niveau des pathologies cardiovasculaires et respiratoires, on retrouve essentiellement des troubles du rythme cardiaque et des détresses respiratoires. Du fait de la fréquence élevée de programmation de l'accouchement pour pouvoir poursuivre la prise en charge thérapeutique optimale de la mère, les nouveau-nés exposés in utero aux médicaments anti-cancéreux sont plus souvent prématurés qu'en population générale. Cette

fréquence augmentée de prématurité explique le taux élevé de détresse respiratoire ou d'anomalies du rythme cardiaque dans nos études. Dans 1 cas, de l'hydroxyzine avait été donnée à la mère juste avant la césarienne. En raison des propriétés atropiniques et sédatives de ce médicament, une détresse respiratoire peut être observée.

Pour les atteintes hématologiques, on retrouve essentiellement des anémies et des neutropénies. Elles sont liées et expliquées par le mécanisme d'action des médicaments anti-cancéreux qui entraînent souvent une myélosuppression transitoire. Chez le nouveau-né, quand la dernière cure de chimiothérapie est trop rapprochée de l'accouchement, ce type d'effet est également décrit (1,2,8,71). Il est généralement résolutif en 2 à 3 semaines. Cette myélosuppression peut être néanmoins évitée si la dernière cure de chimiothérapie est administrée au moins 4 semaines avant la naissance (134). Dans notre étude sur les effets indésirables, 10 enfants sur 11 ayant présenté une atteinte hématologique (soit 90,9%) ont été exposés in utero à une cure de chimiothérapie dans le mois précédent l'accouchement.

Enfin, les hypotrophies sont retrouvées fréquemment dans l'étude de la Banque Nationale de PharmacoVigilance. L'hypotrophie à la naissance est définie par un poids et/ou une taille inférieur(e)s aux normes de référence pour un âge gestationnel donné, avec selon les auteurs des mensurations inférieures au 3^{ème}, 5^{ème}, 10^{ème} percentile ou à -2 déviations standard (136). Les médicaments anti-cancéreux, lorsqu'ils sont administrés durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, peuvent induire un retard de la croissance fœtale transitoire (2,8). Les carences nutritionnelles maternelles causées par la tumeur elle-même ou la chimiothérapie induisant une anorexie et des vomissements, peuvent affecter la croissance fœtale et le poids à la naissance (1).

En faisant une synthèse des principales pathologies néonatales rapportées dans ces deux études, on constate que la majorité d'entre elles sont attendues et décrites dans la littérature et sont pour la plupart d'évolution favorable. Toutefois, deux cas de pathologies néonatales ont conduit à un décès néonatal. Dans le premier cas, le nouveau-né est décédé à 3 jours de vie suite à la survenue d'une insuffisance rénale irréversible, d'une insuffisance cardiaque et d'une pancytopenie. Il avait été exposé dans le mois précédent sa naissance au cisplatine, à l'ifosfamide et à la doxorubicine. Le cisplatine et l'ifosfamide sont connus pour être des médicaments néphrotoxiques pouvant entraîner des insuffisances rénales fœtales

avec diminution du liquide amniotique (71,134). La doxorubicine est une anthracycline pouvant entraîner une cardiotoxicité (arythmie, cardiomyopathie, tachycardie et insuffisance cardiaque) (133–135). Chez l'animal, des effets cardiotoxiques sur les embryons ont été décrits avec les anthracyclines. Dans l'espèce humaine, seul un cas de nécrose myocardique chez un enfant mort-né, exposé à la daunorubicine in utero a été rapporté. Le deuxième cas concernait une petite fille née prématurée qui a présenté une défaillance cardiaque. Elle avait été exposée au protocole FEC (5 Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) au cours de la grossesse (période d'exposition précise non mentionnée). Elle est décédée à 1 jour de vie. Dans ce cas également, on retrouve une anthracycline pouvant être potentiellement responsable de cette défaillance cardiaque. Le cyclophosphamide peut aussi engendrer des tachycardies, des anomalies du rythme cardiaque fœtal et des insuffisances cardiaques aiguës (71).

Dans la littérature, d'autres cas de décès néonatal ont été décrits, certainement en lien avec une toxicité des médicaments anti-cancéreux (cas de cardiotoxicité après exposition aux anthracyclines (1), cas d'hémorragie intraventriculaire et d'hématome méningé sous ifosfamide (38), cas de septicémie et de thrombocytopenie sous cyclophosphamide (71)...).

Médicaments les plus impliqués dans les effets indésirables

L'étude dans la Banque Nationale de PharmacoVigilance nous a permis de décrire les issues de grossesse défavorables sous médicaments anti-cancéreux ainsi que les médicaments les plus pourvoyeurs de ces effets indésirables. Les agents alkylants avec le cyclophosphamide arrivent en tête de file, suivi des antimétabolites avec le 5 fluoro-uracile et la cytarabine et des anthracyclines avec l'épirubicine, la doxorubicine et la daunorubicine.

Concernant les agents alkylants, des malformations congénitales après exposition au cyclophosphamide ont été décrites dans la littérature avec notamment des anomalies cardiaques, des anomalies oculaires, des anomalies des membres, des fentes palatines... (1,2,13,32–34). Lors d'exposition durant les deux derniers trimestres de grossesse, des cas de pancytopenies et de retards de croissance ont été rapportés. Ces médicaments peuvent aussi être responsables d'effets néphrotoxiques (71,134).

Les antimétabolites sont connus pour être la classe de médicaments anti-cancéreux la plus à risque tératogène. Des cas de malformations ont été rapportés lors d'exposition au 5 fluoro-uracile durant le premier trimestre de grossesse. Des cas de retards de croissance intra-utérins et de morts fœtales ont été décrits lors d'association durant les deuxième et troisième trimestres (1,2,28). Avec la cytarabine, des malformations des membres, des yeux, des oreilles, des anomalies congénitales chromosomiques ont été signalées. Des myélosuppressions, des retards de croissance intra-utérins et des morts fœtales ont été retrouvés avec ce médicament utilisé seul ou en association (1,2,29–31). Enfin, les anthracyclines sont des médicaments de haut poids moléculaire donc avec un passage faible à travers le placenta (1). Des effets essentiellement fœtotoxiques ont été décrits lors d'exposition en fin de grossesse. En effet, ces médicaments sont fortement oxydés dans les mitochondries générant ainsi la production importante de radicaux libres d'oxygène. Ces derniers sont responsables de la cardiotoxicité aiguë des anthracyclines (1,42). Peu de cas ont toutefois été décrits chez les nouveau-nés exposés in utero. Les données sur le risque de malformations sont peu nombreuses mais à ce jour rassurantes avec la doxorubicine et l'épirubicine (13,86). Pour la daunorubicine, quelques cas de malformations congénitales ont été retrouvés avec notamment une syndactylie partielle bilatérale des deuxième et troisième doigts et une atrésie rectale (13).

