

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR DE MÉDECINE

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES
DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME
Années Universitaires 2012-2018

LEUCÉMIES AIGUËS ET GROSSESSE

Mémoire présenté et soutenu par
Catherine LECLERC
née le 2 septembre 1993

Directeur de Mémoire : Docteur Antoine BONNET

Remerciements

Un immense MERCI au Dr Bonnet d'avoir accepté d'encadrer mon travail. Merci pour votre aide si précieuse et vos conseils, jusqu'au dernier moment.

*Un grand MERCI à ma famille et à mes amis qui m'ont soutenu et sans cesse encouragée.
Particulièrement à Domitille et Tiphaine qui ont relu mon travail et m'ont aidée à tenir.*

MERCI beaucoup à toutes les sages-femmes enseignantes de l'école de Nantes pour leur aide, leur écoute et leurs encouragements tout au long de ces années.

Sommaire

Introduction	1
1- Les leucémies aiguës	2
1-1 Définition	2
1-2 Classification	2
1-3 Epidémiologie	4
1-4 Diagnostic	6
1-4-1 Interrogatoire	6
1-4-2 Signes cliniques	6
1-4-3 Biologie	7
1-4-4 Imagerie	10
1-5 Pronostic	10
1-6 Traitement	11
1-6-1 La chimiothérapie	11
1-6-2 La greffe de CSH	13
1-7 Rémission et rechutes	14
2 - Cas clinique	16
2-1 Méthode de recueil	16
2-2 Observations	16
2-2-1 Cas N°1	16
2-2-2 Cas N°2	18
2-2-3 Cas N°3	21
3 - Leucémie et grossesse	23
3-1 Généralités	23
3-2 Epidémiologie	23

3-3 Diagnostic	24
3-3-1 Biologie	25
3-3-2 Imagerie	26
3-4 Traitement	27
3-4-1 La chimiothérapie	28
3-4-2 La greffe de CSH	34
3-4-3 Les traitements de support	34
3-5 Pronostic	37
3-6 Effets de la LA sur la grossesse	38
3-6-1 Le déroulement de la grossesse	39
3-6-2 Le suivi	40
3-6-3 La naissance	41
3-7 Effets de la LA sur le foetus	42
3-7-1 La leucémie	43
3-7-2 La chimiothérapie	43
4 - La place de la Sage-Femme	48
4-1 Le diagnostic	48
4-2 Le suivi	49
4-3 La naissance	50
4-4 Le Post-partum	51
Conclusion	53
Bibliographie	54
Annexes	59
Résumé	61
Mots clés :	61

Abréviations

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

GVH : Réaction du greffon contre l'hôte

LA : Leucémie Aiguë

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoïde

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

MFIU : Mort Foetale In-Utero

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RC : Rémission Complète

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SA : Semaines d'Aménorrhée

TDM : TomoDensitoMetrie

Introduction

La Leucémie aiguë est une hémopathie maligne proliférative. Son incidence est relativement faible dans la population générale, avec environ 4,5 cas pour 100 000 personnes par an. Son association avec une grossesse est encore plus rare (1 cas pour 75 à 100 000 grossesses).

Depuis la première description de cette situation dans la littérature, son incidence aurait toutefois tendance à augmenter. L'augmentation de l'âge maternel lors des grossesses et le meilleur suivi de celles-ci pourraient expliquer cette variation.

Aujourd'hui encore, la gestion de cette pathologie grave pendant une grossesse reste compliquée, tant au niveau médical qu'humain. Le diagnostic d'un cancer pendant la grossesse vient faire se rapprocher les deux extrêmes de la vie.

Cette association fait également naître plusieurs interrogations : Quelles anomalies cliniques et biologiques doivent faire évoquer une leucémie aiguë ? Quels sont les examens nécessaires à son diagnostic et son suivi ? En quoi va consister son traitement, et est-il compatible avec la grossesse ? Quelle va être l'influence de la grossesse sur l'évolution de la leucémie, et inversement ? Comment va se dérouler la prise en charge des patientes concernées ? Quel rôle peut avoir la sage-femme dans l'histoire particulière de ces femmes ?

Nous avons tenté de répondre à ces différentes questions en essayant tout d'abord de comprendre le mécanisme de la pathologie en dehors de la grossesse. Nous avons ensuite analysé la prise en charge de trois patientes. Puis, à partir de la revue de la littérature et de nos observations, nous avons étudié l'influence de la grossesse sur la prise en charge de la leucémie. Enfin, nous nous sommes intéressés au rôle spécifique que peut avoir la sage-femme dans cette prise en charge.

1- Les leucémies aiguës

1-1 Définition

La leucémie aiguë (LA) est une hémopathie maligne proliférative entraînant une dysrégulation de l'hématopoïèse. La prolifération anarchique de cellules immatures (blastes) provoque précocement une diminution voire une inhibition de la production médullaire normale. Ces blastes peuvent être d'origine myéloïde, et donner une Leucémie aiguë myéloïde (LAM), ou d'origine lymphoïdes, et donner une Leucémie aiguë lymphoïde (LAL).

Au contraire, dans une hémopathie chronique, les différentes autres lignées seront plus fréquemment conservées. (1)

1-2 Classification

Les LA sont classées en fonction de leur lignée d'origine et du niveau de blocage de la maturation des blastes. En se basant sur leur morphologie, leurs marqueurs de surface (immunophénotypage), l'analyse immunocytochimique et sur les anomalies chromosomiques, différents types de LA seront déterminés..

L'ancienne classification Franco-Américano-Britannique (FAB), toujours utilisée en pratique clinique, se base essentiellement sur l'apparence des cellules leucémiques. Elle établit un classement selon le type de précurseur et son degré de différenciation. Cette classification reconnaît 3 types de LAL et 9 types de LAM.

LAL	LAL 1	
	LAL 2	
	LAL 3	Leucémie de type Burkitt
LAM	LAM 0	Indifférenciée
	LAM 1	Myéloblastique sans différenciation
	LAM 2	Myéloblastique avec différenciation
	LAM 3	Promyélocytaire
	LAM 4	Myélomonocytaire
	LAM 4Eo	Myélomonocytaire avec éosinophilie
	LAM 5	Monoblastique
	LAM 6	Érythroblastique
	LAM 7	Megacaryoblastique

L'OMS a établi en 2008 une nouvelle classification pour les leucémies, se basant sur les caractéristiques génétiques des blastes. (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Lyon. 2008.)

Elle classe les LA en 10 catégories :

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes
- LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies
- Néoplasies myéloïdes post-chimiothérapie
- LAM sans spécification particulière
- Sarcome granulocytaire
- Proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle
- Tumeurs blastiques plasmocytoïdes dendritique
- Leucémies aiguës / Lymphomes Lymphoblastiques B
- Leucémies aiguës / Lymphomes lymphoblastiques T
- Leucémies aiguës de lignée ambiguë

1-3 Epidémiologie

En 2012, l'InVS estime que plus de 3000 nouveaux cas de LA ont été déclarés (2), soit 1% de l'ensemble des cancers (21^{ème} cancer en terme d'incidence). Celle-ci sera myéloïde dans 70% des cas chez l'adulte (3). L'incidence des LA serait plus élevée dans les pays développés que dans les pays les moins développés (3).

On estime à 810 le nombre de nouveaux cas de leucémie aiguë lymphoïde / lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs en France en 2012, dont 60 % survenant chez l'homme (2). Cette incidence varie peu dans le temps.

Cette pathologie touche principalement les enfants (avec un âge médian à 17 ans pour l'homme et 22 ans chez la femme), mais n'épargne pas l'adulte. On observe un pic de fréquence chez les enfants entre 2 et 10 ans et celle-ci ré-augmente après 70 ans. (2, 4)

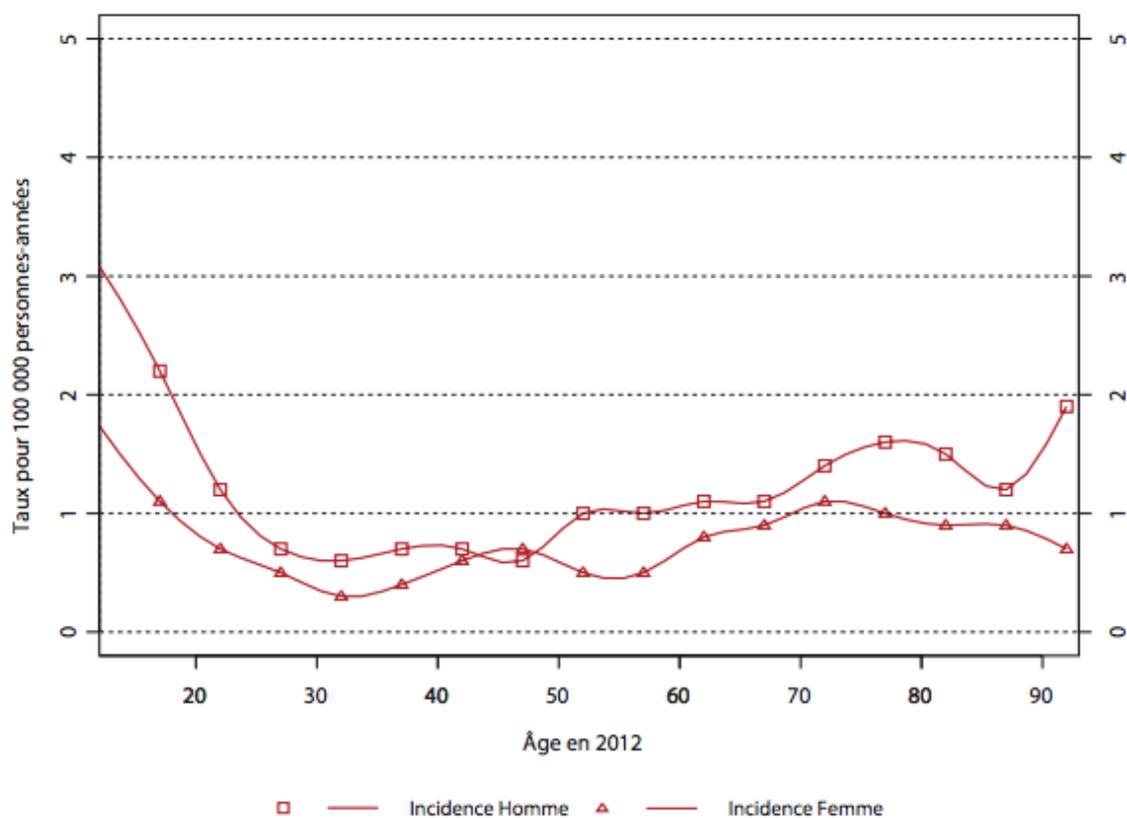


Figure 1 : Incidence de la LAL par âge en 2012 (2)

La LAM au contraire touche principalement les adultes. L'âge médian de survenue de la maladie est de 65 ans, avec une fréquence augmentant avec l'âge chez l'adulte. Elle est rare chez l'enfant, et survient alors généralement avant 2 ans ou après 15 ans (4,5).

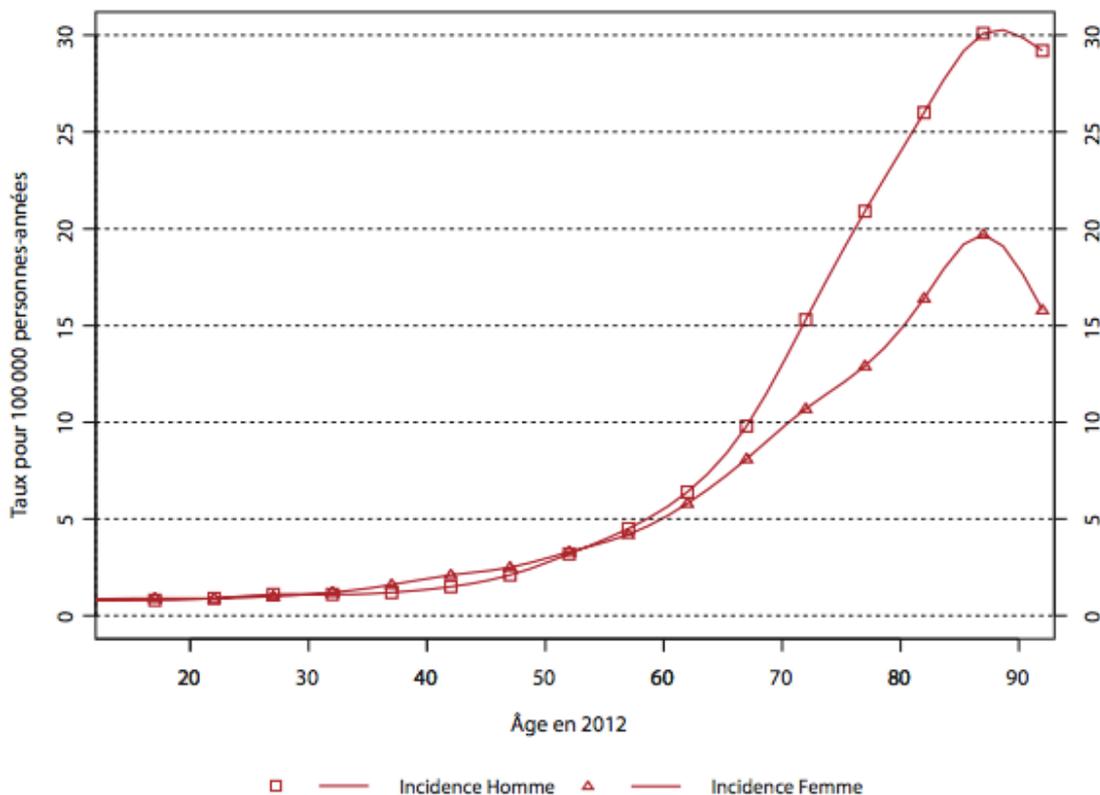


Figure 2 : Incidence de la LAM par âge en 2012 (2)

On estime à 2791 le nombre de nouveaux cas de LAM en 2012, dont 49% chez l'homme. Cette incidence augmente progressivement depuis 1990 (le taux annuel moyen d'évolution est de +1,5 %, avec une inversion de tendance à -1,0 % dans la période de 2005 à 2012) (2)

Dans la majorité des cas de LA, la maladie survient chez des personnes sans antécédents particuliers, en bonne santé et aucune cause n'est retrouvée, ni aucun facteur déclencheur.

