LE DOSSIER
Oncologie et grossesse

Leucémies et grossesse, aspects thérapeutiques et pronostiques

RÉSUMÉ : L'association grossesse et leucémie est fort heureusement rare. Elle pose le triple problème d'un traitement efficace de la patiente, du bon déroulement de la grossesse et de l'accouchement, et enfin des séquelles éventuelles chez l'enfant. La prise en charge de ces hémopathies varie néanmoins grandement en fonction du type. Dans la leucémie lymphoïde chronique – très rare dans ce créneau d'âge –, il est souvent possible d'attendre la fin de la grossesse avant d'envisager le traitement de l'hémopathie. Dans la leucémie myéloïde chronique, l'utilisation de l'interféron est souvent une bonne solution d'attente jusqu'à la fin de la grossesse. Dans les leucémies aiguës, le pronostic vital de la patiente est engagé à court terme. Au cours du premier trimestre de la grossesse, son interruption semble être la solution raisonnable, en particulier en raison du risque tératogène. Dépassé le premier trimestre, la chimiothérapie anti-leucémique, sous réserve de sélectionner les drogues adéquates, peut être délivrée pendant la grossesse avec un pronostic favorable et finalement peu de risques tératogènes ou de séquelles chez l'enfant. Dans tous les cas, la prise en charge doit impliquer à tous les stades la collaboration étroite entre le gynécologue-obstétricien et l'hématologue.

→ R.T. COSTELLO[1, 2], L. FARNAULT[1, 2], S. CHEBREK[1], C. MERCIER[1], G. SEBAHOUN[1]
1 Université d'Aix-Marseille, TAGC/Unité Inserm U928,
2 Hôpital La Conception, Service d'Hématologie, MARSEILLE.

L'association leucémie aiguë et grossesse est une situation rare mais grave, posant des problèmes intéressant le gynécologue-obstétricien, l'hématologue, ainsi qu'éventuellement et dans le meilleur des cas le pédiatre [1-4]. 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].

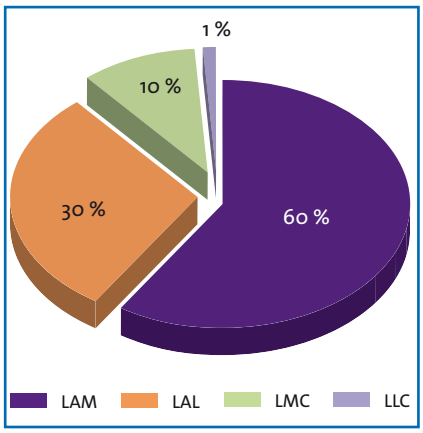

FIG. 1 : Répartition des différents sous-types de leucémies chez la femme enceinte.

Le caractère de grande rareté de cette association est dû :
– à l'âge moyen de survenue de la plupart des leucémies, bien plus élevé que l'âge moyen de survenue de la grossesse ;
– à la rareté même des leucémies, dont l'incidence globale est de très loin inférieure à celle du cancer du sein par exemple.

Cette rareté explique l'absence de grandes études prospectives concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la patiente, mais aussi le suivi du devenir de l'enfant. La plu-

part de nos connaissances reposent donc sur des cas cliniques ou de petites séries rétrospectives. La plupart des drogues utilisées en chimiothérapie ont des poids moléculaires faibles (200 à 400 kDa) qui leur permettent donc un passage transplacentaire. 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. Enfin, les données de tératogénicité chez l'animal correspondent souvent à des concentrations supérieures à celles observées en thérapeutique chez l'Homme. L'ensemble de ces remarques explique que l'attitude thérapeutique devant l'association leucémie et grossesse repose plus sur des avis d'experts que sur des recommandations liées à des données issues d'essais randomisés ou d'études prospectives [7-9].

Le traitement d'une femme enceinte souffrant de leucémie peut être associé à une grande morbidité fœtale, liée à la fois au traitement et à la pathologie sous-jacente, allant jusqu'à la mort fœtale ou à de graves malformations. Cela pose donc un défi difficile à relever tant pour la patiente que pour les spécialistes hématologues et obstétriciens. La chimiothérapie pendant le premier trimestre est associée à un risque accru de malformations congénitales. Toutefois, ce risque diminue à mesure que la grossesse avance. Il faut donc d'emblée distinguer la prise en charge de la leucémie aiguë, 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.

Lorsque la leucémie aiguë est diagnostiquée au cours du premier trimestre, les patientes doivent être traitées rapidement de façon similaire aux patientes non enceintes, et l'interruption de grossesse est des plus souhaitables. En effet, l'issue de la grossesse est souvent défavorable avec plus de 50 % de décès fœtaux ou de malformations. Lorsque le diagnostic de la leucémie est fait plus tard, un traitement par chimiothérapie standard doit être considéré, et habituellement l'interruption de grossesse n'est pas obligatoire, le risque de malformation étant considéré comme moins important. Une revue de la littérature – essentiellement des cas cliniques ou de petites séries de moins de 10 patients – permet de conclure que la moitié des grossesses traitées pour LAM après le deuxième trimestre présenteront une issue favorable tant en ce qui concerne la mère que l'enfant.

