

Chimiothérapie anticancéreuse et grossesse

La présente directive clinique a été rédigée par le groupe de travail sur la chimiothérapie pendant la grossesse et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

Gideon Koren, MD, Toronto (Ont.)

Nathalie Carey, BSc, Toronto (Ont.)

Robert Gagnon, MD, Montréal (Québec)

Cynthia Maxwell, MD, Toronto (Ont.)

Irena Nulman, MD, Toronto (Ont.)

Vyta Senikas, MD, Ottawa (Ont.)

Tous les auteurs nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

« *chemotherapy* », « *antineoplastic agents* »). Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles. Nous nous sommes restreints aux études dont le résumé ou le texte était rédigé en anglais. Les recherches ont été mises à jour de façon régulière et intégrées à la directive clinique jusqu'en octobre 2011. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

Valeurs : La qualité des résultats a été évaluée au moyen des critères décrits par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

Avantages, désavantages et coûts : La présente directive clinique souligne la nécessité de prévenir la grossesse chez les femmes qui subissent un traitement contre le cancer et avise les professionnels de la santé traitant des femmes enceintes au moyen d'une chimiothérapie des risques potentiels de la thérapie ou leur présente des protocoles de traitement améliorés.

Résumé

Objectif : Faire la promotion d'une approche rigoureuse en matière d'éducation, d'administration, de suivi et de distribution restreinte au moment de prescrire et de distribuer des médicaments chimiothérapeutiques et potentiellement tératogènes, ainsi qu'élaborer des recommandations cliniques quant à l'utilisation de la chimiothérapie anticancéreuse chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer.

Issues : S'assurer que les femmes en âge de procréer recevant une chimiothérapie puissent être conseillées de façon adéquate quant aux risques de la grossesse pendant le traitement, ainsi qu'offrir des conseils aux praticiens de la santé quant à la prise en charge des femmes enceintes au moyen d'agents anticancéreux.

Résultats : La littérature publiée a été récupérée par l'intermédiaire de recherches menées dans PubMed ou Medline, CINAHL et *The Cochrane Library* en 2011, au moyen d'un vocabulaire contrôlé (p. ex. « *antineoplastic agents* », « *neoplasms* », « *pregnancy* ») et de mots clés appropriés (p. ex. « *cancer* », « *neoplasms* », « *pregnancy* »).

Mots clés : Pregnancy prevention, cancer, neoplasms, pregnancy, chemotherapy, antineoplastic agents

J Obstet Gynaecol Can 2013;35(3):S1–S20

DÉCLARATIONS SOMMAIRES ET RECOMMANDATIONS

Déclarations sommaires

1. Puisque les femmes reportent de plus en plus la grossesse, un plus grand nombre d'entre elles en viennent à présenter un cancer pendant la grossesse. (II-2)
2. Les agents chimiothérapeutiques utilisés pour combattre le cancer traversent le placenta et peuvent nuire à l'embryogenèse en affectant la division cellulaire. (II-1)
3. L'exposition à des tels agents après le premier trimestre de la grossesse n'a pas été associée à une hausse du risque de malformations, mais est toutefois associée à une hausse du risque de mortinaissance, de retard de croissance intra-utérin et de toxicités fœtales. (II-2)

Recommandations

1. Le fournisseur de soins devrait examiner le risque de grossesse de la patiente et sa volonté de prévenir la grossesse pendant la chimiothérapie. (I-A)

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs⁸⁸.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif⁸⁸.

- Les décisions au sujet de la meilleure façon d'assurer la prise en charge du cancer pendant la grossesse, y compris la détermination du moment de l'accouchement, devraient mettre en balance les risques pour la mère avec les risques pour le fœtus. La plupart des autorités s'entendent pour affirmer que la santé et le bien-être de la mère doivent avoir préséance. (I-A)
- Les femmes qui reçoivent un diagnostic de cancer pendant la grossesse devraient faire l'objet d'une prise en charge optimale assurée par une équipe multidisciplinaire composée d'oncologues et/ou d'hématologues (selon la nature de la tumeur maligne), de spécialistes en périnatalogie, de médecins de famille, de psychologues, de travailleurs sociaux et de conseillers spirituels (lorsque la famille le souhaite). (I-A)

**Le résumé du présent document a été
publié antérieurement dans :**

J Obstet Gynaecol Can 2012;35(3):280–281

ABRÉVIATIONS

ABD	Doxorubicine, bléomycine, dacarbazine
ABVD	Doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine
AVD	Doxorubicine, vinblastine, dacarbazine
FAC	5-fluoro-uracile, doxorubicine, cyclophosphamide
MOPP	Méchloréthamine, vincristine, procarbazine, prednisone
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SNC	Système nerveux central

INTRODUCTION

Au Canada, plus de 9 % des 1,2 million de cancers adiagnostiqués annuellement chez les adultes le sont chez des personnes de 20 à 44 ans et près des deux tiers de ces diagnostics sont établis chez des femmes. Cela est probablement attribuable à la tendance selon laquelle les cancers liés au sexe (comme les cancers du sein et du col utérin) surviennent à des âges plus jeunes que les autres cancers. Manifestement, les cancers du sein et du col utérin constituent les deux cancers les plus courants chez les jeunes femmes (taux de 34 % et de 10 %, respectivement). Le cancer de la thyroïde est le troisième cancer en importance; son taux se situe à environ 9 %¹. Un diagnostic de cancer à ce stade de la vie pourrait différer ou compliquer la grossesse.

Pratiquement tous les agents chimiothérapeutiques sont tératogènes chez les animaux. Pour ce qui est de certains médicaments, nous ne disposons que de données expérimentales. Les femmes qui reçoivent un diagnostic de cancer au cours de leurs années de fécondité devraient donc être mises au courant des risques associés à l'utilisation de la chimiothérapie anticancéreuse pendant la grossesse. Ces renseignements doivent être offerts par les fournisseurs de soins de la patiente en question, y compris son obstétricien, car ceux-ci sont en mesure de mener avec elle une discussion active, de répondre à ses questions et de lui fournir toute clarification additionnelle requise.

La recherche menée par Santucci et coll.² a laissé entendre que les femmes souhaitent que leurs fournisseurs de soins entament avec elles des discussions au sujet des risques tératogènes/génésiques potentiels de l'exposition aux médicaments. Voici les principes importants du counseling efficace sur les risques tératogènes :

1. Offrir des renseignements en temps opportun
2. Offrir des données sur tous les effets potentiels pouvant s'exercer sur le fœtus
3. Offrir des renseignements clairs
4. Répéter les renseignements importants
5. Éviter de présumer des intentions de la patiente en matière de grossesse
6. Expliquer les raisons pour lesquelles les fournisseurs de soins posent des questions au sujet des activités sexuelles et des intentions en matière de grossesse
7. Discuter des conséquences en matière de santé génésique².

Il est préférable que ces discussions soient menées par des équipes multidisciplinaires, y compris le médecin de famille, l'hématologue et/ou l'oncologue, et l'obstétricien-gynécologue de la patiente.

L'offre aux patientes, avant le début de la chimiothérapie, de renseignements détaillés et à jour au sujet des risques liés à la grossesse est nécessaire en vue de réduire le risque d'exposition fœtale. Puisque près de la moitié des grossesses ne sont pas planifiées, l'utilisation de modes efficaces de contraception pendant la chimiothérapie devrait faire l'objet de discussions. À ce jour, aucun cas d'exposition fœtale à la léthalidomide n'a été signalé, ce qui souligne l'efficacité du programme RevAid³ et soutient l'utilisation de telles méthodes contraceptives.

L'apparition d'un cancer pendant la grossesse constitue un événement rare et éprouvant qui complique annuellement jusqu'à de 0,02 % à 0,1 % des grossesses^{4,5}. Puisque de plus en plus de femmes reportent la grossesse, on s'attend à ce que les taux de cancer pendant la grossesse connaissent une hausse en raison de l'incidence accrue de plusieurs tumeurs malignes liées au vieillissement⁵. Les cancers les plus couramment diagnostiqués pendant la grossesse sont le cancer du sein, le cancer du col utérin, le cancer de la thyroïde, le lymphome hodgkinien et le lymphome non hodgkinien⁴.

Bien que la chirurgie soit généralement considérée comme étant sûre pendant la grossesse, nous ne disposons que de peu de renseignements au sujet de l'innocuité des agents cytotoxiques, l'utilisation desquels est souvent requise dans la prise en charge optimale du cancer^{4,6}. Les médicaments anticancéreux visent, par l'intermédiaire de

différents mécanismes, à stopper la division et la croissance cellulaires. Ce faisant, ils posent un risque direct à l'embryon en développement au cours du premier trimestre de la grossesse. Nos connaissances en ce qui concerne les issues de grossesse à la suite d'un traitement anticancéreux ont été limitées par la faible prévalence du cancer pendant la grossesse, les taux élevés d'interruption de grossesse chez les femmes qui présentent un cancer et la décision de ne pas traiter au cours des périodes cruciales pour le fœtus. Les rares données sur l'innocuité fœtale de la chimiothérapie maternelle pendant la grossesse sont limitées à des études rétrospectives de faible envergure et à des exposés de cas qui ne disposent souvent pas d'une puissance statistique suffisante, ce qui rend leurs résultats difficiles à interpréter et à généraliser. De surcroît, puisque les agents cytotoxiques sont habituellement administrés dans le cadre de schémas posologiques faisant appel à de multiples médicaments, il est difficile d'estimer les effets tératogènes potentiels de chacun des médicaments en question⁷. Contrairement à la rareté des renseignements au sujet de la tératogénicité chez l'homme, nous disposons d'une pléthore d'études animales indiquant des taux élevés de tératogénicité en ce qui concerne la plupart des agents chimiothérapeutiques anticancéreux. L'interprétation de ces données expérimentales pose un problème de taille, principalement en raison des doses par kg (ou m²) considérablement accrues qui sont utilisées dans le cadre des expériences menées chez les animaux et de l'incapacité d'extrapoler ces données à l'expérience humaine.

Plusieurs aspects soulignent les problèmes auxquels doivent faire face les femmes enceintes en matière de pharmacothérapie. Premièrement, puisque l'on estime que 50 % des grossesses ne sont pas planifiées, de nombreuses femmes sont exposées à des tératogènes avant de s'apercevoir qu'elles sont enceintes⁸. Deuxièmement, les femmes pourraient refuser le traitement, même en présence de pathologies constituant un danger de mort, et ce, par peur de s'exposer à des médicaments pouvant nuire au fœtus⁹.

À la suite de l'obtention d'un diagnostic de cancer pendant la grossesse, la femme enceinte, sa famille et son équipe médicale sont appelées à prendre des décisions complexes en matière de traitement, souvent en l'absence de données définitives. Sans lignes directrices standardisées en ce qui concerne la chimiothérapie chez les femmes enceintes, ces femmes pourraient en venir à compromettre leur santé ou celle du fœtus en développement.

PRÉVENTION DE LA GROSSESSE

Les effets préjudiciables de la thalidomide qui ont été constatés de par le monde à la fin des années 1950 et aux débuts

des années 1960¹ étaient manifestement le besoin de faire preuve de rigueur en matière d'éducation, d'administration et de surveillance, ainsi que la nécessité de restreindre la distribution (ordonnance et délivrance), en ce qui concerne les médicaments chimiothérapeutiques et potentiellement tératogènes. Les effets dévastateurs de l'exposition fœtale à des médicaments tératogènes ne sont pas limités à ceux qu'exerce la thalidomide : le diéthylstilbestrol a été retiré du marché canadien et les capsules d'isotrétinoïne ne sont offertes que par l'intermédiaire d'un programme de prévention de la grossesse commandité par une société^{2,4,5,10}.