Plusieurs facteurs de risque ont cependant été identifiés pouvant favoriser l'apparition d'une LA (surtout pour la LAM) :

- Une exposition à des rayonnements ionisants, des produits chimiques
- Des antécédents de chimiothérapie
- Certaines anomalies génétiques constitutionnelles
- Des anomalies hématologiques pré-existantes

1-4 Diagnostic

1-4-1 Interrogatoire

Comme pour tout diagnostic, un interrogatoire minutieux permettra d'identifier d'éventuels facteurs de risques de la pathologie, mais également de faire le point sur les antécédents personnels et familiaux du patient. Il permettra également de recenser les symptômes ressentis par celui-ci.

On recherchera particulièrement des expositions à des rayonnements ionisants ou des produits chimiques, et d'anciennes cures de chimiothérapie. D'anciens bilans hématologiques permettront de mettre en évidence d'éventuels syndromes pré-leucémiques.

1-4-2 Signes cliniques

Les LA sont les plus souvent peu ou pas symptomatiques. Il n'existe pas de symptôme spécifique d'une LA. Les signes éventuels pouvant faire évoquer cette pathologie rare seront des signes des cytopénies, secondaires à la prolifération de blastes aux dépens de la production hématopoïétique normale.

La LA pourra alors se manifester par des signes d'anémie (pâleur, asthénie, essoufflement, malaise...), de neutropénie (infections à répétition), ou de thrombopénie (syndrome hémorragique, pouvant aller jusqu'à la CIVD, très fréquente dans les LAM promyélocytaires).

D'éventuels signes de syndrome tumoral peuvent également être repérés (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie...) ainsi qu'une altération de l'état général.(5)

1-4-3 Biologie

Une affection de la moelle (qu'elle soit maligne ou non) entraîne des anomalies quantitatives et qualitatives des éléments du sang, qui pourront être repérées grâce à différents examens. Ceux-ci devront être réalisés en urgence dans le cas d'une suspicion de LA.

Le premier et principal examen biologique permettant de déceler une leucémie est l'**Hémogramme**. On pourra y remarquer principalement une anémie normo ou macrocytaire arégénérative, souvent associée à une thrombopénie. Une neutropénie et une hyperleucocytose sont parfois constatées. On note dans certains cas la présence de blastes circulants (leur absence ne permet pas d'infirmier la leucémie).

Cet examen va également permettre de dépister les éventuelles infections ou les coagulopathies pouvant venir compliquer la LA. Il sera donc réalisé en systématique régulièrement lors du suivi de la maladie, pour prendre en charge ces complications le plus rapidement possible. Des prélèvements sur les différents sites d'infection (analyse d'urine, salive, crachat pulmonaire, prélèvement vaginal...) seront réalisés en complément en cas de résultat anormal ou de fièvre inexplicée.

Le **Myélogramme** est le deuxième examen systématiquement réalisé. Il permet de poser le diagnostic de leucémie aiguë et de déterminer son type. Il mettra en évidence un envahissement de la moelle par des blastes (le plus souvent mononucléés), d'origine lymphoïde ou myéloïde. L'OMS fixe un seuil d'infiltration blastique supérieur à 20% pour poser un diagnostic de LAM et supérieur à 25% pour une LAL (5). On retrouve souvent une proportion de blastes supérieur à 80% (4) et une forte diminution des lignées érythrocytaires, mégacaryocytaires et granuleuses.

Cet examen permet également de réaliser une analyse morphologique des cellules cancéreuses et d'établir plus précisément une classification de la LA diagnostiquée.

Sur un myélogramme, les blastes myéloïdes contiennent souvent quelques granulations et parfois un ou plusieurs bâtonnets rouges appelés corps d'Auer (caractéristiques de la LAM).

Les blastes lymphoïdes ont une taille variable, un noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visibles.

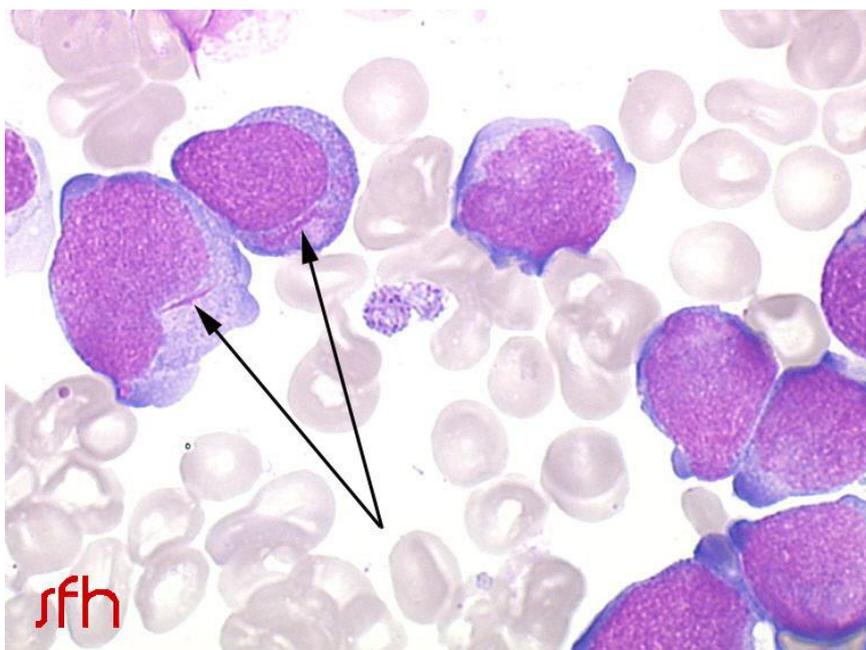


Image 1 : Myélogramme d'un sujet atteint de LAM. Présence de corps d'Auer

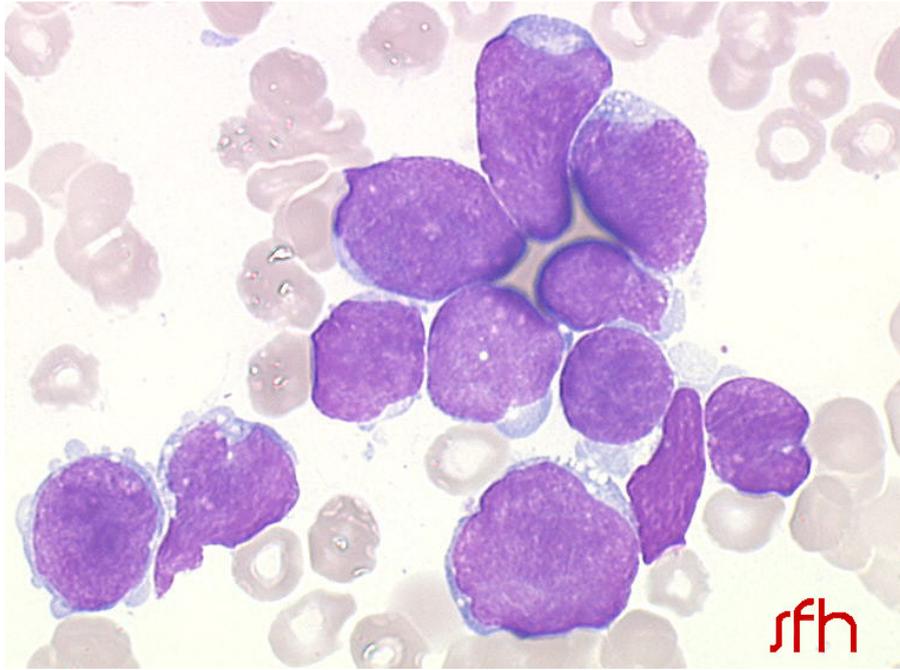


Image 2 : Myélogramme d'un sujet atteint de LAL.

Un **Immunophénotypage** et une **Analyse cytogénétique et moléculaire** seront également effectués pour permettre la classification définitive de la LA, orienter le traitement spécifique de la pathologie et déterminer le pronostic.

Parallèlement, un bilan complet sera réalisé afin de dépister un dysfonctionnement rénal, hépatique, un trouble de l'hémostase ou une infection. On effectuera également un bilan pré-transfusionnel ainsi qu'un typage HLA (Human Leukocytes Antigens) en prévision d'une potentielle allogreffe.

1-4-4 Imagerie

Pour réaliser un bilan d'extension et préparer la mise en place d'un traitement, différents examens complémentaires seront nécessaires (5):

- Radio thoracique
- Imagerie dentaire
- Bilan cardiaque (Electrocardiogramme et Échographie)

1-5 Pronostic

L'évolution spontanée d'une LA est très défavorable puisque elle est mortelle en quelques semaines sans traitement. Avec des traitement symptomatiques (transfusions sanguines, prise en charge des infections), ce délai peut parfois être légèrement augmenté. La LA est donc une urgence diagnostique et thérapeutique.

Certains critères influencent l'évolution de la maladie. Ainsi, le pronostic sera plus défavorable chez un patient âgé de plus de 60 ans, avec une hyperleucocytose initiale, des comorbidités pré-existantes ou une cytogénétique défavorable. Le pronostic d'une LAM sera également plus sombre en cas de pathologie évoluant depuis un syndrome myélodysplasique ou secondaire à une chimiothérapie (5).

Les syndromes myélodysplasiques forment un ensemble de maladies, caractérisées par la production insuffisante de cellules sanguines matures saines par la moelle osseuse. Ils peuvent évoluer vers une LA chez un tiers des patients.

1-6 Traitement

Le premier but du traitement de la LA est d'obtenir une rémission complète, dans l'objectif de restaurer une hématopoïèse normale. Le principal moyen utilisé est la chimiothérapie. Plusieurs traitements symptomatiques pourront également être mis en place en parallèle afin de limiter les effets des différentes cytopénies (transfusion de concentrés globulaire et de plaquettes, antibiothérapie préventive ou probabiliste). Dans la majorité des cas, une greffe de cellules souches pourra être envisagée afin d'obtenir la guérison de cette hémopathie. (5-8). Dès que possible, une intégration dans un protocole expérimental pourra être proposé.

1-6-1 La chimiothérapie

Le traitement de chimiothérapie comporte le plus souvent trois étapes : une phase d'induction, une phase de consolidation et une phase d'entretien.

- **La LAM**

Dans la prise en charge de la LAM, la chimiothérapie d'induction comprendra l'administration pendant 3 jours d'une anthracycline (daunorubicine, doxorubicine ou idarubicine) et de cytosine arabinoside (AraC ou cytarabine) pendant 7 à 10 jours. Les anthracyclines sont des inhibiteurs de la topoisomérase II et la cytarabine est un antimétabolique.

Cette première phase de chimiothérapie intensive se déroule systématiquement lors d'une hospitalisation en milieu protégé puisqu'elle induit une aplasie de quelques semaines.

Dans le cas particulier de la LA promyélocytaire (LAM 3 de la classification FAB), un traitement sans chimiothérapie associant ATRA (acide tout-trans-rétinoïque) et arsenic est maintenant le traitement de référence.

Afin de diminuer le nombre de cellules leucémiques résiduelles, une ou plusieurs cures de consolidation seront nécessaires. Celles-ci seront à base d'anthracycline et de cytarabine à forte dose.

L'administration d'un traitement d'entretien (qui peut être réalisé en ambulatoire) sera discuté ensuite au cas par cas. Chez l'adulte jeune ayant déjà reçu des cures de consolidation, aucun argument ne préconise de chimiothérapie d'entretien. Une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sera souvent envisagée (principalement l'allogreffe et rarement l'autogreffe de CSH).

Chez les patients âgés de plus de 60 ans, ou avec plusieurs facteurs de mauvais pronostic, la stratégie thérapeutique sera différente. On privilégiera une chimiothérapie moins agressive voire uniquement des traitements symptomatiques et de confort.

- **La LAL**

Chez les patients de moins de 20 ans, le taux de rémission obtenu sera plus élevé en utilisant des protocoles pédiatriques, si possible. (6)

Chez les adultes de plus de 20 ans, la chimiothérapie débutera également avec une phase d'induction puis de consolidation, réalisées en milieu hospitalier. Celles-ci comporteront également une anthracycline et de la cytarabine, associée à de la Vincristine (un alcaloïde), de l'Asparginase (enzyme), du Méthotrexate (antimétabolite) et des corticoïdes. Certaines molécules pourront être administrées en intra-thécal afin de limiter les atteintes neuro-méningées (parfois associées à une irradiation encéphalique).

Dans le cas particulier de la LAL avec existence du chromosome de Philadelphie, un inhibiteur de tyrosine kinase (Imatinib) sera associé à la chimiothérapie.

Une phase d'entretien en ambulatoire d'environ 2 ans sera systématiquement réalisée. La pertinence d'une allogreffe de CSH pourra également être discutée.

Chez les patients de plus de 60 ans, la prise en charge et les doses de chimiothérapie utilisées seront adaptées en fonction de l'état général du patient.

1-6-2 La greffe de CSH

Après le traitement de chimiothérapie d'induction, une greffe de CSH est souvent envisagée (surtout chez le sujet jeune ou dans les cas de LAM). Ce peut être une autogreffe (à partir des cellules souches du patient) ou bien une allogreffe (à partir de cellules d'un donneur).

En cas d'allogreffe, une compatibilité HLA la plus totale possible devra être recherchée pour limiter les effets indésirables. Le donneur peut avoir un lien de parenté avec le patient ou être un donneur volontaire. Du sang de cordon ombilical peut également être utilisé pour la greffe.

