

LE DOSSIER

Oncologie et grossesse

La chimiothérapie et la grossesse

RÉSUMÉ: La survenue simultanée d'un cancer et d'une grossesse est rare. La décision de débiter une chimiothérapie chez une femme enceinte est souvent difficile à prendre.

Durant le premier trimestre, les drogues peuvent induire des malformations congénitales et/ou un avortement. Durant les second et troisième trimestres, il n'est plus observé d'augmentation du nombre de malformations, mais il peut se produire un retard de la croissance fœtale et du développement psychomoteur, décelable tardivement. La pharmacocinétique de certains médicaments peut être modifiée pendant la grossesse. En effet, certains facteurs maternels peuvent modifier l'exposition du fœtus au médicament. De plus, le liquide amniotique pourrait se comporter comme un troisième secteur.

Une chimiothérapie réalisée juste avant la naissance peut être dangereuse en raison du retard au métabolisme et à l'excrétion chez l'enfant, alors que l'excrétion placentaire ne peut plus avoir lieu. En l'absence de données plus précises, la chimiothérapie doit être évitée pendant le premier trimestre de la grossesse. La chimiothérapie peut être utilisée sans risque tératogène important durant les second et troisième trimestres.



→ **M. PROVANSAL**
Oncologie Médicale,
Institut Paoli Calmettes,
MARSEILLE.

La survenue simultanée d'un cancer et d'une grossesse est rare. L'incidence est d'environ 1 sur 1000 grossesses. Une femme sur 118 est enceinte au moment du diagnostic [1, 2]. Bien qu'il existe un état de tolérance immunitaire, il n'y a pas d'augmentation de l'incidence. Haas *et al.* retrouvent même une incidence plus faible que celle attendue [3].

>>> Facteurs entrant en ligne de compte pour débiter ou non une chimiothérapie chez une femme enceinte

Il s'agit d'une décision difficile à prendre parce qu'il y a conflit entre la santé de la mère et la santé du fœtus. Les facteurs maternels concernent la nature et le stade d'extension de la maladie, les modalités du traitement, l'état de santé et le désir de la mère. Les facteurs fœtaux sont relatifs au terme de la grossesse et à la santé du fœtus. La question de l'interruption thérapeutique de grossesse peut se poser. Dans tous les cas, elle doit faire l'objet d'une approche multidisciplinaire.

>>> Peu de données sur le devenir des enfants

La possibilité d'utiliser des antinéoplasiques pendant la grossesse dépend de la drogue, de son mécanisme d'action, de la durée d'exposition et de l'âge gestationnel. Il y a peu de données sur le devenir de ces enfants. Il est donc difficile de choisir le traitement le plus adapté. Il faut informer les patientes du peu de données sur les conséquences à long terme de la chimiothérapie pendant la grossesse [4].

Pharmacologie des agents antinéoplasiques pendant la grossesse

1. Pharmacocinétique chez la femme enceinte

Il existe très peu d'études sur la pharmacocinétique des agents anticancéreux chez la femme enceinte. Les doses sont calculées en fonction du poids de

LE DOSSIER

Oncologie et grossesse

la patiente. Les modifications physiologiques de la grossesse entraînent des modifications pharmacocinétiques [5-8].

2. Passage transplacentaire et pharmacocinétique fœtale

La barrière hématoplacentaire est facilement traversée. La plupart des anti-neoplasiques pénètrent donc dans la circulation fœtale [5]. L'exposition fœtale dépend des propriétés physico-chimiques de la drogue. Ce sont les molécules non ionisées, liposolubles, de bas poids moléculaires et qui ont un faible taux de liaisons protéiques qui traversent le plus facilement la barrière hématoplacentaire.

Le placenta est également la voie principale d'élimination des médicaments. Il permet l'élimination des déchets et des toxines, réduisant ainsi l'exposition fœtale. A la naissance, la possibilité de métaboliser et d'excréter les drogues est sous-développée. La réalisation d'une chimiothérapie juste avant la naissance est donc dangereuse.

3. Facteurs intervenant sur l'exposition fœtale aux drogues

Tout d'abord, certains facteurs maternels interviennent sur l'exposition fœtale aux drogues. L'hypoprotidémie peut entraîner une augmentation de la concentration de la fraction libre, l'obésité peut entraîner une séquestration maternelle des drogues liposolubles et l'expansion du volume plasmatique peut entraîner une diminution des pics de concentration [5].