Au-delà de la sensibilisation et de l'éducation, le professionnel de la santé et la patiente doivent examiner le risque de grossesse de cette dernière, y compris son statut en ce qui concerne la fertilité et/ou la ménopause (en tenant compte de l'âge et des antécédents en matière de chimiothérapie), la fréquence de l'activité sexuelle ou la possibilité d'une telle activité avec un partenaire masculin et le souhait de prévenir la grossesse.

Après avoir mené une évaluation du risque de grossesse, la patiente et le fournisseur de soins doivent discuter de façon exhaustive des modes de contraception, en tenant rigoureusement compte de l'efficacité et de la disponibilité des options en matière de contraception, des choix précédents de la patiente et de sa motivation à adopter un schéma posologique contraceptif, du taux d'observance, de la facilité d'utilisation, des coûts, du profil d'effets indésirables (compte tenu du stade de la maladie et du schéma posologique de la chimiothérapie) et de l'accès à une contraception d'urgence.

Lorsqu'un plan de contraception est en vigueur, les fournisseurs de soins devraient fréquemment consulter leurs patientes afin de s'assurer de l'observance et d'évaluer la satisfaction des patientes envers les modes choisis. Des considérations additionnelles pourraient s'avérer nécessaires pour les populations exposées à des risques accrus, dont les adolescentes. Ce soutien additionnel et cette prévention optimale de l'exposition fœtale aux tératogènes pour toutes les femmes en âge de procréer peuvent être accomplis par la mise en œuvre d'un programme efficace de distribution contrôlée (tel que RevAid).

DÉFINITION DE LA TÉRATOLOGIE

Contexte physiologique

La tératogenèse est définie comme étant la dysgénésie structurelle ou fonctionnelle des organes fœtaux¹¹. Essentiellement, toute exposition qui affecte de façon irréversible la croissance, la structure ou la fonction normale d'un embryon ou d'un fœtus en développement est définie comme étant tératogène¹². Parmi les tératogènes

connus, on trouve des facteurs environnementaux tels que la radiation, certains virus tels que la rubéole, des produits chimiques tels que l'alcool et des médicaments thérapeutiques tels que la thalidomide et l'isotrétinoïne⁹. La gravité et la portée des effets tératogènes varient grandement; parmi ces effets, on trouve la mort (fausse couche ou mortinaissance), les malformations, l'altération du fonctionnement des organes, l'altération de la fertilité et la mutagénicité⁸.

Des malformations congénitales, définies comme étant des anomalies affectant la structure ou la fonction des organes, se manifestent chez de 1 % à 3 % de la population générale⁹. Près de 25 % des anomalies majeures sont d'origine génétique; l'étiologie de 65 % d'entre elles demeure inconnue⁹. On estime que seulement de 2 % à 3 % des malformations sont associées à la pharmacothérapie⁸.

Le potentiel tératogène de tout médicament dépend de divers facteurs, dont l'ampleur de son transfert placentaire, la dose administrée, la durée de l'exposition, la variabilité génétique que présentent la mère et le fœtus en matière de métabolisme du médicament en question, et le moment au cours duquel l'exposition a eu lieu.

Les tératogènes doivent atteindre le fœtus en quantités suffisantes et au cours de fenêtres temporelles cruciales pour en venir à causer des effets fœtaux indésirables^{8,9}. 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. La plupart des molécules dont le poids moléculaire est inférieur à 500 Da traversent facilement le placenta, tandis que les molécules de grandes dimensions dont le poids moléculaire est supérieur à 1 000 Da ne peuvent facilement traverser la barrière placentaire^{8,9}. De surcroît, des facteurs tels que la liposolubilité, la polarité, le pH maternel et fœtal, la liaison avec les protéines et le profil maternel en matière de métabolisme du médicament peuvent affecter la quantité de médicaments atteignant le fœtus en développement^{8,9}.

Le moment auquel l'exposition a lieu est crucial, puisque l'effet exercé par un tératogène dépend du stade de développement^{8,9}.

Période du « tout ou rien »

La période du « tout ou rien » s'étend de la conception à la formation du somite (en moyenne, pendant de 8 à 14 jours à la suite de la conception). Au cours de cette phase, l'agression mène habituellement à la mort fœtale et à la fausse couche ou à une survie intacte. À ce stade, l'exposition au tératogène pourrait interrompre les

processus qui facilitent l'implantation, menant ainsi à la fausse couche. Toutefois, lorsque l'implantation se déroule avec succès malgré l'exposition au tératogène, on s'attend à ce que le fœtus connaisse un développement normal. Cela est attribuable à la présence de cellules totipotentes à ce moment au sein de l'embryon indifférencié; ces cellules permettent la réparation et la récupération des tissus endommagés. En général, l'exposition au cours de cette période ne donne pas lieu à des malformations congénitales, à moins que l'agression ne persiste au-delà de ce stade⁹.

Organogenèse

L'organogenèse (qui survient approximativement de deux à huit semaines à la suite de la conception, au cours de la période embryonnaire) constitue la période au cours de laquelle l'exposition au médicament s'avère la plus néfaste⁹. Les tissus se différencient alors rapidement (particulièrement au cours de la gastrulation, laquelle survient de trois à cinq semaines à la suite de la conception) et les dommages deviennent vastes et irréparables. De surcroît, chacun des systèmes d'organes compte une période de vulnérabilité maximale. Par exemple, le tube neural, le cœur et les membres sont affectés plus tôt que le palais et les oreilles. À la suite de l'organogenèse, les organes génitaux, les yeux, le SNC et le système hématopoïétique continuent d'être sensibles à l'agression tératogène^{8,9}.

Phase fœtale

La phase fœtale (soit de la fin du stade embryonnaire à l'arrivée à terme) est caractérisée par la croissance et la maturation fonctionnelle des systèmes et des organes formés. Les expositions au cours de ce stade avancé de la grossesse peuvent mener à un RCIU et à un faible poids de naissance, et peuvent affecter la taille ou le fonctionnement de plusieurs organes^{8,9}.

En résumé, le potentiel tératogène d'un médicament est dynamique; il est affecté par le moment au cours duquel survient l'exposition, la dose et les propriétés moléculaires des tératogènes en cause, ainsi que par l'exposition cumulative.

PERSPECTIVE HISTORIQUE

Les conséquences du recours à la thalidomide à la fin des années 1950 et aux débuts des années 1960 ont modifié de façon spectaculaire la perception du public à l'égard des expositions fœtales pendant la grossesse, ce qui a mené à de la peur et à de la résistance envers la pharmacothérapie, ainsi qu'à la tenue de recherches exhaustives dans le domaine. Avant cela, on estimait généralement que le

placenta agissait à titre de barrière permettant d'empêcher les effets indésirables des médicaments d'atteindre le fœtus. On a constaté que, bien qu'elle ait été commercialisée à l'origine comme étant un sédatif et un antiémétique sûrs et efficaces permettant la prise en charge de la nausée et des vomissements pendant la grossesse, la thalidomide causait des malformations selon une fréquence se situant entre 15 % et 100 %, particulièrement lorsqu'elle était administrée pendant la période se situant entre 27 et 50 jours à la suite de la conception^{13,14}. Bien que les taux de malformation associés à la thalidomide aient été élevés et qu'ils se soient manifestés selon un schéma caractéristique (phocomélie et dysmorphie du SNC), sa tératogénicité n'a pas été soupçonnée pendant plusieurs années. Au Canada, 115 enfants sont nés en présentant des malformations à la suite de l'exposition à ce médicament¹⁵. Par conséquent, la thalidomide a été retirée des marchés canadiens le 2 mars 1962 (certaines pharmacies ont toutefois continué à l'offrir jusqu'en mai 1962)^{13,14}.

PRÉVENTION DES RISQUES TÉRATOLOGIQUES

Bien que les risques tératologiques associés à la thalidomide soient manifestes, l'utilisation de ce médicament et de la lénalidomide est actuellement indiquée dans la prise en charge de multiples myélomes. Leur efficacité dans ce contexte semble indiquer que nous en avons besoin. Toutefois, le risque élevé de tératogénicité qui leur est associé, conjointement avec la forte prévalence des grossesses non planifiées, exige la mise en place de mesures de sécurité en ce qui concerne leur distribution, et ce, de façon à s'assurer que ces agents ne sont pas utilisés pendant la grossesse.

Ces exigences ont mené à la mise sur pied du programme RevAid³, lequel régit de façon rigoureuse et efficace la distribution de la thalidomide et de la lénalidomide. Seuls les prescripteurs s'étant inscrits au programme RevAid sont en mesure de prescrire de la lénalidomide et de la thalidomide à leurs patientes. Les médecins inscrits au programme RevAid sont avisés des risques que posent ces médicaments et particulièrement de ceux qu'ils posent au cours de la grossesse. Au moment de s'inscrire, les médecins doivent se conformer aux exigences du programme, lesquelles comprennent l'obligation d'aviser les patientes envisageant un traitement au moyen de ces médicaments de tous les risques et avantages de ceux-ci, et des exigences du programme RevAid. Toutes les patientes et tous les médecins doivent remplir un formulaire d'entente patiente-médecin RevAid. De plus, seuls les pharmaciens certifiés RevAid peuvent distribuer de la thalidomide ou de la lénalidomide. Ces pharmaciens spécialement formés

doivent également consentir à se conformer aux exigences du programme.

Les conditions les plus strictes qui doivent être respectées pour l'obtention de thalidomide ou de lénalidomide sont imposées aux femmes en âge de procréer. Les femmes doivent être avisées de la possibilité de voir apparaître des anomalies congénitales et du fait que, en raison du risque pour d'autres personnes, elles ne doivent jamais donner du sang jusqu'à quatre semaines après la fin du traitement ou partager leurs médicaments. Pour assurer la prévention de la grossesse, le programme RevAid exige que les femmes utilisent deux modes de contraception en parallèle, et ce, pendant une période s'étalant de quatre semaines avant le début du traitement jusqu'à quatre semaines après la fin de ce dernier. De surcroît, elles doivent consentir à se soumettre à des tests de grossesse réguliers avant et pendant le traitement. Deux tests de grossesse sont administrés avant les premières ordonnances. Un test de grossesse est administré de façon hebdomadaire au cours des quatre premières semaines du traitement. De plus, dans le cadre du déroulement régulier du traitement, des tests de grossesse sont menés toutes les quatre semaines, en présence de règles régulières ou en l'absence de règles, et toutes les deux semaines, lorsque les règles sont irrégulières.

Le programme RevAid constitue une façon sûre et contrôlée de fournir ces médicaments utiles aux gens qui ne risquent pas d'être exposés à leurs effets négatifs. Puisque de nombreux agents chimiothérapeutiques sont potentiellement tératogènes et que les femmes en âge de procréer nécessitent souvent une intervention pharmacologique sans délai, la mise en œuvre de lignes directrices telles que celles du programme RevAid s'avère nécessaire pour prévenir la grossesse au cours d'un traitement chimiothérapeutique.