Pour préparer la greffe, une chimiothérapie intensive, associée parfois à une irradiation corporelle totale, est réalisée. Ce conditionnement va induire une aplasie profonde et réduire au maximum le nombre de cellules leucémiques. Il va également permettre de diminuer les risques de rejet du greffon en cas d'allogreffe, et de favoriser l'implantation des CSH du donneur en détruisant celles de l'hôte. Il va également souvent provoquer une stérilité définitive. Selon l'état général, l'âge et les souhaits du patient, une conservation de gamètes pourra être réalisée préalablement.(7)

Lors d'une Allogreffe, le bénéfice est double puisqu'en plus de la possibilité d'effectuer un conditionnement par chimiothérapie, le greffon va mettre en place une réaction immunitaire dirigée contre les cellules tumorales de l'hôte.

Cependant, ces procédures ne sont pas sans risque. En effet, en cas de greffe allogénique, le risque de mortalité est d'environ 15% à 20% (8). Ce taux est autant dû à la greffe elle-même qu'au conditionnement myéloblatif. Le risque de rejet du greffon ou de réaction du greffon contre l'hôte est également présent.

1-7 Rémission et rechutes

Un patient est dit en rémission lorsqu'on observe une disparition de tous les signes cliniques et biologiques de la LA. Si l'analyse du myélogramme montre moins de 5% de blastes et que l'hémogramme est normal, on parle alors de rémission complète (RC). La RC ne sous-entend pas une absence totale de cellules leucémiques. (6)

Lorsqu'un patient est en RC depuis plus de 5 ans, il est alors considéré guéri.

Les rechutes surviennent le plus souvent dans les deux premières années de rémission. Ces rechutes ont un moins bon taux de rémission lorsque le même traitement que celui de la phase initiale est utilisé. Si elle n'avait pas été réalisée pour obtenir une première rémission, et si les circonstances le permettent, la greffe de CSH sera l'option thérapeutique la plus souvent adoptée dans ce cas de figure.

En cas de LAM, une rémission complète est obtenue dans 70 à 80% des cas chez l'adulte (4). Les rechutes sont fréquentes (30-40% de rémissions prolongées) et la médiane de survie se situe entre 2 et 5 ans...

Dans la LAL, chez l'enfant, une rémission complète est obtenue dans 80-90% des cas. Chez l'adulte, l'obtention d'une rémission complète est beaucoup moins fréquente et les rechutes sont également courantes. La médiane de la durée de rémission est de 18 mois et le taux de survie à 5 ans est de 25% (4).

Pour dépister ces rechutes, un suivi régulier est mis en place après le traitement et l'obtention d'un RC. Pendant les cinq premières années, un rendez-vous de suivi est programmé tous les deux à trois mois pendant un an, puis tous les six mois jusqu'à cinq ans. Une visite ou deux par semaine est également planifiée dans les trois mois qui suivent une greffe de CSH.

Lors de ces rendez-vous, un interrogatoire et un examen clinique approfondis permettent de rechercher d'éventuels symptômes de rechute, mais aussi d'évaluer la bonne tolérance du patient par rapport à son traitement et de prendre en charge les éventuels effets indésirables.

À cela s'ajoutent des analyses sanguines régulières permettant de surveiller la normalité de la formule sanguine. En cas d'anomalies, d'autres examens seront alors nécessaires (myélogramme, imagerie...). Ce suivi est généralement effectué en alternance par le médecin traitant et par l'équipe référente du traitement.

Dès que l'état général du patient le permet, il lui est recommandé de reprendre petit à petit des activités et son travail si possible. En effet, le bien être moral joue un rôle important dans la guérison. Un suivi psychologique pourra par ailleurs être proposé au patient ainsi qu'à son entourage.

2 - Cas clinique

2-1 Méthode de recueil

La rareté de l'association d'une LA et d'une grossesse explique la pauvreté de la littérature à ce sujet. Il est donc intéressant de comparer les prises en charge des différentes séries de patients de la littérature avec ce qui peut se faire à Nantes.

Nous avons donc recherché les situations survenues ces dernières années. Le Dr Bonnet a recherché des patientes chez qui une leucémie a été diagnostiquée au cours de leur grossesse. Nous avons retrouvé 3 cas de femmes qui ont été traitées pour une leucémie en cours de grossesse au CHU de Nantes entre 2012 et 2018.

2-2 Observations

2-2-1 Cas N°1

Mme F est une patiente de 33 ans. Elle est mariée et a déjà un enfant de 2 ans et demi. Elle n'a aucun antécédent familial ou personnel.

La date de début de cette deuxième grossesse est fixée au 22 novembre 2011.

Au terme de 16SA, Mme F consulte son médecin pour des métrorragies et des épistaxis persistant depuis un mois. Devant ces symptômes et une altération de l'état général de la patiente, celui-ci l'oriente vers les urgences de Cholet.

Un hémogramme est réalisé et retrouve une hémoglobine à 5,5 g/dL, une thrombopénie à 12 000/L, et des leucocytes à 5 000/l dont 6% de blastes. Devant ce tableau, la patiente est transfusée et transférée à Nantes dans le service d'hématologie le 23 février 2012.

À l'arrivée dans le service, Mme F présente une splénomégalie, et un syndrome hémorragique modéré, avec tachycardie et pâleur. L'hémogramme révèle une anémie sévère à 8,2 g/dL, une thrombopénie à 12 000/L, et des leucocytes à 5560/L (dont 2 000 neutrophiles et 27% de blastes).

Un myélogramme est également réalisé qui retrouve 67% de blastes. Le diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique. La cytogénétique retrouve la présence du chromosome de Philadelphie et d'autres anomalies faisant évoquer une hypotétraploïdie avec translocation (9 ; 22).

La préphase des corticoïdes est débutée le 25 février à 60 mg/j.

En accord avec les Gynécologues obstétriciens, il est décidé d'une interruption médicale de grossesse devant le risque maternel. Une concertation pluridisciplinaire valide le 28 février 2012 la demande d'IMG pour causes maternelle. Celle-ci ne peut être réalisée préalablement au traitement de chimiothérapie en raison d'une thrombopénie sévère avec rendement transfusionnel médiocre.

Elle sera donc réalisée le 1^e mars, à J7 de la chimiothérapie avec une bonne tolérance

La pré-phase des corticoïdes est débutée le 25 février 2012 à 60 mg/jour.

Elle reçoit ensuite sa chimiothérapie selon le protocole GRAAPH (protocole élaboré par des groupes d'études travaillant sur les LA et leurs traitements) avec du GLIVEC, de la VINCRISTINE et de la DEXAMETHASONE. Des injections de METHOTREXATE et ARACYTINE sont également réalisées en intrathécale.

L'analyse du LCR reviendra normale, ne révélant pas d'atteinte neuro-méningée.

Parallèlement, des traitement anti-infectieux préventifs sont débutés, ainsi qu'un traitement antianémique.

Mme F est en aplasie les 13 et 14 mars.

Le rendement transfusionnel plaquettaire initial est plutôt médiocre, puis on constate un maintien plaquettaire correct à compter de J10.

Devant l'absence d'aplasie et l'excellente tolérance, la patiente sort d'hospitalisation. Elle réalisera sa dernière injection de VINCRISTINE en hôpital de jour le 23 mars 2012.

Elle sera ensuite hospitalisée au secteur conventionnel, pour la réalisation de sa cure de consolidation de sa chimiothérapie par METHOTREXATE et ARACYTINE à partir du 9 avril 2012.

Le projet thérapeutique comporte une allogreffe. Cependant, le frère de Madame F n'est pas compatible. Une interrogation de fichier a donc été lancée.

Madame F a bénéficié d'une allogreffe à partir d'un donneur du fichier le 16 juillet 2012, après un conditionnement myélo-ablatif.

L'hospitalisation est marquée par une mucite (inflammation de la muqueuse buccale), une GVH (réaction du greffon contre l'hôte) cutanée et hépatique corticosensible, et une aspergillose pulmonaire invasive possible traitée par V-FEND (antifongique).

Le suivi post-allogreffe précoce est marqué par un contrôle de la GVH sous corticothérapie.

Madame F présente secondairement la ré-apparition de lésions buccales. Celles-ci sont associées à une aphagie, responsable d'une déshydratation. Elle se complique d'une insuffisance rénale aiguë, pour laquelle la patiente est réhospitalisée dans le service d'Hématologie

À ce jour, 6 ans après son allogreffe, Mme F se porte bien et est toujours en rémission.

2-2-2 Cas N°2

Mme B est une patiente de 30 ans. Elle n'a aucun antécédent familial ou personnel particulier.

Elle a donné naissance en 2016 à un petit garçon qui va bien. Elle vit avec son mari et travaillent tous les deux en tant qu'éducateurs spécialisés dans un centre pour familles.

Juin 2018

Mme B consulte son médecin traitant le 21 pour un début de grossesse. Celui-ci constate une asthénie, une pâleur, des vomissements et un malaise. Il l'adresse donc aux urgences des Sables-d'Olonnes.

Aux urgences, le bilan révèle une anémie normocytaire très sévère à 3,2 g/dL, une leucopénie à 3,74 G/l (dont des polynucléaires neutrophiles à 0.673G/l et 34% de blastes circulants sans corps d'Auer). La numération plaquettaire est à 112 G/l. On ne détecte pas de syndrome de lyse spontanée, ni de CIVD.

Elle reçoit alors immédiatement 2 culots de CGR et est transférée en hématologie conventionnelle au CHU de Nantes.

Le diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique B est posé après la réalisation d'un myélogramme. La LA est négative pour l'antigène CD20, le chromosome de Philadelphie, et le gène MLL (Mixed-Lineage Leukemia). Le caryotype est normal, et aucun envahissement neuro-méningé est repéré.

Une TDM-TAP (tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne) est réalisée le 23. On y trouve une absence d'adénomégalie profonde, une hépatosplénomégalie avec une plage hépatique hypodense pseudo nodulaire. Une embolie pulmonaire est découverte fortuitement. Celle-ci sera traitée par une anticoagulation curative par une Héparine de bas poids moléculaire (Lovenox) débutée le jour même.

Sur le plan gynécologique : une Echographie endo-vaginale confirme la présence d'une Grossesse intra-utérine évolutive à 6SA+3. Une IMG instrumentale est pratiquée le 23 sans complication. Une contraception par progestatif (LUTENYL) 5 mg est débutée le 27.

Le 23 juin, débute également la préphase de corticoïdes. Des prophylaxies par ZELITREX (antiviral) et BACTRIM (antibiotique) sont démarrées simultanément. un traitement de LEDERFOLINE (antianémique) est également lancé . La pré-phase a été arrêtée à J7 le 29 Juin.

À J3 de la préphase, une ponction lombaire (PL) exploratrice est réalisée. Une injection intrathécale de Méthotrexate est également faite. Aucun envahissement neuro-méningé n'est repéré à l'examen. Suite à ce geste, la patiente présente un syndrome post-PL modéré (céphalées posturales essentiellement). Celui-ci est rapidement résolu par un traitement de morphiniques et caféine.

L'échographie hépatique réalisée le 26 Juin retrouve une hépatosplénomégalie homogène (foie à 17 cm, rate à 13 cm) mais le pseudo-nodule vu au TDM n'est pas retrouvé.

Le 28 Juin, lors d'une réunion multidisciplinaire, la prise en charge de la patiente est enregistrée. Le typage HLA du frère et de la soeur de la patiente est également envisagé en vue d'une possible greffe de CSH.

- **Juillet**

Mme B est transférée le 2 Juillet en Hématologie stérile pour le début de l'induction. La patiente est incluse dans le protocole GRAALL B Phi- (GRAALL est un groupe de travail autour de la LAL et de son traitement).

L'examen clinique à l'entrée ne note rien de particulier excepté une pâleur conjonctivale cutanée et une asthénie.

La chimiothérapie d'induction débute le 2. La tolérance de la chimiothérapie est plutôt bonne. Une mucite est constatée. Il n'y a pas de toxicité de l'asparaginase repéré chez cette patiente.

La maladie est chimiosensible à J8 de l'induction.

Sur le plan infectieux : malgré l'antibiothérapie (par axepim) débutée le 8, deux épisodes de fièvre de 24h (sans documentation microbiologie et sans signes de gravité) sont observés le 19 et le 26 juillet.

La patiente sort d'aplasie le 27 Juillet.

La patiente retourne à domicile le 30. Elle est alors apyrétique et ne décrit aucune plainte somatique.

2-2-3 Cas N°3

Mme S est une patiente de 40 ans, d'origine hongroise, arrivée en France il y a plusieurs années. Elle travaille dans la recherche pharmaceutique. Elle vit en couple et avec sa fille de 9 ans.

On note dans ses antécédents familiaux des cancers (du sein, de la thyroïde, des os et des ovaires chez sa mère), du diabète, de l'hypertension et une phlébite du post partum chez sa soeur.

Dans ses antécédents médicaux et chirurgicaux on note, une thyroïdite d'Hashimoto en 2007 (avec un suivi sans traitement depuis), et une opération de l'appendicite et de la rotule.

Dans son histoire obstétricale, Mme S a déjà accouché en 2008, à terme, d'une fille qui va bien. Elle a également accouché à terme, en 2016, d'un enfant mort né (aucune étiologie n'a alors été retrouvée).

Le début de cette grossesse est fixé au 23 janvier 2017.

Lors de l'hémogramme systématique du 6e mois de grossesse, on découvre une hyperleucocytose à 42 G/L avec 25% de blastes, 8,5g/dl d'hémoglobine et 193 G/L de plaquettes. Un diabète gestationnel est également découvert sur le même bilan.

Le diagnostic de LAM est posé à 24 SA le 6 juillet 2017. Elle est de cytogénétique favorable (caryotype normal et mutation isolée de CEBP alpha).

Le 13/07 ; Une chimiothérapie d'induction par Daunorubicine et Aracytine (cytarabine) est débutée. Devant la persistance d'une blastose circulante à J15, On constate l'échec du traitement.

Une césarienne sous anesthésie générale est réalisée à 28SA et 3 jours le 27 Juillet, afin de permettre une nouvelle administration de chimiothérapie. Mme S donne alors naissance à Zacharie, pesant 1500g, Apgar 9 à 5 minutes et 10 à 10 minute, qui est transféré en réanimation pédiatrique.

