

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE

UNIVERSITY CHEIKH ANTA DIOP OF DAKAR

ANNEE : 2019



N°163

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE ET GROSSESSE : A PROPOS DE DEUX (02) CAS ET REVUE LITTERAIRE

MEMOIRE

Pour l'obtention du Diplôme d'Etudes Spéciales de
Gynécologie et Obstétrique
Présenté et soutenu le 21 Août 2019

Par

Docteur Souleymane KEITA
Née le 31 Mars 1980 à Dakar (Sénégal)

MEMBRES DU JURY

Président :

M. Mamadou Lamine CISSE

Professeur Titulaire

Membres :

M. Abdoul Aziz DIOUF

Maître de Conférences Agrégé

Mme Mame Diarra NDIAYE

Maître-Assistant

Directeur de Mémoire :

M. Djibril DIALLO

Maître de Conférences Agrégé

DEDICACES

Je dédie ce mémoire :

- A ALLAH (SWT) Le Tout Puissant,

Tout ce que Vous faites est bon et concourt au bonheur de ceux qui croient en Vous.

Vous avez voulu que je devienne spécialiste, et rien n'a pu l'empêcher!

Aujourd'hui encore et demain, je laisse entre vos mains ma vie et ma carrière.

«...Epargnez mes pensées, ma bouche, et mes mains de tout ce qui peut faire mal à votre créature... ». «... Faîtes que je sois modéré dans tout..., mais insatiable de connaissances qui peuvent soulager les gens ».

« ...Donnez-moi la force et le courage de résister à tout ce qui peut sur mon chemin me dévier de mon serment... ».

«...A celui que je ne peux pas guérir, envoyez-moi les mots justes pour le soulager ... »
Amen !

- A ma mère Salamata THIAM;

Je sens ta présence où que je sois ; et cela me rassure et me soulage. Certes tu n'es plus sous mes yeux mais dans mon cœur éternellement tu seras.

Ceci est l'une des expressions de mon éternelle reconnaissance pour les lourds sacrifices que tu as consentis afin que ce travail soit et mon affectueux hommage.

N'taye tu nous manques.

- A mon père Almamy Mbemba KEITA;

Je ne t'ai pas vraiment connu Père mais d'aucun racontent que tu étais exemplaire et ce de par ta générosité, ton amour pour le prochain, ton sens du pardon, ton courage et surtout ta modestie.

Rest in Peace !

- A mon épouse Absatou NDIAYE;

Je te dis tout simplement merci. Merci pour les nuits passées en solitaire à la maison.
Et merci d'avoir accepté la main de la modeste personne que je suis.
Merci pour ton soutien et ton amour sans faille pour moi.

- A mes très chers frères et sœurs

Je sais la fierté que vous ressentez à mon égard. En retour, je tiens à vous honorer par ce travail. Les mots ne suffisent pas pour vous dire merci ! Merci pour toute la considération que vous me témoignez. De tout mon cœur, je voudrais vous dire que je vous aime tant !

A tous mes amis ; oncles ; tantes ; cousins et cousines.

- A la Fondation SONATEL !!!

REMERCIEMENTS

**A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY,
Professeur Mamadou Lamine CISSE**

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE,
Professeur Abdoul Aziz DIOUF**

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE,
Docteur Mame Diarra NDIAYE**

**A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE MEMOIRE,
Professeur Djibril DIALLO**

SIGLES ET ABREVIATIONS

ABL: Abelson

ADN : Acide désoxyribonucléique

AD : Adénopathie

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AEG : Altération de l'état général

AVC : Accident vasculaire cérébral

BCR: Breakpoint Cluster Region

BFU-E: Brust forming unit-erythroid

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cm : Centimètre

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

al. : Collaborateurs

EPO : Erythropoïétine

EXP : Exposant

G : gramme

G : Giga

GVH : Greffon contre l'hôte

GIPAP : (Glivec International Patient Assistance Program)

GB: Globule blanc

Hb: Hémoglobine

HbF : Hémoglobine foetale

HOM : Hémato Oncologie Médicale **HU :**

Hydroxyurée

INF α : Interféron alpha

INIST : Institut de l'Information Scientifique et Technique

JAK 2: Janus Kinase 2

Kda: Kilo dalton

Kg : Kilogramme

LDH : Lactico-déshydrogénase

LMC : Leucémie myéloïde chronique

L : Litre **m²** :

Mètre carré

MV : Maladie de Vaquez

NFS: Numération Formule Sanguine **NIH:**

National Institutes of Health

NLM: National Library of Medicine

PAL: Phosphatase alcaline leucocytaire

PEA : Potentiel évoqué auditif

Ph : Chromosome Philadelphie

RHC : Rémission hématologique complète

SISI: Short Increment Sensitivity Index

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TE: Thrombocytémie Essentielle

UI: Unité Internationale **USA:**

United States of America

α : alpha

% : Pourcentage

IRIS : Institut de relations internationales et stratégiques

RGO : Reflux gastro - œsophagien

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique de la translocation chromosomique t (9 ; 22) à l'origine de la LMC	6
Figure 2: Schéma montrant les événements de la translocation conduisant au transcrit Bcr-Abl. [6,9]	7
Figure 3: L'évolution de la maladie en 3 phase	9

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Concentrations de l'imatinib et de son métabolite
39	
Tableau II: classification pronostique
	55

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS.....	3
GENERALITES	4
1. CLINIQUE :	8
2. DIAGNOSTIC.....	11
2.1 Diagnostic positif de la LMC	11
2.2 Diagnostic positif de la grossesse.....	14
3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	16
4. TRAITEMENT	19
4.1 Principes généraux	19
4.3 Traitement Obstétrical.....	27
NOS OBSEVATIONS	29
RESULTATS - DISCUSSION	34
L'hydroxyurée	38
IV / L'accouchement :.....	48
1/ Les modalités de l'accouchement	48
1.2/ La césarienne.....	48
2. / L'anesthésie et l'analgésie obstétricale :.....	49
2.1/ Bénéfice de l'anesthésie locorégionale	49
2.2/ Contre-indication de l'anesthésie locorégionale	49
V/ Complications et pronostic.....	50
VI / Post-Partum.....	58
1/ L'allaitement	58

VII/ Dans les moyen et long termes	58
CONCLUSION et RECOMMANDATIONS	60
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	63

INTRODUCTION

La survenue simultanée d'un cancer et d'une grossesse est rare. L'incidence rapportée des cancers pendant la grossesse est de moins de 1 pour 1 000 grossesses [1]. Cependant, on s'attendrait à une augmentation progressive de cette incidence vue la tendance à remettre la grossesse à un âge plus avancé chez les femmes en âge de procréer. [2] Les cancers les plus fréquemment rencontrés chez les femmes enceintes sont ceux retrouvés chez la femme en âge de procréer, à savoir les cancers du sein, les cancers gynécologiques (cancer du col en particulier), les leucémies, les lymphomes, les mélanomes, les cancers thyroïdiens et les cancers colorectaux. Les hémopathies malignes, représentent 25% des cancers compliquant la grossesse [3]: les lymphomes et les leucémies sont les plus fréquemment diagnostiqués. Cette situation, rare mais non exceptionnelle, met les équipes médicales devant un dilemme surtout sur le plan thérapeutique. En effet, l'association hémopathie maligne-grossesse est extrêmement délicate car elle soulève plusieurs problématiques. La surveillance de la grossesse et toute décision thérapeutique doivent donc être réfléchies sur les deux versants: mère et enfant.

Il est donc impératif que la prise en charge fasse intervenir une équipe multidisciplinaire associant hématologues, obstétriciens, pédiatres et anesthésiste-réanimateurs et doit également se baser sur les données de la littérature.

A la lumière de deux (02) observations, des leucémies myéloïdes chroniques survenues au cours de la grossesse, nous insistons sur la nécessité de la prise en charge multidisciplinaire et puis nous abordons l'impact de la grossesse sur l'évolution de cette hémopathie maligne et l'influence de celle-ci sur la grossesse. Ensuite, nous exposons les modalités du choix du mode d'accouchement et de l'anesthésie. A la fin de cette discussion, nous mettons le point sur la possibilité de l'allaitement, d'une grossesse ultérieure et le risque néoplasique à long terme pour l'enfant exposé lors de la chimiothérapie in utero.

OBJECTIFS

L'objectif de notre travail est d'enrichir les données limitées de la littérature afin d'optimiser la prise en charge de l'association leucémie myéloïde chronique et grossesse, association pour laquelle aucune étude n'a été consacrée exclusivement au Sénégal.

GENERALITES

La leucémie myéloïde chronique (LMC) associée à la grossesse

C'est la survenue pendant la période gravidique d'un syndrome myéloproliferatif caractérisé par une prolifération incontrôlée de la lignée myéloïde [1].

La LMC se définit par une métaplasie myéloïde de la moelle osseuse et de la rate, une splénomégalie, et une hyperleucocytose sanguine avec myélémie [10].

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA LMC

L'hyperplasie granuleuse est consécutive à l'atteinte d'un progéniteur pluripotent. Dans 95 % des cas, elle est associée à une anomalie cytogénétique acquise spécifique : le chromosome Philadelphie (Ph_1). Cette anomalie cytogénétique est consécutive à une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 [$t(9 ; 22)$] dont les points de cassures sont localisés respectivement en q11 et en q34. La conséquence de cette translocation est la formation d'un gène hybride dit BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia). Ce gène va coder pour une protéine à activité tyrosine kinase de 210 kDa [2]. La particularité de cette protéine est qu'elle a une activité phosphorylante plus importante que son homologue normal, la P145 *in vitro* et probablement, *in vivo*.

La découverte de l'Imatinib mésylate (GLIVEC®), comme premier inhibiteur de la tyrosine kinase spécifique de la protéine BCR-ABL [3], a fait de la LMC un exemple d'hémopathie à thérapeutique ciblée. Des guérisons ou rémissions complètes prolongées ont été obtenues avec disparition complète de l'anomalie cytogénétique renforçant le concept qui évoque l'événement génétique moléculaire comme ayant un rôle majeur et unique dans la survenue du processus de malignité. Cependant, l'existence de 5% des patients sans le chromosome Ph_1 laisse penser à une possible intervention d'autres événements dans la survenue de la LMC.

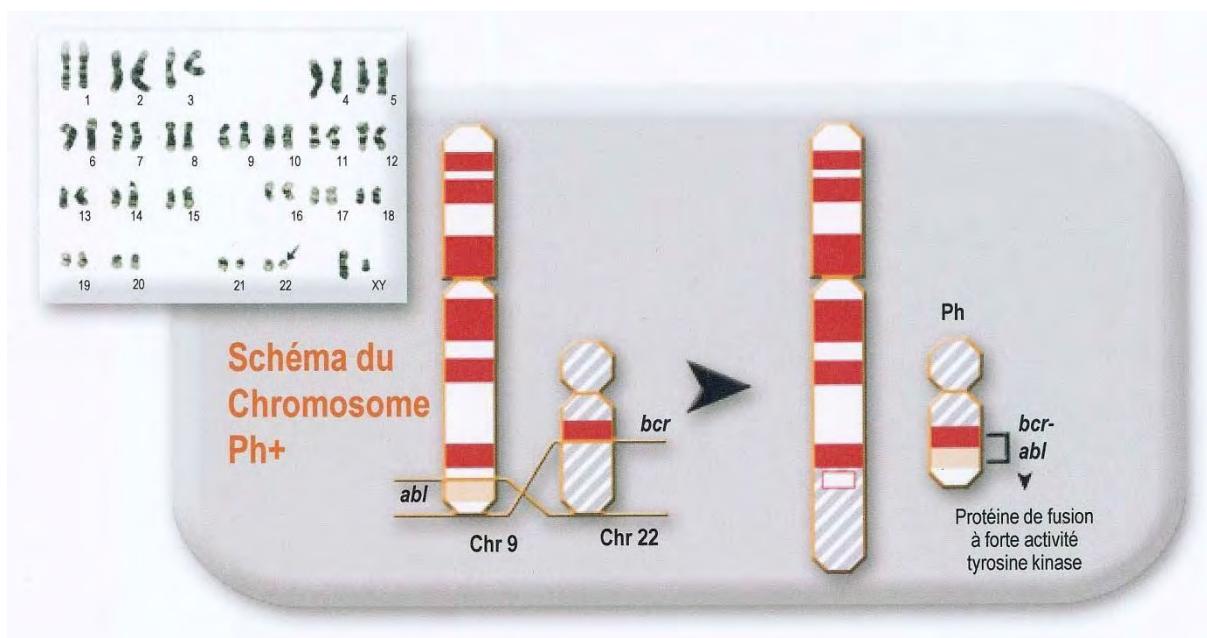


Figure 1: Représentation schématique de la translocation chromosomique t (9 ; 22) à l'origine de la LMC [6,9].