Au Canada, un programme semblable à RevAid régit l'utilisation de l'isotrétinoïne¹⁰. Les femmes sont avisées des risques fœtaux, se voient prescrire deux modes de contraception en parallèle et signent un document attestant de leur respect des exigences. Toutefois, contrairement au programme RevAid, ce programme ne nécessite pas une inscription et ne prévoit aucun suivi obligatoire. L'absence de telles mesures a donné lieu à des grossesses non planifiées et à des expositions fœtales à ce tératogène, ce qui souligne l'importance de la mise en œuvre de lignes directrices exhaustives décrivant la distribution de toutes les substances tératogènes en ce qui concerne les femmes en âge de procréer.

À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de lignes directrices pour ce qui est du recours à la chimiothérapie chez les femmes en âge de procréer qui ne sont pas

enceintes. L'élaboration d'un programme semblable à RevAid (en vue de surveiller la distribution d'agents chimiothérapeutiques) et la mise en œuvre d'un suivi auprès de toutes les femmes inscrites à un tel programme s'avèrent requises pour assurer la prévention de la grossesse au cours d'un traitement chimiothérapeutique.

Des lignes directrices supplémentaires s'avèrent nécessaires pour traiter du recours à la chimiothérapie lorsque cela s'avère indiqué pendant la grossesse. L'importance de telles lignes directrices compte deux aspects. Premièrement, elles offriraient aux fournisseurs de soins une ressource probante sur laquelle ils pourraient fonder leurs plans de traitement. Deuxièmement, elles contribueraient à dissiper les idées erronées qu'entretiennent couramment les patientes envers l'utilisation de la chimiothérapie pendant la grossesse; cela inciterait les femmes enceintes à se prévaloir des soins qui assureraient les meilleures issues maternelles et néonatales à long terme.

CANCER ET GROSSESSE

L'obtention d'un diagnostic de cancer pendant la grossesse impose des dilemmes difficiles à la patiente enceinte, à sa famille et à l'équipe médicale. La présence d'un cancer pendant la grossesse est un phénomène rare; elle complice jusqu'à de 0,02 % à 0,1 % des grossesses par année^{4,5,16}.

Les cancers les plus couramment diagnostiqués pendant la grossesse sont le cancer du sein, le cancer du col utérin, le cancer de la thyroïde, le lymphome hodgkinien et le lymphome non hodgkinien. Reportez-vous au Tableau 2 pour obtenir des détails sur des cancers particuliers pendant la grossesse.

AGENTS ANTINÉOPLASIQUES ET GROSSESSE

Le principal défi à relever dans le cadre de la prise en charge du cancer pendant la grossesse consiste à traiter la patiente au moyen d'un schéma posologique anticancéreux optimal sans nuire au fœtus en développement. À un certain point, pour optimiser les chances de survie de la mère, il est possible que la chimiothérapie ne puisse être reportée à la fin de la grossesse et, à l'heure actuelle, aucun schéma posologique n'a pu voir son innocuité être confirmée (par des études disposant d'une puissance statistique suffisante) dans le cadre d'une utilisation pendant la gestation.

En raison de leur poids moléculaire relativement faible, la plupart des agents cytotoxiques traversent le placenta et atteignent le fœtus^{17,18}. La pharmacologie de divers médicaments anticancéreux peut être altérée par les modifications physiologiques normales qui surviennent

Tableau 2. Cancers pendant la grossesse

Cancer	Fréquence pendant la grossesse	Diagnostic	Stadiification	Pathologie	Pronostic
Tumeurs malignes osseuses	Inconnue	<ul style="list-style-type: none"> Douleur Dysfonction articulaire Fractures pathologiques 	<ul style="list-style-type: none"> IRM Échographie Biopsie 	—	<ul style="list-style-type: none"> Les données limitées semblent indiquer que la grossesse n'exacerbe pas la croissance tumorale ou n'affecte pas les issues pour la patiente.
Sein	0,01 % - 0,3 %	<ul style="list-style-type: none"> Souvent différé pendant la grossesse, de 9 à 15 mois Échographie Biopsie-exérèse (masse palpable) Biopsie simple (masse large) 	<ul style="list-style-type: none"> Examen clinique Biopsie Échographie ou IRM Stade II/III (65 % - 90 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Carcinome canalaire infiltrant (75 % - 90 %) Cancer du sein inflammatoire (1,5 % - 4 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence n'a été constatée en matière de survie entre les femmes enceintes et les femmes n'étant pas enceintes qui présentent un cancer du sein de même statut ganglionnaire. Cependant, les femmes enceintes sont exposées à un risque 2,5 fois plus élevé de métastases, en raison des délais en matière de diagnostic.
Col utérin	0,0015 % - 0,012 %	<ul style="list-style-type: none"> Frottis de Papanicolaou Cytologie anormale Coloscopie 	<ul style="list-style-type: none"> Examen clinique Histologie à la suite d'une biopsie ou d'une conisation Échographie et IRM Stade I (79 %) Stade II/III (21 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Carcinome malpighien (> 80 %) Adénocarcinome Neuroendocrinienne 	<ul style="list-style-type: none"> Une proportion accrue de tumeurs de stade précoce est probable, en raison du dépistage accru qui est mis en œuvre dans le cadre des soins prénataux réguliers. Aucune différence n'a été constatée en matière de survie entre des femmes enceintes et des femmes n'étant pas enceintes apparées.
Carcinome hépatocellulaire	Inconnue	<ul style="list-style-type: none"> Douleur ou distension affectant le quadrant supérieur droit et perte de poids. 	<ul style="list-style-type: none"> Échographie hépatique IRM Aspiration hépatique à l'aiguille 	—	<ul style="list-style-type: none"> Le faible nombre de cas publiés empêche la formulation de conclusions fermes.
Lymphome hodgkinien	0,016 % - 0,1 %	<ul style="list-style-type: none"> Hypertrophie ganglionnaire indolore Biopsie ganglionnaire 	<ul style="list-style-type: none"> Examen physique Analyses sanguines Biopsie de la moelle osseuse Échographie abdominale ou radiographie thoracique avec blindage abdominal IRM 	<ul style="list-style-type: none"> Sclérose nodulaire (plus courante). Les sous-types histologiques sont les mêmes que chez les femmes n'étant pas enceintes < 40 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> On a constaté que les taux de survie étaient semblables à ceux de témoins n'étant pas enceintes apparées en fonction de l'âge, du stade et du protocole de traitement.

continué

Tableau 2 Suite

Cancer	Fréquence pendant la grossesse	Diagnostic	Stadification	Pathologie	Pronostic
Tumeurs intracrâniennes	Inconnue	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalée • Nausée et vomissement • De symptômes non spécifiques à des déficits neurologiques en foyer, tels que l'hémi-parésie et les lacunes du champ visuel. • La grossesse peut exacerber les symptômes neurologiques chez les patientes qui présentent une hernie cérébrale imminente ou véritable. • Il est possible de confondre les symptômes courants de la pression intracrânienne avec des troubles régulièrement associés à la grossesse. 	<ul style="list-style-type: none"> • IRM 	—	<ul style="list-style-type: none"> • Les données très limitées semblent indiquer que la grossesse n'exacerbe pas la croissance tumorale ou n'affecte pas les issues pour la patiente.
Leucémie	0,001 %	<ul style="list-style-type: none"> • Hémogramme • Biopsie de la moelle osseuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Échographies • RM 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloïde aiguë • Leucémie lymphoblastique aiguë • Leucémie myéloïde chronique • Leucémie lymphoïde chronique 	<ul style="list-style-type: none"> • L'avortement spontané, la prématurité, le RCIU et le décès ont été associés à la leucémie maternelle. • On a constaté que les taux de survie étaient semblables à ceux de témoins n'étant pas enceintes apparées en fonction de l'âge, du stade et du protocole de traitement.
Poumon	Inconnue	<ul style="list-style-type: none"> • Des symptômes tels que l'expectoration hémoptoïque, la toux persistante ou la modification du profil de la toux, la sibillance, la perte d'appétit s'accompagnant d'un piètre gain pondéral et d'autres symptômes loco-régionaux sont couramment constatés. • Le diagnostic peut être différé en raison d'un faible indice de suspicion, de la tendance à attribuer des symptômes tels que la fatigue et la dyspnée à la présence d'une grossesse et de la réticence à demander la tenue d'une radiographie thoracique pendant la grossesse. 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiographies thoraciques antéropostérieures et latérales • Échographie • IRM • Cytologie des expectorations • Biopsie par aspiration à l'aiguille • Bronchoscopie et biopsie • Lavage broncho-alvéolaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Cancers bronchopulmonaires « non à petites cellules », en ordre de fréquence (du plus fréquent au moins fréquent) : adénocarcinome, malpighien, à grandes cellules et broncho-alvéolaire • Cancer du poumon à petites cellules 	<ul style="list-style-type: none"> • Rien n'indique que la grossesse modifie le pronostic du cancer du poumon. • Les issues maternelles du cancer du poumon tant à petites cellules que « non à petites cellules » sont mauvaises, ce qui est le reflet du stade avancé au moment du diagnostic.

continué

Tableau 2 Suite

Cancer	Fréquence pendant la grossesse	Diagnostic	Stadification	Pathologie	Pronostic
Mélanome malin	0,014 % - 0,28 %	<ul style="list-style-type: none"> • Modifications de la forme ou de la couleur de grains de beauté existants ou de toute lésion pigmentée, ou apparition d'une nouvelle bosse à quelque endroit que ce soit sur la peau. 	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation du site de la tumeur • Échographie • Biopsie par aspiration à l'aiguille • Cartographie ganglionnaire au moyen de colorant bleu ou d'un traceur radiomarqué injecté au site de la tumeur et biopsie du ganglion sentinelle • IRM 	<ul style="list-style-type: none"> • Mélanomes superficiels extensifs (plus courants; 41 %). 	<ul style="list-style-type: none"> • Le mélanome malin est le cancer qui se métastase le plus fréquemment vers le placenta ou le fœtus; il est à l'origine de 31 % des cas signalés. • La plupart des études ne sont pas parvenues à démontrer une différence en matière de survie entre les femmes enceintes et les femmes n'étant pas enceintes, lorsque celles-ci sont appariées en fonction de l'âge, du site anatomique et du stade.
Lymphome non hodgkinien	0,016 %	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophie ganglionnaire indolore • Biopsie ganglionnaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Examen physique • Analyses sanguines • Biopsie de la moelle osseuse • Échographie abdominale ou radiographie thoracique avec blindage abdominal • IRM 	<ul style="list-style-type: none"> • Degrés de gravité allant de peu évolutif à très agressif. • Les sous-types histologiques pendant la grossesse semblent être agressifs, les lymphomes diffus à grandes cellules B ou T périphériques étant les plus courants. 	<ul style="list-style-type: none"> • On a constaté que les taux de survie étaient semblables à ceux de témoins n'étant pas enceintes appariées en fonction de l'âge, du stade et du protocole de traitement. • Il pourrait y avoir une tendance à constater un faible poids de naissance chez les enfants issus de mères ayant présenté un lymphome non hodgkinien pendant la grossesse.
Ovaire	0,002 % - 0,008 %	<ul style="list-style-type: none"> • Un nombre important de patientes sont asymptomatiques. • Masses annexielles. 	<ul style="list-style-type: none"> • Échographies pelviennes • IRM 	<ul style="list-style-type: none"> • La vaste majorité des masses annexielles sont bénignes et diagnostiquées à un stade précoce. • Tumeur épithéliale-du stroma superficielle (50,6 %) • Tumeurs germinales (dysgerminomes et tératomes malins) (39 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • On a constaté que les taux de survie étaient semblables à ceux de témoins n'étant pas enceintes appariées en fonction de l'âge, du stade et du protocole de traitement
Thyroïde	0,0036 % - 0,014 %	<ul style="list-style-type: none"> • Nouveau nodule thyroïdien ou hypertrophie d'un nodule préexistant • Douleur au niveau du cou, voix enrouée • Présence possible d'un syndrome de Horner 	<ul style="list-style-type: none"> • Test de la fonction thyroïdienne • Biopsie par aspiration à l'aiguille • Échographie 	<ul style="list-style-type: none"> • Les carcinomes différenciés de la thyroïde (sous-types papillaire et folliculaire) sont les plus courants. • Le carcinome médullaire de la thyroïde ne constitue que de 5 % à 10 % de tous les cancers de la thyroïde. 	<ul style="list-style-type: none"> • On a constaté que les taux de survie étaient semblables à ceux de témoins n'étant pas enceintes appariées en fonction de l'âge, du stade et du protocole de traitement.

au cours de la grossesse, comme la hausse du volume plasmatique, l'accroissement de l'élimination rénale et hépatique, et la baisse de la concentration en albumine. La mise en œuvre d'une posologie semblable à celle que l'on prescrirait à des femmes de même poids n'étant pas enceintes pourrait mener à une insuffisance du traitement chez les femmes enceintes présentant un cancer¹⁸. Toutefois, nous ne savons toujours pas avec certitude si les femmes enceintes doivent être traitées au moyen de doses différentes de chimiothérapie; de plus, aucune étude n'a traité de l'efficacité des schémas posologiques pendant la grossesse.