Le 18 septembre, une cure d'Aracytine à forte dose est débutée. Une première rémission complète est obtenue fin Octobre. Une Allogreffe de CSH est alors envisagée.

Une deuxième cure de consolidation par Aracytine est réalisée entre le 3 et le 9 novembre qui provoque une aplasie pendant 8 jours sans complication.

Mme S est ensuite hospitalisée en unité stérile pour une Allogreffe. Celle-ci est réalisée le 13 décembre.

L'allogreffe s'est compliquée d'une infection urinaire et d'une pneumopathie.

La patiente a également présenté une GVH (réaction du greffon contre l'hôte) aiguë minime à J15 de la greffe. Des manifestations cutanée, digestive et hépatique ont été constatées. La GVH a été confirmée sur les biopsies réalisées au cours de la sigmoïdoscopie. Le traitement par corticothérapie à forte dose, mise à jeûn puis une ré-alimentation progressive a été rapidement efficace.

Enfin, une ré-activation CMV sans maladie à CMV est survenue nécessitant un traitement par Cymevan débuté le 9 janvier.

Mme S est sortie d'hospitalisation le 12 Janvier 2018.

En mars, la patiente est en rémission cytologique, avec une maladie résiduelle indétectable et un chimérisme complet du donneur sur la moelle.

Mme S est toujours en rémission actuellement et Zacharie se porte bien.

3 - Leucémie et grossesse

3-1 Généralités

Un cancer est dit associé à la grossesse lorsque le diagnostic est posé pendant la grossesse ou dans l'année qui suit la naissance. On estime qu'un cancer est diagnostiqué au cours de 0,1% des grossesses en France (9-16). Ce chiffre aurait tendance à augmenter, en partie du fait de l'augmentation de l'âge maternel, mais aussi grâce au suivi plus régulier assuré pendant la grossesse, permettant un meilleur dépistage.

Le cancer est la deuxième cause de mortalité maternelle après les complications vasculaires. Les cancers les plus fréquemment dépistés au cours d'une grossesse sont les cancers du sein, du col de l'utérus, les mélanomes et les hémopathies malignes (9, 11, 13, 14)

L'annonce d'un diagnostic de cancer au cours d'une grossesse est un énorme chamboulement, que ce soit pour la patiente, mais aussi pour son entourage et pour la prise en charge de cette grossesse. Cet événement fait coïncider deux notions opposées. La grossesse est synonyme de vie nouvelle, porteuse d'espairs et de plans d'avenir. Au contraire, un cancer est systématiquement assimilé à la mort, à la fin de quelque chose. Cette contradiction va modifier complètement le vécu de cette grossesse, son déroulement et son issue. (11, 16)

3-2 Epidémiologie

Le premier cas de leucémie chez une patiente enceinte a été décrit en 1845 par Virshow (17).

L'incidence des hémopathies malignes pendant la grossesse est de 0,02% (16). La prévalence des leucémies est de 1 cas pour 75 à 100 000 grossesses (15). Ces chiffres sont probablement amenés à augmenter du fait de l'augmentation de l'âge maternel.

En théorie, la grossesse pourrait être un terrain favorisant la survenue d'hémopathies malignes. En effet, les modifications hormonales et la tolérance immunitaire de la femme enceinte pourraient la rendre plus vulnérable au développement d'une LA. Cependant, aucune étude n'a retrouvé de lien entre les deux événements. Les résultats ne montrent pas d'augmentation significative du nombre de LA chez les femmes enceintes par rapport à la population générale. (18, 19)

L'âge moyen de survenue d'une LA étant assez éloigné de celui des grossesses, et la LA étant une pathologie relativement rare, cela peut expliquer le faible nombre de cas recensé dans la littérature. On estime également que ces chiffres peuvent être sous-évalués, car les grossesses arrêtées très précocement à cause d'une leucémie (que ce soit naturellement ou par Interruption médicale de grossesse) ne sont pas toujours prises en compte. Cela influence également les statistiques qui montrent que la majorité des LA sont diagnostiquées lors du 2e ou 3e trimestre de grossesse.(14)

Il existe donc très peu de grandes études sur l'impact de la LA et de ses traitements sur la grossesse, le fœtus ou le devenir des enfants à long terme.

Les deux tiers des leucémies découvertes en cours de grossesse sont des LAM, et un tiers des LAL (12, 13, 15).

3-3 Diagnostic

On appelle retard délai diagnostique le temps qui s'écoule entre l'apparition des premiers symptômes d'une pathologie et le diagnostic de celle-ci.

Les symptômes de la LA sont peu nombreux et peu spécifiques. Ils peuvent très facilement être confondus avec des petits maux de grossesse. Ainsi une asthénie, de l'essoufflement ou une anémie sont des désagréments fréquents chez la femme enceinte. Celle-ci ne jugera peut être pas utile de consulter uniquement sur ces motifs, et le praticien assurant le suivi de la grossesse pourrait facilement ne pas évoquer une leucémie, qui reste une pathologie très rare.

Le délai diagnostique d'une LA pendant la grossesse sera donc plus long que chez une patiente non enceinte.

Cependant, la grossesse est également une période où sont réalisés des examens systématiques de dépistage. Ainsi, un hémogramme est réalisé en début de grossesse, au 6^e mois et en fin de grossesse dans le cadre du suivi obstétrical. Ces examens sanguins permettent donc un dépistage parfois précoce d'une LA (ou d'autres pathologies) avant même l'apparition de symptômes.

Le très faible nombre de cas associant LA et grossesse ne permet pas de faire d'études à large échelle sur la modification du délai diagnostique dans cette situation. Il est rarement fait mention de ce délai dans la littérature. Lorsque c'est le cas, les études ne concernent pas l'allongement ou non de ce délai.

Dans nos différentes observations, les patientes ont été diagnostiquées après un examen systématique ou un tableau clinique évocateur. Il ne semble pas y avoir eu de retard diagnostique. Cependant, la date d'apparition des symptômes n'était pas mentionnée, ne nous permettant pas de conclure sur un éventuel retard.

3-3-1 Biologie

Les différents examens biologiques nécessaires au diagnostic et au suivi de la LA pendant la grossesse diffèrent très peu de ceux réalisés dans la population générale. Certaines précautions particulières devront être prises pour quelques examens.

- **L'hémogramme**

Comme en dehors de la grossesse, l'hémogramme reste l'examen préférentiel pour le dépistage et le diagnostic de la LA chez la femme enceinte. C'est un examen non-invasif, simple à réaliser et sans danger pour la patiente ou le fœtus, même lorsqu'il est répété. L'analyse sanguine mettra en évidence de la même manière une anémie normocytaire arégénérative, une neutropénie et une thrombopénie. Cependant, les modifications physiologiques de la grossesse vont également modifier ce bilan.

Ainsi, l'hémodilution liée à l'augmentation du volume sanguin circulant va entraîner une aggravation de l'anémie. D'autres marqueurs seront également modifiés par la grossesse comme ceux de la fonction rénale, la fonction hépatique, la coagulation. Ces changements de normes devront être pris en compte dans l'analyse des résultats du bilan sanguin.

- **Le Myélogramme**

Cet examen, nécessaire pour poser le diagnostic de LA, peut être réalisé sans danger pendant la grossesse. On préférera l'anesthésie locale à l'anesthésie générale pour le réaliser, même si cette dernière n'est pas contre-indiquée.

Les analyses cytogénétique, cytochimique et l'immunophénotypage seront également réalisés sur ce prélèvement de moelle, et permettront d'effectuer une classification précise du type de LA. Cette classification est identique à celle utilisée dans la population générale.

3-3-2 Imagerie

La réalisation d'imagerie pendant la grossesse est plus compliquée. Plusieurs examens ne pourront pas être réalisés sans risque pour le fœtus, surtout au premier trimestre de grossesse. D'autres pourront être réalisés pendant toute ou une partie de la grossesse.

Ainsi, la réalisation d'un scanner ou d'un TEP scan (Tomographie par émission de Positron) est contre-indiqués pendant la grossesse, particulièrement au premier et deuxième trimestre et une contre-indication relative pour le troisième trimestre. Leur réalisation devra attendre le post-partum.

Les doses de radiations utilisées lors de ces examens sont moins élevées que le seuil de toxicité foetale. Cependant, ces examens sont tout de même contre-indiqués du fait de l'importante exposition foetale aux radiations. (16)

Une IRM (Imagerie par résonance magnétique) est possible tout au long de la grossesse mais uniquement sans produit de contraste. Cet examen sera l'imagerie de choix dans le bilan d'extension de la LA en cours de grossesse.

Même si elle est moins sensible que l'IRM, l'échographie est souvent plus utilisée car moins chère, facilement réalisable et plus sûre pendant la grossesse.

3-4 Traitement

La LA est une urgence thérapeutique également pendant la grossesse. Son évolution spontanée reste le décès dans les semaines suivant le diagnostic si aucun traitement n'est mis en place. Elle diffère en cela des autres cancers où l'urgence est moindre, permettant ainsi de prendre le temps d'élaborer un plan de prise en charge et de gagner du temps pour trouver le juste équilibre entre le traitement de la mère et la sauvegarde de l'enfant. (20)

L'utilisation de traitements de support, comme des transfusions de concentrés globulaire et de plaquettes, peut ralentir les effets de la maladie et permettre de retarder le traitement. Cette possibilité de délai est particulièrement intéressante pendant la grossesse durant laquelle chaque jour compte pour le fœtus.

Le principe du traitement reste le même pendant la grossesse que dans la population générale. Il se compose majoritairement d'une chimiothérapie en trois phases (induction, consolidation et entretien), suivi parfois d'une greffe de CSH.

Cependant, le traitement de la femme enceinte reste très particulier. En effet, la découverte d'une LA pendant la grossesse met en jeu le pronostic vital aussi bien maternel que foetal. Cette particularité de la femme enceinte, qui implique de prendre en charge deux patients en un, bouleverse les protocoles et nécessite une adaptation au cas par cas.

Tout le suivi de la patiente impliquera donc une équipe pluridisciplinaire, composée principalement d'hématologues, de pédiatres, d'obstétriciens et d'anesthésistes. Chaque décision concernant le traitement de la patiente devra donc être prise par cette équipe, en lien avec la patiente, en prenant toujours en compte la balance bénéfico-risque, que ce soit pour la mère ou le fœtus.

La singularité de la situation ne permet pas d'établir un protocole général de prise en charge, mais celle-ci s'efforcera de répondre à 4 grands principes :

- Protéger la vie de la mère
- Essayer de soigner la pathologie de la femme enceinte
- Essayer de protéger le fœtus et le nouveau-né des effets indésirables des traitements
- Essayer de préserver la fertilité de la femme

3-4-1 La chimiothérapie

- **Pharmacocinétique**

La grossesse modifie énormément la pharmacocinétique des médicaments. Leur absorption, métabolisme et élimination ne sont pas les mêmes chez la femme enceinte que dans la population générale. Les agents cytologiques n'échappent pas à ces modifications.

Ainsi, la diminution de la motilité gastrique modifie l'absorption des médicaments. Le passage entéro-hépatique des médicaments peut être augmenté, entraînant ainsi plus de biodisponibilité des drogues.

L'augmentation du volume plasmatique entraîne une modification du volume de distribution, et donc une dilution de certains médicaments. Celle-ci provoque une diminution des pics de concentration des médicaments, et une prolongation de leur demi-vie, même si l'excrétion ou l'élimination des médicaments est par ailleurs augmentée.

Les concentrations plasmatiques d'albumine diminuent du fait de cette dilution, mais les fortes concentrations en oestrogènes entraînent une augmentation globale du nombre de protéine plasmatique pendant la grossesse. Cela peut contribuer à la diminution de la fraction non fixée (active) des médicaments.

L'élimination des médicaments peut aussi être altérée par les modifications des fonctions rénale et hépatique. L'excrétion rénale peut être augmentée (augmentation de la filtration glomérulaire et de la clairance de la créatinine durant la grossesse) et la clairance hépatique peut être soit augmentée, soit diminuée. L'augmentation de la clairance des médicaments peut réduire considérablement l'efficacité de la molécule de chimiothérapie.

De plus, la plupart des agents de chimiothérapie ont un bas poids moléculaire et peuvent ainsi traverser facilement la barrière placentaire. Ils sont également souvent faiblement lipophiles, avec peu de liaisons protéiques et non ionisées. Toutes ces propriétés physico-chimiques favorisent d'avantage le passage trans-placentaire des molécules de chimiothérapie.

Le liquide amniotique peut également se comporter comme un troisième secteur. L'élimination fœtale sera alors retardée et la toxicité de certaines drogues augmentée. En effet, un médicament excrété dans le liquide amniotique sera ingéré par le fœtus et réabsorbé dans le tractus intestinal. Cela augmente donc les effets secondaires potentiels sur le fœtus.

Néanmoins, nous ne disposons que de peu de données sur le passage transplacentaire des drogues ainsi que sur la pharmacocinétique de ces drogues chez l'embryon ou le fœtus humains.

- **Schéma thérapeutique**

La LA est une urgence thérapeutique et un traitement doit donc être instauré le plus rapidement possible. Il faut donc d'emblée distinguer la prise en charge de la LA, urgence thérapeutique absolue, nécessitant un traitement dans les jours qui suivent le diagnostic, de celles des leucémies chroniques et affections apparentées (syndromes myéloprolifératifs) dont la prise en charge présente un degré d'urgence très inférieur.

Pendant la grossesse, le schéma thérapeutique de la chimiothérapie reste le même que dans la population générale. Son but sera d'obtenir une rémission complète grâce à une phase d'induction puis une guérison à l'aide des phases de consolidation (ou la greffe de CSH).

Le traitement de la LAM se compose essentiellement d'une association d'anthracycline (daunorubicine ou idarubicine) et de cytarabine. Les doses sont identiques à celles utilisées dans la population générale. Une diminution de celle-ci peut entraîner une diminution des rémissions et une augmentation des rechutes.