Néanmoins, le traitement de la leucémie et/ou la pathologie elle-même ne sont pas anodins, ce dont témoignent les 30 % de retard de croissance ou prématurité et, plus inquiétant encore, un peu plus de 20 % des enfants décédés ou ayant des malformations graves. Bien qu'il ne soit pas possible d'incriminer avec certitude une drogue plutôt qu'une autre, il semble bien que la daunorubicine, la thioguanine et la mitoxantrone présentent une toxicité fœtale élevée, de même que l'idarubicine dont les qualités de lipophilie sont un avantage antitumoral mais induisent un meilleur passage transplacentaire. Les drogues à utiliser en priorité sont donc plutôt la doxorubicine ainsi que la cytarabine, qui restent de toute façon des cytostatiques de référence en hématologie.

Les LAM3, c'est-à-dire de type promyélocytaire, posent le problème particulier de l'utilisation d'un dérivé de l'acide rétinoïque, l'acide tout-trans-rétinoïque, souvent indispensable dans la prise en charge initiale de la coagulation intravasculaire disséminée associée à ce type de leucémie [10]. Le risque tératogène paraît là encore trop important pour une utilisation lors du premier trimestre, mais n'est pas rédhibitoire dans la suite de la grossesse. En revanche, le trioxyde d'arsenic, utilisé en particulier dans les rechutes de LAM3, est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse.

Le traitement des LAL diffère beaucoup de celui des LAM, en particulier par l'utilisation de méthotrexate. Cette drogue a un effet de blocage du cycle des folates et s'avère hautement tératogène. Au cours du premier trimestre, elle est responsable d'avortements. Mais même après le premier trimestre, son utilisation aboutit souvent à des malformations osseuses, une micrognathie, des anomalies des oreilles, la fréquence de ces atteintes s'atténuant certes au fur et à mesure que l'on avance dans l'âge de la grossesse. Aussi, la prise en charge des LAL diffère de celle des LAM. On considère que l'interruption de grossesse se justifie jusqu'à la 20e semaine. Par ailleurs, jusqu'au troisième trimestre, on considère qu'une chimiothérapie "allégée" doit être utilisée, sans méthotrexate. C'est seulement au troisième trimestre que la prise en charge rejoint le traitement de référence habituel.

Le terme se rapprochant, obstétricien et hématologue devront se mettre d'accord sur la date de l'accouchement afin qu'il se situe hors période de cytopénie maternelle et à distance d'une cure de chimiothérapie afin que le métabolisme de la chimiothérapie soit assuré par l'organisme maternel et non pas par le nouveau-né, dont les systèmes de détoxification sont encore immatures. Après l'accouchement, le passage dans le lait maternel des drogues de chimiothérapie impose que celle-ci soit arrêtée depuis un minimum de deux semaines avant que la patiente ne puisse allaiter. La question du devenir à long terme de ces enfants soumis à une chimiothérapie in utero s'est bien sûr posée. Bien qu'existent des données contradictoires, il ne semble pas qu'il existe un risque majeur de toxicité à long terme [11-13].

La prise en charge pendant la grossesse des leucémies chroniques et syndromes apparentés est tout à fait différente. Dans

le cas de la leucémie myéloïde chronique (LMC), les traitements actuels (inhibiteurs de tyrosine kinase, ITK) sont en théorie contre-indiqués. Dans le cas du diagnostic concomitant de la grossesse et de la LMC, l'attitude de première ligne, sous réserve que la patiente soit bien en phase chronique, consiste à instaurer un traitement par interféron alpha. En effet, l'interféron alpha n'est pas tératogène d'une part, et d'autre part les chances d'évolution de la maladie sur une période relativement courte (moins d'un an) sont faibles.

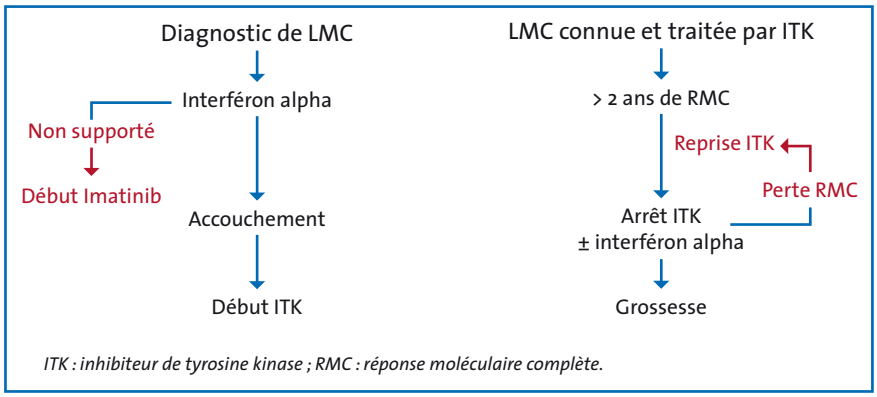

Fig. 2 : Proposition d'algorithme décisionnel dans la LMC.