Au cours du premier trimestre, la chimiothérapie pourrait accroître le risque d'avortement spontané, de mort fœtale et de malformations congénitales majeures. Les effets tératogènes dépendent de la posologie, du moment d'administration et de l'exposition cumulative à l'agent chimiothérapeutique. Les malformations fœtales reflètent l'âge gestationnel au moment de l'exposition; la période la plus vulnérable s'étend de la deuxième semaine à la huitième, soit pendant l'organogenèse. Les yeux, les oreilles, les dents-le palais, les organes génitaux, le système hématopoïétique et le SNC demeurent vulnérables à la chimiothérapie au-delà de l'organogenèse¹⁷.

Pratiquement tous les agents chimiothérapeutiques sont tératogènes chez les animaux. Pour ce qui est de nombreux agents chimiothérapeutiques, le risque de tératogenèse chez l'homme est inconnu. Toutefois, le risque de tératogenèse chez l'homme à la suite d'un traitement anticancéreux semble être plus faible que ce que l'on estime couramment à partir des données animales, et ce, en raison des doses proportionnellement plus importantes qui sont utilisées chez les animaux. Il a été estimé que l'exposition à la chimiothérapie au cours du premier trimestre exerçait un risque de malformations majeures se situant entre 10 % et 20 %. On a laissé entendre que ce risque pourrait passer à environ 6 % lorsque les antagonistes du folate (considérés comme étant les anticancéreux les plus tératogènes) sont exclus^{17,19}.

Bien que l'administration d'une chimiothérapie pendant les deuxième et troisième trimestres n'ait pas été associée à des malformations congénitales majeures, elle pourrait donner lieu à une hausse du risque de RCIU, de faible poids de naissance et de mortinaissance. Une analyse de 376 cas de fœtus exposés à une chimiothérapie *in utero* (à la suite de l'organogenèse, dans la plupart de ces cas) a constaté un taux de décès fœtal de 5% et un taux de décès néonatal de 1 %. Parmi les autres complications, on trouvait l'accouchement préterme (5 %), le RCIU (7 %) et une myélosuppression transitoire (4 %) ¹⁷.

Un récent registre américain de 152 femmes exposées à une chimiothérapie (à la suite du premier trimestre dans la plupart des cas) n'a constaté qu'un seul cas de décès fœtal intra-utérin et qu'un seul cas de décès néonatal²⁰. Le taux de malformation était de 3,8 %, le tout s'accompagnant d'un risque de RCIU de 7,6 %. Seuls deux des 159 enfants vivants ont présenté une myélosuppression transitoire. Une étude européenne a comparé les taux d'issues de grossesse indésirables chez des patientes exposées à une chimiothérapie (117 grossesses) au cours des deuxième et troisième trimestres et chez des témoins en santé (58 grossesses)²¹. Bien que les incidences de malformations majeures et mineures n'aient pas connu de hausses, par comparaison avec les rapports précédents, la faible envergure du groupe témoin empêche la formulation de conclusions détaillées. Le taux de faible poids de naissance était plus élevé au sein du groupe « chimiothérapie » (17,9 %) que dans le groupe « témoin » (8,6 %). La plupart des nouveau-nés présentant un faible poids de naissance étaient issus de mères traitées en raison d'une malignité hématologique²¹.

Dans le cas des diagnostics de cancer établis dans les dernières semaines de la grossesse, on peut envisager le fait de reporter le début de la chimiothérapie (en mettant en balance le risque que cela comporte avec l'âge gestationnel) et la possibilité d'un accouchement avant le traitement.

Ce qu'il faut retenir de tout cela, c'est que la plupart des fœtus pour lesquels l'exposition se limite aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse naissent en santé.

Groupes cytotoxiques particuliers

Agents alcoylants

Les agents alcoylants sont couramment utilisés pour la prise en charge de divers cancers. Ces composés agissent directement sur l'ADN cellulaire en empêchant la reproduction des cellules qui connaissent une réplication rapide. Leur action n'est pas propre à une phase particulière du cycle cellulaire. Le cyclophosphamide, la dacarbazine, l'ifosfamide, la méchloréthamine et la procarbazine font partie des agents alcoylants couramment utilisés²².

Le cyclophosphamide est couramment utilisé dans la prise en charge du cancer du sein, du cancer de l'ovaire et du lymphome non hodgkinien. Avilés et coll.²³ ont signalé des issues de grossesse saines chez 11 patientes traitées au cours du premier trimestre au moyen de protocoles contenant du cyclophosphamide²³. Cinq autres expositions signalées au cours du premier trimestre ont donné lieu à plusieurs malformations congénitales, dont l'absence de gros orteils, une artère coronaire unique, l'imperforation de l'anus, l'hernie ombilicale, la fente palatine, de multiples anomalies oculaires et l'atrésie

oesophagienne²⁴⁻²⁸. Parmi ces cinq cas, on trouvait deux jumeaux : le jumeau de sexe masculin, né en présentant des anomalies congénitales, en est venu à présenter un cancer de la thyroïde à l'âge de 11 ans et un neuroblastome de stade III à l'âge de 13 ans²⁸. Sa sœur jumelle n'a pas été affectée par l'exposition et connaissait un développement normal au moment de l'étude, ce qui semble indiquer des effets pharmacogénétiques différentiels sur le métabolisme du médicament en sa forme active. Les expositions au cyclophosphamide au cours des deuxième et troisième trimestres sont plus fréquentes. Une étude a examiné les issues qu'ont connues 61 patientes traitées pour différentes tumeurs malignes au cours des deuxième et troisième trimestres; les chercheurs ont alors constaté que 59 enfants sont nés sans malformations²¹. Un enfant dont la mère avait également été traitée au moyen de doxorubicine est né en présentant une subluxation de la hanche; un autre enfant, exposé au protocole EFC (épirubicine, cisplatine, fluoro-uracile), est né en présentant une atrésie rectale. L'exposition de 110 autres patientes à un assortiment de protocoles faisant appel à de multiples médicaments (dont le cyclophosphamide) au cours des deuxième et troisième trimestres s'est soldée en 105 naissances normales et en cinq cas de malformations congénitales : un décès intra-utérin s'étant accompagné d'une autopsie normale, un décès néonatal attribuable à un trouble auto-immun, un nouveau-né présentant une carence en IgA, un nouveau-né présentant une sténose du pylore et un nouveau-né présentant une holoprosencéphalie²⁰. Un retard de croissance intra-utérin s'est manifesté dans sept cas (6 %). La prise en charge de 81 autres femmes au moyen du schéma posologique FAC contre le cancer du sein au cours des deuxième et troisième trimestres s'est soldée en trois cas d'anomalies congénitales, dont un cas de syndrome de Down, un nouveau-né présentant un reflux vésico-urétéral et un nouveau-né présentant un pied bot^{29,30}. Enfin, 28 patientes traitées contre le cancer du sein au moyen de divers schémas posologiques contenant du cyclophosphamide, au cours des deuxième et troisième trimestres, ont toutes connu des issues et des accouchements normaux³¹. Cette information semble indiquer que l'exposition au cyclophosphamide au cours des deuxième et troisième trimestres pourrait ne pas accroître le risque d'effets indésirables.

Les expositions à la dacarbazine pendant la grossesse surviennent le plus fréquemment dans le cadre de l'administration de protocoles ABVD ou de protocoles combinés MOPP, ABVD ou MOPP/ABD. Chez 19 patientes traitées contre un lymphome au moyen d'un protocole ABVD après le premier trimestre, 17 enfants sont nés en santé et deux enfants sont nés en présentant des

malformations congénitales : un cas de plagiocéphalie et un cas présentant une syndactylie des quatrième et cinquième doigts²⁰. Dans le cadre de 12 autres signalements de patientes présentant un lymphome traitées au moyen des protocoles ABVD (83,3 %), MOPP/ABVD (8,3 %) ou MOPP/ABD (8,3 %), on a constaté des accouchements normaux et des issues saines dans tous les cas³². Ces renseignements limités semblent indiquer que l'exposition à la dacarbazine au cours des derniers stades de la grossesse n'est pas associée à un ensemble particulier de malformations. Son utilisation au cours du premier trimestre ne peut être recommandée.

Deux exposés de cas portant sur le traitement à l'ifosfamide utilisé, conjointement avec la doxorubicine, contre le sarcome d'Ewing pendant la grossesse ont été localisés^{33,34}. Une de ces expositions est survenue au cours du deuxième trimestre et l'autre, au cours du troisième trimestre. Les deux grossesses ont connu des issues normales. La rareté des renseignements au sujet de l'ifosfamide constitue une recommandation envers l'utilisation d'une solution de rechange mieux étudiée.

Le recours à un traitement MOPP, mettant en jeu l'exposition à des agents alcoylants (méchloréthamine et procarbazine), a été signalé chez 14 patientes^{21,32,34,35}. Une patiente traitée au cours du premier trimestre a accouché d'un enfant présentant une hydrocéphalie qui est décédé quatre heures après l'accouchement³⁵. Une exposition au protocole MOPP/ABV au cours du deuxième trimestre a donné lieu à une syndactylie bilatérale partielle des deuxième et troisième doigts chez le fœtus²¹. Douze expositions au protocole MOPP/ABV ou ABVD décrites par Avilés et coll., un nombre non spécifié d'entre elles ayant eu lieu au cours du premier trimestre, se sont toutes soldées en des issues normales³². Ces données semblent indiquer que la méchloréthamine et la procarbazine ne sont pas associées à une hausse du risque au cours des deuxième et troisième trimestres.

Composés de platine

Les composés de platine forment des adduits d'ADN qui mènent à la réticulation de l'ADN. Celle-ci inhibe la réplication, la transcription et d'autres fonctions nucléaires. La combinaison de ces événements stoppe la prolifération cellulaire et, en bout de ligne, la croissance tumorale. Le cisplatine et le carboplatine font partie des composés de platine les plus couramment utilisés.