Problématique de l'exposition aux médicaments anti-cancéreux chez la femme enceinte

La prise en charge d'une femme enceinte atteinte d'un cancer est très complexe. La décision de débiter une chimiothérapie potentiellement à risque tératogène ou fœtotoxique pendant la grossesse doit être pesée contre l'effet d'un report de celle-ci sur la survie maternelle (15). Dans la littérature, il est recommandé pour un cancer diagnostiqué au cours du premier trimestre de reporter la chimiothérapie si possible au début du deuxième trimestre pour éviter le risque de malformations congénitales et d'avortement spontané (2,15,114). Dans nos deux études, nous observons qu'une forte proportion de femmes enceintes ont toutefois été exposées au premier trimestre. Dans l'étude prospective, dans deux cas seulement, il est précisé qu'un report après la période d'organogénèse a été décidé. Selon les risques des médicaments anti-cancéreux et de la période d'exposition, l'état de la patiente, le type de cancer, une décision d'interrompre la

grossesse peut être prise (1,15,17). L'accouchement est, quant à lui, souvent programmé pour permettre le plus rapidement possible une prise en charge optimale de la femme enceinte.

Il y a maintenant quelques années, une interruption médicale de grossesse était presque systématiquement proposée aux femmes enceintes atteintes d'un cancer (2). En effet, compte tenu de la faible incidence des cancers chez les femmes enceintes, du faible nombre d'études cliniques et épidémiologiques et du profil pharmacologique des médicaments anti-cancéreux, les médecins n'avaient pas suffisamment de recul et redoutaient les effets de ces médicaments sur les femmes enceintes. Aujourd'hui, de plus en plus de données humaines sont publiées et rapportent des risques de malformations ou de pathologies néonatales plus élevés qu'en population générale mais également des issues de grossesse favorables sous médicaments anti-cancéreux.

CONCLUSION

Il existe peu de données dans la littérature sur l'exposition aux médicaments anti-cancéreux pendant la grossesse. De ce fait, toute donnée est précieuse et notre travail vient compléter ces données.

Ce travail nous a permis de décrire les pratiques chez les femmes enceintes atteintes d'un cancer. Il montre que les médicaments anti-cancéreux utilisés sont les mêmes que chez les femmes non enceintes même s'ils sont à risque tératogène ou fœtotoxique. De plus, il confirme que le taux d'interruption médicale de grossesse est élevé. Ce fort taux est motivé soit par la survenue de malformations soit par le risque (pour le fœtus mais aussi pour la mère) lié à la pathologie elle-même et/ou par le risque potentiel des médicaments anti-cancéreux.

Ces études ont également permis de décrire les issues de grossesse et les effets indésirables sous médicaments anti-cancéreux. Le taux de malformations est supérieur à celui de la population générale mais doit être interprété avec prudence compte tenu de l'effectif. Le taux de pathologies néonatales est également élevé. Ce sont des pathologies attendues et le plus souvent d'évolution favorable. Des effets indésirables graves sont toutefois décrits et peuvent être limités en évitant une exposition dans le mois précédent l'accouchement. Ce travail et de plus en plus de suivis de femmes publiés dans la littérature montrent aussi que des femmes enceintes sous médicaments anti-cancéreux peuvent mener à bien une grossesse.

Nous envisageons de poursuivre notre travail dans ce domaine peu documenté, en réalisant une nouvelle étude dans la base de données Efemeris. Parmi les 79000 femmes enceintes répertoriées, environ 140 ont été exposées à des médicaments anti-cancéreux. Nous avons pour objectif de décrire cet échantillon et de comparer les issues de grossesse de ces femmes à un groupe témoin.

ANNEXES

Annexe 1 Médicaments anti-cancéreux retrouvés dans l'étude Terappel

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Pourcentage de femmes exposées
cyclophosphamide	36,2%
épirubicine	29,3%
tamoxifène	29,3%
5 fluoro-uracile	27,6%
doxorubicine	13,8%
bléomycine	8,6%
vinblastine	8,6%
cytarabine	6,90%
dacarbazine	6,90%
daunorubicine	5,2%
docétaxel	5,2%
hydroxycarbamide	3,5%
chlorméthine chlorhydrate	3,5%
cisplatine	3,5%
leuproréline	3,5%
imatinib	3,5%
lénograstim	3,5%
trastuzumab	3,5%
rituximab	3,5%
méthotrexate	3,5%
vincristine	3,5%
goséréline acétate	3,5%
interféron α	1,7%
anastrozole	1,7%
ifosfamide	1,7%
filgrastim	1,7%
mercaptopurine	1,7%
bexarotène	1,7%
paclitaxel	1,7%

Annexe 2 Médicaments associés retrouvés dans l'étude Terappel

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Pourcentage de femmes exposées
méthylprednisolone	12,1%
ondansétron	12,1%
dexrazoxane	3,5%
fluindione	1,7%
acétylsalicylate de DL lysine	1,7%
bisoprolol	1,7%
corticoïde (DCI inconnue)	1,7%
lanréotide acétate	1,7%
bétaméthasone	1,7%
dexaméthasone	1,7%
prednisone	1,7%
lévothyroxine sodique	1,7%
pipéracilline, tazobactam	1,7%
sulfaméthoxazole, triméthoprim	1,7%
péfloxacine	1,7%
didanosine	1,7%
stavudine	1,7%
éfavirenz	1,7%
lamotrigine	1,7%
clobazam	1,7%
alprazolam	1,7%
atovaquone, proguanil	1,7%
bleu de méthylène (chlorure de méthylthioninium)	1,7%
mesna	1,7%
hydroxyzine	1,7%
voriconazole	1,7%
oméprazole	1,7%
métopimazine	1,7%
métoclopramide	1,7%
granisétron	1,7%