Le traitement de la LA promyélocytaire va également nécessiter l'utilisation de l'acide tout-trans-rétinoïque. Celui-ci est plus foeto-toxique que les autres antinéoplasiques. (12)

Le traitement de la LAL va peu différer chez la femme enceinte. Cependant l'utilisation de traitement tératogènes comme le methotrexate doit être repoussé au maximum pendant la grossesse. On estime donc qu'une chimiothérapie allégée doit être administrée pendant les deux premiers trimestres. (12)

Avec la grossesse va cependant se poser la question de la toxicité fœtale de la chimiothérapie. La plupart des médicaments utilisés sont en effet nocifs pour le fœtus.

Leur effet dépend beaucoup de la drogue utilisée, de son mécanisme d'action, de la durée d'exposition du fœtus à la drogue et de l'âge gestationnel au moment de l'exposition.

La décision de débiter une chimiothérapie chez une femme enceinte est toujours une décision difficile à prendre. Celle-ci doit être prise conjointement par l'équipe pluridisciplinaire en charge du suivi de la patiente et par cette dernière. L'accord de la patiente est évidemment primordial. Elle doit être informée, ainsi que son entourage, des risques inhérents à la mise en place (ou non) de ce traitement, pour elle et pour le foetus.

Les effets directs toxiques des agents de chimiothérapie sont mal connus. En effet, du fait du faible nombre de cas, il n'existe pas de grandes études épidémiologiques sur les anti-cancéreux mais seulement des petites séries de patient. De plus, aux effets secondaires de la chimiothérapie, s'ajoutent les effets naturels de l'évolution de la pathologie. On rapporte le même taux, voire plus, de complications chez la patiente et le fœtus lorsqu'aucun traitement n'est mis en place (ou un traitement à plus faible dose), quel que soit l'âge gestationnel.(4) À cela se rajoute le fait que dans la plupart des chimiothérapies, plusieurs drogues sont utilisées en même temps. Il est donc très difficile de déterminer précisément le potentiel malformatif de chaque molécule.

- **1^e trimestre**

L'utilisation des traitements de chimiothérapie pendant la grossesse n'est pas simple. Les médicaments anticancéreux visent, par l'intermédiaire de différents mécanismes, à stopper la division et la croissance cellulaire. Ils exposent ainsi à un risque direct l'embryon, en développement au cours du premier trimestre de la grossesse.

Cette première partie de la grossesse est en effet une période très sensible. Lors des 2 premières semaines de grossesse, au moment de l'implantation, c'est la loi du « tout ou rien » qui s'applique. Si une chimiothérapie est débutée à cette période, cela peut conduire à une fausse couche spontanée ou la grossesse peut se poursuivre normalement (27). C'est pourquoi, avant tout début de traitement, une éventuelle grossesse doit être écartée. De la même façon, une patiente en âge de procréer et traitée pour un cancer par chimiothérapie doit éviter de débuter une grossesse et donc utiliser un moyen de contraception fiable et compatible avec son traitement.

La période de l'organogenèse se déroule principalement entre la 2^e et la 8^e semaine de grossesse. Elle se poursuit jusqu'à la naissance, et après, avec la maturation des organes. Cette période embryonnaire est particulièrement sensible à tous les traitements fœto-toxiques.

C'est en effet à ce moment-là qu'ils pourront causer le plus de dommage. En perturbant l'organogenèse, les malformations seront plus importantes, voir non viables, et les risques de fausses couches seront plus élevés. On parle alors de tératogenèse.

Le reste du premier trimestre de grossesse reste une période très à risque de malformations importantes ou de fausse couche.

Le risque tératogène et malformatif de la chimiothérapie est de 15 à 25% au premier trimestre (4, 11, 16, 18). L'issue de la grossesse est souvent alors très défavorable. On observe jusqu'à 50% de mortalité fœtale ou de malformations (12). Certains articles mentionnent aussi des grossesses de déroulement normal avec une chimiothérapie lors du premier trimestre (26).

Lorsque la leucémie est découverte au cours du premier trimestre, un conflit va s'installer, entre d'une part la nécessité d'instaurer le plus vite possible un traitement pour sauver la mère, et d'autre part le besoin de gagner du temps pour limiter les effets sur l'embryon ou le fœtus.

La mise en place d'un traitement nécessite donc une décision au cas par cas. L'équipe pluridisciplinaire discutera avec la patiente (et le couple) avant de prendre une décision. Les différentes possibilités seront évoquées.

La patiente peut souhaiter poursuivre sa grossesse. Elle devra alors être bien informée des risques importants de malformation et de mort fœtale, mais aussi des risques pour sa santé. En effet, la LA peut entraîner une coagulopathie qui pourrait compliquer un avortement spontané. Une chimiothérapie sera ensuite démarrée le plus rapidement possible. On évitera alors l'utilisation des traitements les plus tératogènes comme le méthotrexate ou le cyclophosphamide.

Une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être réalisée. Compte tenu des risques importants et de la gravité de la pathologie maternelle, elle peut être demandée par le couple. Cette solution est celle recommandée dans toute la littérature au vu des risques encourus. C'est également celle-ci qui sera le plus souvent choisie.

Dans nos observations, les deux patientes dont la leucémie a été diagnostiquée au premier trimestre ont choisi l'IMG.

Cette décision reste très importante mais aussi difficile pour le couple. De nombreux facteurs peuvent rentrer en compte dans ce choix : leur histoire familiale, personnelle, leur culture, leurs convictions religieuses ou autre. De plus, cette décision doit être prise le plus rapidement possible pour pouvoir ensuite démarrer la chimiothérapie d'induction. Un soutien psychologique doit être proposé dans cette période de bouleversement. Entre le choc de l'annonce et la perspective du bouleversement de la suite de la grossesse, la patiente, comme son entourage, peut avoir besoin d'une aide extérieure.

- **2^e et 3^e trimestre**

Après le premier trimestre, le risque de malformation décroît. Le taux de malformations observé lorsqu'une chimiothérapie est débutée après le premier trimestre semble le même que dans la population générale, autour de 3% (4, 28).

Les quelques études de cas rapportées dans la littérature ne semblent pas montrer plus de malformations chez des enfants nés après un traitement de daunorubicine et/ou cytarabine pendant le 2^e et 3^e trimestre. (4, 22-25). Lorsque la LA est découverte après le premier trimestre, la chimiothérapie pourra donc être mise en place immédiatement après le diagnostic. En fonction de l'âge gestationnel, du type de LA, de l'état maternel et de la présence ou non de facteurs aggravants, le déclenchement de la naissance pourra également être discuté.

La chimiothérapie n'est pourtant pas sans risque pendant la suite de la grossesse. On constate en effet une augmentation des naissances prématurées, des retards de croissance intra-utérin (RCIU) ou d'hypotrophies, de la mortalité néonatale et des insuffisances médullaires transitoires à la naissance. (13, 24, 27)

3-4-2 La greffe de CSH

Une greffe de CSH peut être envisagée après obtention d'une rémission après la chimiothérapie d'induction. Cependant, elle ne pourra pas être effectuée pendant la grossesse. La greffe de CSH est contre-indiquée chez la femme enceinte. (14)

Si une allogreffe est envisagée, les recherches d'un donneur compatible peuvent être lancées pendant la grossesse. Le conditionnement myéloblatif sera effectué uniquement après la naissance. Celle-ci sera alors provoquée lorsque le risque de prématurité pour le nouveau-né sera moindre que le bénéfice du traitement pour la mère.

3-4-3 Les traitements de support

Les traitements symptomatiques ont une place importante dans la prise en charge de la LA chez la femme enceinte. Plusieurs stratégies vont pouvoir être envisagées afin de soulager au mieux les effets indésirables de la LA comme de son traitement. Ces traitements de support vont aussi permettre de limiter les effets néfastes de complications de la LA pour la mère et le fœtus. En effet, les complications de la leucémie comme les infections ou les hémorragies sont délétères pour la grossesse. Les effets secondaires de la chimiothérapie peuvent également poser des problèmes.

Ces traitements de support seront adaptés en fonction du ressenti de la patiente et de la surveillance clinique et biologique (principalement basée sur la réalisation d'hémogramme réguliers).

- **Les transfusions**

Les transfusions de Concentrés de globules rouges (CGR) et de plaquettes sont les traitements de support principaux de la LA. Les cytopénies sont en effet les principaux symptômes rencontrés. Pour limiter leurs effets, des transfusions régulières seront réalisées.

Une anémie sévère est le plus souvent présente lors d'une LA. Celle-ci est accentuée pendant la grossesse par l'hémodilution physiologique. Elle va entraîner un essoufflement, une pâleur, une asthénie voir une altération de l'état général chez la patiente. Le fœtus pourra aussi être affecté par l'hypoxie, qui pourra provoquer une hypotrophie.

Le taux de globules rouges sera surveillé régulièrement par des hémogrammes. Pour le corriger, des transfusions de CGR seront réalisées. Leur but étant de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 9-10 g/dL (et adapté selon la tolérance maternelle). (4) Du sang phénotypé et contrôlé négatif pour le Cytomégalovirus (CMV) sera utilisé.

Dans notre 2^e cas clinique, la patiente avait ainsi une anémie très sévère lors du diagnostic. Une transfusion avait immédiatement été réalisée pour tenter de la corriger.

Mme S avait en revanche une anémie moins sévère qui n'a pas nécessité de transfusion mais seulement la mise en place d'un traitement antianémique.

La thrombopénie est également un problème récurrent de la LA. Elle entraîne des syndromes hémorragiques. Ceux-ci se manifestent par des saignements spontanés (principalement des muqueuses de la bouche ou du nez), des ecchymoses. Elle peut également entraîner un syndrome hémorragique chez le nouveau-né à la naissance.

Pour corriger ce déficit, des transfusions de plaquettes seront réalisées. Une surveillance régulière de la numération plaquettaire sera effectuée en parallèle dans le but de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 20 000/L pendant la grossesse. Pour envisager un accouchement par voie basse, le nombre de plaquettes devra être supérieur à 50 000/L. Pour une analgésie péridurale, un taux supérieur à 100 000/L est parfois nécessaire.(4)

Le taux des autres facteurs de coagulation seront également surveillés pour dépister une CIVD (fréquente dans les leucémies aiguës promyélocytaïres). Si c'est le cas, d'autres facteurs de coagulation pourront être administrés.

- **Les anti-infectieux**

L'aplasie causée par le traitement laisse la patiente extrêmement vulnérable à tous types d'infections. Sans défenses immunitaires, celle-ci est alors incapable de les combattre. Le bon déroulement de la grossesse sera également menacé.

Pour limiter les expositions à des agents pathogènes, les patientes en agranulocytose sont hospitalisées en isolement dans des chambres protégées. Des prélèvements sanguins et des différents sites récurrents d'infections sont effectués régulièrement. Ils permettent de dépister au plus tôt les infections et de les prendre en charge rapidement. Ils seront réalisés en systématique durant toute la période d'aplasie et sur signe d'appel.

Dès qu'une infection est détectée, un traitement probabiliste est démarré puis adapté en fonction des résultats. Les pénicillines, les céphalosporines, le métronidazole et les macrolides peuvent être utilisés sans risques. Certains antibiotiques comme les quinolones, les tétracyclines et les sulfamides sont contre-indiqués pendant la grossesse (15, 16, 23, 24). Dans le cadre d'infections fongiques, l'amphotéricine B sera le traitement de choix. Il est efficace et ne présente pas de risque tératogène. (12, 14, 23, 24)

- **Autres traitements**

Plusieurs autres effets secondaires de la LA et de la chimiothérapie peuvent être pris en charge.

Comme la grossesse, la LA entraîne un état d'hypercoagulabilité. Le risque thromboembolique est multiplié par 5, voir 7, pendant la grossesse, et par 50 dans le post-partum (14, 15). Les deux effets entraînent une augmentation du risque de thromboembolique. Cela peut entraîner des thromboses veineuses profondes voir une embolie pulmonaire chez la mère mais aussi au niveau du placenta et affecter la croissance foetale. En cas de thrombose placentaire, les transferts vers le fœtus seront moindres et peuvent entraîner un retard de croissance voir une mort foetale in utero dans un tiers des cas (14). Il est donc nécessaire de mettre en place un traitement anti-coagulant.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont le traitement de choix pendant la grossesse. Ils ne passent pas la barrière placentaire et sont habituellement utilisés pendant la grossesse sans effets secondaires. L'utilisation de l'aspirine est plus controversée.

Comme la plupart des chimiothérapies, celles utilisées dans les LA provoquent souvent des nausées, voire des vomissements chez les patients. Pour éviter la déshydratation et soulager la patiente, un anti-émétique peut être proposé. Les divers traitements anti-émétiques disponibles n'ont pas a priori d'effets tératogènes et peuvent donc être administrés pendant la grossesse. Si les vomissements empêchent l'hydratation ou l'alimentation, une alimentation par sonde nasogastrique et une ré-hydratation par voie parentérale peuvent être envisagés.

Les autres effets indésirables de la chimiothérapie doivent également être pris en compte. Une écoute attentive de la patiente et de son ressenti est nécessaire pour la soulager d'éventuelles douleurs, troubles intestinaux ou autre.