L'exposition au cisplatine au cours des deuxième et troisième trimestres a fréquemment été décrite. Quatre patientes ayant présenté un cancer du col utérin pendant la grossesse et ayant été traitées au moyen de cisplatine au cours du deuxième trimestre ont toutes accouché d'enfants en santé ne présentant pas de malformations

congénitales³⁶⁻³⁹. Trois autres patientes traitées contre le cancer bronchique à petites cellules et deux autres traitées contre le cancer de l'ovaire ont accouché d'enfants en santé à la suite d'expositions au cisplatine⁴⁰⁻⁴². Enfin, six des sept enfants issus de sept patientes exposées au cisplatine dans le cadre de divers schémas posologiques visant différentes tumeurs malignes étaient en santé. Un seul enfant est né en présentant une malformation congénitale, soit une perte auditive ayant été attribuée à des facteurs génétiques provenant des parents²⁰. Nous n'avons pas constaté que l'utilisation de cisplatine au cours des deuxième et troisième trimestres était associée à quelque profil d'effets indésirables fœtaux que ce soit ni à quelque hausse du risque de tels effets que ce soit.

Une exposition au carboplatine est survenue au cours des deuxième et troisième trimestres chez cinq patientes. Quatre d'entre elles présentaient un cancer de l'ovaire et elles ont toutes accouché d'enfants en santé. Le seul cas de tumeur maligne affectant le SNC constituait le seul signalement d'une issue de grossesse indésirable (l'avortement spontané d'un fœtus présentant un gastroschisis, tel que signalé par Cardonick et coll.)²

Bien que les données soient limitées, l'exposition au carboplatine au cours des deuxième et troisième trimestres ne semble pas accroître le risque de malformations majeures.

Antimétabolites

Les antimétabolites sont de petits composés utilisés contre la leucémie, le lymphome et le cancer du sein. Ils agissent à titre de faux substrats au cours de la synthèse de l'ADN ou de l'ARN, menant ainsi à l'inhibition du métabolisme cellulaire. Ce processus se déroule indépendamment de la phase du cycle cellulaire. Le méthotrexate, le 5-fluoro-uracile, l'aminoptérine, la cytarabine, la tioguanine et la mercaptopurine constituent des exemples courants des agents chimiothérapeutiques de cette catégorie de médicaments²².

L'exposition au méthotrexate au cours du premier trimestre a été associée à des malformations semblables à celle du syndrome de l'aminoptérine, y compris la dysostose crânienne s'accompagnant d'une ossification différée, l'hypertélorisme, une voûte nasale élargie, la micrognathie et les anomalies de l'oreille⁴³. Dans le cadre d'une série portant sur 20 expositions au cours du premier trimestre, sept nouveau-nés en sont venus à présenter ce profil d'anomalies⁴⁴⁻⁵². De surcroît, on y a constaté cinq cas de fausse couche et un cas d'anomalies squelettiques s'accompagnant d'organes génitaux ambigus. L'exposition au méthotrexate (conjointement avec le cyclophosphamide et le 5-fluoro-uracile) au cours des deuxième et troisième trimestres chez 12 patientes n'a pas donné lieu au même profil de malformations : tous les

enfants sont nés en santé³¹. En raison de sa tératogénicité soupçonnée, le méthotrexate ne devrait pas être considéré comme un traitement de première intention et ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse, peu importe le stade de celle-ci.

Une étude a signalé 53 cas d'exposition au 5-fluoro-uracile, dont cinq ayant été exposés au cours du premier trimestre¹⁷. L'une de ces patientes a connu une fausse couche spontanée et l'on a constaté six cas de RCIU. Le reste des nouveau-nés ont connu des issues normales. Douze autres patientes exposées au 5-fluoro-uracile, conjointement avec le cyclophosphamide et le méthotrexate, au cours des deuxième et troisième trimestres ont connu des issues normales³¹. De façon semblable, 18 patientes traitées au 5-fluoro-uracile contre les cancers du sein et colorectal au cours des deuxième et troisième trimestres ont toutes connu des issues de grossesse normales²⁰. Hahn et coll. ont signalé trois cas de malformations congénitales sur 35 cas d'exposition au 5-fluoro-uracile dans le cadre d'un protocole FAC visant la prise en charge du cancer du sein au cours des deuxième et troisième trimestres²⁹. Un enfant est né en présentant un syndrome de Down, un enfant est né en présentant un pied bot et un enfant est né en présentant un reflux vésico-urétéral bilatéral congénital. Puisqu'il s'agit là d'anomalies congénitales relativement courantes, les auteurs ont comparé ces taux aux fréquences attendues au sein de la population et ont déterminé que la chimiothérapie pourrait ne pas avoir été en cause. En tant qu'antimétabolite, le 5-fluoro-uracile ne fait pas partie des agents de première intention recommandés; toutefois, il n'a pas été associé à quelque hausse du risque de malformation que ce soit au cours des deuxième et troisième trimestres.

L'exposition à la capécitabine chez une patiente traitée contre le cancer colorectal au cours du premier trimestre s'est soldée en une grossesse normale et en l'obtention d'une issue saine²⁰. Nous ne disposons pas de données suffisantes pour formuler des conclusions au sujet de l'innocuité de la capécitabine.

Chez neuf patientes traitées contre la leucémie au moyen de divers schémas posologiques (y compris la cytosine-araboside), cinq d'entre elles l'ayant été au cours du premier trimestre, aucune malformation congénitale n'a été signalée²³. Deux autres patientes traitées contre le lymphome non hodgkinien et la leucémie myéloïde aiguë au moyen de cet antimétabolite au cours des deuxième et troisième trimestres ont également connu des issues de grossesse saines²⁰. Bien que les données soient limitées, rien n'indique à l'heure actuelle que l'administration de cytosine-araboside pendant la grossesse donne lieu à des malformations fœtales.

Une patiente traitée contre une tumeur pancréatique au moyen de gemcitabine au cours des deuxième et troisième trimestres a connu une grossesse normale et une issue saine²⁰. Une deuxième patiente traitée contre le cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » a connu un accouchement préterme (à 28 semaines), mais sans malformations congénitales⁵³.

Antibiotiques antitumoraux

Ces agents cytotoxiques qui interagissent directement avec l'ADN et qui génèrent ainsi une activité anticancéreuse sont produits par des microorganismes. La façon dont ces antibiotiques interagissent avec l'ADN diffère considérablement d'un agent à l'autre.

La bléomycine crée des cassures de l'ADN et est couramment utilisée dans le cadre du protocole ABVD. Cardonick et coll.²⁰ ont signalé 23 cas d'exposition à la bléomycine pendant la grossesse, en raison de diverses tumeurs malignes et selon divers schémas posologiques²⁰. Vingt de ces femmes étaient traitées contre un lymphome, tandis que les trois autres présentaient un cancer de l'ovaire. Le traitement s'est déroulé au cours des deuxième et troisième trimestres, et trois cas de malformations congénitales ont été constatés. Un enfant est né en présentant une plagiocéphalie et un autre est né en présentant une syndactylie des quatrième et cinquième doigts. Un troisième enfant est né en présentant une perte auditive génétique (ses deux parents en étaient porteurs)²⁰. Une autre patiente traitée contre un tératome au moyen de bléomycine (en combinaison avec de l'étoposide et du cisplatine) au cours du troisième trimestre a connu un accouchement normal et a obtenu un enfant en santé⁴². Le traitement à la bléomycine au cours des deuxième et troisième trimestres n'a pas été associé à quelque groupe de malformations que ce soit.

Inhibiteurs de la topoisomérase

Anthracyclines

Les anthracyclines qui sont couramment utilisées sont la doxorubicine, la daunorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine et la mitoxantrone.

Van Calsteren et coll. se sont penchés sur un certain nombre de patientes enceintes traitées au moyen d'inhibiteurs de la topoisomérase¹⁸. Au total, 36 patientes traitées contre diverses tumeurs malignes au moyen de doxorubicine au cours des deuxième et troisième trimestres ont été évaluées. Un enfant, également exposé au cyclophosphamide, est né en présentant une subluxation de la hanche. Un autre enfant, exposé au schéma posologique FAC, est né en présentant des anneaux cartilagineux doublés dans les deux oreilles. Le reste des nouveau-nés (34/36) ont connu

des issues normales. Vingt-cinq autres patientes de cette série ont été exposées à des traitements contenant de la daunorubicine utilisés contre diverses tumeurs malignes au cours des deuxième et troisième trimestres. Deux nouveau-nés présentaient des malformations congénitales : un cas de syndactylie partielle bilatérale des deuxième et troisième doigts et un cas d'atrésie rectale. Les 23 autres femmes ont connu des issues normales. Cardonick et coll. ont présenté en détail les issues de grossesse de 118 patientes traitées contre le cancer du sein (98) et le lymphome (20) au moyen de divers schémas posologiques contenant un inhibiteur de la topoisomérase, tous administrés au cours des deuxième et troisième trimestres²⁰. Au total, cinq cas d'issues anormales ont été constatés : un enfant présentant une carence en IgA, un décès néonatal attribuable à un trouble auto-immun, un enfant présentant une sténose du pylore, un enfant présentant une holoprosencéphalie et un décès intra-utérin s'étant accompagné d'une autopsie normale. Dans le cadre d'une autre série portant sur 11 patientes traitées au moyen de doxorubicine (conjointement avec du cyclophosphamide au cours des deuxième et troisième trimestres), tous les enfants ont connu des issues normales³¹.

Une exposition à l'épirubicine (conjointement avec une exposition au cyclophosphamide) a été notée chez cinq patientes au cours des deuxième et troisième trimestres. Aucune malformation congénitale n'a été signalée³¹.

Dans un cas, une patiente traitée contre une leucémie myéloïde aiguë a été exposée à de l'idarubicine (conjointement avec de l'acide tout-trans rétinolique) au cours du premier trimestre et a connu une issue de grossesse normale⁵⁴. Neuf autres cas de patientes traitées contre diverses tumeurs malignes au cours des deuxième et troisième trimestres ont, toutefois, donné lieu à quatre cas de malformations congénitales^{32,55-59}, y compris un cas de myocardopathie dilatée transitoire et deux cas de myocardopathie dilatée permanente⁵⁵⁻⁵⁷. Puisque les données sur les effets possibles sur le cœur fœtal sont peu concluantes, il faut faire preuve de prudence au moment d'utiliser l'idarubicine pendant la grossesse.

Une patiente traitée contre un tératome au moyen de mitoxantrone, de bléomycine et de cisplatine au cours du troisième trimestre a connu un accouchement normal; son nouveau-né ne présentait aucune malformation congénitale⁴².

Alcaloïdes et taxanes

Les alcaloïdes et certains produits naturels, comme les taxanes, peuvent inhiber la mitose ou les enzymes requises pour la reproduction de la cellule. Ces agents visent particulièrement la phase M de la cellule. Parmi eux, on

trouve le paclitaxel, le docetaxel, l'étoposide, la vinblastine et la vincristine²².

Chez 19 patientes exposées au docetaxel (deux d'entre elles au cours du premier trimestre) dans le cadre d'un traitement contre le cancer du sein, trois cas de malformations congénitales ont été constatés⁶⁰. 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 potentiellement liée à la cytotoxicité a été constatée dans un cas de sténose du pylore chez un nouveau-né dont la mère avait été exposée à de la doxorubicine, à du cyclophosphamide, à du paclitaxel et à du docetaxel. Ainsi, l'utilisation de docetaxel semble être sûre au cours des deuxième et troisième trimestres.