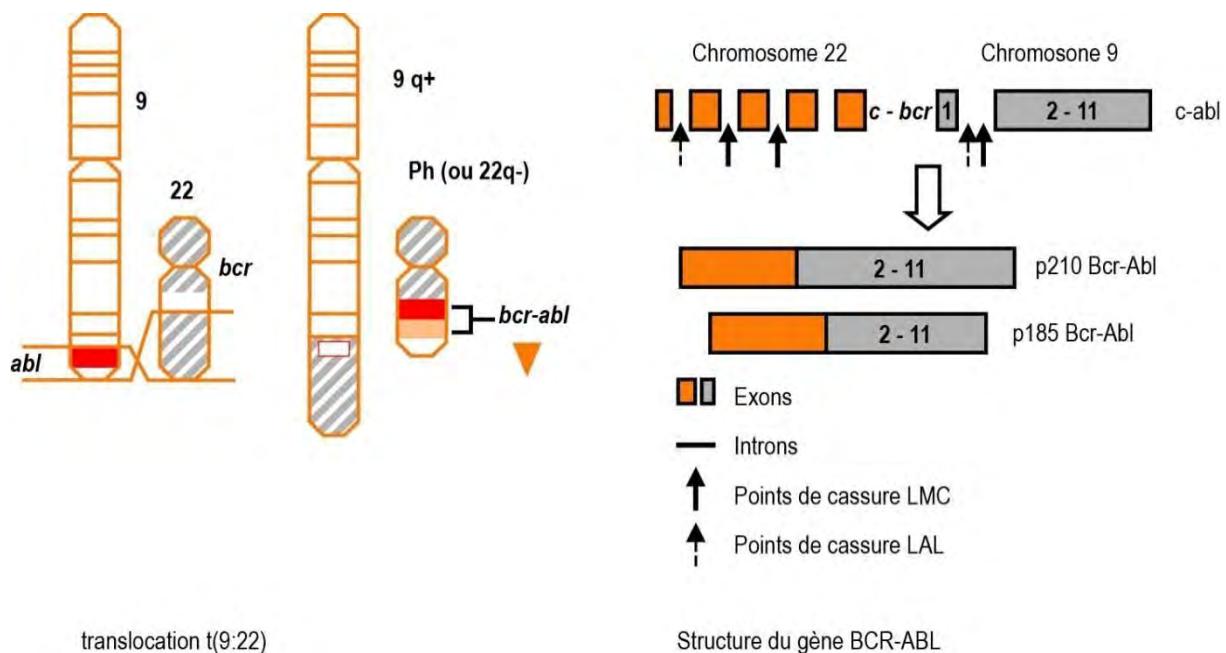


Figure 2: Schéma montrant les événements de la translocation conduisant au transcrit BcrAbl. [6,9]

[6] Boris D, Devergie A, Gardembas M. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, hématologie 2004 ; 9 : 497-512 .

[9] Cox EB; Baccarani M. Pronostic discrimination in « good risk » chronic granulocytic leukemia. Blood, 1984 ; 63 : 789-99

1. CLINIQUE :

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives :

➤ Phase chronique :

Cette première phase est d'installation progressive ; elle dure en moyenne 3 à 4 ans [4]. Les signes cliniques sont insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic ; la LMC est alors **suspectée** devant un **hémogramme** réalisé à titre systématique (40% des cas). Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer [3] :

➤ Une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant une asthénie, un amaigrissement et plus rarement une fébricule et des sueurs.

-Un **syndrome tumoral**, largement caractérisé par une **splénomégalie** dans 50% des cas, parfois responsable d'une **symptomatologie digestive**.

-Des signes de **leucostase**, avec en particulier un priapisme, qui peut en être le mode de révélation sont aujourd'hui assez exceptionnels.

➤ Phase accélérée :

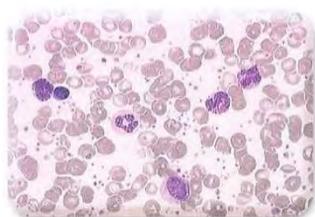
Elle correspond à une transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est en règle de 16 mois [5]. Elle peut cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » dans environ 20% des cas. La blastose médullaire est comprise entre 5 et 30%. Cliniquement on assiste à l'apparition d'une **anémie**, une **altération de l'état général**, une **augmentation du volume de la rate**.

➤ Phase d'accutisation ou de transformation aiguë:

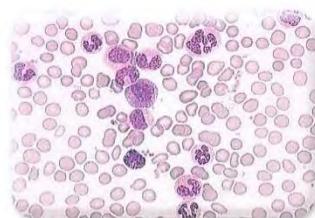
Elle survient en moyenne 3 à 5 ans après le diagnostic [4] et se définit par la présence de plus de 30% de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires. Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre [3] : fièvre, hépatomégalie, adénopathies et douleurs osseuses.

Comme toute leucémie aiguë, elle est possiblement accompagnée d'un syndrome tumoral et des signes d'insuffisance médullaire. Des localisations blastiques extramédullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous.

⌚ **Phase chronique
(maladie stable) : 3 à 5 ans**

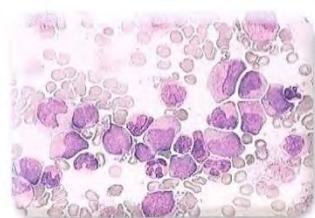


LMC
Accélérée



LMC Phase
Chronique

⌚ **Phase accélérée
(transformation) : 12 à 18 mois**



LMC Phase
Blastique
Myéloïde

⌚ **Crise blastique
(stade terminal) : 3 à 6 mois**

Figure 3: L'évolution de la maladie en 3 phases.

2. DIAGNOSTIC

2.1 Diagnostic positif de la LMC

Le diagnostic positif de la LMC repose sur quatre examens essentiels :

- ✓ L'hémogramme,
- ✓ le myélogramme,
- ✓ la cytogénétique
- ✓ et la biologie moléculaire.

Dans les cas typiques, l'hémogramme et la cytogénétique suffisent au diagnostic.

2.1.1 L'HEMOGRAMME

2.1.1.1 Globules blancs

- La numération globulaire

Elle a une importance capitale et peut suffire au diagnostic dans certains cas. Elle montre une hyperleucocytose très forte avec en moyenne 100.000 à 300.000 GB/mm³. Les formes avec moins de 100.000 GB/mm³ sont des formes de début.

- Au frottis sanguin

Les polynucléaires neutrophiles sont diminués en valeur relative (30 à 40%) du fait de la myélémie, alors qu'ils sont très augmentés en valeur absolue. Les polynucléaires éosinophiles et basophiles augmentent (de 5 à 10 % pour les PNE et de 2 à 5% pour les PNB). La constatation d'une hyperéosinophilie et /ou d'une hyperbasophilie est assez caractéristique de la LMC. Leur importance semble avoir une valeur pronostique car elle permet de constater le passage en phase de transformation aigue. Cette forte hyperleucocytose est associée à une myélémie correspondant au passage dans le sang d'éléments granuleux immatures. C'est une myélémie importante et polymorphe (parce qu'il n'y a pas d'arrêt de maturation des éléments granuleux) dont la formule est la suivante
Myéloblastes : 5 à 10 %

- Promyélocytes : 5 à 10%
- Myélocytes : 10 à 25%
- Métamyélocytes 10 à 30 %
- Polynucléaires neutrophiles : 30 à 40 %

2.1.1.2 Globules rouges

- La numération globulaire

Elle montre une anémie modérée, normochrome, normocytaire, arégénérative. Elle est parfois plus intense, son intensité est proportionnelle à la leucocytose. Elle est souvent absente dans la phase d'évolution chronique de la maladie.

▪ Au frottis sanguin

Une dystrophie érythrocytaire (anisocytose, polychromatophilie, ponctuations basophiles) sans anomalies morphologiques est possible ; ainsi qu'une érythroblastose, mais rare [4,11].

2.1.1.3 Plaquettes

- La numération

Elle montre une augmentation du taux des plaquettes. Ce taux est tout au plus normal avec des chiffres majeurs allant de 400.000 à 800.000 plaquettes /mm³. Il est parfois très élevé au-delà de 1.000.000/mm³ et cela semble avoir une valeur péjorative [10]. La thrombopénie est aussi péjorative en faveur de la transformation aiguë.

▪ Au frottis sanguin

Les plaquettes sont de grande taille. Ce sont des macrothrombocytes.

2.1.2 LE MYELOGRAMME

Il affirme l'existence d'une hyperplasie granuleuse considérable (80 à 90%) sans hiatus ni blocage de maturation, avec prédominance d'éléments matures : myélocytes et métamyélocytes. Par le décompte des éléments blastiques indifférenciés (myéloblastes et promyélocytes qui représentent moins de 10%), le myélogramme peut revêtir un intérêt pronostic. Les mégacaryocytes sont nombreux, tandis que les érythroblastes sont relativement diminués (moins de 5 à 10 %).

2.1.3 ETUDE CYTOGENETIQUE

La réalisation du caryotype humain permet d'**affirmer** le diagnostic de la LMC par la mise en évidence d'une anomalie chromosomique caractéristique appelée chromosome Philadelphie ou Ph1.

Le caryotype est effectué par la technique des bandes, sans stimulation, sur les cellules médullaires. Il peut être effectué sur culture de cellules sanguines à condition qu'il y ait une myélémie. Il montre chez 95% des patients, l'existence d'un chromosome Philadelphie.

La recherche de cette délétion chromosomique est surtout importante dans les formes inhabituelles de la LMC ou de syndromes myéloprolifératifs aux fins de classification, celles comportant un Ph1 étant toujours des LMC. D'autre part l'évolution de ce chromosome Ph1 est un bon élément de surveillance de l'efficacité du traitement.

2.1.4 BIOLOGIE MOLECULAIRE

-**FISH** : hybridation in situ en fluorescence

Le test FISH est un test cytogénétique plus sensible et plus précis réalisé à partir d'un échantillon de sang ou de moelle osseuse ; il permet de déceler si les deux gènes sont à leur position normale ou fusionnés sur le chromosome anormal, détecte le gène de fusion BCR-ABL sur le chromosome ph1, avec des sondes fluorescentes spécifiques des gènes ABL (situé en 9q34) et BCR (22q11°) L'examen FISH complète souvent un test hématologique pour vérifier si vous atteignez vos objectifs de traitement et si la maladie est stable et ne

progresse pas. Il est réalisé avec des substances chimiques pour marquer des parties du chromosome ph, notamment les gènes BCR et ABL. Il peut être utilisé pour le diagnostic et la surveillance de la maladie [11].