Ensuite, le liquide amniotique se comporte comme un troisième secteur en ralentissant l'élimination des drogues et donc en augmentant leur toxicité [8].

De plus, les voies métaboliques sont différentes chez l'adulte et chez l'enfant [9]. Si le métabolisme est principalement oxydatif chez l'adulte, d'autres voies

sont majoritaires chez l'enfant. Enfin, la drogue est ingérée par le fœtus et réabsorbée dans son tractus intestinal, ce qui augmente les effets indésirables.

Effet de la chimiothérapie sur le développement de la grossesse

La chimiothérapie peut avoir des effets immédiats sur l'évolution de la grossesse [10]. Pendant la période d'implantation, l'administration d'une chimiothérapie peut entraîner des avortements spontanés [11]. Au-delà, la chimiothérapie peut également avoir un impact sur la morbidité et la mortalité fœtales [12]. Elle peut être responsable de petit poids de naissance [13] et de risque de prématurité. En revanche, il existe très peu de données sur le retentissement de la chimiothérapie sur le travail et l'accouchement.

Effets de la chimiothérapie sur le fœtus

1. Effets de la chimiothérapie sur le fœtus

La chimiothérapie inhibe les cellules en cours de division. Le fœtus y est donc particulièrement sensible. Le risque est maximum au premier trimestre où la chimiothérapie peut être responsable de malformations congénitales et/ou d'avortements. Aux deuxième et troisième trimestres, il n'y a pas d'augmentation du nombre de malformations [11]. En revanche, il peut y avoir des retards de croissance et du développement psychomoteur. Des cas de microcéphalie, de retard mental, de défaut d'apprentissage ou du comportement ont été décrits.

Les patientes peuvent également souffrir de dénutrition en rapport à une anorexie secondaire à la maladie et/ou à la chimiothérapie.

2. Tératogénicité

La tératogénicité de la chimiothérapie a été clairement démontrée chez l'animal, mais une extrapolation à l'organogénèse humaine n'est pas possible. Le risque est maximal au premier trimestre mais peu de cas ont été publiés [14-16]. Les taux de malformations fœtales varient de 7 à 17 % pour les associations radiothérapie-chimiothérapie et les interactions tératogènes synergiques [17, 18].

Les anthracyclines entraînent plus de complications si elles sont utilisées en cas de leucémie au premier trimestre ou si les doses de doxorubicine dépassent 70 mg/m². Concernant le cisplatine, l'étoposide et les taxanes, il ne semble pas y avoir de malformation mais l'expérience est limitée [19]. Des conclusions sont donc difficiles à établir. Dans tous les cas, il faut éviter la chimiothérapie pendant le premier trimestre.

Aux deuxième et au troisième trimestres, il ne semble pas y avoir plus de malformations fœtales [10].

3. Toxicité organique chez l'enfant exposé

La chimiothérapie peut entraîner chez l'enfant exposé une myélosuppression qui peut être responsable d'infections ou d'hémorragies fœtales [20]. Des cas de nécroses myocardiques ont été décrits après l'utilisation d'anthracyclines, mais ces cas n'ont pas pu être reliés de façon formelle [21].

4. Effets à long terme de l'exposition in utero à la chimiothérapie

Il y a peu d'informations sur les effets à long terme de la chimiothérapie. Avilés *et al.* ont suivi une cohorte de 89 enfants avec un recul médian de 18,7 ans. Ils n'ont pas décrit de cas de cancer ni de leucémie. Ils n'ont pas retrouvé de déficit intellectuel ni de difficulté scolaire. Il n'y avait pas d'anomalie congénitale,

psychologique, neurologique, cardiaque ou cytologique [22]. Gerber *et al.* décrivent un retard transitoire de croissance [23]. Concernant un éventuel effet nocif sur les testicules et les follicules ovariens, il n'y a pas de risque rapporté chez les enfants exposés in utero [20].

Cas particuliers

1. Soins de support

Les anti-émétiques peuvent être utilisés pendant la grossesse : l'ondansétron (Zophren) n'entraîne pas de malformation fœtale et les corticoïdes peuvent être utilisés aux deuxième et au troisième trimestres de grossesse.

L'utilisation de facteurs de croissance est possible selon les recommandations habituelles, mais il faut tenir compte des modifications physiologiques de la grossesse.