Une hyperuricémie et une hyperuraturie peuvent également apparaître. Elles découlent de la lyse blastique et sont proportionnelles à l'hyperleucocytose initiale. Cette augmentation pathologique de l'uricémie et de l'uraturie peuvent entraîner une insuffisance rénale. Pour éviter des dommages permanent, une surveillance régulière par des dosages sera mise en place. Si les taux atteignent un certain seuil, une hyperdiurèse sera instaurée afin de favoriser l'élimination rénale. (4)

3-5 Pronostic

La grossesse ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution de la LA. En effet, les taux de survie et de rémission sont comparables à ceux des femmes non enceintes. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'une aggravation du pronostic de la leucémie en rapport avec la grossesse. (13, 28) Le taux de réponses complètes est élevé, 65 à 75% (21, 28). Le taux de survie à 6 et 12 mois chez les femmes enceintes semble le même qu'en dehors de la grossesse. (11)

Les rechutes des LAM et des LAL sont également fréquentes après une rémission obtenue après ou pendant la grossesse. Des rechutes ont parfois été observées pendant la grossesse, au 2^e et 3^e trimestre, chez des patientes auparavant en rémission. Aucun lien de causalité n'a pu être établi entre la grossesse et ces rechutes. (4)

Plusieurs facteurs vont pouvoir influencer ce pronostic comme dans la population générale. Il pourra varier suivant l'âge maternel, le type de leucémie ou le stade de découverte de la pathologie. Certains critères comme la présence d'une hyperleucocytose, de certaines anomalies génétique ou d'une CIVD sont de mauvais pronostic. Le délai de prise en charge thérapeutique est également important dans les chances de succès de la chimiothérapie. Les taux de rémissions sont en effet plus faibles si le début du traitement est retardé ou si les doses utilisées sont réduites (21).

3-6 Effets de la LA sur la grossesse

Le découverte d'une LA au cours de la grossesse va la bouleverser totalement. La femme enceinte, qui était suivie par une seule personne pour une grossesse physiologique, va se retrouver entourée par toute une équipe pluridisciplinaire, hospitalisée pour une pathologie potentiellement létale. L'annonce de la LA la place dans un contexte de grossesse pathologique à haut risque. Tout son suivi va alors changer.

3-6-1 Le déroulement de la grossesse

Dès l'annonce du diagnostic, en fonction du terme de découverte, va se poser la question de l'issue de la grossesse. En effet, lorsque la LA est découverte au premier trimestre, le couple va devoir faire tout de suite un choix important. Comme évoqué plus haut, le traitement de la LA est tératogène au début de grossesse. Une IMG est recommandée dans ce cas de figure mais la décision revient à la patiente. Cette grossesse peut être désirée depuis longtemps et obtenue difficilement, et le choix sera alors parfois d'autant plus difficile. Le futur incertain de sa fertilité peut également influencer le choix du couple.

Une fois que le choix est fixé par le couple, la grossesse prends un nouveau tournant. S'ils choisissent l'IMG, ils doivent faire le deuil de cette grossesse rapidement. Une IMG est souvent compliquée à vivre dans un couple. La gravité de la pathologique maternelle et l'incertitude de pouvoir à nouveau démarrer une nouvelle grossesse peuvent la rendre d'autant plus difficile. S'ils choisissent de conserver la grossesse, la suite reste tout aussi incertaine. Les taux de fausse couche et de malformation sont élevés en cas de chimiothérapie au premier trimestre. Cette grossesse pourra se vivre dans l'angoisse de ce qui pourrait arriver.

Lorsque la LA est découverte après le premier trimestre, les bouleversements ne sont pas absents. Même si les risques sont moins importants, la menace d'une MFIU ou d'une malformation est toujours présente et accompagne toute la suite de la grossesse. De plus, la grossesse est habituellement vécue comme un événement heureux dans une famille. Dans cette situation, il beaucoup plus difficile de se réjouir de l'arrivée d'un enfant sachant qu'il sera peut-être orphelin de mère très rapidement. Le couple peut avoir du mal à investir cette grossesse et à se projeter dans l'avenir vu les circonstances.

Dans les deux cas, la femme peut ressentir une certaine culpabilité à être celle qui est malade et qui perturbe cette grossesse. Elle peut être partagée entre son instinct naturel de vivre et de combattre sa maladie, et son désir de protéger la grossesse. Le soutien de l'entourage est dans tous les cas nécessaire, parfois appuyé par un suivi par un psychologue.

3-6-2 *Le suivi*

Le suivi normal de la grossesse sera aussi perturbé. Un suivi obstétrical et oncologique rapproché est nécessaire. Dès le diagnostic, la patiente est hospitalisée pour des analyses plus poussées et pour la mise en place du traitement ensuite. La perte des repères habituels et la séparation avec son entourage familial peut être difficile à vivre pour la patiente. La proximité et les visites régulières de l'entourage sont primordiales pour le maintien du moral de la femme.

Au suivi obstétrical habituel de la grossesse s'ajoutera des examens supplémentaires. Des échographies régulières permettront de s'assurer de la bonne croissance fœtale et de l'absence de malformations. Une à deux fois par semaine (selon le protocole en place dans le centre hospitalier ou la décision du médecin) seront ainsi réalisés un score de Manning, des biométries fœtales, et des dopplers si une pathologie vasculaire ou une anomalie de la croissance fœtale est constatée. Le bien être fœtal sera également évalué par des monitoring (ou des bruit du coeur) réguliers. (4)

Des analyses sanguines répétées permettront de dépister et de surveiller les différentes cytopénies, l'apparition d'infections, la coagulation et les fonctions rénale et hépatique. Des prélèvements supplémentaires pourront être effectués selon les résultats.

Un interrogatoire quotidien évaluera le ressenti maternel. On sera attentif aux éventuels effets indésirables de la chimiothérapie (tels que les nausées, vomissements, troubles digestifs), aux signes d'infection (fièvre, frissons, signes fonctionnels urinaires...) et de troubles de la coagulation (saignements des muqueuses, pétéchies, ecchymoses...).

Un traitement pourra ensuite être mis en place si nécessaire. Les complications de la LA et de son traitement sont en effet délétères pour la grossesse, particulièrement les infections et les perturbations de la coagulation (que ce soit les syndromes hémorragiques ou le risque thromboembolique).

3-6-3 La naissance

Du fait de la gravité de la pathologie et des impératifs de la chimiothérapie, l'accouchement sera la plupart du temps provoqué. Dans 5% des cas, la patiente accouchera prématurément spontanément (13). Dans la plupart des cas, l'accouchement sera provoqué avant terme. Lorsque le diagnostic de la LA est posé après 32 SA, l'accouchement est le plus souvent déclenché avant de débiter la chimiothérapie. Les risques de la prématurité sont alors plus faible que ceux liés à l'exposition aux antinéoplasiques. On évitera également l'aplasie médullaire transitoire chez le nouveau-né.

Lorsque le diagnostic est posé avant, les risques de la prématurité semblent plus importants. La première cure de chimiothérapie sera donc lancée et l'accouchement différé. L'idéal, pour éviter au maximum les complications, est de planifier la naissance dans une période de rémission complète. On essaiera de la programmer à distance de la dernière cure de chimiothérapie (2 ou 3 semaines). On évitera ainsi, l'aplasie totale chez la mère au moment de l'accouchement, et la cytopénie transitoire néonatale ainsi que les risques de surdosage en chimiothérapie chez le nouveau-né.

Pendant la grossesse, le placenta prend en charge la majorité de l'élimination des médicaments passés chez le fœtus. Après l'accouchement, les reins du nouveau-né doivent prendre le relai et ne sont pas encore assez matures pour le faire. (14, 16)

Comme dans la population générale, différentes précautions seront prises avant la naissance si elle est prématurée. Une cure de Corticoïdes sera réalisée en cas d'accouchement avant 34SA pour la maturation pulmonaire. La perfusion de Sulfate de Magnésium à visée neuroprotectrice est également conseillée avant 32SA (ou selon le protocole de l'hôpital). (14, 16)

La voie d'accouchement sera décidée en fonction de l'état maternel, de l'histoire obstétricale de la patiente et des conditions locales. L'accouchement par voie basse sera préféré à la césarienne si possible. Il comporte en effet moins de risque et permet une récupération plus rapide (14). Le nouveau-né sera systématiquement pris en charge par l'équipe pédiatrique à sa naissance.

Certaines précautions doivent être prises si des cytopénies perdurent au moment de la naissance. Une antibioprophylaxie à large spectre doit être mise en place en per et post partum en cas de neutropénie.

En cas de thrombopénie (un taux supérieur à 50 000/L est obligatoire pour la naissance), on évitera tous les gestes traumatiques pendant l'accouchement. Une révision utérine sera réalisée systématiquement. En cas de suspicion de thrombopénie fœtale, on évitera les extractions instrumentales et les prélèvements au scalp. (4)

Le placenta doit systématiquement être envoyé en anatomopathologie après l'accouchement pour analyse. Pour que celle-ci puisse se faire dans les meilleures conditions, les exigences du laboratoire en termes de conservation et d'acheminement du placenta doivent être respectées. La demande d'analyse doit être bien complétée avec la date d'accouchement, le nom, prénom et date de naissance de la patiente, ainsi que les renseignements cliniques et le motif de la demande.

Cette analyse est effectuée à la recherche de métastases placentaires de la leucémies. Cette situation est très peu rencontrée. (11)

3-7 Effets de la LA sur le fœtus

La LA comme son traitement auront un impact sur le fœtus. Le très faible nombre de cas concernés ne permet pas de faire de grandes études épidémiologiques sur le sujet. Les données de la littérature ne concernent que de petites séries de patients. Les effets sur le fœtus et son développement de la LA, de ses complications et de son traitement sont donc mal connus. Ils sont tous imbriqués les uns dans les autres et, en cas d'anomalies, il est difficile de déterminer précisément quelle est la cause de l'anomalie.

3-7-1 La leucémie

L'évolution naturelle de la maladie et ses différentes complications sont délétères pour la grossesse et le fœtus. Les taux de mortalité et morbidité foetale sont principalement liés à l'évolution naturelle de la pathologie maternelle. (4) Même en absence de traitement, les complications foetales sont nombreuses : MFIU, prématurité, RCIU... (14)

Les complications sont principalement causées par les occlusions vasculaires placentaires dues à l'hypercoagulabilité, elles-mêmes causée en partie par l'hyperleucocytose. Ces occlusions, ainsi que l'anémie maternelle, entraînent une hypoxie foetale.

Les infections pouvant survenir sont également néfastes pour le fœtus. Elles peuvent entraîner des infections materno-foetales pouvant conduire à une MFIU, un accouchement prématuré, ou des malformations. (4)

3-7-2 La chimiothérapie

Les effets foeto-toxiques des différentes molécules de chimiothérapie sont mal connus. Aucun véritable essai clinique ne peut être mené pour d'évidentes questions éthiques. Les connaissances des effets indésirables pendant la grossesse reposent sur l'étude de séries de patient exposés accidentellement ou non.

Lorsqu'un traitement doit être instauré chez une femme enceinte, la décision est toujours difficile à prendre. Les considérations sur la santé de la mère et du fœtus vont alors parfois entrer en conflit. Quand le traitement ne peut être reporté, on choisira toujours la drogue la plus ancienne, dont l'effet est le plus connu, et dont on sait qu'elle a le moins d'effets foeto-toxiques. Ces effets indésirables varient selon les classes d'antinéoplasiques.

Quelques soit la molécule, ses effets sont souvent tératogène au premier trimestre. Pour la suite de la grossesse, les répercussions sont souvent une restriction de poids foetal (dans près de 40% des cas), une MFIU ou un accouchement prématuré. Des anomalies fonctionnelles des organes peuvent également être constatées.

- **Antimétabolites**

Cette classe d'antinéoplasiques est particulièrement utilisée dans le traitement des hémopathies malignes dont la LA. 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. Le méthotrexate, le 5-fluoro-uracile, l'aminoptérine, la cytarabine, la tioguanine et la mercaptopurine constituent des exemples courants d'agents chimiothérapeutiques de cette catégorie de médicaments. La cytarabine est presque toujours utilisée dans le traitement des LA et le méthotrexate occupe une place importante dans le traitement de la LAL.

L'utilisation du méthotrexate au premier trimestre de grossesse semble associée à une augmentation de malformations, principalement crâniennes et faciales. Dans les petites séries de patientes exposées au méthotrexate durant les trois premiers mois de grossesse, plusieurs nouveaux-nés ont présentés des anomalies comme une ossification différée, un hypertélorisme, une voute nasales élargie, une micrognathie ou des anomalies de l'oreille. Cet ensemble de symptômes est semblables à ceux du syndrome de l'aminoptérine (14, 15, 29-31).

Une autre petite série de patientes, exposées à de faibles doses de méthotrexate, ne rapporte pas ces anomalies morphologiques. Ils semblent tout de même constater une augmentation des fausses couches. (32) Après le troisième mois, ses effets semblent moins néfastes.

Le traitement par méthotrexate est donc formellement contre-indiqué pendant le premier trimestre de grossesse. Pour le deuxième et troisième trimestre, les effets secondaires semblent moins nombreux, mais son utilisation doit être évitée autant que possible. Si elle est indispensable, la plus faible dose possible doit être administrée. (14, 15, 27)

La cytarabine semble moins tératogène. Les quelques séries de patientes ayant reçu ce traitement ne mettent pas en évidence d'effet tératogène (25, 27, 33). Lorsqu'une malformation est observée, il s'agit le plus souvent d'une anomalie des membres quand l'exposition a eu lieu au premier trimestre (14). Au deuxième et troisième trimestre, les effets semblent les mêmes que les autres antinéoplasiques : une insuffisance médullaire transitoire à la naissance, un petit poids pour l'âge gestationnel ou une MFIU (14).

La cytarabine est souvent associée à une anthracycline et lorsqu'un effet indésirable est constaté, il est difficile de savoir quelle molécule incriminer.

L'utilisation de la cytarabine est fortement déconseillée au premier trimestre mais est possible pendant le 2^e et 3^e trimestre de grossesse.

Les autres antimétabolites sont très peu utilisés dans le traitement de la LA.

- **Les anthracyclines**

Les anthracyclines qui sont couramment utilisées pendant la grossesse sont la doxorubicine, la daunorubicine, et l'idarubicine. Elles sont le plus souvent associées à la cytarabine. Il n'y a pas de consensus sur l'utilisation d'une anthracycline plutôt qu'une autre. Avec sa caractéristique lipophile, l'idarubicine semble passer plus facilement la barrière placentaire et être plus foeto-toxique (14, 15, 24). La daunorubicine et la doxorubicine lui seront donc préférés dans le traitement de la LA pendant la grossesse.