- PCR : la réaction en chaîne de la polymérase

L'examen PCR peut être utilisé lorsque les résultats de l'examen FISH ne sont pas concluants. Il permet de détecter une cellule LMC anormale parmi un million de cellules normales. L'examen PCR est principalement utilisé pour déceler de très petites quantités de LMC après le traitement. L'examen PCR quantitatif, ou Q- PCR, mesure le nombre exact de BCR-ABL dans le sang.

2.1.5 AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES

Ces examens mettent en évidence des signes biologiques communs aux syndromes myéloprolifératifs :

→ L'Uricémie et de l'Uricurie

L'uricémie et l'uricurie sont augmentées en raison de la lyse spontanée des cellules granuleuses.

Cette anomalie métabolique peut être responsable de crise de goutte, de lithiase rénale, et d'une néphropathie goutteuse qui doivent être recherchées de façon systématique dans toute LMC diagnostiquée.

→ L'Histaminémie

Son élévation est en rapport avec l'augmentation des polynucléaires basophiles.

→ Les LactoDésHydrogénases (LDH)

Leur élévation accompagne surtout les formes très hyperleucocytaires.

2.2 Diagnostic positif de la grossesse

Trois signes :

- Aménorrhée secondaire
- Signes sympathiques de la grossesse
- Augmentation du volume de l'utérus

2.2.1- Interrogatoire

□ **Aménorrhée secondaire** : arrêt brutale et complet chez une femme en période d'activité génitale. Préciser la date des dernières règles pour déterminer l'âge exact de la grossesse.

□ **Signes sympathiques de la grossesse:**

Troubles digestifs : nausées ; vomissement ; hypersialorrhée

Troubles neuroendocriniens : irritabilité ; dégoût de certains odeurs et aliments ; hypersomnie

Troubles urinaires : pollakiurie

□ **L'interrogatoire** permet également de rechercher les antécédents gynécologiques, obstétricaux, médicaux et chirurgicaux.

2.2.2 - Examen physique

□ **Inspection :**

- Modification de la pigmentation générale, surtout au niveau du visage (masque de grossesse) et de la ligne blanche qui devient une ligne brune.
- Gonflement des seins avec sensation de tension mammaire.
- Développement du réseau veineux de Haller
- Hypertrophie des glandes cutanées des seins donnant les tubercules de Montgomery
- Hyperpigmentation de l'aréole des seins

□ **Palpation** : masse sus pubienne

□ **Auscultation** : pas de particularité sauf avec les appareils à ultrason

□ **Spéculum** : col violacé du fait d'une hypervascularisation (col gravide de Muller)

□ **Toucher vaginal** : combiné au palper abdominal, vessie et rectum vides :

Col ramolli comme le « lobule de l'oreille »

Les doigts qui suivent le cul de sac bute contre le pourtour évasé de l'utérus (signe de Noble).

Recherche du signe de Hegar (traumatisant).

□ Terminer par l'examen de tous les appareils (cardiovasculaires, pleuropulmonaire, digestif etc....

2.2.3- Examens complémentaires

□ **Courbe de la température**

Persistance du plateau thermique au-delà du 18^{ème} jour du cycle

□ **Dosage de l'HCG** Peut se faire de manière quantitative dans le sang (plus fiable), ou alors de manière qualitative dans les urines (test de Wide, bandelette)

□ **Échographie pelvienne** : Classiquement, le sac ovulaire est visible à partir de la 5^{ème} SA. L'activité cardiaque apparaît vers la 8^{ème} SA. L'échographie reste l'une des meilleures méthodes datation surtout entre la 8^{ème} et la 12^{ème} SA.

3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A. Les réactions leucémoides.

Il s'agit d'hyperleucocytoses avec myélémie pouvant simuler une LMC. Ce symptôme est observé dans certaines infections bactériennes graves, au cours de la tuberculose des organes hématopoïétiques, au moment de la régénération médullaire après une phase d'aplasie et parfois au cours des grandes hémolyses ou hémorragies.

Une tumeur néoplasique qu'elle soit ou non métastatique à la moelle peut être responsable d'une grande hyperleucocytose. L'hyperleucocytose est d'ailleurs un signe dit d'évolutivité dans les lymphomes. Mais, l'hyperleucocytose est surtout à polynucléaires neutrophiles et la myélémie proportionnellement plus modérée que dans la LMC. Un syndrome tumoral fait d'adénopathie est souvent associé.

B. Autres syndromes myéloprolifératifs

a. La polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez

La maladie de Vaquez (MV) ou polyglobulie primitive est un syndrome myéloproliferatif résultant de l'expansion clonale d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente, à l'origine d'une prolifération non régulée du tissu myéloïde prédominant sur la lignée érythrocytaire.

Son incidence est faible, de l'ordre de 3 cas pour 100000 habitants [6]. C'est une pathologie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic proche de 60 ans. Le sex-ratio est voisin de 1.

La description au printemps 2005 par plusieurs chercheurs de la présence dans les cellules myéloïdes de 80 à 90% des patients atteints, d'une mutation unique et activatrice dans le gène de la Janus Kinase JAK2 a constitué une contribution décisive à la compréhension de la pathogénie, et au diagnostic moléculaire de cette maladie [3]. Cette mutation JAK2V617F confère aux lignées cellulaires une hypersensibilité et une indépendance vis-à-vis de divers cytokines, dont l'érythropoïétine.

Souvent de découverte fortuite, devant la constatation à l'hémogramme de l'augmentation du taux de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des globules rouges.

La MV peut également être découverte à plusieurs occasions ; comme au décours de l'exploration d'une érythrose faciale ou des extrémités, d'un prurit aquagénique, des signes de thrombose comme le syndrome de Budd-Chiari, parfois un AVC lié à une hyperviscosité sanguine importante.

A l'hémogramme, il y a élévation du chiffre des globules rouges, des globules blancs, et des plaquettes. La masse globulaire est supérieure à 125% de la masse globulaire théorique.

Il existe une poussée spontanée des BFU-E (ces précurseurs poussent même sans EPO).

Le traitement fait recours à la monochimiothérapie par l'hydroxyurée.

Chez le sujet jeune on procède à des saignées répétées de manière à maintenir l'hématocrite dans les limites normales.

b. La thrombocythémie essentielle (TE)

La thrombocythémie essentielle (encore appelée thrombocythémie idiopathique, thrombocythémie primitive ou thrombocythémie hémorragique) est une maladie clonale d'origine inconnue qui touche un progéniteur multipotent hématopoïétique et qui donne lieu à une production excessive de plaquettes sans cause identifiable [13]. Sa fréquence n'est pas connue. La répartition selon l'âge et le sexe est l'une des premières particularités de ce syndrome myéloprolifératif. L'âge moyen est de 60 ans, il existe globalement une prédominance féminine (sex-ratio : 1,67).

L'examen idéal est représenté par la **biopsie médullaire** qui confirme l'hyperplasie mégacaryocytaire.

L'évolution de la maladie est marquée par une transformation possible en leucémie aiguë dans 1,2% des cas.

Le traitement est basé sur la monochimiothérapie par l'hydroxyurée, l'interféron, et la prévention de thromboses par un antiagrégant plaquettaire.

c. Splénomégalie myéloïde

Ce syndrome myéloprolifératif atteint également les deux sexes, et l'âge médian est plus élevé que dans la LMC. Le syndrome clinique majeur est représenté par la splénomégalie, souvent très importante voire monstrueuse. La leucocytose est modeste avec une petite myélémie. L'anémie est fréquente avec surtout une dystrophie érythrocytaire et une érythroblastopénie. Les plaquettes sont en quantité normale ou diminuée. Le diagnostic est généralement fait avec la biopsie de moelle osseuse qui montre au début une hyperplasie

réticulinique diffuse, et à un stade plus évolué une ostéomyélosclérose. Le score des PAL est habituellement augmenté et le caryotype, ne trouve pas de Ph1.

d. Leucémie myélonocytaire chronique

Elle associe typiquement une splénomégalie et une forte monocytose sanguine avec dystrophie. De nombreuses anomalies dysimmunitaires sont fréquemment retrouvées : gammopathies monoclonales, test de coombs positif. Des modifications du taux des enzymes érythrocytaires peuvent être détectées, de même qu'une élévation de l'HbF; enfin une hyper uricémie, une élévation des LDH et du lysosome sont fréquentes. Chez l'enfant, on peut noter des adénopathies, des infiltrats cutanés, des xanthomes, des infections et une thrombopénie. [4]

e. Leucémies aiguës primitives

Elles peuvent être confondues avec une transformation de LMC, surtout lorsque l'étude cytogénétique montre qu'il s'agit d'une leucémie aiguë avec ph1. La biologie moléculaire montre un réarrangement différent de celui habituellement observé dans la LMC ; l'évolution est habituellement différente lorsque la chimiothérapie est efficace : retour en phase chronique avec persistance du Ph1 dans le cas d'une LMC, rémission complète (souvent de brève durée) et disparition du Ph1 dans le cas des leucémies aiguës [15].

4. TRAITEMENT

4.1 Principes généraux

4.1.1. Prise en charge multidisciplinaire

« De toute évidence, aucun praticien n'a une expérience suffisante vis-à-vis des hémopathies malignes au cours de la grossesse pour devenir un expert. »

Il est donc impératif que la gestion d'une hémopathie maligne diagnostiquée au cours de la grossesse fasse l'objet d'une évaluation multidisciplinaire réunissant les différents intervenants spécialistes : hématologues, obstétriciens, réanimateurs pédiatriques et anesthésistes-réanimateurs.

Le rôle principal de l'obstétricien est d'aider au diagnostic de ces pathologies et de coordonner avec les différents intervenants. Il doit également informer la patiente et sa famille des différentes possibilités de prise en charge. En plus, il prend en charge et assure l'accouchement.

L'hématologue ainsi que l'anatomopathologiste posent le diagnostic positif de l'hémopathie maligne et assurent la surveillance sous traitement.

L'hématologue établit le protocole thérapeutique et assure son application, la surveillance, la prévention et le traitement des complications. Il garantit une prise en charge oncologique maternelle optimale car il possède l'expérience du maniement des poly-chimiothérapies et de leurs effets secondaires.

Le réanimateur pédiatrique prend en charge le nouveau-né. Il met en place les moyens nécessaires au diagnostic et à la réanimation des pathologies induites par la prématurité et des pathologies liées aux effets secondaires de la poly-chimiothérapie maternelle.

L'anesthésiste-réanimateur assure la sécurité maternelle au cours de son séjour en milieu obstétrical. Il met en place les traitements et la surveillance des pathologies induites par l'hémopathie maligne et par la chimiothérapie. Il prend en charge l'optimisation des paramètres maternels avant l'accouchement principalement la correction de l'anémie et de la thrombopénie. En plus, il met en place l'analgésie ou l'anesthésie obstétricale.

Il serait donc souhaitable de créer une unité spéciale afin d'optimiser la prise en charge multidisciplinaire. Elle permettrait :

- ✓ Le regroupement des grossesses pathologiques au sein de centres référents.
- ✓ La concentration des moyens techniques nécessaires à la prise en charge multidisciplinaire.
- ✓ L'acquisition d'une expertise par la mise en place de protocoles de recherche et de soins.

4.1.2. Information éclairée du couple :

L'avis éclairé de la patiente et du couple est essentiel à l'établissement d'une stratégie thérapeutique et doit tenir compte du nombre de grossesses antérieures, du désir de la grossesse actuelle, des éventuelles difficultés rencontrées pour l'obtenir, du désir de grossesses ultérieures, ainsi que du pronostic de l'hémopathie maligne.

La patiente et son conjoint doivent bénéficier d'une information claire et complète sur les risques que les différentes stratégies thérapeutiques comportent pour la mère, la grossesse et le fœtus. L'équipe médicale doit s'efforcer de délivrer une information accessible au niveau de la compréhension du couple.