Si la patiente est intolérante à l'interféron alpha, l'imatinib (ITK de première génération) peut être utilisé, bien qu'évidemment la grossesse soit considérée comme une contre-indication à son utilisation. Un problème intéressant est celui du désir de grossesse chez une patiente présentant une LMC. En théorie, les recommandations de traitement ne donnent pas de date d'arrêt pour l'ITK, tant que la réponse persiste. Néanmoins, d'intéressants travaux [14, 15] ont montré que chez les patientes chez qui a été obtenue une réponse moléculaire complète (RMC, c'est-à-dire un transcrit bcr-abl indétectable en PCR) depuis au moins deux ans, cette réponse va se poursuivre même à l'arrêt du traitement par ITK chez presque la moitié des patientes. Chez l'autre moitié des patientes, la réapparition du transcrit bcr-abl a lieu dans la plupart des cas dans les six mois suivant l'arrêt du traitement. Dans ces conditions, il est possible de proposer chez les patientes en RMC depuis au moins deux ans un arrêt de l'ITK avec surveillance rapprochée du transcrit bcr-abl en PCR. L'ajout d'interféron à cette phase est peut-être intéressant mais cela n'est pas prouvé. Nous proposons dans la ***figure 2*** un algorithme décisionnel dans la LMC.

Dans les cas très rares de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en cours de grossesse, le traitement peut généralement être reporté de quelques semaines afin de permettre l'accouchement, une des drogues centrales dans cette thérapeutique (les anticorps monoclonaux anti-CD20) étant contre-indiquée car à l'origine de lymphopénie profonde chez le fœtus. Dans le cas de la thrombocythémie essentielle, syndrome myéloprolifératif dont le risque essentiel est thrombotique, il est souvent nécessaire, en fonction des antécédents et facteurs de risque maternels, d'utiliser anti-agrégant et/ou héparines de bas poids moléculaire, les traitements visant à abaisser le nombre plaquettaire (hydroxyurée ou anagrélide) étant contre-indiqués.

Pour terminer, il est nécessaire d'évoquer le problème des soins de support, en particulier pour ce qui concerne les leucémies aiguës. Les divers traitements anti-émétiques disponibles n'ont pas a priori d'effets tératogènes et doivent donc être utilisés selon les modalités habituelles. La survenue fréquente d'infections bactériennes nécessite l'utilisation d'antibiotiques ; heureusement, les antibiotiques contre-indiqués (quinolones, tétracyclines, sulfamides) ne font pas partie des drogues centrales de la prise en charge du patient neutropénique fébrile. Par ailleurs, la possibilité d'infection fungique impose souvent un traitement, qui sera de préférence l'amphotéricine B, pour laquelle il n'existe pas de suspicion de risque tératogène. Enfin, l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (érythropoïétine, G-CSF) n'est pas contre-indiquée chez la femme enceinte.

En conclusion, la prise en charge d'une leucémie ou d'un syndrome apparenté chez la femme enceinte nécessite une collaboration étroite entre hématologue et obstétricien, afin de déterminer le degré d'urgence de la prise en charge, les drogues utilisables ainsi que le calendrier précis de ce traitement afin d'y intégrer la date et les modalités de l'accouchement.

Bibliographie

1. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev*, 2008 ; 22 : 247-59.
2. Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer : a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II : Hematological tumors. *Cancer Treat Rev*, 2010 ; 36 : 110-121.
3. Thomas X, Cannas G, Chelghoum Y. Special issues related to the treatment of acute leukemias in women. *Bull Cancer*, 2010 ; 97 : 1011-1022.
4. Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy : A comprehensive review. *Surg Oncol*, 2011 ; 20 : e175-e185.
5. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy : poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*, 2006 ; 42 : 126-140.
6. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*, 2002 ; 7 : 279-287.
7. Weisz B, Meirow D, Schiff E *et al.* Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2004 ; 4 : 889-902.
8. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet*, 1995 ; 28 : 235-269.

9. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol,* 2004 ; 5 : 283-291.
10. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS *et al.* Management of acute promyelocytic leukemia : recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2009 ; 113 : 1 875-1 891.
11. Nulman I, Edell H. Paediatric outcomes following in utero exposure to the diagnosis and treatment of maternal malignancy. *Eur J Cancer,* 2011 ; 47 Suppl. 3 : S217-S229.
12. Nulman I, Sgro M, Barrera M *et al.* Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. *Paediatr Drugs,* 2010 ; 12 : 113-122.
13. Nulman I, Laslo D, Fried S *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer,* 2001 ; 85 : 1 611-1 618.
14. Mahon FX, Rea D, Guilhot J *et al.* Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years : the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol,* 2010 ; 11 : 1 029-1 035.
15. Rousselot P, Huguet F, Rea D *et al.* Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*, 2007 ; 109 : 58-60.

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