Les bisphosphonates n'entraînent pas de malformations fœtales mais peuvent être responsables d'hypocalcémie chez le nouveau-né par inhibition des parathyroïdes fœtales par l'hypercalcémie maternelle.

2. Cancer du sein

Il représente 0,2 à 3,8 % des cas selon les séries. Les tumeurs ont le même pronostic mais sont souvent plus volumineuses avec un envahissement ganglionnaire et métastatique plus fréquent. Le risque d'envahissement ganglionnaire augmente avec le temps [24]. Les modalités du traitement sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse.

Giacalone *et al.* ont suivi 18 patientes avec un recul médian de 42,3 mois. Ils ont décrit un cas d'anémie, un cas de leucopénie, un cas de retard de croissance in utero et un décès à J8 inexplicable [25]. Il n'y avait pas d'augmentation de la tératogénicité mais un risque d'autres

toxicités. Les recommandations sont un traitement à base d'anthracyclines.

● Anthracyclines

Les études nord-américaines et anglaises utilisent l'adriamycine à la dose de 50 mg/m². Les études françaises utilisent l'épirubicine à la dose de 100 mg/m². Il existe peu de données sur l'épirubicine. Cette drogue est plus lipophile et son passage transplacentaire est plus important. En l'absence d'effet délétère et de toxicité liée à la dose, il faut favoriser l'utilisation de l'épirubicine, mais des études de pharmacocinétique sont nécessaires. Aucune cardiotoxicité n'a été décrite in utero, durant l'enfance et l'adolescence.

● Taxanes

Les taxanes sont des drogues majeures dans le cadre de la prise en charge adjuvante des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire. Les *case-reports* sont assez nombreux. Concernant le paclitaxel (Taxol), il y a eu un cas d'hydramnios mais aucun cas de malformation sur les neuf cas rapportés avec un recul médian de 16 mois (3-36 mois). Concernant le docétaxel (Taxotère), il y a eu un cas d'hydrocéphalie, mais qui était préexistant à la chimiothérapie sur six cas de traitement.

● Thérapeutiques ciblées

Il existe peu de données concernant les thérapies ciblées et les premières sont plutôt en défaveur de leur utilisation pendant la grossesse.

Une amplification d'HER2 est retrouvée dans une plus grande proportion de cas pendant la grossesse. En cas d'amplification d'HER2, un traitement par trastuzumab (Herceptin) ou lapatinib (Tyverb) peut être prescrit. Le trastuzumab traverse la barrière placentaire et l'expression d'HER2 est importante dans les tissus embryonnaires. Sur six publi-

cations, il y a eu trois cas d'oligoamnios/anamnios dont un cas réversible, mais pas de malformation fœtale avec 2 à 18 mois de recul. Concernant le lapatinib, il n'a pas été mis en évidence d'effet secondaire.

En cas de réceptivité hormonale, une hormonothérapie peut être prescrite le plus souvent par tamoxifène (Nolvadex). Dix cas de malformations fœtales ont été rapportés chez 50 femmes. Son utilisation est donc contre-indiquée pendant la grossesse.

3. Autres tumeurs

Les tumeurs de l'ovaire peuvent être épithéliales (35-40 %), germinales (30-35 %) ou des cordons sexuels (17-20 %). En cas de tumeurs épithéliales, le traitement repose sur l'association sel de platine et taxane. Le carboplatine entraîne plus de thrombopénie et le cisplatine plus de toxicité auditive. Le paclitaxel (Taxol) est tératogène au premier trimestre [26]. En cas de tumeurs germinales ou des cordons sexuels, l'utilisation de bléomycine est contre-indiquée et la toxicité de l'association étoposide et cisplatine n'est pas connue.

En cas de tumeurs bronchiques et de sarcomes des tissus mous, la drogue la plus souvent utilisée est le cisplatine [27, 28].

Accouchement et allaitement

1. Accouchement

L'accouchement doit être évité avant ou pendant le nadir. La chimiothérapie doit donc être arrêtée au moins 3 semaines avant, soit vers 33 semaines d'aménorrhée. Il faut donc traiter les menaces d'accouchement prématuré dans l'attente de ce délai de 3 semaines. Si les patientes ont été traitées par bléomycine, il faut éviter l'oxygénothérapie pendant l'accouchement.