Cette information doit être cohérente et issue des choix déterminés par la discussion médicale multidisciplinaire.

4.2 Traitement Médical

Dès le début du traitement, les personnes atteintes de LMC en phase chronique peuvent reprendre leurs activités quotidiennes. Par contre, si la LMC n'est pas traitée, elle évoluera vers la phase accélérée. Le plan de traitement du patient dépend de plusieurs facteurs, comme le stade de la LMC au moment du diagnostic (phase), les résultats des analyses et l'âge.

➤ **HYDROXYUREE (Hydrea®)**

Pour abaisser le nombre de globules blancs et commencer le traitement pharmacologique.

➤ **LEUCAPHERESE** : elle consiste à retirer les globules blancs excédentaires dans

le sang au moyen d'un appareil spécial. On peut utiliser la leucaphérèse chez les femmes atteintes de LMC qui en sont à leurs premiers mois de grossesse lorsqu'un traitement pharmacologique présente des risques pour l'enfant à naître.

➤ TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Six médicaments ont été approuvés pour le traitement de la LMC, dont trois pour les patients qui viennent de recevoir un diagnostic. Cinq de ces médicaments (Gleevec®, Sprycel®, Tasigna®, Bosulif® et Iclusig®) appartiennent à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Le sixième n'est pas un ITK, mais bien un inhibiteur de la synthèse des protéines appelé Synribo®.

➤ **L'IMATINIB MESYLATE (Gleevec®).** Certaines personnes qui viennent de recevoir un diagnostic de LMC se voient d'abord prescrire de l'IMATINIB MESYLATE (Gleevec®). C'est le premier médicament à avoir été approuvé par l'Administration des aliments et drogues (FDA, d'après son acronyme anglais) pour la LMC.

L'IMATINIB MESYLATE (Gleevec®) permet de stabiliser la LMC en phase chronique dans la majorité des cas à condition que le traitement ne soit pas interrompu. Les personnes atteintes de LMC qui ne répondent pas à la dose habituelle de l'IMATINIB MESYLATE (Gleevec®) pourraient répondre à une dose plus élevée.

A défaut de l'IMATINIB MESYLATE (Gleevec®) on peut utiliser un autre médicament pour traiter une personne atteinte de LMC lorsque :

- L'IMATINIB MESYLATE (Gleevec®) n'a pas permis de stabiliser la LMC (on parle alors de **résistance au médicament** ou de LMC réfractaire);
- La personne a des effets secondaires difficiles à gérer (on parle alors d'**intolérance au médicament**);
- L'IMATINIB MESYLATE (Gleevec®) n'a plus d'effet (on parle alors de **perte de réponse**).

SPRYCEL ET TASIGNA. Le dasatinib (Sprycel®) et le nilotinib (Tasigna®) sont approuvés par la FDA pour le traitement des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Ces médicaments sont également approuvés pour les patients qui ne peuvent tolérer un autre traitement ou dont la LMC est résistante à un autre traitement.

Chez les patients qui prennent l'un ou l'autre de ces médicaments, le risque d'évolution vers la phase accélérée ou la phase blastique serait moindre que chez les patients traités par Gleevec. Des études révèlent que Sprycel comme Tasigna peuvent provoquer une réponse plus rapide et plus efficace que Gleevec. Il n'a toutefois pas encore été démontré que l'un ou l'autre contribuait à prolonger la survie par rapport à Gleevec.

BOSULIF® ET ICLUSIG®. Le bosutinib (Bosulif®) est approuvé par la FDA pour le traitement de toutes les phases de la LMC chez les adultes qui présentent une résistance ou une intolérance à un traitement préalable. Le ponatinib (ICLUSIG®) est approuvé par la FDA pour le traitement de toutes les phases de la LMC lorsqu'aucun autre ITK n'est indiqué. Il est également approuvé pour les patients porteurs de la mutation *T315I*, une mutation de résistance aux médicaments.

Remarque : Gleevec, Sprycel, Tasigna, Bosulif et Iclusig agissent de différentes manières pour bloquer la protéine produite par l'oncogène *BCR-ABL*. Lorsqu'on prend l'un de ces médicaments, il est important de passer régulièrement un bilan de santé pour surveiller la LMC. Des analyses de sang, et de temps à autre des analyses de moelle osseuse, sont nécessaires.

SYNRIBO®. Le MEPESUCCINATE D'OMACETAXINE (Synribo®) se distingue des médicaments comme Gleevec, Sprycel, Tasigna, Bosulif et Iclusig. C'est un **inhibiteur de la synthèse des protéines**. Il est approuvé par la FDA pour les patients atteints d'une LMC en phase chronique ou accélérée qui ont développé une résistance ou une intolérance à au moins deux ITK par le passé. Synribo est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Effets secondaires

Le terme « effet secondaire » désigne les effets que le traitement peut avoir sur les cellules saines et l'organisme en général.

Beaucoup d'effets secondaires disparaissent ou s'estompent avec le temps. La plupart peuvent être pris en charge sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement.

GLEEVEC. Les effets secondaires suivants sont fréquents :

- ✓ Éruptions cutanées
- ✓ Crampes musculaires
- ✓ Diarrhée
- ✓ Nausées et vomissements

Gleevec peut aussi entraîner une perte de phosphore, un minéral localisé dans les os.

❖ **Effets cardiaques.** Les patients traités par Gleevec, Sprycel et Tasigna ont parfois présenté, dans de rares cas, les troubles suivants :

- ✓ Insuffisance cardiaque congestive grave (faiblesse du cœur qui provoque une accumulation de liquide dans les poumons et dans les tissus environnants);
- ✓ Dysfonction ventriculaire gauche (difficulté à éjecter le sang de la cavité inférieure gauche du cœur).

Dans la plupart des cas, les patientes qui connaissent ces troubles ont d'autres problèmes de santé et présentent des facteurs de risque comme l'âge avancé et des antécédents médicaux de maladie cardiaque. Tasigna peut entraîner un effet secondaire qui demande un suivi régulier : un trouble du rythme cardiaque appelé **syndrome du QT long**. D'autres médicaments ont souvent été associés au syndrome du QT long et doivent être évités dans la mesure du possible. Votre médecin vous remettra une liste de médicaments à éviter et vérifiera la présence de ces troubles au besoin.

❖ **Allogreffe de cellules souches.** Cette intervention consiste à injecter les cellules souches d'une autre personne (le donneur) dans le corps du patient. Ce donneur peut

être un frère ou une sœur. Le donneur peut également être un étranger dont les cellules souches sont compatibles avec celles du patient. Les cellules souches peuvent également provenir d'une unité de sang ombilical (le sang se trouvant dans le cordon ombilical après la naissance d'un bébé).

Une allogreffe a pour buts de :

- ✓ guérir le patient de sa LMC en détruisant les cellules de LMC restantes;
- ✓ rétablir la capacité du corps à produire des cellules sanguines normales après une dose élevée de chimiothérapie.

Avant la greffe, la personne reçoit un traitement pharmacologique contre la LMC pour stabiliser la maladie. Après avoir répondu au traitement, elle reçoit une dose élevée de chimiothérapie ou de radiothérapie. On prélève ensuite les cellules souches chez le donneur. Ces cellules sont administrées au patient par intraveineuse (IV) ou par cathéter central. Elles passent alors du sang du patient à sa moelle osseuse. Elles aident à recréer une réserve de nouveaux globules rouges, globules blancs et plaquettes sains. Cette intervention est réalisée à l'hôpital.

L'allogreffe de cellules souches est particulièrement efficace chez les jeunes patients. Il n'y a toutefois pas de limite d'âge pour réaliser une greffe de cellules souches. Le traitement pourrait être indiqué pour un jeune patient atteint de LMC qui ne répond pas bien au traitement pharmacologique oral et qui a un donneur compatible.

L'allogreffe de cellules souches est le seul traitement qui peut guérir la LMC. Environ 7 personnes sur 10 qui reçoivent une allogreffe guérissent de la LMC. Cette intervention est toutefois associée à un risque élevé de complications graves.

Greffé d'intensité réduite. Les médecins s'efforcent de rendre l'allogreffe de cellules souches plus sûre. Une greffe appelée **greffe d'intensité réduite** fait appel à une chimiothérapie à plus faible dose que celle utilisée avec une allogreffe de cellules souches

standard. Ce traitement est aussi appelé **greffe non myéloablative**. Cette méthode pourrait convenir à des patients âgés et aux patients plus malades.

❖ **SURVIE après traitement :**

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) très efficaces pour traiter la plupart des cas de LMC comprennent l'imatinib (Gleevec), le dasatinib (Sprycel) et le nilotinib (Tasigna). Puisque ces médicaments sont nouveaux, il n'y a pas de recherche précise sur les taux de survie engendrés par ces médicaments. Toutefois, les personnes qui ont pris ces médicaments depuis 2001 sont encore vivantes. Lors d'études, on a découvert qu'environ 90 % des personnes traitées avec de l'imatinib (Gleevec) étaient encore en vie 5 ans plus tard. La plupart de ces personnes ne présentaient aucun signe de leucémie, comme la présence de chromosomes anormaux ou un nombre anormal de globules blancs. On ne sait pas si elles sont guéries ou non. On doit faire un suivi plus long.

✓ **Survie observée :**

La survie observée correspond à la proportion de personnes atteintes d'un cancer en particulier qui vivent encore après un certain temps à la suite de leur diagnostic. La survie observée pour la LMC à la suite d'une greffe de cellules souches peut être de plus de 10 ans. La survie observée après 5 ans pour la LMC est supérieure à 90 % lorsqu'on la traite avec de l'imatinib.

✓ **Dépistage des mutations**

Le dépistage des mutations peut aider à détecter des anomalies dans un oncogène. Le patient doit consulter son médecin, qui peut demander un test de dépistage des mutations et envoyer un échantillon de sang à un laboratoire de référence (utilisé pour les tests spécialisés) dans les situations suivantes :

- Lorsque le patient ne répond pas à une étape du traitement; ○ S'il y a une perte de réponse **hématologique** ou **cytogénétique** malgré la prise d'une dose appropriée d'ITK ○

Si le test de RCPq révèle une hausse inexpliquée du nombre de cellules de LMC; S'il y a des raisons de croire que le médicament ne fait pas effet.

Les résultats d'un test de dépistage des mutations peuvent aider le médecin à comprendre pourquoi un médicament agit, mais non un autre. Il n'est pas nécessaire d'effectuer une recherche de mutations chez un patient qui change de médicament en raison des effets secondaires.

4.3 Traitement Obstétrical

4.3.1 Grossesse évolutive à terme ou pré-terme

➤ Le Déroulement de l'accouchement dépend de :

- Présentation du fœtus qui peut être • Céphalique • Siège • Autre (transversale...)
- Début du travail qui est • Spontané • Déclenché • Césarienne ➤ Le Mode d'accouchement :

Il s'agit de :

- Voie basse non opératoire
- Forceps
- Spatule
- Ventouse
- Césarienne

L'accouchement peut être effectué par :

- Obstétricien
- Sage-femme
- Autre personne

4.3.2 Grossesse non évolutive

On peut avoir recours à :

- ✓ un traitement médical à base de Misoprostol si avortement incomplet sur grossesse <12 SA
- ✓ une Aspiration Manuelle ou Electrique de la muqueuse Intra-Utérine si échec du traitement médical, avortement hémorragique...
- ✓ une expulsion de l'œuf mort en rétention

NOS OBSEVATIONS

Nous rapportons deux (02) cas de leucémies myéloïdes chroniques découvertes au cours de la grossesse. Ils sont colligés à la Maternité de l'Hôpital A. Le DANTEC en collaboration respectivement avec le Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital DALAL DIAM, et l'équipe de gynécologie-obstétrique de l'HÔPITAL DALAL DIAM. Il s'agit de 2 cas de LMC diagnostiqués et traités au cours de la grossesse.