Des expositions au paclitaxel dans le cadre de traitements faisant appel à de multiples médicaments et visant diverses tumeurs malignes chez 19 patientes se sont soldées en un cas de malformation congénitale et un cas de décès intra-utérin ou postnatal²⁰. Une sténose du pylore a été signalée chez un nouveau-né exposé au paclitaxel, au docetaxel, au cyclophosphamide et à la doxorubicine, comme nous l'avons déjà mentionné. Chez une patiente traitée contre un lymphome non hodgkinien au moyen de doxorubicine, de vincristine, de cyclophosphamide, de prednisone et de rituximab, un décès fœtal intra-utérin s'est manifesté à 30 semaines. Les résultats de l'autopsie étaient normaux. Vingt-quatre autres cas d'exposition au paclitaxel dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein au cours des deuxième et troisième trimestres ont donné lieu à 23 cas d'issues saines. Le seul cas de malformation congénitale était celui déjà mentionné d'une sténose du pylore à la suite d'une exposition à de multiples médicaments. Enfin, une patiente traitée au paclitaxel de façon hebdomadaire à partir de la 20^e semaine de gestation a accouché d'un enfant en santé ne présentant aucune malformation congénitale⁶¹. Ces données semblent indiquer que le paclitaxel pourrait être inclus dans le traitement administré au cours des deuxième et troisième trimestres.

Les expositions à la vincristine chez 11 patientes traitées contre divers cancers au cours des deuxième et troisième trimestres se sont soldées en issues saines pour 10 nouveau-nés²⁰. Comme nous l'avons mentionné précédemment, un nouveau-né exposé à la vincristine, à la doxorubicine, au cyclophosphamide, à la prednisone et au rituximab est décédé *in utero* à 30 semaines, et les résultats de l'autopsie étaient normaux. Ces expositions limitées semblent indiquer que le traitement à la vincristine n'entraîne pas une hausse du risque de malformation au cours des deuxième et troisième trimestres.

Chez 20 patientes traitées contre le lymphome hodgkinien et le lymphome non hodgkinien au moyen de divers schémas posologiques contenant de la vinblastine au cours des deuxième et troisième trimestres, deux ont donné naissance à des enfants présentant des malformations²⁰. À la suite d'une exposition *in utero* à la doxorubicine, à la bléomycine, à la dacarbazine et à la vinblastine au cours des deuxième et troisième trimestres (dans le cadre d'un traitement contre le lymphome hodgkinien), on a constaté un cas de plagiocéphalie. Un autre enfant exposé au même schéma posologique est né en présentant une syndactylie des quatrième et cinquième doigts. Bien que, à ce jour, les données semblent indiquer que le traitement ne faisant appel qu'à la vinblastine au cours des deuxième et troisième trimestres ne suscite pas de préoccupations significatives, la tenue d'autres recherches s'avère requise.

L'exposition à l'étoposide chez six patientes au cours des deuxième et troisième trimestres n'a pas semblé causer de malformations congénitales^{20,40,42}. Un enfant est né en présentant une perte auditive génétique que l'on a jugée ne pas être liée à l'exposition à l'étoposide, au cisplatine et à la bléomycine. Bien que l'expérience en ce qui a trait à l'étoposide ne soit que limitée, aucun profil de malformations congénitales n'a été constaté en ce qui concerne l'exposition à l'étoposide au cours des derniers stades de la grossesse.

Agents à ciblage moléculaire

Récemment, le choix d'un traitement contre le cancer chez les femmes enceintes s'est encore plus compliqué en raison de l'utilisation de plus en plus populaire de traitements anticancéreux ciblés. L'avantage du recours à des agents ciblés contre diverses tumeurs malignes a bien été démontré; toutefois, leur innocuité pendant la grossesse n'a pas été établie. À l'heure actuelle, une expérience significative en matière d'exposition pendant la grossesse n'est disponible que pour l'inhibiteur de la tyrosine kinase, l'imatinib et le rituximab (anticorps monoclonal).

Le rapport le plus important au sujet de l'exposition à l'imatinib pendant la grossesse portait sur 180 femmes enceintes présentant une leucémie myéloïde chronique. Des données quant aux issues étaient disponibles pour 125 patientes⁶². Des malformations congénitales ont été identifiées chez 12 nouveau-nés, trois desquels présentaient des malformations complexes remarquablement similaires (une combinaison d'omphalocèle et de graves malformations rénales et squelettiques), ce qui constitue manifestement une cause de préoccupation. Toutes les malformations congénitales étaient associées à une exposition à l'imatinib au cours du premier trimestre. Bien

que la plupart des grossesses exposées à l'imatinib soient susceptibles de donner lieu à une issue souhaitable, il semble que cette exposition puisse se solder en de graves malformations fœtales. Ces préoccupations semblent indiquer que l'imatinib ne devrait pas être administré au cours du premier trimestre^{62,63}.

Le rituximab est un anticorps anti-CD20 monoclonal des cellules B dont l'utilisation est principalement indiquée contre les lymphomes à cellules B larges diffus et les lymphomes non hodgkiniens folliculaires. Récemment, il a également été administré à des patientes présentant plusieurs maladies auto-immunes. Un rapport de 2011 a décrit 231 cas de grossesse associée à une exposition maternelle au rituximab⁶⁴. La plupart des cas ont été troublés par l'utilisation concomitante de médicaments potentiellement tératogènes (agent le plus couramment utilisé : méthotrexate). Chez les 153 cas de grossesse présentant des données quant aux issues, 90 se sont soldés en une naissance vivante. Une fausse couche au cours du premier trimestre a été signalée dans 33 (21 %) cas et 28 grossesses ont fait l'objet d'une interruption planifiée. Vingt-deux enfants sont nés de façon prématurée et un décès néonatal a été constaté. Onze nouveau-nés présentaient des anomalies hématologiques sans présenter les infections correspondantes. Deux cas de malformations congénitales ont été identifiés : un cas de pied bot et un cas de malformation cardiaque (une combinaison de communication interventriculaire, de *foramen ovale* persistant et de *ductus arteriosus* persistant). Notre expérience limitée à ce jour semble indiquer que l'administration de rituximab pourrait être considérée sûre au cours des deuxième et troisième trimestres.

LIGNES DIRECTRICES QUANT AU TRAITEMENT

Les patientes qui présentent un cancer à croissance lente diagnostiqué au cours du premier trimestre pourraient faire l'objet d'un suivi à court intervalle, et ce, pour que l'on puisse demeurer à l'affût de l'évolution de la maladie en l'absence de traitement jusqu'au deuxième trimestre. Cependant, lorsqu'une maladie agressive, avancée ou évolutive est diagnostiquée au cours du premier trimestre, le report du traitement pourrait nuire à la survie de la mère^{3,63-67}. Ainsi, un traitement au moyen d'une chimiothérapie appropriée (souvent combinée) devrait alors être administré sans délai. Toutefois, un tel traitement devrait s'accompagner de services de counseling détaillés pour s'assurer que la patiente et sa famille comprennent les effets tératogènes potentiels de la chimiothérapie au cours du premier trimestre. Dans des cas particuliers, le recours à un traitement faisant appel à seul agent chimiothérapeutique (préférentiellement un alcaloïde de la pervenche ou une

anthracycline) au cours du premier trimestre, suivi d'un traitement conventionnel faisant appel à de multiples agents au début du deuxième trimestre, pourrait être envisagé. De telles approches thérapeutiques semblent sûres; toutefois, les données au sujet de leur efficacité contre le cancer maternel sont insuffisantes. La plupart des protocoles faisant appel à de multiples médicaments peuvent être administrés au cours des deuxième et troisième trimestres sans hausse apparente du risque de malformations graves. Les schémas posologiques fondés sur une combinaison de cyclophosphamide et d'anthracycline, et administrés aux femmes qui présentent un cancer du sein ou un lymphome sont ceux qui ont été les plus couramment utilisés pendant la grossesse; il a été démontré que leur administration après la fin du premier trimestre était sûre. La chimiothérapie à dose fractionnée hebdomadaire pourrait être à privilégier en vue de faciliter le suivi de la grossesse et l'interruption du traitement (au besoin)⁶.

Le traitement au cours des deuxième et troisième trimestres ne donne pas lieu à un risque de malformation congénitale morphologique; toutefois, les enfants pourraient naître plus tôt que prévu et présenter une hypotrophie fœtale. De plus, certains des agents utilisés sont des neurotoxines, ce qui pourrait théoriquement affecter le développement cérébral. La détermination du moment de l'accouchement devrait être planifiée de façon à éviter la myélosuppression; toutefois, aucune séquelle développementale à long terme n'a été signalée. Dans la mesure du possible, l'accouchement devrait être reporté à de deux à trois semaines à la suite du traitement anticancéreux, et ce, en vue de permettre à la moelle osseuse de récupérer^{4,69}. Qui plus est, les nouveau-nés (particulièrement les prématurés) disposent d'une capacité limitée pour ce qui est de la métabolisation et de l'élimination des médicaments, et ce, en raison de leur immaturité hépatique et rénale. Le fait de reporter l'accouchement après la chimiothérapie permettra l'excrétion fœtale des médicaments par l'intermédiaire du placenta.

SOINS POSTPARTUM

Allaitement

En règle générale, les femmes qui utilisent des agents chimiothérapeutiques anticancéreux après l'accouchement ne devraient pas allaiter leurs enfants, puisque l'innocuité à court terme ou à long terme d'une telle pratique n'a toujours pas été établie. Parmi les exceptions, on trouve l'azathioprine : des mesures répétées ne sont pas parvenues à en démontrer l'accumulation dans le lait.

Lorsque les mères en lactation nécessitent une pharmacothérapie, la sûreté des nouveau-nés allaités

devient une préoccupation puisque pratiquement tous les médicaments ingérés par la mère sont excrétés dans le lait. Parmi les nombreux facteurs qui déterminent l'ampleur de l'excrétion des médicaments dans le lait, la fixation aux protéines plasmatiques, les caractéristiques d'ionisation et la lipophilie du médicament en question sont ceux qui sont les plus importants⁷⁰.

Récemment, l'expression et la fonction du transport des médicaments par l'intermédiaire d'un vecteur dans la glande mammaire ont été élucidées. Par exemple, la glande mammaire en lactation exprime fortement une protéine résistant au cancer du sein (BCRP : ABCG2) qui transporte ses substrats, et ce, de la circulation maternelle jusqu'au lait. Initialement, son rôle à titre de transporteur de toxine était embarrassant puisqu'il semblait contaminer activement le lait maternel. Toutefois, on a par la suite appris que la protéine résistant au cancer du sein dans la glande mammaire était un important transporteur de vitamine B2⁷¹. Certains transporteurs de cations organiques transportent tant des xénobiotiques que des nutriments; les transporteurs de médicaments de la glande mammaire comptent une fonction de transport de nutriments qui est absorbée par les xénobiotiques maternels. En plus des attributs des médicaments susmentionnés, tels que la fixation aux protéines et les caractéristiques d'ionisation, l'affinité du transporteur à titre de substrat constitue un autre facteur important pour la définition de l'excrétion des médicaments dans le lait⁷⁰.