Annexe 3 Exposition in utero aux médicaments chez les nouveau-nés présentant une pathologie néonatale dans l'étude Terappel

Numéro du cas	Médicaments pris au cours de la grossesse	Période d'exposition	Pathologie néonatale observée chez le nouveau-né	Evolution
2	bléomycine	T2 + T3	Hypothermie, hypoglycémie, trémulations	Evolution rapidement favorable après un transfert en néonatalogie
	dacarbazine	T2 + T3		
	doxorubicine	T2 + T3		
	vinblastine	T2 + T3		
	méthylprednisolone	T2 + T3		
6	tamoxifène	T1 + T2	Pâleur néonatale associée à un souffle systolique	Evolution rapidement favorable
	goséréline	T1 + T2		
15	cyclophosphamide	T1	Hypotonie	
	hydroxycarbamide	T1		
	lamotrigine	T3		
	méthylprednisolone	T3		
	clobazam	T3		
20	cyclophosphamide	T1 + T2	Bradycardie, Angiome hépatique, suspicion d'infection materno-fœtale	Evolution favorable à 32 jours de vie
	épirubicine	T1 + T2		
	5 fluoro-uracile	T1 + T2		
	docétaxel	T2		
	lanréotide	T1		
	radiothérapie adjuvante	T1 + T2 + T3		
27	cyclophosphamide	T2 + T3	Tuméfaction cervicale droite	Résorption spontanée
	5 fluoro-uracile	T2 + T3		
	épirubicine	T2 + T3		
	ondansétron	T2 + T3		
	méthylprednisolone	T2 + T3		
31	doxorubicine	T2 + T3	Détresse respiratoire avec oxygénodépendance (prématuré)	Electroencéphalogramme, échographie transfontannellaire normaux. Ictère associé. Pas de trouble métabolique ou hématologique.
	cyclophosphamide	T2 + T3		
	lénograstim	T2 + T3		
	méthylprednisolone	T2 + T3		
	ondansétron	T2 + T3		
35	leuproréline	T1 + T2	Petit souffle systolique	
	tamoxifène	T1 + T2		
	radiothérapie non abdominale	T1		
36	dexrazoxane	T2	Syndrome infectieux : Escherichia coli dans les urines à 18 jours	
	cyclophosphamide	T2		
	épirubicine	T2		
40	tamoxifène	T1	Chylothorax à 16 jours	Examen du 6 ^{ème} mois normal avec développement normal

Numéro du cas	Médicaments pris au cours de la grossesse	Période d'exposition	Pathologie néonatale observée chez le nouveau-né	Evolution
43	doxorubicine	T2 + T3	Syndrome alvéolaire bilatéral	Régression en une huitaine de jours
	bléomycine	T2 + T3		
	dacarbazine	T2 + T3		
	vinblastine	T2 + T3		
	méthylprednisolone	T2 + T3		
51	hydroxyzine	T3	Détresse respiratoire transitoire	Examen neurologique normal. Bilan biologique (Numération formule sanguine, plaquettes), électrocardiogramme et échographie cardiaque sont normaux.
	cyclophosphamide	T3		
	épirubicine	T3		
	5 fluoro-uracile	T3		
54	prednisone	T3	Ictère + Bradycardie	Quelques épisodes de bradycardies brèves sans apnée pendant la première semaine de vie. Ictère important à bilirubine libre jusqu'à 20 jours de vie, traité par photothérapie et acide ursodésoxycholique.
	méthylprednisolone	T3		
	oméprazole	T3		
	filgrastim	T3		
	cytarabine	T3		
	doxorubicine	T3		
	cyclophosphamide	T3		
	pipéracilline, tazobactam	T3		
	méthotrexate	T3		
vincristine	T3			
57	cisplatine	T2 + T3	Détresse respiratoire	Evolution favorable

Annexe 4 Médicaments anti-cancéreux retrouvés dans l'étude de la BNPV

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Pourcentage de cas d'effets indésirables
cyclophosphamide	45,5%
5 fluoro-uracile	33,3%
épirubicine	30,3%
doxorubicine	27,3%
daunorubicine	18,2%
cytarabine	15,2%
vincristine	9,1%
paclitaxel	9,1%
ifosfamide	9,1%
asparaginase	6,1%
cisplatine	6,1%
hydroxycarbamide	6,1%
trétinoïne	6,1%
interféron α 2a	6,1%
dasatinib	6,1%
bléomycine	3,0%
carboplatine	3,0%
amsacrine	3,0%
facteur de croissance hématopoïétique	3,0%
pegfilgrastim	3,0%
létrazole	3,0%
imatinib	3,0%
idarubicine	3,0%
rituximab	3,0%
méthotrexate	3,0%
mitoxantrone	3,0%
paraplatine	3,0%
nilotinib	3,0%
vinblastine	3,0%

Annexe 5 Médicaments associés retrouvés dans l'étude de la BNPV

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Pourcentage de cas d'effets indésirables
bétaméthasone	15,2%
méthylprednisolone	15,2%
ondansétron	15,2%
prednisone	12,1%
corticothérapie (DCI absente)	12,1%
hydroxyzine	9,1%
énoxaparine sodique	6,1%
nicardipine	6,1%
mesna	6,1%
pipéracilline, tazobactam	6,1%
amikacine	6,1%
vancomycine	6,1%
dexaméthasone	6,1%
trimébutine	3,0%
acide folinique	3,0%
néfopam	3,0%
antalgiques (DCI absente)	3,0%
anti-émétiques (DCI absente)	3,0%
atosiban	3,0%
amoxicilline, acide clavulanique	3,0%
suxaméthonium chlorure	3,0%
céfotaxime	3,0%
tramadol	3,0%
propofol	3,0%
éconazole	3,0%
éphédrine	3,0%
éthambutol	3,0%
métronidazole	3,0%
gentamicine	3,0%
lopéramide	3,0%
insuline humaine biogénétique isophane	3,0%
caféine, opium, paracétamol	3,0%
furosémide	3,0%
gabapentine	3,0%
bacitracine	3,0%
oxycodone	3,0%
aciclovir	3,0%
thiopental	3,0%
paracétamol	3,0%
alizapride	3,0%
pristinamycine	3,0%
métoclopramide	3,0%