OBSERVATION 1 :

Mme C. S. âgée de 21 ans sans antécédents pathologiques particuliers, quatrième geste, deuxième pare avec deux enfants vivants et bien portants et un avortement à trois mois, admise pour prise en charge d'une Grossesse de 28SA+4jrs avec une Leucémie Myéloïde Chronique.

Le diagnostic de LMC a été évoqué devant un syndrome anémique sévère et un syndrome tumoral.

Le bilan d'hémostase est normal.

Sur le plan obstétrical une échographie réalisée à 28+1jrs n'a pas montré d'anomalie : la grossesse est mono-fœtale évolutive, la biométrie est en rapport avec le terme, sans anomalie morphologique et l'insertion du placenta est normale.

Par ailleurs l'échographie montre une hépato-Splénomégalie.

La prise en charge thérapeutique : la patiente et son entourage familial ont reçu une information complète exposant les risques de l'association de la grossesse à ce type de pathologie. La grossesse est suivie avec deux hospitalisations et sous couvert d'un support transfusionnel : 1fois/semaine.

-HYDREA 500mg : 2comprimés x 2/jour

-Supplémentation en fer -Acide Acétyl Salicylique

-Hyper-Hydratation : 2 flacons de SSI de 500ml x 2/ jour.

Devant un Sd Anémique mal toléré sans saignement et Splénomégalie Type II et une absence de rémission hématologique avec GB= 36,38 et Hb= 8,6g/dl Plaquettes: 1326.

Il a été préconisé :

- arrêt de HYDREA et relais avec **GLIVEC 400mg**

- arrêt de l'Aspirine avant l'accouchement et la réalisation d'une transfusion de culot globulaire.

Parallèlement le contrôle obstétrical demeure correct avec une croissance échographique satisfaisante et un tracé normal à l'enregistrement du rythme cardiaque foetal.

La parturiente accouche à **38SA**, **par césarienne** d'un nouveau-né de sexe **Féminin** Apgar **7/10** à la 1^{ère} minute et **8/10** à la 5^{ème} minute. Le poids de naissance est de **2910 g** et l'examen somatique est sans particularité.

Le nouveau-né a bénéficié de soins essentiels.

A J1 post-opératoire la patiente a présenté un saignement au niveau de l'incision et elle a bénéficié d'une Hystérectomie Totale à J2 post-opératoire.

Son traitement anti-LMC est poursuivi et comprend toujours:

- **GLIVEC 400mg**

A J9 post-opératoire Hb=8,2 g/dl

GB : 69930 Plaquettes : 2.912.000

OBSERVATION 2 :

Mme H. C. âgée de 21 ans sans antécédents pathologiques particuliers, quatrième geste, troisième pare avec deux enfants vivants et bien portants et un décédé à J5 de vie (de cause non rapportée) , admise pour prise en charge d'une Grossesse de 38SA+6jrs avec une Leucémie Myéloïde Chronique en cours de traitement.

Le diagnostic de LMC a été évoqué devant un syndrome anémique sévère et un syndrome tumoral.

L'hémogramme montre une hyperleucocytose à 509170 GB/mm³ avec une anémie à 7,8g/dl et un taux de plaquettes normal.

Le Myélogramme révèle la présence de Myéloblastes (25%), Promyélocytes (05%), Métamyélocytes (01%), Myélocytes (04%) Neutrophiles (62%) Limphocytes (03%)

Le bilan d'hémostase est normal.

Sur le plan obstétrical deux échographies réalisées à 28 et 32 SA n'ont montré aucune anomalie : la grossesse est monofoetale évolutive, la biométrie est en rapport avec le terme, sans anomalie morphologique et l'insertion du placenta est normale.

Par ailleurs celle de 32SA montre une hépato-Splénomégalie.

La prise en charge thérapeutique : la patiente et son entourage familial ont reçu une information complète exposant les risques de l'association de la grossesse à ce type de pathologie. La grossesse est suivie sous couvert d'un support transfusionnel : 1fois/semaine.

Parallèlement le contrôle obstétrical demeure correct avec une croissance échographique satisfaisante.

La parturiente accouche à **38SA+ 6jrs**, **par voie basse** d'un nouveau-né de sexe **Féminin**, Apgar **7/10** à la 1^{ère} minute et **8/10** à la 5^{ème} minute. Le poids de naissance est de **2130 g**. La patiente a présenté une hémorragie du post-partum immédiat et a bénéficié d'une transfusion de sang.

Son traitement anti-LMC est poursuivi et comprend toujours:

-ZYLORIC 300mg : 1comprimé x 3/jour

-HYDREA 500mg : 2comprimés x 2/jour

L'examen morphologique du nouveau-né est sans particularité.

La découverte de la LMC au cours de la grossesse est tardive.

Sous Imatinib à partir de la 28^{ème} SA le risque malformatif est moindre chez les patientes de notre série.

Mais la fœtotoxicité reste à être évaluée.

Dans tous les cas il y'a eu Hémorragie du Post-Partum ; cela nous amène à préférer la voie basse comme voie d'accouchement tant qu'elle est possible.

Nous recommandons d'organiser les accouchements :

- en faisant une évaluation biologique et morphologique du fœtus et du nouveau-né
- en travaillant en collaboration avec le Centre National de Transfusion Sanguine pour la commande de concentré plaquettaire.

RESULTATS - DISCUSSION

I/ Epidemiologie

L'incidence des leucémies pendant la grossesse serait de 1/75000-100000 dont le 1/3 est constitué par les LMC.

. La prévalence de la leucémie associée à la grossesse est d'environ 1 cas sur 10 000 grossesses. Il s'agit en majorité de leucémies aiguës myéloïdes (LAM, 60 % des cas), puis de leucémies aiguës lymphoïdes (LAL, 30 % des cas), de leucémies myéloïdes chroniques (**LMC, 10 % des cas**) et de très rares leucémies lymphoïdes chroniques (LLC, moins de 1 % des cas)

(**fig. 1**) [5, 6].

II/ Impact de la grossesse sur la Leucémie Myéloïde Chronique

La grossesse pourrait retarder le diagnostic de la Leucémie Myéloïde Chronique, ceci est dû aux changements hémodynamiques et aux signes sympathiques de la grossesse.

Bien que certains auteurs évoquent une relation possible entre l'apparition de certaines hémopathies et une tolérance immunitaire supposée pendant la grossesse le développement et l'évolution d'une LMC ne semble pas être influencée par cette dernière.

Dans notre série le diagnostic de LMC est porté au 2^{ème} Trimestre devant un syndrome anémique profond et un syndrome tumoral.

III/ Impact de la Leucémie Myéloïde Chronique sur la grossesse

1/ Impact sur la grossesse

✓ L'imatinib mésylate

Les données de sécurité préclinique de l'IM indiquent clairement un effet délétère pendant la gestation. Chez le rat femelle exposé à des doses d'IM aux alentours de 45 mg/kg/j, une augmentation significative de pertes fœtales, de descendance non viable ou de nouveau-nés de petit poids est notée. Lorsque des doses d'IM d'au moins 100 mg/kg/j sont administrées pendant l'organogenèse (équivalent humain de 800 mg/j), l'IM est tératogène et les effets

observés rassemblent encéphalocèles, exencéphalies et malformation des os frontaux et pariétaux (19).

En conséquence, si dans le cadre légal de l'AMM, l'IM n'est pas formellement contreindiqué pendant la grossesse, il est mentionné que les données pertinentes manquent chez la femme enceinte et que le risque pour le fœtus est inconnu (20). Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace est préconisée et, pendant la grossesse, l'IM ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité absolue après information du risque potentiel pour l'enfant.

Le cadre légal est donc flou mais, actuellement, on dispose de quelques connaissances chez la femme, connaissances qui proviennent de grossesses accidentelles rapportées dans la littérature. Ces données sont souvent parcellaires. La durée d'exposition à l'IM est variable, allant de quelques semaines pendant le premier trimestre à toute la période de la grossesse. Le devenir des mères est peu documenté, mais il est clair que l'interruption de l'IM expose à un risque de perte de réponse et, plus rarement, à la progression de la LMC vers les phases accélérées ou blastiques. Le devenir des enfants est plutôt rassurant, même si leur poids de naissance est parfois diminué et que le risque de malformation existe. Malheureusement, aucune donnée de toxicité à long terme chez les enfants exposés *in utero* n'est disponible, et l'on ne peut donc exclure un effet retardé de l'exposition. La série la plus vaste publiée récemment rassemble 180 cas de grossesses sous IM (16) dont 55 pour lesquelles l'issu n'est pas connue. La majorité des grossesses pendant lesquelles les femmes ont été exposées à l'IM ont donné lieu à la naissance d'enfants normaux (50 % des grossesses dont l'issu était connue). Le taux d'avortement spontané est de 14,4 %, taux qui semble comparable à celui de la population générale. Il existe un risque malformatif indéniable et certaines malformations rappellent celles observées dans les études animales. Il est logique d'émettre l'hypothèse que le risque maximal se situe vraisemblablement pendant l'embryogenèse, mais les données disponibles ne sont pas assez précises pour établir une corrélation certaine entre la période ainsi que la durée d'exposition à l'IM et l'apparition de malformations.

✓ Les ITK2

Il apparaît que le nilotinib est embryotoxique et fœtotoxique. Des anomalies squelettiques incluant une ossification incomplète des vertèbres cervicales ont été observées chez le rat et le lapin. Une posologie supérieure à 30 mg/kg/j chez le rat est associée à la mort de l'embryon.

Le dasatinib est embryotoxique chez le rat et le lapin s'il est donné au début de la gestation. En phase plus avancée de la gestation, des anomalies fœtales squelettiques sont observées dans les 2 espèces. Les données cliniques sont elles aussi assez parcellaires. Pour le nilotinib, à notre connaissance, un seul cas clinique a été rapporté. L'exposition a été de 8 semaines et la grossesse a ensuite été menée à terme avec la naissance d'un enfant normal.

J. Cortes et al. ont rapporté 13 cas de grossesses chez des patientes traitées par dasatinib. Le traitement a été arrêté dans tous les cas. Les données évolutives ne sont disponibles que pour 8 patientes. Deux enfants sont vivants et normaux. Trois ITG et 2 fausses couches ont été rapportées. Une grossesse était en cours au moment de la présentation du poster. ✓ L'IFN α

Les IFN de type I ne sont ni tératogènes ni mutagènes chez l'animal, et leur emploi n'est pas contre-indiqué pendant la grossesse. Cependant, le cadre légal considère que des conséquences dommageables pour le fœtus ne pouvant être exclues en l'absence de données pertinentes chez la femme enceinte, les IFN de type I ne doivent être utilisés qu'après avoir mesuré les bénéfices attendus pour la mère et les risques potentiels pour l'enfant.

Aucune grossesse chez des femmes traitées par IFN pégylé n'a été rapportée dans la littérature. Deux cas de grossesses normales sous IFN pégylé sont rapportés dans l'étude descriptive française. Il est important de noter que le peginterféron α -2a est contreindiqué chez le nouveau-né et l'enfant de moins de 3 ans du fait de la présence d'alcool benzylique dans ses excipients.

L'hydroxyurée

Du fait de son appartenance à la classe des antimitotiques inhibiteurs de la synthèse de l'ADN et de son effet tératogène chez l'animal, l'hydroxyurée est formellement contreindiquée chez la femme enceinte. Chez l'animal, les anomalies observées sont des malformations cardiaques, squelettiques, génito-urinaires, cérébrales et oculaires. Un certain nombre de grossesses sous hydroxyurée ont été rapportées dans la littérature chez des femmes atteintes de leucémie aiguë myéloblastique (LAM), de syndrome myéloprolifératif (SMP) ou de drépanocytose. Seize cas de grossesse chez des femmes traitées par hydroxyurée dans le cadre d'une LMC ont été publiés, dont 10 de manière isolée et 6 au sein d'une série de 31 femmes atteintes de pathologies variées.