L'évaluation du risque que pose la pharmacothérapie (y compris la chimiothérapie anticancéreuse) au cours de la lactation doit prendre en considération plusieurs facteurs qui sont distincts de ceux de la grossesse. Premièrement, les taux moyens d'exposition aux médicaments chez le nouveau-né sont habituellement inférieurs d'un ordre de grandeur dans le cas d'une exposition par lactation, par comparaison avec l'exposition transplacentaire. Deuxièmement, la mère dispose de l'option d'abandonner ou d'interrompre temporairement l'allaitement lorsque le risque est perçu comme étant élevé. Troisièmement, les posologies de chimiothérapie anticancéreuse peuvent permettre aux femmes qui allaitent de stocker leur propre lait en vue d'une utilisation dans un avenir rapproché. De plus, les femmes présentant un cancer qui reçoivent un traitement de chimiothérapie pourraient percevoir l'importance de l'allaitement et les risques connexes d'une façon qui diffère de celle des femmes qui prennent des médicaments qui ne visent pas le cancer.

Les études cliniques publiées sur l'excrétion des agents chimiothérapeutiques anticancéreux dans le lait (et sur les taux plasmatiques néonataux qui en résultent) sont très limitées.

Des renseignements traitant de l'allaitement sont disponibles pour les agents chimiothérapeutiques anticancéreux suivants; toutefois la qualité des résultats n'est pas assez élevée pour formuler des recommandations fermes.

Cisplatine

Trois exposés de cas ont été publiés sur l'utilisation de la cisplatine chez les femmes en lactation qui présentent un cancer⁷²⁻⁷⁴. À diverses heures à la suite de l'administration de la dose, les concentrations plasmatiques de cisplatine ont été mesurées sous forme de platine. Les taux plasmatiques maternels se situaient entre 0,8 mg/ml et environ 3 mg/ml lorsqu'ils étaient mesurés et exprimés sous forme de taux plasmatiques de platine; toutefois, le rapport plasmatique maternel variait grandement, soit de pratiquement zéro (les taux dans le lait se situaient en deçà de la limite de détection du platine) à 1,1. Les études sur la pharmacocinétique de la cisplatine chez les patientes qui ne sont pas en lactation indiquent que les concentrations plasmatiques moyennes de platine à la suite de l'administration d'une dose de 100 mg/m² (soit une forte dose thérapeutique) sont d'environ 3,91 ± 1,41 mg/ml⁷⁵. En présumant que le rapport plasmatique maternel se situe à la valeur signalée la plus élevée (1,1), le nouveau-né recevrait alors 4,3 mg/kg/jour de platine. Considérées dans leur ensemble, les données sur l'innocuité/la toxicité de la cisplatine pendant l'allaitement sont faibles. En raison de la demi-vie relativement longue de la cisplatine, la plupart des experts recommandent l'abandon de l'allaitement; toutefois, l'émergence de données sur les avantages de l'allaitement et l'absence de données indiquant manifestement une toxicité pourraient justifier la révision de la recommandation actuelle.

Cyclophosphamide

Trois exposés de cas ont été publiés sur l'utilisation du cyclophosphamide pendant l'allaitement; toutefois, nous ne disposons pas de données quantitatives en ce qui concerne les taux de cyclophosphamide dans le lait⁷⁶⁻⁷⁸. Dans un de ces cas, une femme présentant une leucémie a reçu des doses intraveineuses hebdomadaires de cyclophosphamide (800 mg) et de vincristine (2 mg) pendant une période de six semaines, en plus de se voir administrer de la prednisolone (30 mg/jour). Elle a allaité son nouveau-né de quatre mois pendant ce cycle de traitement; on a constaté que ce dernier était neutropénique à la fin du traitement, mais le tout est revenu à la normale à la suite de l'abandon de l'allaitement⁷⁶. Une autre patiente (qui, elle, présentait un lymphome de Burkitt) recevait quotidiennement 6 mg/kg de cyclophosphamide par voie intraveineuse. À 23 jours de vie, son nouveau-né en est venu à présenter une neutropénie et une thrombocytopénie sur une période

de trois jours. Les renseignements limités issus de ces exposés semblent indiquer que le cyclophosphamide n'est pas compatible avec l'allaitement⁷⁷.

Doxorubicine

La doxorubicine et son métabolite actif (doxorubicinol) ont été détectés dans des échantillons de lait issus d'une femme recevant 70 mg/m² de doxorubicine (une dose intraveineuse de 90 mg). Les concentrations maximales de doxorubicine et de doxorubicinol dans le lait ont été de 128 mg/l (0,24 mM) et de 111 mg/l (0,20 mM), respectivement, 24 heures à la suite de l'administration de la dose⁷². Les anthracyclines ne peuvent être absorbées par voie orale; la dose administrée au nouveau-né, en fonction des concentrations maximales, pourrait se situer dans la gamme inférieure des 2 % de la dose adaptée au poids. Toutefois, les données sur l'innocuité sont trop insuffisantes pour formuler une recommandation ferme pour l'instant.

Une femme de 28 ans présentant une leucémie aiguë promyélocytaire a reçu une chimiothérapie pendant la grossesse et l'allaitement⁷⁹. À la suite du premier traitement de consolidation, elle a accouché d'un enfant en santé à 34 semaines de gestation. Après l'accouchement, elle a reçu un deuxième traitement de consolidation. Elle a par la suite été traitée au moyen d'étoposide par voie intraveineuse (80 mg/m²/jour : jours 1 à 5) et au moyen d'autres médicaments, dont la mitoxantrone (6 mg/m²/jour : jours 1 à 3) et la cytarabine (170 mg/m²/jour : jours 1 à 5), dans le cadre d'un troisième traitement de consolidation. Les concentrations maximales post-perfusions d'étoposide dans le lait se situaient entre 580 mg/l et 800 mg/l; ces concentrations ont connu une baisse rapide et sont devenues indétectables en 24 heures. L'allaitement a repris sans incident trois semaines à la suite de la fin du traitement.

Chez cette même femme, la concentration de mitoxantrone dans le lait a atteint 120 mg/ml immédiatement à la suite de la troisième dose. Sept jours à la suite de la dernière (troisième) dose, les concentrations de mitoxantrone dans le lait sont passées à environ 20 mg/ml et sont demeurées à ce niveau pendant quatre semaines après cette dernière dose⁷⁹.

À la suite de l'administration de doses maternelles d'imatinib par voie orale (400 mg/jour), les concentrations dans le lait se situent approximativement entre 0,5 mg/ml et 3,2 mg/ml. Son métabolite actif se situe également dans une plage semblable de concentrations (de 1 mg/ml à 2,5 mg/ml). Un nouveau-né a été allaité sans incident au cours du traitement maternel à l'imatinib⁸⁰⁻⁸³.

Méthotrexate

Une femme de 25 ans présentant un choriocarcinome a reçu 22,5 mg de méthotrexate par voie orale (15 mg/m²/jour). Les concentrations maximales de méthotrexate dans des échantillons de lait ont été de 2,6 ng/ml dans le cadre de deux administrations différentes⁸⁴. Dans le cas d'une femme ayant reçu une seule dose de 65 mg de méthotrexate par voie intramusculaire (50 mg/m²) en raison d'une grossesse ectopique, aucun taux détectable de ce médicament n'a été constaté dans six échantillons de lait prélevés au cours des 24 heures suivantes⁸⁵.

Les études sur l'excrétion des agents chimiothérapeutiques anticancéreux dans le lait humain sont rares; toutefois, de plus en plus de données soutiennent de façon impressionnante les avantages tangibles du lait humain pour ce qui est de nombreux aspects du développement de l'enfant. Compte tenu de la nature des maladies maternelles en question, l'évaluation des risques et des avantages de l'allaitement pendant la chimiothérapie maternelle doit être personnalisée avec rigueur.

Suivi

Pendant le traitement des femmes enceintes au cours des deuxième et troisième trimestres, il est important de ne pas perdre de vue que le SNC est toujours en développement et que le traitement pourrait exercer des effets indésirables à long terme sur le développement de l'enfant. Des données de suivi à long terme sur les enfants issus de mères traitées contre la leucémie pendant la grossesse ont été publiées³². Il a été signalé que le développement psychologique, physique et neurologique de ces enfants s'avérait normal. Les petits-enfants des femmes enceintes exposées ont également fait l'objet d'un suivi dans le cadre de la même étude; même ces enfants présentaient un développement neurologique et psychologique normal. Aucune malformation congénitale n'a été signalée. Une analyse s'est penchée sur 111 enfants issus de femmes traitées pendant la grossesse; ces enfants ont fait l'objet d'un suivi d'une durée pouvant atteindre 19 ans. Tous ces enfants ont connu un développement neurologique normal⁸⁶.

La possibilité de tumeurs malignes secondaires chez les enfants exposés constitue une autre source de préoccupations. Avilés et Neri ont fait le suivi de 84 enfants jusqu'à un âge médian de 18 ans : aucune tumeur maligne secondaire ni aucun problème de fertilité n'ont été signalés³². Et pourtant, dans un cas d'exposition de jumeaux au cyclophosphamide, un des enfants en est venu à présenter deux cancers différents (neuroblastome et thyroïde) au cours de sa vie²⁸.

À ce jour, nous ne comptons aucune autre étude de suivi à grande échelle. Un récent registre s'est penché sur le bien-être des enfants issus de mères traitées, mais la période de suivi n'a été que de quelques années²⁰.

Des travaux d'observation continus sont en cours dans le but de fournir un rapport complet et détaillé au cours des prochaines années.

À la naissance, le placenta devrait être examiné en vue d'y déceler des signes d'invasion de cellules malignes. Tout enfant dont le placenta a été compromis devrait être considéré comme étant exposé à des risques élevés et faire subséquemment l'objet d'un suivi. Cardonick et coll. recommandent la tenue d'un suivi tous les six mois pendant au moins deux ans, en plaçant un accent sur la tumeur maligne primaire. La tenue d'un examen physique, d'une analyse sanguine et d'une radiographie thoracique pourrait également s'avérer utile²⁰.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Au moment d'envisager la prise en charge du cancer pendant la grossesse au moyen d'agents chimiothérapeutiques, il est important de mettre en balance les intérêts de la mère avec ceux du fœtus. Les décisions au sujet de la prise en charge du cancer pendant la grossesse devraient être personnalisées en fonction de chacune des patientes, après avoir rigoureusement pris en considération le type du cancer en question, son stade, l'âge gestationnel, les risques maternels et fœtaux, et les solutions de rechange possibles en matière de traitement.

L'interruption de grossesse pourrait s'avérer indiquée, mais ne sera pas acceptable dans tous les cas, et ce, pour des raisons sociales et parfois religieuses. Qui plus est, la plupart des données ne semblent pas indiquer une hausse du taux de survie maternelle à la suite de l'avortement thérapeutique⁸⁷.

Lorsque la grossesse est souhaitée et que l'interruption ne constitue pas une option, la décision de démarrer une chimiothérapie pendant la grossesse devrait être mise en balance avec les effets potentiels de celle-ci sur la survie maternelle¹⁷. Les médecins devraient discuter de la situation avec la patiente enceinte et sa famille, et leur offrir tous les renseignements disponibles au sujet de la tumeur maligne, des solutions de rechange possibles en matière de traitement et des risques tant pour la mère que pour le fœtus¹⁷. Une équipe multidisciplinaire, composée du médecin de famille, de l'hématologue et/ou de l'oncologue, de l'obstétricien, du travailleur social, du psychologue et (dans certains cas) des conseillers religieux, devrait être

assemblée dans la mesure du possible en vue d'optimiser le bien-être physique et mental de la femme, de son enfant et de sa famille.