LE DOSSIER

Oncologie et grossesse

2. Allaitement

Il n'y a pas de parallélisme entre passage transplacentaire et passage dans le lait. En l'absence d'informations, l'allaitement est contre-indiqué.

Conclusion

La chimiothérapie doit être évitée au premier trimestre. En cas d'urgence, une interruption thérapeutique de grossesse peut être proposée. Il n'y a pas de risque tératogène important lorsque la chimiothérapie est administrée au deuxième ou au troisième trimestre. Il faut informer les patientes des risques immédiats et retardés de la chimiothérapie pendant la grossesse. La dernière cure de chimiothérapie doit avoir lieu plus de 3 semaines avant l'accouchement pour éviter le risque d'hypoplasie responsable d'infection et d'hémorragie.

Bibliographie

- DONEGAN WL. Cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin*, 1983; 33: 194-214.
- NIEMINEN U, REMES N. Malignancy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1970; 49: 315-331.
- HAAS JF. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment. *Int J Cancer*, 1984; 34: 229-235.
- PARTRIDGE AH, GARBER JE. Long-term outcomes of children exposed to antineoplastic agents in utero. *Semin Oncol*, 2000; 27: 712-726.
- MUCKLOW JC. The fate of drugs in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol*, 1986; 13: 161-175.
- KRAUER B, KRAUER F. Drug kinetics in pregnancy. *Clin Pharmacokinet*, 1977; 2: 167-181.
- REDMOND GP. Physiological changes during pregnancy and their implications for pharmacological treatment. *Clin Invest Med*, 1985; 8: 317-322.
- WIEBE VJ, SIPILA PE. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1994; 16: 75-112.
- ZENK KE. An overview of perinatal clinical pharmacology. *Clin Lab Med*, 1981; 1: 361-375.
- DOLL DC, RINGENBERG QS, YARBRO JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*, 1989; 16: 337-346.
- SUTCLIFFE SB. Treatment of neoplastic disease during pregnancy: maternal and fetal effects. *Clin Invest Med*, 1985; 8: 333-338.
- SCHAISSON G, JACQUILLAT C, AUCLERC G *et al.* Les risques fœto-embryonnaires des chimiothérapies. *Bull Cancer*, 1979; 66: 165-167.
- NICHOLSON HO. Cytotoxic drugs in pregnancy: review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1968; 75: 307-312.
- BEELEY L. Adverse effects of drugs in the first trimester of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 1986; 13: 177-195.
- SWEET DLJ, KINZIE J. Consequences of radiotherapy and antineoplastic therapy for the fetus. *J Reprod Med*, 1976; 17: 241-246.
- EBERT U, LOFFLER H, KIRCH W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*, 1997; 74: 207-220.
- BLATT J, MULVHILL JJ, ZIEGLER JL *et al.* Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med*, 1980; 69: 828-832.
- WILLEMSE PH, VAN DER SIJDE R, SLEIJFER DT. Combination chemotherapy and radiation for stage IV breast cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol*, 1990; 36: 281-284.
- WILLIAMS SF, SCHILSKY RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol*, 2000; 27: 618-622.
- REYNOSO EE, SHEPHERD FA, MESSNER HA *et al.* 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.
- TURCHI JJ, VILLASIS C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer*, 1988; 61: 435-440.
- AVILES A, NIZ J. Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med Pediatr Oncol*, 1988; 16: 3-6.
- GARBER JE. Long-term follow-up of children exposed in utero to antineoplastic agents. *Semin Oncol*, 1989; 16: 437-444.
- GALLENBERG MM, LOPRINZI CL. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol*, 1989; 16: 369-376.
- GIACALONE PL, LAFFARGUE F, BENOS P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer*, 1999; 86: 2266-2272.
- KAI S, KOHMURA H, HIRAIWA E *et al.* Reproductive and developmental toxicity studies of paclitaxel: intravenous administration to rats during the prenatal and lactation periods. *J Toxicol Sci*, 1994; 19: 93-111.
- JANNE PA, RODRIGUEZ-THOMPSON D, METCALF DR *et al.* Chemotherapy for a patient with advanced non-small-cell lung cancer during pregnancy: a case report and a review of chemotherapy treatment during pregnancy. *Oncology*, 2001; 61: 175-183.
- TEBES S, CARDOSI R, HOFFMAN M. Liposarcoma complicating pregnancy. *Gynecol Oncol*, 2001; 83: 610-612.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.