Les données de la littérature ne semblent pas alarmantes chez la femme, phénomène probablement en partie expliqué par le fait que les doses testées chez l'animal sont 10 à 100 fois plus élevées que celles utilisées en médecine humaine.

2/ Impact de l'imatinib sur la délivrance et sur l'allaitement

Les cellules interstitielles utérines expriment c-Kit à leur membrane et le récepteur au PDGF est présent sur les cellules musculaires lisses. La question d'un possible retentissement de l'imatinib sur le travail au moment de l'accouchement doit être posée.

L'observation de souris gestantes traitées par imatinib permet de conclure que seul le groupe traité à forte dose (50 µg/kg) a un taux significativement plus grand de parturitions précoces. Cette innocuité de l'imatinib sur le travail pendant la délivrance est confirmée chez la femme. En effet, sur 39 observations publiées de femmes enceintes ayant reçu de l'imatinib en fin de grossesse et dont l'accouchement est documenté, aucune n'a présenté d'anomalie du travail ou de la délivrance.

Il n'y a donc pas de recommandation particulière à faire concernant d'éventuelles précautions à prendre au moment de l'accouchement. Les modèles animaux tels que les

rats ont permis de montrer que non seulement l'imatinib mais aussi son métabolite, CGP 74588, passaient dans le lait maternel (19). Cette donnée chez l'animal a été confirmée chez l'humain. Il existe maintenant plusieurs études rapportant la présence d'imatinib et de son métabolite dans le lait maternel des femmes traitées. Alors que les taux d'imatinib restent modestes dans le sang de cordon et dans le placenta des nouveau-nés exposés à l'imatinib, des taux élevés sont retrouvés dans le lait maternel (**tableau A**).

Les données préliminaires montrent que le plateau de la concentration d'imatinib dans le lait est obtenu après 2 jours de traitement. Il est, certes, difficile d'évaluer avec précision la quantité théorique d'imatinib ingérable par un enfant allaité en raison de la variabilité de sa concentration dans le lait au cours de la journée. Cependant, des auteurs ont effectué ce calcul en tenant compte de la pharmacocinétique de l'imatinib et sont arrivés à la conclusion qu'un enfant prenant quotidiennement entre 600 et 1 000 ml de lait pouvait ingérer de 1,2 à 2 mg d'imatinib.

Délai après la prise de traitement (heure)	Concentration plasmatique d'imatinib (ng/ml)	Concentration plasmatique du CGP 74588 (ng/ml)	Concentration d'imatinib dans le lait maternel (ng/ml)	Concentration du CGP 74588 dans le lait maternel (ng/ml)
0	0	0	0	0
3	1 301	177	751	409
27	2 482	334	1 057	791
51	2 010	284	1 153	1 024
171	2 003	301	797	1 052

Tableau I: Concentrations de l'imatinib et de son métabolite (19).

Compte tenu de l'absence de données à long terme sur l'exposition d'un nourrisson à l'imatinib et du fait de l'existence d'une alternative à l'allaitement maternel, nous déconseillons l'allaitement chez les femmes traitées par imatinib.

La survie de la patiente est indispensable à la survie du fœtus et à la poursuite de la grossesse. La première cause de mortalité fœtale en cas d'hémopathie maligne est le décès maternel (40% des morts fœtales in utero) [19].

A / L'adaptation à la posologie

Il n'existe pas de posologie spécialement adaptée pour la femme enceinte. Les doses sont calculées selon le poids ou la surface corporelle comme pour toute patiente atteinte de cancer.

La toxicité des agents cytotoxiques au cours est connue pour être dose-dépendante. La réduction de la posologie des agents cytotoxiques au cours de la grossesse pourrait être le moyen pour limiter la toxicité fœtale mais, de nombreux arguments s'opposent à cette pratique.

Ainsi, des doses standards de chimiothérapie ajustée à la prise de poids continue doivent être utilisées, car les études pour déterminer les concentrations de médicaments in utero ou dans les tissus fœtaux font défaut, même si les changements physiologiques pendant la grossesse peuvent modifier le métabolisme de ces médicaments [2].

Dans notre série nous avons utilisé les mêmes doses que chez les patientes non enceintes.

Cependant, l'apparition de malformation n'est pas obligatoire. Il existe de nombreux cas de grossesses exposées à une chimiothérapie au cours du premier semestre dont l'issue a été normale. Ainsi, Cardonick et coll. [11] ont rapporté 35 cas de LNH traités par des

protocoles associant doxorubicine, cyclophosphamide et vincristine. Ils n'ont constaté aucune malformation même avec un traitement au cours du 1^{er} trimestre chez 11 cas. Ces études sont méthodologiquement très discutables et aucune conclusion ne peut être établie de façon formelle.

L'utilisation de la chimiothérapie est donc déconseillée au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse.

Dans notre série aucune malformation n'a été constatée même si nos patientes ont été reçues au 2^{ème} trimestre.

□ L'anémie

Au cours de l'accouchement, que ce soit par voie naturelle ou par césarienne, l'objectif transfusionnel est de maintenir l'hémoglobine maternelle supérieure à 8g/dl au cours du per- et post-partum.

N.B : L'érythropoïétine ne traverse pas la barrière placentaire et son utilisation est jugée sans danger pendant la grossesse.

□ La thrombopénie :

Elle peut être chimio-induite ou secondaire à un envahissement médullaire par des cellules malignes ou par consommation (CIVD).

La transfusion prophylactique de plaquettes est réalisée en général lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 20.000/mm³ en dehors de tout syndrome hémorragique.

Pour l'accouchement, que ce soit par voie naturelle ou par césarienne, l'objectif est de maintenir le taux de plaquettes supérieur à 50.000/mm³ en per- et post-partum.

La transfusion plaquettaire, au même titre que la transfusion érythrocytaire, doit faire l'objet d'une attention particulière chez ces patientes immunodéprimées, susceptibles d'être transfusées en plaquettes à plusieurs reprises (risque d'immunisation anti-HLA) ou susceptibles de bénéficier d'une greffe de moelle.

Cette transfusion plaquettaire doit, au mieux, être réalisée avec des culots plaquettaires d'aphérèse HLA-compatibles pour prévenir une immunisation anti-HLA plaquettaire à l'origine d'un mauvais rendement transfusionnel. Ils doivent être déleucocytés ou provenir d'un donneur CMV négatif.

La neutropénie :

Il semble judicieux d'appliquer les mesures mises en place dans le cadre des neutropénies en dehors de la grossesse. Le traitement préventif des complications infectieuses passe par des mesures d'hygiène hospitalière :

- Isolement, hospitalisation en chambre individuelle, stérile, voire sous flux laminaire
- Limitation des visites et des contacts aux examens et aux soins.

- Port d'un masque, d'une sur-blouse, de gants pour le personnel et les visites.

- Décontamination digestive, bains de bouche antiseptique, nourriture stérile.

Le traitement curatif réside dans l'instauration précoce d'une antibiothérapie empirique (dirigée contre les BGN initialement) de spectre antibactérien étendu, éventuellement associé à un traitement antifongique dès l'apparition d'un syndrome septique.

L'amoxicilline protégée est fréquemment utilisée chez les patientes porteuses d'hémopathie maligne, mais elle est associée à une incidence accrue d'entérocolites nécrotiques, donc vaut mieux l'éviter. Pour les femmes enceintes allergiques à la pénicilline, la clarithromycine pourrait être proposée comme alternative. Les céphalosporines et le métronidazole peuvent être utilisés en toute sécurité au cours de la grossesse. D'autre part, les aminosides, les quinolones, triméthoprime et les tétracyclines doivent être évités.

La mise en place d'une antibioprophylaxie primaire chez le patient neutropénique n'est pas recommandée.

La fièvre est un facteur de menace d'accouchement prématuré qui doit être combattue par un traitement antipyrétique.

L'utilisation du G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) pendant la grossesse a été rapportée dans une série de 20 patientes avec une neutropénie chronique sévère (dose médiane de 2,7mcg/kg/jour), administré tous jours ou tous les deux jours pendant les trois trimestres.

Ces données, bien que limitées, n'ont pas révélé une augmentation significative des anomalies congénitales ou de mort fœtale par rapport aux patientes enceintes qui n'ont pas reçu le médicament.

B / Les complications métaboliques liées au syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale associe des troubles métaboliques secondaires à la libération massive et brutale des composants cellulaires qui accompagne la destruction des cellules tumorales par un traitement antinéoplasique.

Ce syndrome associe une hyperuricémie, une hyperkaliémie et une hyperphosphorémie ainsi qu'une hypocalcémie. Il existe aussi une acidose métabolique importante.

Ce syndrome peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë obstructive secondaire à la précipitation de cristaux d'acide urique et de phosphate de calcium au niveau des tubules collecteurs du rein.

La mise en place d'un traitement préventif doit être systématique et doit débuter au mieux 24heures avant l'induction de la chimiothérapie. Il a pour objectif de réduire la précipitation tubulaire d'acide urique et de phosphate de calcium. L'administration d'un traitement uricosurique par Allopurinol (Zyloric) est associée à une hyperhydratation et une alcalisation afin d'assurer une hyperdiurèse alcaline. L'insuffisance rénale associée à

des troubles métaboliques menaçants peut imposer la mise en place d'une épuration extrarénale. La récupération de la fonction rénale est la règle.

C / Les complications obstétricales :

❖ La Menace d'accouchement prématué (MAP) :

Les hémopathies malignes par elles-mêmes sont à l'origine d'accouchement prématué. La chimiothérapie et ses effets fœto-toxiques sont rendus responsables d'accouchements prématurés par de nombreux auteurs [11, 14]. De plus, toutes les complications maternelles de la chimiothérapie sont susceptibles d'induire une menace d'accouchement prématué [12].

Dans notre série toutes les grossesses ont été menées à terme.

En dehors de la chorio-amniotite, les MAP associées à un syndrome infectieux peuvent bénéficier d'une tocolyse et d'un traitement étiologique.

De même l'anémie maternelle ou les troubles métaboliques secondaires au syndrome de lyse peuvent être à l'origine de MAP. Leur traitement symptomatique doit s'associer à la tocolyse.

❖ La souffrance fœtale :

La souffrance fœtale est suspectée devant une perte des mouvements spontanés du fœtus. L'interprétation d'anomalies mises en évidence sur l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF) permet de confirmer la souffrance fœtale et de porter l'indication d'une extraction fœtale en urgence.

La chimiothérapie peut s'accompagner de complications maternelles susceptibles de provoquer une souffrance fœtale. Cependant, l'extraction fœtale n'est réalisée qu'après 26SA ou le cas échéant pour sauver la mère.

Une antibioprophylaxie à large spectre a encadré l'intervention et il n'y a pas eu de complication infectieuse.

L'induction de la chimiothérapie s'est faite sous surveillance stricte en service d'hématologie sous couvert d'une hyperhydratation. Ce qui a permis de guetter la survenue de syndrome de lyse et de ses complications.

Nous n'avons pas été confrontés à des MAP sévères. Une patiente n'est entrée en travail qu'à 38SA révolues et l'autre patiente a bénéficié d'une césarienne prophylactique. Nous n'avons donc pas eu recours à la tocolyse.

D / Les complications respiratoires

Elles sont dominées par les pathologies respiratoires, principalement la dysplasie bronchopulmonaire induite par l'immaturité pulmonaire. Les séquelles respiratoires exposent à une sensibilité accrue aux infections pulmonaires bactériennes et surtout virales ainsi qu'à une évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique. La survenue de complications respiratoires augmente l'incidence et la gravité des séquelles neurologiques par le biais de l'hypoxie cérébrale.