La principale toxicité des anthracyclines est cardiaque. Elles peuvent causer des cardiopathies transitoires ou permanentes. (14, 15) Un suivi cardiologique rapproché sera effectué pendant la grossesse pour dépister ces anomalies. Une prise en charge rapide pourra ainsi être prévue à la naissance si besoin.

Les anthracyclines semblent également responsables de malformations si elles sont utilisées au premier trimestre. Elles touchent principalement le développement des membres et des yeux. (14) Les différents effets de ces médicaments varient cependant selon les différentes études. Comme elles ne concernent chacune que de petites séries de cas, aucune conclusion n'a pu être donnée.

L'utilisation des anthracyclines semble être acceptable au deuxième et troisième trimestre de grossesse, avec une surveillance de la toxicité cardiaque. Elle doit être évitée pendant la période de l'organogenèse foetale.

- **Les alcaloïdes et les agents alcoylants**

Dans le traitement de la LAL, plusieurs autres classes de chimiothérapeuthiques sont utilisées. Ainsi la vincristine est un alcaloïde et le cyclophosphamide est un agent alkylant. Ces deux molécules vont principalement agir sur la division cellulaire. Le fœtus dans la période de l'organogenèse va donc y être particulièrement sensible.

Les effets du cyclophosphamide au cours du premier trimestre sont variables. Des séries de cas rapportent plusieurs malformations, et d'autres aucune. (27) Les différentes études sont toutefois rassurantes sur son utilisation pour le reste de la grossesse. Une série de 61 patientes traitées au deuxième et troisième trimestre révèle une issue de grossesse favorable dans 59 cas, avec un nouveau-né sans malformations (34).

Les différentes malformations observées après un traitement au premier trimestre peuvent être des atrésies de l'œsophage, des fentes palatines, des anomalies des extrémités ou des anomalies de la veine cave. Cependant, l'apparition de ces anomalies ou d'une MFIU semble être corrélée avec l'utilisation de la radiothérapie en complément du cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide est donc contre-indiquée au premier trimestre mais semble pouvoir être administrée au 2^e et 3^e trimestre de grossesse.

La vincristine, comme toutes les autres chimiothérapies, a un effet tératogène pendant les premières semaines de développement fœtus. Cependant, son poids moléculaire plus élevé que les autres entraîne un mauvais passage placentaire. Ses effets seront donc moindres (14). De petites séries de patientes, chez qui ce traitement a été utilisé pendant la suite de la grossesse, ne montrent pas d'augmentation du nombre de malformations foetales. (35)

La vincristine est donc fortement déconseillée en début de grossesse et peut être utilisée pour la suite de la grossesse.

Les anticancéreux sont donc à risque :

- Malformatif pendant les deux premiers mois, avec un risque de tératogénicité.
- Foetal pendant les 7 mois suivant, avec un risque d'atteinte d'ordre fonctionnel des organes

Les différentes analyses à long terme des effets de la chimiothérapie sur les nouveau-nés semblent ne pas mettre en évidence de conséquences lorsque l'enfant était exempt de malformations à la naissance. (22, 25, 27, 36)

4 - La place de la Sage-Femme

4-1 Le diagnostic

La sage-femme tient une place importante dans le diagnostic d'une LA au cours de la grossesse. Elle est un interlocuteur médical privilégié de la femme enceinte.

Elle est autorisée à pratiquer ou prescrire, dans le cadre de la surveillance d'une grossesse sans pathologie, tout examen permettant le dépistage d'une pathologie (37).

La LA survenant généralement chez des individus sans antécédents particuliers, les sages-femmes seront amenées à en dépister. De plus, avec l'augmentation de l'âge maternel lors des grossesses, l'incidence de cette pathologie va potentiellement augmenter. La sage-femme doit donc être capable d'en repérer les signes, de prescrire les premiers examens de dépistage, et d'orienter la patiente vers un médecin si besoin.

Chaque consultation de la patiente chez la sage-femme peut amener cette dernière à soupçonner une LA. Cela peut être lors d'une consultation prénatale, une première consultation de grossesse, un rendez-vous de suivi, de rééducation périnéale ou de gynécologie. La consultation pré-conceptionnelle retrouve ici son intérêt. Elle peut ainsi permettre d'éviter de débiter une grossesse si la patiente est déjà porteuse d'une LA.

Le dépistage peut être fortuit, par la découverte d'anomalies sur un examen systématique. Il peut aussi être posé devant les anomalies d'examens prescrits devant un tableau clinique anormal.

La sage-femme doit, lors de son interrogatoire et de son examen clinique, repérer les signes évocateurs d'une LA, comme une asthénie, un essoufflement, ou un syndrome hémorragique. Un hémogramme peut alors facilement être prescrit. En fonction des résultats, elle réorientera la patiente vers son médecin.

Les différents examens systématiques prescrits par la sage-femme au cours de la surveillance d'une grossesse physiologique permettent aussi le dépistage de la LA. Ainsi, un résultat anormal de l'hémogramme du 6^e mois ou de la fin de grossesse, lui permettra d'adresser rapidement la patiente à un médecin. La réalisation d'un hémogramme en début de grossesse ou lors de la consultation pré-conceptionnelle permet de dépister une éventuelle LA encore plus tôt.

En cas de suspicion d'hémopathie, la sage-femme réoriente la patiente vers son médecin, en prenant soin de faire parvenir à celui-ci un récapitulatif de la prise en charge déjà effectuée. Elle doit également expliquer la situation à la patiente en lui donnant une information claire. Elle évoque avec elle les différentes hypothèses diagnostic, avec prudence toutefois, car il s'agit à ce stade uniquement d'une suspicion et non pas d'un diagnostic.

Une fois que le diagnostic est posé, elle fait partie intégrante de l'équipe pluridisciplinaire responsable de la prise en charge de la femme enceinte. Elle peut alors avoir un rôle d'accompagnement et d'information auprès de la femme et du couple. Elle garde également un rôle important dans le suivi obstétrical de la patiente, sous la direction d'un médecin.

4-2 Le suivi

Dès le diagnostic de la LA, la grossesse de la patiente devient pathologique et la sage-femme ne peut plus en assurer seule le suivi. Cependant, que ce soit lors d'une hospitalisation conventionnelle ou à domicile, elle a toujours sa place dans la prise en charge de la patiente. Elle est en effet autorisée, avec la prescription d'un médecin, à pratiquer des examens cliniques et techniques, même en cas de pathologie maternelle (37).

Elle va ainsi assurer la prise en charge obstétricale de la patiente. Lors de son hospitalisation en hématologie, elle va réaliser régulièrement un interrogatoire et un monitoring fœtal, pour s'assurer du bon déroulement de la grossesse. Elle pourra également faire le lien entre l'équipe obstétricale, de pédiatrie et d'hématologie. Elle prend part aux différentes réunions pluri-disciplinaires.

Lors du retour à domicile de la patiente, une sage-femme libérale effectue des visites avec des monitorings pour s'assurer du bien-être fœtal. Elle peut également détecter des effets indésirables des traitements et conseiller la patiente. Elle reste en lien avec l'équipe hospitalière qui coordonne la prise en charge afin d'assurer la continuité des soins.

Elle a pendant cette période un rôle clef d'écoute, de réponse aux différents questionnements et de soutien psychologique auprès du couple. En effet, elle reste associée aux yeux du couple, comme une personne chargée de la surveillance de la grossesse, synonyme de vie et d'espoirs. Cette grossesse permet à la patiente de continuer à se projeter dans le futur, même si celui-ci est incertain.

Le fait de se rendre au domicile de la patiente permet à la sage-femme de vraiment entrer dans son intimité et d'établir une relation particulière avec elle. Elle va évaluer le soutien familial dont la patiente dispose, l'impact de la maladie sur la vie quotidienne du couple et éventuellement de la famille. Elle peut ainsi personnaliser son accompagnement, en lui proposant par exemple une aide psychologique ou ménagère.

4-3 La naissance

Que la naissance soit provoquée ou non, prématurée ou non, par voie basse ou par césarienne, la sage-femme y garde un rôle important. Elle reste en effet, en lien constant avec le médecin, chargée de la surveillance du bon déroulement du travail en cas d'accouchement par voie basse. Elle continue de faire le lien entre les différentes équipes obstétricales et pédiatriques pour que la naissance se passe dans les meilleures conditions. Elle garde également son rôle d'accompagnement des couples dans ce moment important.

En cas de césarienne, elle s'occupera du nouveau-né avec l'équipe pédiatrique. Elle informe généralement le conjoint du déroulement de la naissance et accompagne le premier contact. Elle gère souvent la déclaration de naissance.

Dans le post-partum immédiat, elle assure avec l'équipe d'anesthésie la surveillance de la patiente. Avec la LA, celle-ci est encore plus à risque d'hémorragie et la surveillance de la tonicité utérine est primordiale. Elle s'assure également, comme pour l'accouchement, que le placenta est bien envoyé en analyse.

Lors d'un accouchement par voie basse, la sage-femme gère le déroulement du travail et de l'expulsion, conjointement avec l'obstétricien. Elle sera particulièrement attentive à toute apparition de fièvre maternelle et mettra en place l'antibioprophylaxie systématique. Au moment de l'expulsion, le médecin et l'anesthésiste sont prévenus, ainsi que le pédiatre. C'est parfois elle qui réalise la révision utérine, systématique en cas de thrombopénie, et les prélèvements au cordon pour le dépistage des cytopénies du nouveau-né. Elle surveille également attentivement la patiente au cours du post-partum immédiat.

4-4 Le Post-partum

Après la naissance, la sage-femme continue la surveillance obstétricale de la patiente. Elle s'assure de la bonne involution utérine et de l'absence d'hémorragies secondaires.

Le nouveau-né étant souvent hospitalisé en service de néonatalogie, elle met en lien la patiente avec le service afin de faciliter ses visites. Il est important, même en cas de séparation, de maintenir un contact régulier entre la mère et le nouveau-né afin que le lien mère-enfant s'établisse le mieux possible. Cette situation est toujours compliquée, même sans pathologie maternelle. La gravité de la LA rend les choses particulières puisque cet enfant sera peut être privé de sa mère rapidement.

L'allaitement étant contre-indiqué pour les patientes en chimiothérapie, elle donnera aussi des conseils pour gérer la montée de lait. Elle pourra également répondre aux questions éventuelles du couple concernant le retour à la maison du nouveau-né, qui se fera parfois sans sa mère.

La sage-femme pourra également, avec l'obstétricien, aborder la question de la contraception avec la patiente. Celle-ci pourra avoir besoin d'information sur les différentes méthodes existantes et compatibles avec sa maladie. Les œstrogènes (à cause du risque thrombo-embolique) lui seront contre-indiqués ainsi que les dispositifs intra-utérin (pour leur risque infectieux).

Enfin, la sage-femme pourra assurer, si elle est sortie d'hospitalisation, la rééducation périnéale de la patiente. Elle pourra ainsi continuer de répondre à ses questions, observer l'installation du lien mère-enfant, s'assurer que sa méthode contraceptive lui convient, et compléter les rendez-vous de surveillance de sa LA. En effet, en la voyant régulièrement, elle pourra facilement constater l'apparition d'éventuels effets indésirables de la chimiothérapie.

Conclusion

La leucémie aiguë est une hémopathie rare et grave qui va perturber le déroulement de la grossesse. Il s'agit de leucémie aiguë myéloïde dans les deux tiers des cas.

Elle est généralement diagnostiquée au deuxième ou troisième trimestre suite à des résultats anormaux d'examen systématiques. La femme enceinte a de meilleures chances de rémission lorsque son traitement est démarré rapidement et qu'il suit les protocoles de la population générale. Lorsque c'est le cas, le taux de survie chez la femme enceinte semble le même que dans la population générale.

La grossesse n'a pas d'influence sur l'évolution de la maladie. Mais la leucémie, et surtout son traitement, auront un impact sur la grossesse. La prise en charge de la patiente devra être multidisciplinaire. Il n'existe pas de protocole idéal, mais plutôt une adaptation au cas par cas.

La découverte, à tout moment de la grossesse, de signes cliniques de leucémie aiguë, doit entraîner la réalisation d'un hémogramme. Celui-ci révélera plusieurs cytopénies, principalement une anémie sévère et une thrombopénie. Un myélogramme permettra de confirmer le diagnostic.

La chimiothérapie ayant un fort potentiel tératogène, il est recommandé, lorsque la leucémie est diagnostiquée au premier trimestre, de réaliser une interruption médicale de grossesse. Les effets malformatifs sont moins importants ensuite, et le traitement peut être débuté avec peu de risques au deuxième et troisième trimestre. On observe toutefois un taux plus important de naissances prématurées, d'hypotrophies fœtales et de mort fœtales in-utero.

Certaines précautions devront être prises à la naissance pour limiter les effets secondaires des cytopénies maternelles.

Les sages-femmes ont un rôle important à jouer dans le dépistage de la leucémie au cours de la grossesse et le suivi des femmes enceintes. Elles ont également leur place dans l'équipe pluridisciplinaire en charge du traitement de la patiente. Elles ont un rôle primordial d'accompagnement des couples et de soutien psychologique tout au long de la prise en charge.