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Pourcentage de cas d'effets indésirables
isoniazide/rifampicine	3,0%
diosmectite	3,0%
phloroglucinol	3,0%
sufentanil	3,0%
técoplanine	3,0%
lévofloxacine	3,0%
atracurium bésilate	3,0%
fluconazole	3,0%
réfentanil	3,0%
métopimazine	3,0%
alprazolam	3,0%

Annexe 6 Exposition in utero aux médicaments chez les nouveau-nés présentant une pathologie néonatale dans l'étude de la BNPV

Numéro du cas	Médicaments pris au cours de la grossesse	Période d'exposition	Pathologie néonatale observée chez le nouveau-né	Evolution
1	trimébutine	T2	Hypotrophie + Troubles du rythme cardiaque Détrese respiratoire + Ictère à bilirubine libre + Infection à Staphylocoque + Anémie + Leucomalacie périventriculaire droite	Evolution favorable, bonne évolution neurologique mais toujours sous surveillance pulmonaire à 5 mois (stridor à la consultation)
	phloroglucinol	T3		
	métoclopramide	T2		
	alizapride	T2-T3		
	diosmectite	T2		
	lévofloxacine	T2-T3		
	lopéramide	T2		
	éconazole	T2		
	pipéracilline, tazobactam	T2		
	amikacine	T2		
	vancomycine	T2		
	téicoplanine	T2		
	cytarabine	T2-T3		
	daunorubicine	T2		
tramadol	T2			
paracétamol	T2			
néfopam	T2			
hydroxyzine	T2			
3	ondansétron	T3	Puberté précoce : Début de formation des seins à 7 ans	Evolution inconnue
	cyclophosphamide	T3		
	méthylprednisolone	T3		
	5 fluoro-uracile	T3		
4	épirubicine	T3	Immaturité pulmonaire	Evolution favorable
	cyclophosphamide	T2		
	corticothérapie	T2		
	daunorubicine	T2		
	vincristine	T2		
asparaginase	T2			
5	cytarabine	T2	Immaturité pulmonaire + Anémie + Neutropénie	Evolution favorable
	daunorubicine	T2		
	atosiban	T2		
8	corticothérapie	T2 - T3	Détrese respiratoire + Probable tubulopathie + Hypernatrémie avec déshydratation clinique.	Transfert en réanimation et néonatalogie. Intubation + Début d'une bi-antibiothérapie IV par Amoxicilline et Gentamicine. Evolution inconnue
	énoxaparine sodique	T2		
	paclitaxel	T2		
	carboplatine	T2		

Numéro du cas	Médicaments pris au cours de la grossesse	Période d'exposition	Pathologie néonatale observée chez le nouveau-né	Evolution
10	corticoïdes	T3	Rythme cardiaque peu oscillant et diminution des mouvements actifs fœtaux Anémie + Ictère + Distension abdominale importante + 27 jours après la naissance, infection à Staphylococcus epidermidis et épisode de granulocytopenie	Prise en charge de l'anémie par Néorécormon et par la suite par transfusion de culots érythrocytaires phénotypés Evolution favorable. Sortie d'hospitalisation à 1 mois et 19 jours
	cyclophosphamide	T3		
	doxorubicine	T3		
13	prednisone	T2-T3	Hypotrophie modérée Prématuré + Neutropénie + Anémie + Lymphopénie	Transfert en néonatalogie pour surveillance. 19 jours après la naissance : bon état général => sortie avec Ferrostrane, Uvestérol. Supplémentation en Ig polyvalentes pendant 9 mois
	rituximab	T2-T3		
16	bétaméthasone	T2	Anomalies du rythme cardiaque fœtal Prématuré + Phlyctènes sur pied droit + Insuffisance rénale + Neutropénie	Intubation et transfert en réanimation. Phlyctènes évoluant très rapidement vers des lésions nécrotiques => pansements gras Evolution inconnue
	amoxicilline, acide clavulanique	T2		
	pipéracilline, tazobactam	T2		
	gentamicine	T2		
	aciclovir	T2		
	idarubicine	T2		
	hydroxycarbamide	T2		
	suxaméthonium chlorure	T2		
	thiopental	T2		
	sufentanil	T2		
	hydroxyzine	T2		
bacitracine	T2			
17	corticoïdes	?-T3	Hypotrophie Prématuré	Evolution favorable
	5 fluoro-uracile	T2-T3		
	carboplatine	T2-T3		
18	cytarabine	T2-T3	Hypotrophie	Evolution favorable. Bon état général
	amsacrine	T2-T3		
	daunorubicine	T2		
	hydroxycarbamide	T2		
	FCH (DCI inconnue)	T2		
19	vinblastine	T2-T3	Prématuré + Bradycardie + Détresse respiratoire	Transfert en réanimation néonatale. Evolution favorable, sortie de réanimation 3 jours après la naissance
	doxorubicine	T2-T3		
	bléomycine	T2-T3		
	ondansétron	T2-?		