E / Les complications neurologiques

Elles induisent des séquelles graves. Les risques d'infirmité motrice sont 15 à 30 fois plus élevés au sein des grands prématurés qu'au sein des enfants nés à terme. La fragilité de la vascularisation cérébrale et l'absence d'autorégulation cérébrale provoquent la survenue d'hémorragies intraventriculaires et de leucomalacie périventriculaire.

La corticothérapie anténatale a contribué à une diminution importante de l'incidence des hémorragies intra-ventriculaires.

L'étude prospective EPICUR a montré qu'en dessous de 26SA, plus de la moitié des prématurés présentaient des séquelles neurologiques graves. La corticothérapie anténatale par administration IM ou IV de Bétaméthasone (Célestène® 12mg par jour pendant deux jours de suite) permet la maturation pulmonaire fœtale et prévient des complications neurologiques de la prématurité.

F / L'hypotrophie fœtale :

Un fœtus est considéré hypotrophe lorsque ses paramètres biométriques sont inférieurs au 3^{ème} ou au 10^{ème} percentile.

Vingt (20) à 30% des grands prématurés présentent un retard de croissance intra utérin. Le faible poids à la naissance est identifié comme un facteur de risque de mortalité et de morbidité néonatale ainsi que de séquelles neurosensorielles et de troubles du développement psychomoteur au même titre qu'un âge gestationnel peu important. Dans l'étude Bottoms et coll., un poids de naissance de 700-750g apparaît comme une limite à partir de laquelle la mortalité et la morbidité liées à la prématuauté diminuent de façon importante.

Dans notre série nous avons eu une hypotrophie (ou poids petit pour l'âge gestationnel) dans 100% des cas.

3 / Impact sur la parturiente

C'est principalement la malnutrition dont les conséquences peuvent être importantes et sont à l'origine de carences maternelles et de troubles in utero.

- Troubles de l'organogénèse (troubles de la fermeture du tube neural au cours des carences en acide folique) et du développement squelettique,
- Retard de croissance in utero
- Troubles du développement neurologique Les carences en fer et en acide folique peuvent aggraver l'anémie maternelle multifactorielle secondaire à l'hémodilution physiologique de la grossesse, au syndrome inflammatoire et à l'insuffisance médullaire. L'anémie chronique est responsable de retard de croissance in utero, d'accouchement prématué et de faible poids de naissance.

Dans notre série l'état maternel est resté bon et le poids fœtal était au-dessous de la normale.

IV / L'accouchement :

1/ Les modalités de l'accouchement

Le choix du mode d'accouchement dépend de la situation obstétricale, de l'état clinique maternel et du pronostic fœtal. Les indications spécifiques de la césarienne sont évidemment respectées.

1.1/ L'accouchement par voie basse :

Les patientes enceintes suivies pour une hémopathie maligne présentent des risques hémorragiques et infectieux importants.

Certains auteurs rapportant le suivi de grossesse associée à des hémopathies malignes recommandent l'accouchement par voie basse.

En effet, l'accouchement par voie basse est connu pour être associé d'une part à des pertes hémorragiques moins importantes au cours et après l'accouchement et d'autre part à des complications infectieuses moins nombreuses.

Dans notre série une patiente a accouchement par voie basse qui s'est compliquée d'une hémorragie du post-partum immédiat. Nous n'avons pas noté d'infection dans le postpartum.

1.2/ La césarienne

En plus des risques hémorragiques et infectieux, l'accouchement par césarienne est associé à un nombre plus important de complication respiratoire néonatale.

L'avantage principal de la césarienne est de garantir une durée courte de l'accouchement et de l'interruption des mesures de prévention anti-infectieuses mises en place en milieu hématologique. Ainsi, la césarienne permet théoriquement de réduire la composante du risque infectieux lié à l'interruption de cet isolement.

L'état de santé maternel est aussi un déterminant dans le choix du mode d'accouchement. La césarienne, ne nécessitant pas de participation maternelle, semble être la solution à proposer en cas de mauvaise tolérance prévisible à l'effort.

Dans notre série une césarienne a été réalisée et s'est compliquée d'une atonie utérine qui a motivé une hysterectomie totale.

2. / L'anesthésie et l'analgésie obstétricale :

En l'absence de recommandation spécifique pour les patientes atteintes d'hémopathie maligne au cours de la grossesse, les recommandations encadrant l'anesthésie et l'analgésie obstétricale sont appliquées en tenant compte des contre-indications générées par cette situation rare.

2.1/ Bénéfice de l'anesthésie locorégionale

Les techniques d'anesthésie péridurale et de rachianesthésie se sont largement développées en milieu obstétrical. Elles ont montré leur supériorité sur l'anesthésie générale pour la réalisation d'une césarienne. Elles améliorent la sécurité maternelle en diminuant les risques liés à l'anesthésie générale de la femme enceinte. Elles permettent aussi une amélioration du pronostic néonatal en s'affranchissant des effets secondaires liés au passage trans-placentaire des agents de l'anesthésie.

2.2/ Contre-indication de l'anesthésie locorégionale

Les troubles de la coagulation et le syndrome septique, survenant chez une femme enceinte porteuse d'hémopathie maligne, sont les principales contre-indications de la réalisation de l'anesthésie locorégionale.

Dans notre série une césarienne a été réalisée sous rachianesthésie.

V/ Complications et pronostic

A. Les complications métaboliques

- L'hyperuricémie

Elle est liée au catabolisme des acides nucléiques des noyaux des cellules granuleuses qui se lysent spontanément.

✓ Sur le plan clinique, elle se manifeste par :

□ Une crise de goutte qui peut être révélatrice de la maladie

□ Une lithiase rénale et une néphropathie goutteuse

✓ Sur le plan biologique, elle se traduit par un taux d'acide urique supérieur à 70 mg/l.

✓ Sur le plan thérapeutique, (amaigrissement en cas d'obésité, régime, diminution des boissons alcoolisées), suivi de la prise en charge des comorbidités et des facteurs de risque : hyperlipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie, tabagisme et obésité. Pour la stratégie de prise en charge par les médicaments, la colchicine per os ou antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les médicaments de première ligne du traitement systémique. En l'absence de contreindication, les AINS sont commodes. En cas de crise aiguë, une ponction articulaire et une injection de corticoïdes de longue durée sont efficaces et bien tolérées.

Chez les patients ayant des crises récidivantes, des arthropathies, des tophus ou des signes radiologiques de goutte, un traitement hypo-uricémiant est indiqué. Le but thérapeutique est d'abaisser l'uricémie pour promouvoir la dissolution des cristaux et prévenir la formation de cristaux, ce qui est atteint en maintenant l'uricémie au-dessous de 360 micromol/ml ou 60mg/ml.

L'allopurinol (ZYLORIC®) est l'hypo-uricémiant approprié en commençant à faible dose et en augmentant de 100mg toutes les 3 ou 4 semaines s'il le faut. S'il existe une toxicité à l'allopurinol on peut utiliser les autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, un médicament uricosurique ou une désensibilisation à l'allopurinol s'il y avait seulement une discrète éruption. Le probénécid ou la sulphapyrazone peuvent être utilisés comme alternatives à l'allopurinol chez les patients dont la fonction rénale est normale, mais sont relativement contre-indiqués en cas de lithiase rénale. La benzboromarone peut être utilisée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée mais a un risque faible d'hépatotoxicité

Le traitement prophylactique des crises pendant les premiers mois du traitement hypouricémiant peut faire appel à la colchicine à la dose de 0,5mg à 1mg/j ou/et à un AINS (avec gastro-protection). Si la goutte est associée à un traitement diurétique, il faut si possible l'arrêter. En cas d'hypertension ou d'hyperlipidémie on peut considérer un traitement par le losartan ou le fénofibrate qui sont faiblement uricosuriques.

▪ **Le syndrome de lyse tumorale**

Le syndrome de lyse tumorale regroupe tous les désordres métaboliques secondaires à la lyse cellulaire brutale sous l'effet de la chimiothérapie. Le catabolisme accru des acides nucléiques aboutit à une hyperuricémie avec hyperuraturie.

L'acide urique urinaire en milieu acide précipite au niveau des tubules distaux et des tubules collecteurs avec un risque d'insuffisance rénale aiguë anurique. La libération de phosphates intracellulaires dépasse les capacités rénales d'excrétion et conduit à une hyper phosphorémie. La libération de potassium peut être responsable d'hyperkaliémie.

Le diagnostic repose sur :

- La survenue brutale d'une anurie ou d'une oligoanurie dans les heures qui suivent le début de la chimiothérapie chez un malade présentant des facteurs de risque de syndrome de lyse, leucocytose $>100.000 /mm^3$; masse abdominale importante ; LDH élevée.

- La survenue d'une insuffisance rénale aiguë au décours de l'introduction d'une chimiothérapie, impose des investigations immédiates : examen clinique, numération globulaire, échographie rénale. Il peut s'accompagner de troubles neurologiques et s'observe aussi en phase d'accélération.

Son traitement comprend un volet préventif et curatif :

Au plan préventif, il s'agit de conduire une bonne réanimation hydro électrolytique Au plan curatif c'est surtout l'épuration extra-rénale.

▪ **L'hypercalcémie**

Son diagnostic repose sur le dosage de la calcémie devant des signes évocateurs tels que l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, les polyuries, la somnolence et la confusion mentale.

Le traitement est débuté en urgence lorsque la calcémie dépasse 3millimoles/litre. Le traitement est symptomatique et vise à augmenter l'élimination rénale du calcium par apport d'eau et de sodium et l'administration du furosémide à fortes doses après correction de la déshydratation.

▪ **L'hypoglycémie**

Elle est possible du fait de la consommation excessive, *in vivo*, par les granuleux anormalement nombreux.

B. Les complications hématologiques

▪ **Les thromboses**

Elles seraient liées à l'hyperplaquettose et/ou à la thrombopathie.

L'hyperleucocytose est aussi responsable d'une hyperviscosité favorisant les thromboses. Elles réalisent divers tableaux qu'il faut savoir rechercher cliniquement et confirmer par des examens para cliniques tels que l'écho-doppler, le scannerElles réalisent plusieurs tableaux cliniques :

- thrombose d'une veine périphérique qui peut se compliquer d'une thrombophlébite [16].
- thrombose au niveau de la veine porte et des veines sus hépatique réalisant le syndrome de BUDD-CHIARI.
- thrombose des corps caverneux entraînant un priapisme.

En cas de thrombose constituée l'héparinothérapie reste le traitement indiqué.

▪ **Les hémorragies**

Elles seraient liées à :

- une thrombopathie par trouble de la répartition des glycoprotéines plaquettaires et de la sécrétion du thromboxane A₂.
- des troubles de l'hémostase primaire avec un déficit acquis en facteur willebrand. L'existence d'inhibiteur spécifique a été notée.
- des troubles de la coagulation du fait de la présence d'un inhibiteur de la coagulation dirigé contre un facteur coagulant.

C. Les complications rhéologiques

▪ **La leucostase**

Elle s'observe dans les formes très hyperleucocytaires de la LMC en phase myélocyttaire chronique. Elle peut s'observer aussi au moment de la transformation dans les grandes hyperleucocytoses blastiques.

Sur le plan clinique, elle réalise deux tableaux assez fréquents :

- le poumon hyperleucocyttaire qui réalise un tableau d'insuffisance respiratoire grave avec dyspnée, cyanose et à la radiographie, des opacités parenchymateuses à point de départ hilaire souvent confluentes pouvant s'étendre à l'ensemble des deux champs pulmonaires.

- un tableau neurologique avec trouble de la conscience.

Le traitement d'urgence repose sur la leucophérèse.