Bibliographie

- 1 - T. Haferlach, U. Bacher, H. Thiel, H. Diem, *Atlas de poche Hématologie : diagnostique clinique, morphologique et pratique*, Paris, Médecine-sciences Publication, 2014, 250 p
- 2 - Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. *Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p
- 3 - INSERM (Dir). *Pesticides : Effets sur la santé*. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001p
- 4 - A. Berrebi, *Maladies rares et grossesse de A à Z*, Paris, Edition Flammarion, 2008, 648 p
- 5 - HAS et INC, Guide ALD : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Leucémies aiguës de l'adulte. Novembre 2011
- 6- Société Française d'Hématologie. *Référentiels*. Novembre 2006, 185 p
- 7 - Xavier Cahu : Thèse : Allogreffe avec conditionnement à intensité réduite dans les leucémies aiguës myéloïdes, Université de Nantes, 2008, 52 p
- 8 - Université Médicale Virtuelle Francophone, Item 162 : Leucémies aiguës, 2009-2010, 22 p
- 9 - R. Rouzier, A. Chauveaud, P.-Y. Ancel, J.-L. Brun, et Co. Structuration nationale pour la prise en charge des cancers en cours de grossesse - Réseau CALG. *Mises à jour en gynécologie médicale*, 2008 : 387-395
- 10 - A. Benachi et Co, *Pathologies maternelles et grossesse*, Issy-les-Moulineaux, Edition Elsevier-Masson, Pratique en Gynécologie Obstétrique, 2014, 467 p

- 11 - G. Pentheroudakis, N. Pavlidis. Cancer and pregnancy : Poena magna, not anymore. *European Journal Of Cancer*, 2006 ; 42 : 126-140
- 12- R.T. COstello, I. Farnault, S. Chebrek, C. Mercier, G. Sebahoun, Leucémies et grossesse, aspects thérapeutiques et pronostiques. *Réalités en gynécologie obstétrique*, 2012 ; 163 : 1-4
- 13- H. Nafil, I. Tazi, L. Mahmal. Leucémie aiguë myéloblastique et grossesse. *Annales de Biologie Clinique*, 2012 ; 70 (3) : 355-356
- 14 - S Paydas. Management of hemopoietic neoplasias during pregnancy. *Critical reviews in Oncology/Hematology*, 2016 ; 104 : 52-64
- 15 - B. Brenner, I. Avivi, M. Lishner. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet*, 2012 ; 379 : 580-587
- 16 - M. Lishner, I. Avivi, Jf. Apperly and Co. Hematologic malignancies in pregnancy : management guidelines from an international consensus meeting. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 ; 34 (5) : 501-510
- 17 - J.M. Antoine Et Co, *Cancers et grossesse*, Montrouge, Edition John Libbey-Eurotext, Mise au point, 2002, 135 p
- 18 - A. Bonnet, Cours SF : Hémopathies malignes, 2017
- 19 - P. Morice, C. Uzan, S. Uzan, Cancer in pregnancy : a challenging conflict of interest. *Lancet*, 2012 ; 379 : 495-496
- 20 - E. Biet. Que faire devant un cancer diagnostiqué pendant la grossesse ? Medscape, 2012
- 21 - P. Pautier, C. Lhomme, P. Morice. Cancer et grossesse : chimiothérapie pendant la grossesse. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 2004 ; 33 : 23-28

- 22 - F. Amant, Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *The Lancet Oncol*, 2012 ; 13(3) : 256-264
- 23 - S. Ali, G.L. Jones, D.J. Culligan, P.J. Mrdsen et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukemia in pregnancy. *British journal of haematology*, 2015 ; 170(4) : 487-495
- 24 - N.S. Fracchiolla, M. Sciumè, F. Dambrosi, F. Guidotti, et al. Acute myeloid leukemia and pregnancy : clinical experience from a single center and a review of the literature. *BMC Cancer*, 2017 ; 17 : 442
- 25 - A.J.M. Saleh, A. Ayman, A. Syed Osman, A.M. Fahad, et al. Leukemia during pregnancy : Long term follow up of 32 cases from a single institution. *Hematology/ Oncology and ten cell therapy*, 2014 ; 7(2) : 63-68
- 26 - N. Pavlidis et co, Coexistence of pregnancy and malignancy, *The Oncologist* 2002 ; 7 (4) : 279-287
- 27 - G. Koren, N. Carey, R. Gagnon, C. Maxwell and Co. Directive clinique de la SOGC : Chimiothérapie anticancéreuse et grossesse. *Journal obstétrique et gynécologie Canada* 2013 ; 35(3) : 1-20
- 28 - C. Lhommé, P. Boudou, P. Carde, P. Pautier. Chimiothérapie pendant la grossesse : le point de vue de l'oncologue médical. *La lettre du gynécologue*, 2007 ; 323 : 29-34
- 29 - Addar MH. Methotrexate embryopathy in a surviving intrauterine fetus after presumed diagnosis of ectopic pregnancy: a case report. *Journal Obstétrique et Gynécologie Canada* 2004 ; 26 : 1001-1003.
- 30 - 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 : 971-973.

31 - Bawle EV, Conard JV, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998 ; 7 : 51-55.

32 - 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. *American Journal of Medicine* 1990 ; 88 : 589-592.

33 - A. Chang, S. Patel. Treatment of acute leukemia during pregnancy. *Annales of pharmacotherapy* 2015 ; 49(1) : 48-68

34 - 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. *Journal of Clinical Oncology* 2010 ; 28 : 683-689.

35 - Cardonick E, Usmami A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy. *American Journal of Clinical Oncology* 2010 ; 33 : 221-228.

36 - R.Ali, F. Ozkalemkas, T. Ozcelik, V. Ozkocaman, U. Ozan, Y. Kimya, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia : a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. *Leukemia Research* 2003 ; 27 : 381-385

37 - Code de déontologie des Sages-Femmes

38 - P. Merviel. Cancer and pregnancy : obstetrical aspects. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 2004 ; 33 : 15-22

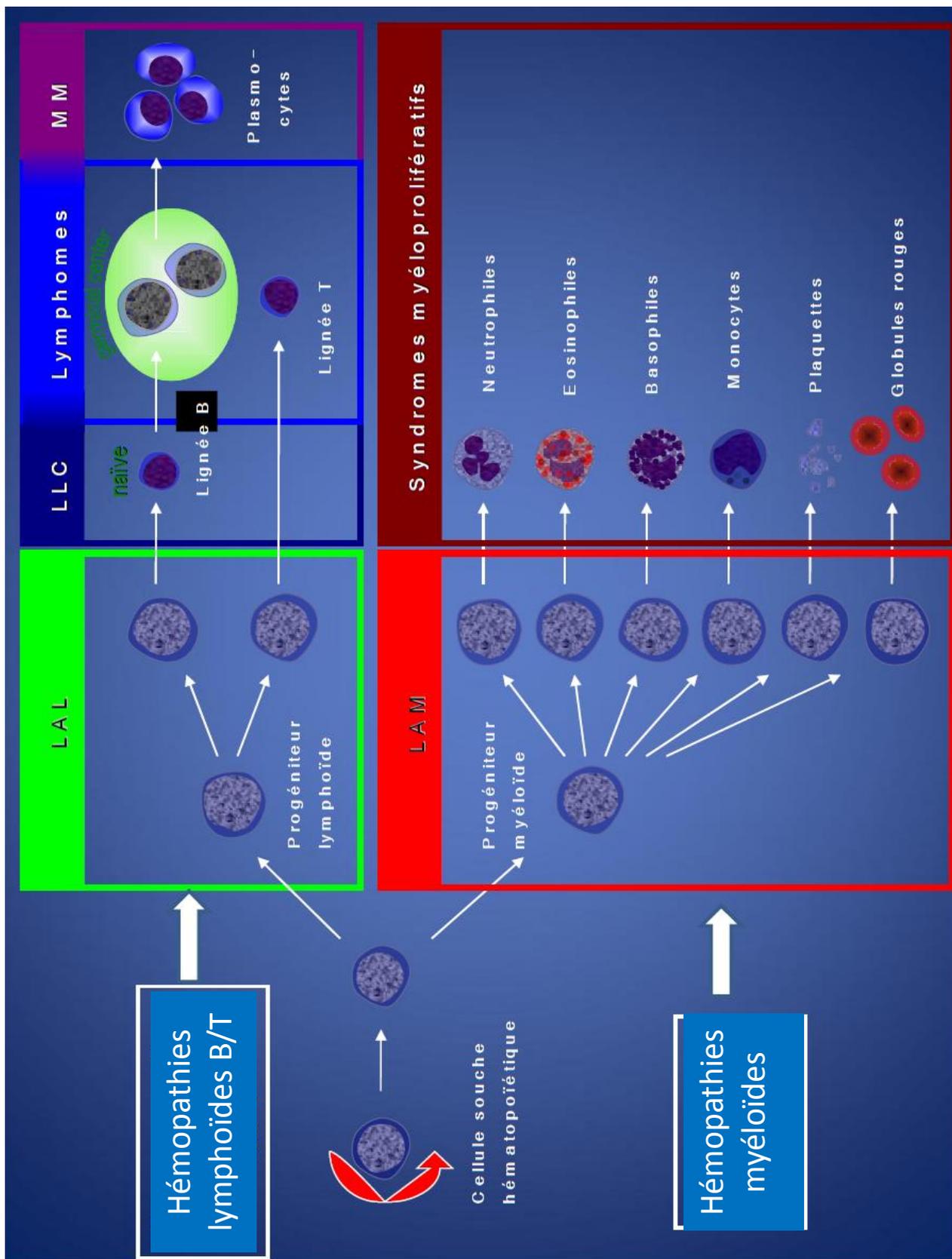
39 - T. Randall, National registry seeks scare data on pregnancy outcomes during chemotherapy. *JAMA*, 1993 : 269-323

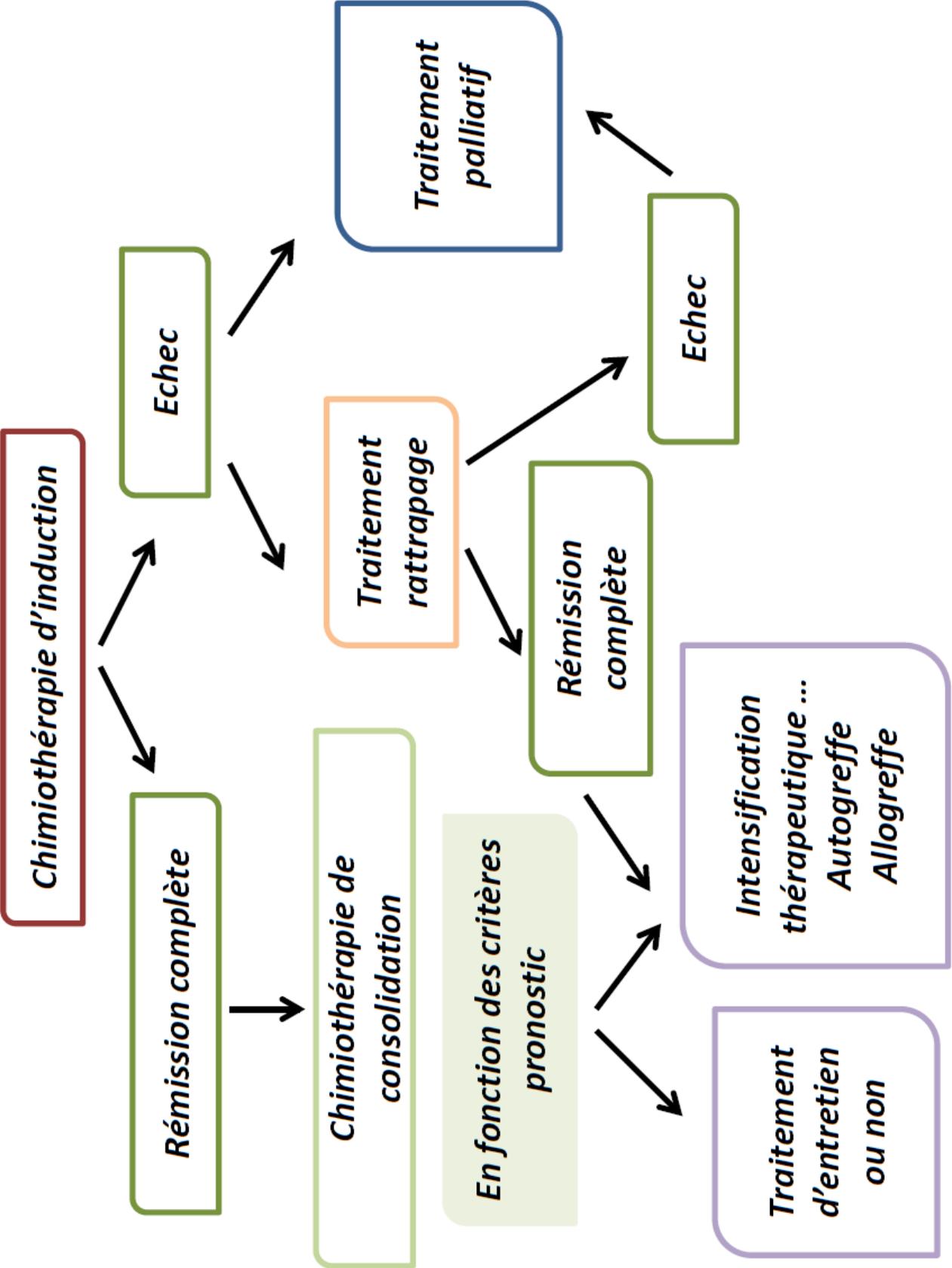
40 - S. Loibl, Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study, *The Lancet Oncol*, 2012 ; 13(9) : 887-896

41 - R. Ali, F. Özkalemkas, V. Özkocaman, T. Özçelik, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with leukapheresis during pregnancy : a case report and review of the literature. *Japanese journal of clinical oncology*, 2004 ; 34(4) : 215-217

Annexes

ANNEXE I





Résumé

L'annonce de diagnostic d'un cancer en cours de grossesse fait surgir beaucoup d'interrogations, notamment au sujet de son issue et de sa prise en charge. La leucémie aiguë étant une pathologie grave d'évolution rapide, son traitement devra être mis en place dès son diagnostic. Chez la femme enceinte va alors se poser la question de l'impact de la maladie et du traitement sur la grossesse et le développement fœtal.

Ce mémoire, par l'étude de cas clinique et de la revue de la littérature, tente de faire le point sur la prise en charge de ces patientes.

Le principal problème rencontré concerne la traitement de la leucémie. La chimiothérapie est en effet délétère pour le fœtus, particulièrement au premier trimestre. la prise en charge de chaque patiente devra être discutée au cas par cas par une équipe pluridisciplinaire, dans laquelle la sage-femme aura sa place.

Mots clés :

Cancer, grossesse, leucémie, leucémie aiguë, chimiothérapie, hématologie