Numéro du cas	Médicaments pris au cours de la grossesse	Période d'exposition	Pathologie néonatale observée chez le nouveau-né	Evolution
20	cyclophosphamide	T3	Prématuré + Hypocalcémie avec trémulations + Anémie + Suspicion d'infection materno-fœtale	Transfert en néonatalogie : instauration d'une antibiothérapie initiale par Céfotaxime, Amoxicilline, Gemtamicine. Evolution favorable
	épirubicine	T3		
21	cyclophosphamide	T2	Anomalies du rythme cardiaque fœtal liées au déclenchement de l'accouchement	Evolution favorable. Echocardiographie prévue à 1 mois
	épirubicine	T2		
	paclitaxel	T2-T3		
	5 fluoro-uracile	T2		
23	bétaméthasone	T3	Hypotrophie + Anamnios Insuffisance rénale irréversible + Insuffisance cardiaque avec forte altération de la fonction systolique ventriculaire gauche + Anémie + Neutropénie + Thrombopénie	Décès à 3 jours de vie
	doxorubicine	T2-T3		
	ondansétron	T2-T3		
	méthylprednisolone	T2-T3		
	ifosfamide	T2-T3		
	pegfilgrastim	T2-T3		
	mesna	T2-T3		
cisplatine	T2			
24	Anti-émétiques	Au cours de la grossesse	Oligoamnios + Stagnation de croissance + Troubles du rythme cardiaque fœtal Prématuré	Passage en unité de soins intensifs pendant les 13 premiers jours. Evolution favorable
	méthylprednisolone	Au cours de la grossesse		
	énoxaparine sodique	T1		
	Antalgiques	T1		
	Scintigraphie cardiaque	T1		
	5 fluoro-uracile	T1-T2		
	nicardipine	T3		
	bétaméthasone	T3		
	cyclophosphamide	T1-T2		
	Scintigraphie osseuse	T1		
	Technétium	T1		
	épirubicine	T1-T2		
	docétaxel	T2		
Thallium	T1			
25	nicardipine	T3	Hypotrophie Hypoglycémie néonatale	Evolution favorable
	bétaméthasone	T3		
	paclitaxel	T3		
	cyclophosphamide	T2-T3		
	5 fluoro-uracile	T2-T3		
	épirubicine	T2-T3		
Gadolinium	T2			

Numéro du cas	Médicaments pris au cours de la grossesse	Période d'exposition	Pathologie néonatale observée chez le nouveau-né	Evolution
26	insulines humaines biogénétiques isophane	Au cours de la grossesse	Prématuré + Détresse respiratoire + Cyanose + Anémie + Hyperbilirubinémie à 5 jours de vie	Diminution en quelques jours de l'hyperbilirubinémie. Evolution inconnue
	prednisone	Au cours de la grossesse		
	oxycodone	Au cours de la grossesse		
	bétaméthasone	T3		
	doxorubicine	T2		
	cyclophosphamide	T2		
	gabapentine	Au cours de la grossesse		
	éthambutol	T2-T3		
	isoniazide, rifampicine	T2-T3		
	métronidazole	T2		
27	cyclophosphamide	Au cours de la grossesse	Défaillance cardiaque chez un nouveau-né prématuré	Décès à 1 jour de vie
	épirubicine			
	5 fluoro-uracile			
28	ifosfamide	T3	Hypotrophie détectée en anténatal	Evolution favorable
	doxorubicine	T3		
29	furosémide	T3	Souffrance fœtale chronique + Hypotrophie + Oligoamnios Hypotonie axiale	Evolution favorable
	amikacine	T3		
	vancomycine	T3		
	fluconazole	T3		
	cytarabine	T3		
	acide rétinoïque	T3		
	doxorubicine	T3		
30	docétaxel	T3	Prématuré + Petite détresse ventilatoire + Hypothermie + Anémie modérée	Evolution Inconnue
	cisplatine	T2-T3		
	cyclophosphamide	T2		
	métopimazine	T2		
	pristinamycine	T2		
	5 fluoro-uracile	T2		
	doxorubicine	T2		
31	méthotrexate	T1-T2	Hypotrophie fœtale, dysharmonie + Liquide amniotique sanglant Prématuré + Maladie des membranes hyalines + Troubles de la digestion + Pancytopenie + Anomalies de l'hémostase (diminution des facteurs de la coagulation) + Acidose	Etat de mort apparente : intubation immédiate, Adrénaline Intrathécale. Lactates très élevés témoignant de la souffrance fœtale. Evolution inconnue
	cyclophosphamide	T1-T2		
	méthylprednisolone	T1		
	daunorubicine	T1		
	vincristine	T1		
	dexaméthasone	T2		
	cytarabine	T2		
	mitoxantrone	T2		
	asparaginase	T2		
	acide folinique	T2		

Numéro du cas	Médicaments pris au cours de la grossesse	Période d'exposition	Pathologie néonatale observée chez le nouveau-né	Evolution
32	ondansétron	T1-T2	Electrocardiographie = onde T négative	1 mois après, ECG normal. Evolution favorable
	méthylprednisolone	T1-T2		
	5 fluoro-uracile	T1-T2		
	cyclophosphamide	T1-T2		
	éphédrine	T1		
	épirubicine	T1-T2		
	atracurium bésilate	T1		
	réfifentanil	T1		
	propofol	T1		
	caféine, opium, paracétamol	T1		
	alprazolam	T1		
	hydroxyzine	T1		
33	docétaxel	T3	Prématuré + Thrombopénie	Hospitalisation en néonatalogie. Evolution spontanément favorable à J5. Retour à domicile à J17
	5 fluoro-uracile	T2-T3		
	cyclophosphamide	T2-T3		
	épirubicine	T2-T3		

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; **5**: 283-291.
2. Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: A comprehensive review. *Surg Oncol* 2011; **20**: e175-185.
3. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; **152**: 573-576.
4. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist* 2002; **7**: 279-287.
5. Haas JF. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment. *Int J Cancer* 1984; **34**: 229-235.
6. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **189**: 1128-1135.
7. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update* 2001; **7**: 384-393.
8. Pautier P, Lhommé C, Morice P. Cancer et grossesse : chimiothérapie pendant la grossesse. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2004; **33**: 1S23-1S28.
9. Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; **64**: 790-794.
10. Short J. Risks associated with anaesthesia and surgery in early pregnancy. *Pregnancy testing guidance - Royal College of Paediatrics and Child Health*.
11. Mignot G, Eléfant E. Actualiser les précautions à prendre en cas de radiodiagnostic pendant la grossesse. *Prescrire* 1994; **14**: 287-289.
12. Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; **8**: 536-544.
13. Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C, Nulman I, Senikas V. Directive clinique de la SOGC - Chimiothérapie anticancéreuse et grossesse. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; **288**: S1-S20.
14. Saeed Z, Shafi M. Cancer in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2011; **21**: 183-189.
15. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008; **22**: 247-259.
16. Oehler MK, Wain GV, Brand A. Gynaecological malignancies in pregnancy: A review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; **43**: 414-420.
17. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood* 2014; **123**: 974-984.
18. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993; **47**: 533-539.