- Les infarctus et les ruptures de rate

La rupture de rate est rare et se traduit par un abdomen aigu chirurgical type hémopéritoine. L'indication chirurgicale ne se discute pas. Les infarctus se manifestent par des douleurs aiguës ou subaiguës de l'hypochondre gauche ; le traitement repose sur le traitement symptomatique ; dans certains cas, l'irradiation splénique peut être indiquée.

D. Facteurs pronostiques

✓ Au moment du diagnostic

Grace aux thérapeutiques nouvelles, le pronostic de la LMC est devenu un sujet d'actualité. En effet l'évolution était, il y a quelques années, mortelle en 3 à 4 ans du fait de la survenue quasi inéluctable de la transformation aiguë terminale. La précision de variables pronostiques au moment du diagnostic devient nécessaire pour mieux codifier les indications thérapeutiques. [18]

Pendant la phase chronique, la LMC se présente comme une maladie indolente, répondant facilement au traitement.

Classiquement, après un délai médian de 3,5 ans, survient inéluctablement une phase blastique, précédée le plus souvent d'une phase accélérée de durée variable, pouvant aller jusqu'à 12 à 18 mois. La phase blastique se termine fatalement par la mort dans un délai de 3 à 6 mois. Vingt-cinq pour cent des malades meurent de complications pendant la phase chronique [19]. La survie médiane des malades atteints de LMC s'est allongée récemment en raison d'un diagnostic plus précoce, et des nouveaux traitements antileucémiques.

La survie médiane est actuellement de 60 à 65 mois. Les taux de survie à 5 ans sont de l'ordre de 50 à 60 % contre 20% auparavant [19]. Plusieurs classifications ont été proposées :

La classification de SOKAL [18]

<< *L'international CGL Prognosis Study Group* >> a démontré que l'âge, la taille de la rate, le taux des plaquettes et le pourcentage des blastes sanguins influençaient largement le pronostic. Ces paramètres ont été inclus dans une équation, donnant pour chaque malade, un indice de risque relatif $[\lambda_i(t)\lambda_0(t)]$ qu'on peut encore appeler indice ou score pronostic de gravité :

$$[\lambda_i(t)\lambda_0(t)] = \exp[0.0116(\text{âge}-43.4) + 0.0345(\text{rate}-7.51) + 0.188[(\text{plaquettes}/700)^2 -$$

$$0.563] + 0.0887(\text{blastes}-2.10)/\text{l'Age} :$$

en années

Rate : en cm sous le rebord costal

Plaquette : N.10⁹/l

$\lambda_i(t)$: risque individuel $\lambda_0(t)$

: risque du groupe

Ce score a permis de répartir ces malades en 3 groupes. Un groupe de risque faible (risque inférieur à 0,8) avec une médiane de survie de 60 mois ; un groupe de risque élevé (risque supérieur à 1,2) ayant une médiane à survie de 32 mois ; un groupe à risque intermédiaire (0,8 à 1,2) dont la médiane de survie était de 3,5 années [18, 20,21,].

Une seconde étude a concerné les malades âgés de 5 à 45 ans, 45 ans représentant l'âge maximal pour l'allogreffe : le sexe et l'hématocrite se sont révélés être des facteurs pronostic supplémentaires. Pour ce groupe de malades plus jeunes l'équation devient :

$$[\lambda_i(t)\lambda_0(t)] = \exp[0.0255(\text{rate}-8.14) + 0.0324(\text{blastes}-2.22) + 0.1025[(\text{plaquettes}/700)^2 - 0.627] - 0.0173(\text{hématocrite}-34.2) - 0.2682(\text{sex}-1.40)].$$

(Sexe masculin=1 ; sexe féminin=2) [20].

D'autres classifications ont été utilisées notamment après que l'INFα fut disponible [18].

Classification de KATARJIAN [17]

Les facteurs de mauvais pronostic sont pour kantarjian et al. :

- Age ≥ 60 ans ;
- la rate débordant de 10 cm ou plus le rebord costal
- les basophiles $\geq 7\%$ dans le sang ou $\geq 3\%$ dans la moelle osseuse
- les plaquettes $\geq 700000/\text{mm}^3$

-les signes de la phase accélérée :

- Basophiles $\geq 20\%$ dans le sang
- Plaquettes $< 100000 / \text{mm}^3$
- Blastes $\geq 15 \%$ dans le sang
- Blastes + promyélocytes $> 30 \%$ dans le sang
- Evolution cytogénétique clonale

En fonction de ces critères, la répartition s'est fait en 4 groupes de risque :

Tableau II: classification pronostique

Groupe de risqué	Nombre de facteurs de mauvais pronostic
Groupe1 (faible risque)	0 ou 1
Groupe2 (risque intermédiaire)	2
Groupe3 (risque élevé)	Au moins 3
Groupe 4(très haut risque) début de la phase accélérée	Au moins un caractère d'accélération

La classification de TURA [18]

- Splénomégalie dépassant de 15 cm le rebord costal
- Hépatomégalie dépassant de 6 cm le rebord costal
- Plaquettes $< 150.10^9$ par litre ou $> 500.10^9$ /litre
- Globules blancs $> 100.10^9$ /litre
- Pourcentage de blastes dans le sang périphérique $> 1\%$
- Pourcentage des promyélocytes et des myélocytes dans le sang périphérique $> 20\%$. Les malades sont classés en trois groupes :
 - bon pronostic : absence ou présence d'un seul des critères précités.
 - pronostic intermédiaire : Présence de deux ou trois critères
 - Mauvais pronostic : Présence de 4 à 6 critères

Les durées de survie sont de respectivement 68 ; 46 et 28 mois dans les trois groupes.

*Valeurs des anomalies cytogénétiques et moléculaires pour le pronostic.

Au moment du diagnostic la perte du chromosome Y, ne semble pas être un facteur de mauvais pronostic. Les autres anomalies additionnelles telles un double Ph, une trisomie du 8, un iso 17 q peuvent apparaître comme facteurs de mauvais pronostic [22]

✓ **Pendant le traitement**

La réponse au traitement est aussi un facteur pronostique important. En effet l'obtention d'une RHC lors de la première évaluation est un facteur de bon pronostic. Le type de protocole utilisé est également un facteur de bon pronostic, notamment par l'interféron alpha et de moins bon pronostic s'il s'agit du busulfan [20].

VI / Post-Partum

1/ L'allaitement

La capacité des drogues à traverser la barrière fœto-placentaire est le plus souvent non corrélée à leur capacité à passer dans le lait maternel. La concentration dans le lait maternel est variable et reliée à la dose et au délai écoulé depuis l'administration de la chimiothérapie maternelle [11].

VII/ Dans les moyen et long termes

Chez des patientes traitées huit grossesses ont été “accidentelles” ; 6 sous imatinib et 2 sous nilotinib. Seules 2 grossesses ont été menées à terme avec un enfant normal, l'une sous imatinib et l'autre sous nilotinib. Lors de la première grossesse, l'exposition a été de 15 jours et le relais a été pris par interféron (IFN) non pégylé pendant la grossesse.

Concernant la deuxième grossesse, après une exposition d'environ 3 semaines au nilotinib, il n'y a pas eu de relais thérapeutique pendant la grossesse après l'arrêt de l'ITK2.

Une interruption thérapeutique de grossesse (ITG) a été réalisée dans tous les autres cas. Dans 1 des 2 cas traités par nilotinib, une ITG a été programmée car l'échographie précoce avait mis en évidence un omphalocèle, alors que la patiente aurait souhaité mener à terme la

grossesse. L'exposition estimée à l'ITK2 était de 3 semaines avec un relais thérapeutique par IFN non pégylé. Pour les grossesses survenues sous imatinib, l'exposition moyenne au traitement était comprise entre 2 et 10 semaines. Aucune anomalie foetale n'a été notée.

Dans notre série toutes les patientes sont dans le post-partum immédiat, sous Imatinib pour l'une et sous Hydroxyurée pour l'autre.

CONCLUSION et RECOMMANDATIONS

La prise en charge de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) chez la femme enceinte doit être individualisée.

En général la grossesse n'affecte pas l'évolution naturelle de la LMC et son pronostic ne diffère pas de façon significative des femmes non-enceintes.

La discussion multidisciplinaire permet d'établir un planning pour le traitement en tenant compte des préférences des patientes et de leurs familles clairement informées et des thérapeutiques actuellement disponibles.

La chimiothérapie est susceptible d'entraîner des complications (hémorragiques et infectieuses de l'aplasie, syndrome de lyse) qui doivent être prévenues et surveillées dans une unité de soins intensifs ou en réanimation.

Il serait donc souhaitable de créer une unité spéciale afin d'optimiser la prise en charge multidisciplinaire.

Elle permettrait :

- ✓ Le regroupement des grossesses pathologiques au sein de centres référents.
- ✓ La concentration des moyens techniques nécessaires à la prise en charge multidisciplinaire.
- ✓ L'acquisition d'une expertise par la mise en place de protocoles de recherche et de soins.

Le mode d'accouchement, par césarienne ou par voie basse, est discuté au cas par cas.

Et quand une césarienne est décidée, l'anesthésie générale est préférée vu le risque hémorragique secondaire à la thrombopénie et du risque infectieux secondaire à la neutropénie. Par ailleurs au cours de la césarienne on peut avoir recours à des techniques de chirurgie d'hémostase en vue de prévenir le risque hémorragique ; on peut citer :

- ✓ La triple ligature artérielle
- ✓ La technique d'Aucho
- ✓ La technique de B-Linch

A long terme, le suivi des enfants exposés à la chimiothérapie in utero est nécessaire, notamment en matière de fertilité.

Afin d'optimiser la prise en charge de la LMC au cours de la grossesse des études s'avèrent nécessaires et une collaboration internationale est souhaitable.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Geogres Pentheroudakis, Nicholas Pavlidis. Cancer and pregnancy : Poena magna, not anymore. European Journal Of Cancer 42 (2006) 126-140
- [2] Tina Rizack, Anthony Mega, Robert Legare, and Jorge Castillo. Management of hematological malignancies during pregnancy; Am. J. Hematol. 84:830-841, 2009.
- [3] Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1128-35.
- [4] Kuzel TM, Benson AB.
- [5] Weinshel EL, Peterson BA.
- [6] Boris D, Devergie A, Gardembas M. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, hématologie 2004 ; 9 : 497-512 .
- [7] Timothy J. Hurley , MD, T, James V. Mckinnell, MD, Mehraboon S. Irani, MD. Hematologic Malignancies in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N AM 32 (2005) 595-614.
- [8] Ingrid Charles. Maladies rares et grossesse: quarante maladies hématologiques rares ; 2006.
- [9] Cox EB; Baccarani M. Pronostic discrimination in « good risk » chronic granulocytic leukemia. Blood, 1984 ; 63 : 789-99
- [10] Base de données : http://www.motherisk.org/women/cancerCategory.jsp/category_id=27
- [11] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5(5):283-91
- [12] Maloisel L. Prise en charge des hémopathies malignes survenant au cours de la grossesse. J. Gynecol Obstet Biol
- [36] Desfrere L, Pons JC, Goffinet F. Devenir des prématurés. Traité d'Obstétrique :

Médecine Science ; Flammarion ; Paris 2003. P. 1001-14

[46] Cramblett FJ, Njiar S, Leukemia in infant born of a mother with leukemia. NEJM 1958;259:727-9.

[16] Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. Semin Oncol 2000;27(6):618-22.

[17] Peres RM, Sanseverino MT, Guimaraes JL, Coser V, Giuliani L, Moreira RK, et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. Braz J Med Biol Res 2001;34(12):1551-9.

[18] Aviles A, Niz J. Long-term follow of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. Med Pediatr Oncol 1988;16(1):3-6.

[19] Doll RC, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Onc 1989;16:337-45.