DÉCLARATIONS SOMMAIRES ET RECOMMANDATIONS

Déclarations sommaires

1. Puisque les femmes reportent de plus en plus la grossesse, un plus grand nombre d'entre elles en viennent à présenter un cancer pendant la grossesse. (II-2)
2. Les agents chimiothérapeutiques utilisés pour combattre le cancer traversent le placenta et peuvent nuire à l'embryogenèse en affectant la division cellulaire. (II-1)
3. L'exposition à des tels agents après le premier trimestre de la grossesse n'a pas été associée à une hausse du risque de malformations, mais est toutefois associée à une hausse du risque de mortinaissance, de retard de croissance intra-utérin et de toxicités fœtales. (II-2)

Recommandations

1. Le fournisseur de soins devrait examiner le risque de grossesse de la patiente et sa volonté de prévenir la grossesse pendant la chimiothérapie. (I-A)
2. Les décisions au sujet de la meilleure façon d'assurer la prise en charge du cancer pendant la grossesse, y compris la détermination du moment de l'accouchement, devraient mettre en balance les risques pour la mère avec les risques pour le fœtus. La plupart des autorités s'entendent pour affirmer que la santé et le bien-être de la mère doivent avoir préséance. (I-A)
3. Les femmes qui reçoivent un diagnostic de cancer pendant la grossesse devraient faire l'objet d'une prise en charge optimale assurée par une équipe multidisciplinaire composée d'oncologues et/ou d'hématologues (selon la nature de la tumeur maligne), de spécialistes en périnatalogie, de médecins de famille, de psychologues, de travailleurs sociaux et de conseillers spirituels (lorsque la famille le souhaite). (I-A)

RÉFÉRENCES

1. Action cancer Ontario, Le cancer chez les jeunes adultes au Canada. Toronto : Cancer Care Ontario, 2006. Mai 2006. Disponible : <http://www.cancercare.on.ca> et <http://www.cancer.ca>. Consulté le 27 décembre 2012.
2. Santucci AK, Gold MA, Akers AY, Borrero S, Schwarz EB. Women's perspectives on counseling about risks for medication-induced birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;88:64-9.

3. RevAid [site Web]. Disponible : <http://www.revaid.ca/revaid>. Consulté le 3 janvier 2013.
4. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008;34:302–12.
5. Koren G, Lishner M, Santiago S, réd. *The Motherisk guide to pregnancy and lactation*. 2^e éd. Toronto : Motherisk Program, 2005.
6. Azim HA, Peccatori FA. Managing cancer during pregnancy: what evidence do we have? *Pol Arch Med Wewn* 2011;121:29–34.
7. Leslie KK. Chemotherapy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45(1):153–64.
8. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338(16):1128–37.
9. Koren G. Fetal risks of maternal pharmacotherapy: identifying signals. *Handb Exp Pharmacol* 2011;205:285–94.
10. iPledge [site Web]. Disponible : <https://www.ipledgeprogram.com/Default.aspx>. Consulté le 3 janvier 2013.
11. Moore KL. *The developing human: clinically oriented embryology*. 4^e éd. Philadelphia : W.B. Saunders, 1988:131.
12. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology*. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):166–88.
13. Laffitte E, Revuz J. Thalidomide: an old drug with new clinical applications. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(1):47–56.
14. Association canadienne des victimes de la thalidomide. *La tragédie canadienne*. 2011. Disponible : <http://www.thalidomide.ca/the-canadian-tragedy>. Consulté le 27 décembre 2012.
15. CBC News. In depth health: thalidomide. Nov 22, 2007. Disponible : <http://www.cbc.ca/news/background/health/thalidomide.html>. Consulté le 27 décembre 2012.
16. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279–87.
17. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283–91.
18. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, Halaska M, Heyns L, Van Bree R, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1338–45.
19. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337–46.
20. Cardonick E, Usmami A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2010;33:221–8.
21. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683–9.
22. Missailidis S, réd. *Anticancer therapeutics*. 1^{re} éd. Chichester, GB : John Wiley & Sons, Ltd.; 2008.
23. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzmán R, García EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991;36(4):243–8.
24. Greenberg LH, Verdes P, Tanaka KR. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. *JAMA* 1964;188(5):423–6.
25. Toledo TM, Harper RC, Moser RH. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:87–91.
26. Murray CL, Reichert JA, Anderson J, Twigg LB. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. *JAMA* 1984;252:2607–8.
27. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, Herman GE, McCabe ER. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988;72(3 Pt2):462–4.
28. Zemlickis D, Lishner M, Erlich R, Koren G. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Teratog Carcinog Mutagen* 1993;13(3):139–43.
29. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;106:1219–26.
30. 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(3):855–61.
31. 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;23:4192–7.
32. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymph* 2001;2(3):173–7.
33. Nakajima W, Ishida A, Takahashi M, Hirayama M, Washino N, Ogawa M, et al. Good outcome for infant of mother treated with chemotherapy for Ewing sarcoma at 25 to 30 weeks' gestation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:308–11.
34. Merimsky O, Le Chevalier T, Missenard G, Lepechoux C, Cojean-Zelek I, Mesurole B, et al. Management of cancer in pregnancy: a case of Ewing's sarcoma of the pelvis in the third trimester. *Ann Oncol* 1999;10:345–50.
35. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G, et al. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992;65:114–7.
36. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P, Rousseau O, Hedon B. Cisplatin neoadjuvant chemotherapy in a pregnant woman with invasive carcinoma of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(9):932–4.
37. Caluwaerts S, Van Calsteren K, Mertens L, Lagae L, Moerman P, Hanssens M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:905–8.
38. Benhaim Y, Pautier P, Bensaïd C, Lhommé C, Haie-Meder C, Morice P. Neoadjuvant chemotherapy for advanced stage cervical cancer in a pregnant patient: report of one case with rapid tumor progression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136(2):267–8.
39. Palaia I, Pernice M, Graziano M, Bellati F, Panici PB. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer during pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):e5–6.
40. Kluetz PG, Edelman MJ. Successful treatment of small cell lung cancer during pregnancy. *Lung Cancer* 2008;61(1):129–30.
41. 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; 97:693–6.
42. 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;277:75–8.
43. Warkany J. Aminopterin and methotrexate: folic acid deficiency. *Teratology* 1978;17(3):353–7.
44. Bawle EV, Conard JV, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998;7:51–5.
45. Buckley LM, Bullboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum* 1997;40:971–3.

46. Diniz EM, Corradini HB, Ramos JL, Brock R. Effect of the fetus of methotrexate (amethopterin) administered to the mother. Presentation of a case [article en portugais]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1978;33:286–90.
47. Milunsky A, Greaf JW, Gaynor MF Jr. Methotrexate induced congenital malformations. *J Pediatr* 1968;72:790–5.
48. Powell HR, Ekert H. Methotrexate induced congenital malformations. *Med J Aust* 1971;2:1076–1077.
49. Dara P, Slater LM, Armentrout SA. Successful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia. *Cancer* 1981;47:845–6.
50. Feliu J, Juarez S, Ordoñez A, Garcia-Paredes ML, Gonzalez-Baron M, Montero JM. Acute leukemia and pregnancy. *Cancer* 1988;61: 580–4.
51. Addar MH. Methotrexate embryopathy in a surviving intrauterine fetus after presumed diagnosis of ectopic pregnancy: a case report. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:1001–3.
52. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first trimester exposure to low dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589–92.
53. Gurumurthy M, Koh P, Sing R, Bhida A, Satodia P, Hocking M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer and the use of gemcitabine during pregnancy. *J Perinatol* 2009;29:63–5.
54. Valappil S, Kurkar M, Howell R. Outcome of pregnancy in women treated with all-trans retinoic acid: a case report and review of literature. *Hematology* 2007;12(5):415–8.
55. Niedermeier DM, Frei-Lahr DA, Hall PD. Treatment of acute myeloid leukemia during the second trimester of pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005;25:1134–40.
56. Siu BL, Alonzo MR, Varga TA, Ferich 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.
57. Ahtari C, Hohlfield P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:511–2.
58. Claahsen HL, Semmekrot BA, van Dongen PW, Mattijssen V. Successful outcome after exposure to idarubicin and cytosine-arabinoside during second trimester of pregnancy—a case report. *Am J Perinatol* 1998;15:295–7.
59. Matsuo K, Shimoya K, Ueda S, Wada K, Koyama M, Murata Y. Idarubicin administered during pregnancy: its effect on the fetus. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:186–8.
60. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:425–33.
61. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ Jr, Ross MI, Perkins GH, Gwyn K, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5(4):317–9.
62. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008;111:5505–8.
63. Cole S, Kantarjian H, Ault P, Cortes JE. Successful completion of pregnancy in patient with CML without active intervention: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(4):324–7.
64. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117(5):1499–506.
65. Pentheroudakis G. Cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19(5):v38–v39.
66. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N; ESMO Guidelines Working Group, et al. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(5):v266–v273.
67. Lishner M. Cancer in pregnancy. *Ann Oncol* 2003;14(3):iii31–iii36.
68. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin and non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92:1230–7.
69. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008;22(5):247–9.
70. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Eng J Med* 2000;343:118–26.
71. Van Herwaarden AE, Wagenaar E, Merino G, Jonker JW, Rosing H, Beijnen JH, et al. Multidrug transporter ABCG2/Breast cancer resistance protein secretes riboflavin (vitamin B2) into milk. *Mol Cell Biol* 2007;27(4):1247–53.
72. Egan PC, Costanza ME, Dodion P, Egorin MJ, Bachur NR. Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1387–9.
73. Gilad BB, Joseph M. Cisplatin excretion in human milk. *J Natl Cancer Inst* 1992;84: 451–2.
74. De Vries EG, van der Zee AG, Uges DR, Sleijfer DT. Excretion of platinum into breast milk. *Lancet* 1989;1(8636):497.
75. Urien S, Brain E, Bugat R, et al. Pharmacokinetics of platinum after oral or intravenous cisplatin; a phase 1 study in 32 adult patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:55–60.
76. Amato D, Niblett JS. Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk. *Med J Aust* 1977;1(11):383–4.
77. James ID. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979;71:165–6.
78. Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet* 1971;1:912.
79. Azuno Y, Kaku K, Fujita N, Okubo M, Kaneko T, Matsumoto N. Mitoxantrone and etoposide in breast milk. *Am J Hematol* 1995;48:131–2.
80. Kronenberger R, Schleyer E, Bornhäuser M, Ehninger G, Gattermann N, Blum S. Imatinib in breast milk. *Ann Hematol* 2009;88:1265–6.
81. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, Koksall N, Ozkocaman V, Gulden T, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:169–75.
82. Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, Lagattuta TF, Egorin MJ. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. *J Perinatol* 2007;27:241–3.
83. Gambacorti-Passerini CB, Tornaghi L, Marangon E, et al. Imatinib concentrations in human milk. *Blood* 2007;109:1790.
84. Johns DG, Rutherford L, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:978–80.
85. Tanaka T, Walsh W, Verjee Z, et al. Methotrexate use in a lactating woman with an ectopic pregnancy [abstract]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:494.
86. Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E, Lishner M, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 2001;85:1611–8.
87. Azim HA Jr, Paclidis 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 I and II. *Cancer Treat Rev* 2010;36:101–21.
88. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care, CMAJ] 2003;169:207–8.