19. Buekers TE, Lallas TA. Chemotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; **25**: 323-329.
20. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; **106**: 237-246.
21. Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009; **84**: 830-841.
22. Azim HA Jr, Del Mastro L, Scarfone G, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more. *Breast Edinb Scotl* 2011; **20**: 1-6.
23. Garber JE. Long-term follow-up of children exposed in utero to antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1989; **16**: 437-444.
24. Krauer B, Krauer F. Drug kinetics in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1977; **2**: 167-181.
25. Wiebe VJ, Sipila PE. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994; **16**: 75-112.
26. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; **28**: 235-269.
27. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007; **92**: 1230-1237.
28. Peres RM, Sanseverino MT, Guimarães JL, Coser V, Giuliani L, Moreira RK, et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res* 2001; **34**: 1551-1559.
29. Artlich A, Möller J, Tschakaloff A, Schwinger E, Kruse K, Gortner L. Teratogenic effects in a case of maternal treatment for acute myelocytic leukaemia--neonatal and infantile course. *Eur J Pediatr* 1994; **153**: 488-491.
30. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; **74**: 207-220.
31. Schafer AI. Teratogenic effects of antileukemic chemotherapy. *Arch Intern Med* 1981; **141**: 514-515.
32. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999; **86**: 237-241.
33. Toledo TM, Harper RC, Moser RH. Fetal Effects During Cyclophosphamide and Irradiation Therapy. *Ann Intern Med* 1971; **74**: 87-91.
34. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, Herman GE, McCabe ER. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988; **72**: 462-464.
35. Farry JK, Flombaum CD, Latcha S. Long term renal toxicity of ifosfamide in adult patients-5 year data. *Eur J Cancer* 2012; **48**: 1326-1331.

36. Fukasawa H, Furuya R, Yasuda H, Yamamoto T, Hishida A, Kitagawa M. Anti-Cancer Agent-Induced Nephrotoxicity. *Anticancer Agents Med Chem* 2014.
37. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol* 2010; **33**: 221-228.
38. Selig BP, Furr JR, Huey RW, Moran C, Alluri VN, Medders GR, et al. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; **94**: 626-650.
39. Lee IP, Dixon RL. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of procarbazine. *Mutat Res* 1978; **55**: 1-14.
40. Elit L, Bocking A, Kenyon C, Natale R. An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; **72**: 123-127.
41. Li RHW, Tam WH, Ng PC, Mok TSK, Tam B, Lau TK. Microphthalmos associated with Dartmouth combination chemotherapy in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2007; **52**: 575-576.
42. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late Cardiac Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *N Engl J Med* 1991; **324**: 808-815.
43. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for Breast Cancer During Pregnancy: An 18-Year Experience From Five London Teaching Hospitals. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4192-4197.
44. Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA, Fenrich AL. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; **12**: 399-402.
45. Achtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: 511-512.
46. Karimi Zarchi M, Behtash N, Modares Gilani M. Good pregnancy outcome after prenatal exposure to bleomycin, etoposide and cisplatin for ovarian immature teratoma: a case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2008; **277**: 75-78.
47. Taylor J, Amanze A, Di Federico E, Verschraegen C. Irinotecan use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; **114**: 451-452.
48. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer J-M, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; **21**: 425-426.
49. Scialli AR, DeSesso JM, Goeringer GC. Taxol and embryonic development in the chick. *Teratog Carcinog Mutagen* 1994; **14**: 23-30.
50. Tezabwala BU, Johnson PM, Rees RC. Inhibition of pregnancy viability in mice following IL-2 administration. *Immunology* 1989; **67**: 115-119.
51. Pons JC, Lebon P, Frydman R, Delfraissy JF. Pharmacokinetics of interferon-alpha in pregnant women and fetoplacental passage. *Fetal Diagn Ther* 1995; **10**: 7-10.

52. Mubarak A a. s., Kakil I r., Awidi A, Al-Homsi U, Fawzi Z, Kelta M, et al. Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon- α in 1st trimester: Report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002; **69**: 115-118.
53. Sakata H, Karamitsos J, Kundaria B, DiSaia PJ. Case report of interferon alfa therapy for multiple myeloma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 217-219.
54. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, Sato I. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. *J Perinat Med* 2000; **28**: 372-376.
55. Mancuso A, Ardita FV, Leonardi J, Scuderi M. Interferon alpha-2a therapy and pregnancy. Report of a case of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; **77**: 869-870.
56. Yazdani Brojeni P, Matok I, Garcia Bournissen F, Koren G. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol* 2012; **33**: 265-268.
57. Iguchi T, Hirokawa M, Takasugi N. Occurrence of genital tract abnormalities and bladder hernia in female mice exposed neonatally to tamoxifen. *Toxicology* 1986; **42** :1-11.
58. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; **271**: 1905-1906.
59. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *The Lancet* 1997; **350**: 183.
60. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1659-1672.
61. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; **344**: 783-792.
62. Israel EJ, Simister N, Freiberg E, Caplan A, Walker WA. Immunoglobulin G binding sites on the human foetal intestine: a possible mechanism for the passive transfer of immunity from mother to infant. *Immunology* 1993; **79**: 77-81.
63. Goodyer PR, Fata J, Mulligan L, Fischer D, Fagan R, Guyda HJ, et al. Expression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in human fetal kidneys. *Mol Cell Endocrinol* 1991; **77**: 199-206.
64. Kumar R, Yarmand-Bagheri R. The role of HER2 in angiogenesis. *Semin Oncol* 2001; **28**: 27-32.
65. Cheung CY. Vascular endothelial growth factor activation of intramembranous absorption: a critical pathway for amniotic fluid volume regulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004; **11**: 63-74.
66. Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; **6**: 821-826.
67. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; **117**: 1499-1506.

68. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006; **91**: 1426-1427.
69. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; **111**: 5505-5508.
70. Donegan WL. Cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin* 1983; **33**: 194-214.
71. National Toxicology Program. Monograph: Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy. 2013; 1-214. Report N°2.
72. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women ≤35 years. *Cancer* 2009; **115**: 1174-1184.
73. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, Stankusova H, Chod J, Robova H, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J* 2009; **15**: 461-467.
74. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 2006; **106**: 237-246.
75. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Anderson BO, Porter PL. The Relation of Reproductive Factors to Mortality from Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; **11**: 235-241.
76. Bladström A, Anderson H, Olsson H. Worse survival in breast cancer among women with recent childbirth: results from a Swedish population-based register study. *Clin Breast Cancer* 2003; **4**: 280-285.
77. Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Reproductive history and mortality after breast cancer diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; **104**: 146-154.
78. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1997; **72**: 720-727.
79. Rodriguez AO, Chew H, Cress R, Xing G, McElvy S, Danielsen B, et al. Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol* 2008; **112**: 71-78.
80. Moreira WB, Brandão EC, Soares AN, Lucena CEM de, Antunes CMF. Prognosis for patients diagnosed with pregnancy-associated breast cancer: a paired case-control study. *Sao Paulo Med J* 2010; **128**: 119-124.
81. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 3158-3168.
82. Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004; **10**: 492-495.
83. Mondil MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH 4th, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007; **14**: 218-221.

84. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; **37**: 78-83.
85. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 855-861.
86. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for Breast Cancer During Pregnancy: An 18-Year Experience From Five London Teaching Hospitals. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4192-4197.
87. Sood AK, Sorosky JI. Invasive cervical cancer complicating pregnancy. How to manage the dilemma. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; **25**: 343-352.
88. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1956-1961.
89. Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP, et al. Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1996; **77**: 1479-1488.
90. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 45-51.
91. Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D, et al. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2009; **19**: 1638-1641.
92. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, Farquharson HA, Garvey MB, Baker MA. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 1098-1106.
93. McLain CR Jr. Leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1974; **17**: 185-194.
94. Caligiuri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989; **16**: 388-396.
95. Kuroiwa M, Gondo H, Ashida K, Kamimura T, Miyamoto T, Niho Y, et al. Interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 1998; **59**: 101-102.
96. Regierer A c., Schulz C o., Kuehnhardt D, Flath B, Possinger K. Interferon- α therapy for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 2006; **81**: 149-150.
97. Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E, Elefant E, Guy H, Caillot D, et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia* 2001; **15**: 1309-1311.
98. Padmanabhan R, Samad PA. Chlorambucil-induced postclosure exencephaly and axial skeletal abnormalities in rat fetuses. *Reprod Toxicol Elmsford N* 1999; **13**: 189-201.
99. Salder TW, Kochhar DM. Teratogenic effects of chlorambucil on in vivo and in vitro organogenesis in mice. *Teratology* 1975; **12**: 71-78.

100. Kavlock RJ, Rehnberg BF, Rogers EH. Chlorambucil induced congenital renal hypoplasia: effects on basal renal function in the developing rat. *Toxicology* 1986; **40**: 247-258.
101. Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; **4**: 889-902.
102. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992; **65**: 114-117.
103. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; **27**: 1-7.
104. Azim HA Jr, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev* 2010; **36**: 110-121.
105. Lishner M, Zemlickis D, Sutcliffe SB, Koren G. Non-Hodgkin's lymphoma and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1994; **14**: 411-413.
106. Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G, Drenou B, Brunot A. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 2006; **26**: 252-255.
107. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004; **72**: 292-295.
108. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and Safety of a Combined Rituximab Chemotherapy During Pregnancy. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3439-3439.
109. Pagès C, Robert C, Thomas L, Maubec E, Sassolas B, Granel-Brocard F, et al. Management and outcome of metastatic melanoma during pregnancy. *Br J Dermatol* 2010; **162**: 274-281.
110. Hoellen F, Reibke R, Hornemann K, Thill M, Luedders DW, Kelling K, et al. Cancer in pregnancy. Part II: treatment options of breast and other non-gynecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **284**: 1481-1494.
111. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A, Farahmand BY, Synnerstad I, Boeryd B, et al. Effect of Pregnancy on Survival in Women With Cutaneous Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 4369-4375.
112. O'Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, Smith LH. Malignant melanoma in pregnancy. *Cancer* 2005; **103**: 1217-1226.
113. Oduncu FS, Kimmig R, Hepp H, Emmerich B. Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; **129**: 133-146.
114. Hoellen F, Reibke R, Hornemann K, Thill M, Luedders DW, Kelling K, et al. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2012; **285**: 195-205.
115. Whitecar MP, Turner S, Higby MK. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 19-24.

116. Sayedur Rahman M, Al-Sibai MH, Rahman J, Al-Suleiman SA, El-Yahia AR, Al-Mulhim AA, et al. Ovarian carcinoma associated with pregnancy. A review of 9 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; **81**: 260-264.
117. Dgani R, Shoham Z, Atar E, Zosmer A, Lancet M. Ovarian carcinoma during pregnancy: a study of 23 cases in Israel between the years 1960 and 1984. *Gynecol Oncol* 1989; **33**: 326-331.
118. Ferrandina G, Distefano M, Testa A, De Vincenzo R, Scambia G. Management of an advanced ovarian cancer at 15 weeks of gestation: case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2005; **97**: 693-696.
119. Marret H, Lhommé C, Lecuru F, Canis M, Lévêque J, Golfier F, et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; **149**: 18-21.
120. Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and Platinum Chemotherapy for Ovarian Carcinoma during Pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; **83**: 599-600.
121. Blagosklonny MV. Teratogens as Anticancer Drugs. *Cell Cycle* 2005; **4**: 1518-1521.
122. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 126-140.
123. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; **65**: 839-846.
124. De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; **34**: 8-16.
125. Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan H, Stone D, et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991–99. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2005; **90**: F374-F379.
126. Dastgiri S, Stone DH, Le-Ha C, Gilmour WH. Prevalence and secular trend of congenital anomalies in Glasgow, UK. *Arch Dis Child* 2002; **86**: 257-263.
127. Montastruc G, Favreliere S, Sommet A, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Perault-Pochat M-C, et al. Drugs and dilated cardiomyopathies: A case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol* 2010; **69**: 287-294.
128. Trenque T, Maura G, Herlem E, Vallet C, Sole E, Auriche P, et al. Reports of sexual disorders related to serotonin reuptake inhibitors in the French pharmacovigilance database: an example of underreporting. *Drug Saf* 2013; **36**: 515-519.
129. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pregnancy and breast cancer (Green-top 12). 2011; Report N°12.
130. Blondel B, Kermarrec M. Enquête Nationale Périnatale 2010 - Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003, 2011. disponible sur http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_naissances2010.pdf.

131. Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987; **60**: 1143-1150.
132. Lee Y, Roberts C, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. *BJOG* 2012; **119**: 1572-1582.
133. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vidal S, Guitard C, Vayssière C, Petiot D, et al. Pandemic A/H1N1 influenza vaccination during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *Vaccine* 2014; **32**: 1254-1258.
134. Bavoux F, Elefant E. Cancer et grossesse - Risques des médicaments. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; **33**: 29-32.
135. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn JR, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int* 2014; **111**: 161-168.
136. Léger J. L'enfant né petit pour l'âge gestationnel : sa croissance, son devenir. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2006; **9**: 242-250.

COMMUNICATION ORALE

Une partie de ce travail (étude 1 dans la base de données Terappel) a été acceptée et présentée en communication orale au Congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique à Poitiers du 22 au 24 avril 2014.

Antineoplastic and immunomodulating agents use during pregnancy: a retrospective study in TERAPPEL database

I. Bourgeois, M.A. Thompson-Bos, S. Bonenfant, T. Vial, C. Damase-Michel, F. Bavoux, F. Despas, A. Dautriche, J.L. Montastruc, I. Lacroix and the CRPVs network participating to TERAPPEL

Objective:

Few clinical data are available regarding the effects of antineoplastic and immunomodulating agents in pregnant woman.

The objective of the present study was to describe the outcome of pregnancies exposed to "antineoplastic and immunomodulating agents" using TERAPPEL database.

Material and methods:

We performed a retrospective descriptive study using TERAPPEL, a French database which records requests from health professionals and patients to Regional Centres of PharmacoVigilance about women exposed to drugs during pregnancy and/or breastfeeding. TERAPPEL registers the outcome of pregnancy. We analyzed all cases of women exposed during pregnancy to "antineoplastic and immunomodulating agents" (L01 to L03 ATC class) from 1984 to 2009.

Results:

Fifty eight women exposed to "antineoplastic and immunomodulating agents" during pregnancy were identified of whom 56.9% (n=33) were exposed during the first trimester. The most common cancers were breast cancer (n=37, 63.8%) and leukemia (n=7, 12.1%). The most frequent used drug classes were alkylating agents (n=28, 48.3%) among "antineoplastic agents" (L01) and hormone antagonists and related agents (n=17, 29.3%) among "endocrine therapy" (L02). Immunostimulants (L03) were used in only 6.9% of cases (n=4). The most cited drugs were cyclophosphamide (n=21, 36.2%), epirubicin (n=17, 29.3%), tamoxifen (n=17, 29.3%), fluorouracil (n=17, 27.6%) and doxorubicin (n=8, 13.8%). The outcome of these pregnancies was as follows: 43 live-births (74.1%), 8 medical terminations (13.8%), 3 voluntary terminations (5.1%), 2 miscarriages (3.5%) and 2 intrauterine deaths (3.5%). The 4 (6.8%) newborns and fetus (2 medical terminations) with congenital malformations were exposed during organogenesis. Neonatal complications were evidenced in 13 neonates (29.5%), of whom 11 were exposed during the second and third trimesters. Cardiorespiratory diseases were the most common (9 cases) complications. One case of urinary tract infection, 1 hypothermia-hypoglycemia and tremors, 1 cervical tumefaction and 1 hypotonia were also observed.

Discussion:

In our study, chemotherapy administered after the first trimester seems to imply little risk to the fetus. Data about "antineoplastic and immunomodulating agents" during pregnancy should be notified and registered.

Keywords: antineoplastic and immunomodulating agents, pregnancy, TERAPPEL, congenital malformations, neonatal complications.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté et de mes condisciples;

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner
ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de
respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de
la probité et du désintéressement;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité
humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour
corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Médicaments anti-cancéreux et grossesse : à propos de deux études réalisées dans la base de données Terappel et dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance

Il existe peu de données humaines sur les effets des médicaments anti-cancéreux chez la femme enceinte. Nous avons donc réalisé deux études à partir de deux bases de données françaises (Terappel et la Banque Nationale de Pharmacovigilance) dont les objectifs étaient de décrire les issues de grossesse pour l'une et les effets indésirables des médicaments anti-cancéreux pris par les femmes enceintes atteintes d'un cancer pour l'autre. Les taux d'interruptions médicales de grossesse, de malformations et de pathologies néonatales étaient plus élevés que dans la population générale. Les médicaments les plus souvent impliqués dans les effets indésirables étaient les agents alkylants, les antimétabolites et les anthracyclines. Ce travail et d'autres suivis publiés rapportent des risques liés à la prise de médicaments anti-cancéreux pendant la grossesse mais également de nombreuses issues de grossesse favorables.

MOTS-CLES : Cancer, grossesse, médicaments anti-cancéreux, malformations congénitales, pathologies néonatales, effets indésirables, pharmacoépidémiologie.

Antineoplastic and immunomodulating agents and pregnancy: based on two studies performed in TERAPPEL database and in French pharmacovigilance database

Few clinical data are available about the effects of antineoplastic and immunomodulating agents in pregnant women. Therefore, we performed two studies from two French databases (Terappel and French pharmacovigilance database). The objectives were to describe outcomes of pregnancy in one hand and adverse drug reactions of antineoplastic drugs in pregnant women with cancer in the other hand. Rates of medical terminations, malformations and neonatal pathologies were higher than in general population. The most implied drugs in adverse drug reactions were alkylating agents, antimetabolites and anthracyclines. This work and other published surveys report risks of antineoplastic drugs during pregnancy, but as well many favorable outcomes of pregnancy.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : MEMOIRE du Diplôme d'ETUDES SPECIALISEES de Pharmacie

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Isabelle LACROIX

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Médecine de TOULOUSE, le 21 mai 2014

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Service de Pharmacologie Clinique et Médicale

Faculté de Médecine - Université de Toulouse - 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse