

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MEDECINE

ANNÉE 1995

THÈSE N° 182



# Leucémies Aiguës et Grossesse

A Propos de Trois Cas

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le 28 novembre 1995*

par

Isabelle **ROUDAUD** épouse **LORGET**

née le 27 février 1969 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme. le Professeur BORDESSOULE  
Mme. le Professeur E. VIDAL  
M. le Professeur J. BAUDET  
M. le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR  
M. le Docteur J.O. VERGUET  
Mme. le Docteur REMENIERAS

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Membre invité  
Membre invité

ex: 2

sibil:

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MEDECINE

ANNÉE 1995



THÈSE N° 82

# Leucémies Aiguës et Grossesse

A Propos de Trois Cas

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le 28 novembre 1995*

par

**Isabelle ROUDAUD épouse LORGET**

née le 27 février 1969 à Limoges (Haute-Vienne)

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme. le Professeur BORDESSOULE  
Mme. le Professeur E. VIDAL  
M. le Professeur J. BAUDET  
M. le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR  
M. le Docteur J.O. VERGUET  
Mme. le Docteur REMENIERAS

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Membre invité  
Membre invité



## UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur PIVA Claude

**ASSESEURS:** Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

### **PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS**

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

### **SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

\* C.S = Chef de Service

**A notre Présidente de thèse,**

**Madame le Professeur BORDESSOULE,**  
Hématologie et transfusion  
Notre présidente de thèse,

*Nous sommes fière de l'honneur que vous nous faites en présidant cette thèse.*

*La richesse de votre enseignement, l'ampleur de vos connaissances et vos grandes qualités humaines suscitent notre profonde et respectueuse admiration.*

**A notre Jury,**

**A Madame le Professeur E. VIDAL,  
Médecine Interne  
Chef de service**

*Nous vous remercions de votre précieuse collaboration.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi nos juges.*

*Nous vous remercions et vous assurons de notre sincère reconnaissance.*

**A Monsieur le Professeur J. BAUDET,**

Clinique obstétricale et gynécologie  
Gynécologue accoucheur des hôpitaux  
Chef de service

*Par votre enseignement, vous nous avez donné un grand intérêt pour la gynécologie.*

*Nous vous remercions et vous assurons notre profonde reconnaissance.*

**A Monsieur le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR,**

Pédiatrie  
Médecin des hôpitaux  
Chef de service

*Nous vous remercions de l'honneur de nous compter parmi nos juges.*

*Vos qualités humaines mêlées à votre savoir suscitent pour nous la plus grande admiration.*

**A nos membres invités,**

**A Monsieur le Docteur J.O. VERGUET,**  
Cardiologue  
Chef de service du CMC. Sainte Feyre

*Nous vous remercions de toute votre aide et de votre gentillesse.*

*Votre dévouement et vos qualités de thérapeute honorent la médecine.*

**A Madame le Docteur L. REMENIERAS**  
Service d'hématologie

*Nous vous remercions de votre gentillesse.*

*à Antoine et Jean,*

**A ma famille,**

mes parents,

mon frère,

mes grands-parents,

A mes amis,

# PLAN

## INTRODUCTION

### A - RAPPELS

I - AFFECTIONS CANCEREUSES ET GROSSESSE

II - LEUCEMIES AIGUES

III - GENERALITES SUR LES ANTITUMORAUX

### B - CAS CLINIQUES

### C - DISCUSSION

I - DISCUSSION DES CAS CLINIQUES

II - INFLUENCE DE LA LEUCEMIE SUR LA MERE ET LE FOËTUS

III - ROLE DES RECEPTEURS A ŒSTROGENES

### D - CONCLUSION

# **INTRODUCTION**

Les leucémies aiguës sont parmi les néoplasies les plus fréquentes de la femme jeune.

L'incidence de la leucémie aiguë au cours de la grossesse n'est pas connue précisément, mais elle ne semble pas excéder celle de la population générale soit 0,9 à 1,2 cas pour 100 000 femmes et par an.

La bibliographie médicale compte environ 300 cas de leucémie aiguë associée à la grossesse. Ces publications sont issues de cas ou de séries ponctuelles, souvent rétrospectifs, et les chiffres publiés ne sont pas représentatifs de la réelle incidence.

A travers trois cas survenus dans le service d'hématologie du CHRU de LIMOGES mis en parallèle avec les différentes publications, nous essayeront de définir :

- le mode de révélation de la leucémie aiguë au cours de la grossesse.
- la prise en charge thérapeutique de la leucémie aiguë et ses effets secondaires sur le fœtus.
- la surveillance de la grossesse et l'évaluation de la date et du mode d'accouchement optimal.

**RAPPELS**

## **A - RAPPELS**

### **I - AFFECTIONS CANCEREUSES ET GROSSESSE**

#### **1 - Introduction**

L'association du cancer et de la grossesse met en jeu deux pronostics vitaux, celui de la mère et celui de l'enfant.

Aux problèmes carcinologiques et obstétriques rendus difficiles par la rareté de l'association, s'ajoutent des problèmes humains et émotionnels qui peuvent être à l'origine d'attitudes thérapeutiques extrêmes.

Adopter, à l'opposé, une attitude raisonnée, nécessite de disposer de réponses ou d'éléments de réponse à quelques questions fondamentales.

- Le cancer est-il aggravé par la grossesse ?

L'étude de l'expérience clinique accumulée dans la littérature devrait donner la réponse à cette question.

Malheureusement, la rareté de l'association de certains cancers avec la grossesse ne permet pas toujours de disposer de renseignements suffisants. Les observations sont souvent isolées, les séries inhomogènes et très étalées dans le temps, les délais de surveillance souvent courts.

La comparaison avec des résultats obtenus en dehors de la grossesse est difficile. Les séries sont trop courtes pour permettre des comparaisons statistiques fiables.

Des comparaisons avec un groupe témoin sont parfois publiées mais concernent des échantillons très hétérogènes par l'âge, l'extension du cancer introduisant un biais interdisant toute interprétation.

- Faut-il interrompre la grossesse ?

La précipitation thérapeutique fondée sur des arguments expérimentaux qui ne peuvent être transposés à l'homme, ou sur des données cliniques fragmentaires, conduit souvent à une interruption abusive de la grossesse, mais même si l'effet défavorable est réel, l'interruption de la grossesse améliore-t-elle le pronostic du cancer ?

- Peut-on traiter le cancer au cours de la grossesse ?

Décider d'utiliser, pendant la grossesse, les moyens classiques du traitement en cancérologie, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, nécessite une évaluation rigoureuse du risque foetal qui doit être mis en balance avec les bénéfices thérapeutiques escomptés pour le cancer maternel.

- La grossesse est-elle autorisée après le traitement d'un cancer ?

La réponse à cette question doit tenir compte du risque de récurrences et de métastases, de la gêne thérapeutique si celles-ci surviennent pendant la grossesse, mais aussi de l'espérance de vie de la mère et de son désir de maternité.

## **2 - Epidémiologie**

L'association cancer et grossesse est assez rare. Elle concerne, selon les séries, trois grossesses sur dix milles (1), cinq sur dix milles (2), sept sur dix milles (3), quatre sur dix milles (4) et dix sept sur dix milles (5), ces deux derniers auteurs incluant les carcinomes in situ du col utérin.

La répartition des différents cancers associés à la grossesse peut être approximativement établie par la réunion artificielle de quelques séries de la littérature (6).

Les cancers du col utérin et du sein, qui posent les problèmes thérapeutiques les plus difficiles pendant la grossesse, sont les cancers les plus fréquents de la femme enceinte, dont ils forment plus de 60% des cas.

## **3 - Hormonologie de la grossesse**

Les modifications hormonales les plus connues de la

grossesse concernent les stéroïdes sexuels (7).

L'activité du corps jaune, puis le relais placentaire, conduisent à une sécrétion considérable de progestérone et d'œstrogènes dont l'élément dominant en fin de grossesse est l'œstriol.

Au niveau de l'hypophyse, l'augmentation du nombre de cellules à prolactine explique l'augmentation importante de la prolactinémie, qui croît au cours de la grossesse, puis diminue entre le huitième et le dixième jour du post partum.

La sécrétion d'autres hormones hypophysaires est souvent relayée et amplifiée par le placenta, qui est capable de sécréter un facteur gonadotrope (HCG), un facteur somatotrope et mammotrope (HCS), un facteur thyroïdrotrope (HCT) et peut être un facteur corticotrope (HCC).

L'inflation œstrogénique de la grossesse agit indirectement sur l'activité d'autres glandes endocrines en élevant la concentration plasmatique des protéines vectrices, et en diminuant les catabolismes hormonaux.

Or, plusieurs types de cancers de la femme sont hormonodépendants.

Des récepteurs hormonaux stéroïdiens ont été mis en évidence dans de nombreux organes, en particulier au niveau de l'endomètre, de la glande mammaire normale et pathologique, plus récemment ces récepteurs

ont été étudiés sur les cellules leucémiques.

Le cancer hormonodépendant coexistant le plus souvent avec la grossesse, est le cancer du sein, au niveau duquel des récepteurs à œstrogènes ont été mis en évidence. Cette hormonodépendance du cancer du sein devrait donc s'accompagner d'une aggravation considérable du pronostic de ce cancer pendant la grossesse.

Cette hypothèse classique est loin d'être toujours vérifiée, ce qui s'explique par l'inconstance des récepteurs stéroïdiens au niveau des tumeurs du sein, ainsi que par l'effet antiœstrogène de la progestérone et de l'œstriol.

D'ailleurs les grossesses antérieures exercent un effet protecteur à l'encontre du cancer du sein (8).

Les influences hormonales pendant la grossesse sont encore compliquées par les effets mammatropes des corticostéroïdes, de l'hormone de croissance, de l'hormone somatotrope placentaire et de la prolactine.

Enfin, les modifications hormonales de la grossesse peuvent modifier indirectement l'évolution des cancers, par l'intermédiaire des modifications de la vascularisation artérielle, veineuse et lymphatique, au niveau des organes pelviens, de la glande mammaire, de la thyroïde et peut être du système nerveux central.

L'inconstance des effets d'une hormone donnée sur un cancer et les effets souvent antagonistes des différentes hormones pendant la grossesse, permettent de comprendre que l'action de la grossesse sur les cancers est complexe et ne peut être ni constante, ni univoque.

#### **4 - Immunologie de la grossesse**

La femme enceinte et le sujet cancéreux présentent un comportement immunologique singulier (9).

Le fœtus et le placenta portent en effet des allo-antigènes d'origine paternelle qui devraient induire une réaction de rejet de la mère. De même, les cellules tumorales, dont le phénotype antigénique est différent de celui de la cellule homologue adulte normale, provoquent une réaction immunitaire dont la conséquence devrait être le rejet.

Cette tolérance d'un greffon antigénique par le receveur pose le problème des réactions immunitaires impliquées sur les influences réciproques éventuelles de la grossesse et du cancer.

La tolérance de l'organisme maternel au fœtus paraît multifactorielle, impliquant une immunité humorale et cellulaire. Elle fait intervenir en particulier une hyporéactivité des lymphocytes maternels et des cellules à activité suppressive dans l'endomètre et surtout la synthèse d'anticorps facilitants, permettant donc le non-rejet de l'allogreffe fœtale.

Les cellules immunes maternelles, essentiellement des

lymphocytes et des macrophages, sont présentes dans l'appareil reproducteur à toutes les étapes de la gestation. Chez la femme, des cellules immunes effectrices sont attirées vers l'utérus par des stimuli antigéniques et en particulier par le conceptus lui-même qui représente une semi-allogreffe.

Les cellules de la décidue exercent une action sur les cellules immunes ; celle-ci se manifeste par une inhibition de la production de facteurs suppresseurs, et par une inhibition de la production de lymphocytes T cytotoxiques, par la production de facteurs suppresseurs et par une inhibition de l'expression des récepteurs pour l'Interleukine 2 (IL2).

Ainsi les leucocytes représentent la première ligne de défense contre les antigènes du conceptus, mais peuvent aussi intervenir dans le développement de celui-ci.

Sa reconnaissance par les tissus maternels stimule la sécrétion de lymphokines et de cytokines par les leucocytes ; à leur tour, ces sécrétions stimulent le développement du trophoblaste et d'autres cellules placentaires.

Le trophoblaste donnera naissance au chorion du placenta avec production d'hormones stéroïdes et de protéines nécessaires à l'établissement de la gestation, à son maintien et à la survie du fœtus.

Ainsi (10), lors d'une grossesse, l'immunostimulation de la mère par les antigènes du père va entraîner une production de facteurs qui

permettent l'implantation de l'oeuf. La production de lymphocytes T cytotoxiques ou d'anticorps agressifs est contrôlée par les cellules de la décidue et par la progestérone. Enfin même si chez la femme gestante l'immunodépression n'est pas générale mais locale, les modifications de l'immunité dirigée contre les antigènes tumoraux sous l'effet de la grossesse sont totalement inconnues.

### **5 - Modifications hématologiques au cours de la grossesse**

Pendant la grossesse, il existe une modification de la masse érythrocytaire, du volume plasmatique, des facteurs de coagulation et d'autres paramètres cellulaires (21).

La masse érythrocytaire est augmentée mais elle est contrebalancée par une hausse concomitante du volume plasmatique ; par conséquent, les valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite baissent (11-12).

Une baisse de 10 % de l'hémoglobine (Hb) ou de l'hématocrite (Ht) au dessous de 30 %, est considérée comme compatible avec une grossesse normale (13).

Chez certaines patientes, une dilution excessive peut expliquer la survenue de valeurs inférieures en hémoglobine.

Une relation entre l'âge de la grossesse et l'inflation du volume

plasmatique montre un pic d'hémodilution autour de la 24<sup>ème</sup> semaine de grossesse (13).

La numération leucocytaire croît de façon variable pendant la grossesse chez 20 % des patientes (14).

Une myélémie composée de myélocytes et de métamyélocytes est observée dans 25 % des grossesses.

Enfin quelques anomalies qualitatives des polynucléaires peuvent s'observer au niveau des enzymes intra-cytoplasmiques (15), ainsi qu'une élévation de la phosphatase alcaline leucocytaire (16).

La moelle hématopoïétique est hypercellulaire pendant la grossesse (17).

Une baisse des plaquettes survient chez 20 % des patientes et apparaît dès le premier trimestre de la gestation jusqu'au terme. Elle reflète l'hémodilution et la séquestration plaquettaire exercée par le placenta et elle disparaît rapidement en post-partum.

Les taux de folates plasmatiques et de vitamine B12, ont tendance à baisser pendant la grossesse par augmentation des besoins (18).

Le taux du fer sérique diminue normalement pendant la grossesse, mais des valeurs inférieures à 30 ug/dl sont considérées comme

un déficit ferrique, de même que des taux de ferritine inférieurs ou égaux à 10 pg/l (19-20).

## **II - LEUCEMIES AIGUES**

### **1 - Définition**

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations clonales de cellules malignes des lignées hématopoïétiques, dont l'évolution spontanée est rapidement fatale (1 mois).

Elles sont caractérisées par :

- une prolifération de précurseurs des lignées myéloïdes ou de la lignée lymphoïde appelés blastes, qui sont morphologiquement anormaux et bloqués dans leur maturation in vivo. Cette prolifération siège dans la moelle osseuse, envahit le sang et certains viscères.

- une insuffisance médullaire, par inhibition de l'hématopoïèse normale, responsable de cytopénies sanguines.

### **2 - Types de leucémies**

Les leucémies sont hétérogènes : on distingue schématiquement deux grands types :

- Les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) sont des proliférations d'un clone malin de précurseurs myéloïdes, plus fréquentes chez l'adulte.

- Les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations d'un clone malin de précurseurs lymphoïdes.

### **3 - Etiologie**

Si la majorité des leucémies aiguës apparaissent primitives, certaines sont secondaires ou interviennent dans un contexte particulier.

- Les LA sont plus fréquentes dans certaines maladies congénitales (avec souvent des anomalies chromosomiques) : mongolisme (trisomie 21), ataxie-télangiectasie, syndrome de Klinefelter, syndrome de Wiskott-Aldrich, maladie de Fanconi.

- Les LA secondaires comprennent :

- les formes secondaires à l'exposition aux radiations ionisantes ou au benzène et à ses dérivés.

- les formes compliquant un syndrome myéloprolifératif, une myélodysplasie, une leucémie myélo-monocytaire chronique, ou encore l'hémoglobinurie nocturne paroxystique.

- les formes secondaires à l'utilisation de drogues cytotoxiques, parfois associées à une radiothérapie.

#### **4 - Classification**

La classification habituelle est la classification morphologique du groupe coopératif FAB.

Elle repose sur l'étude cytologique des blastes sanguins et médullaires, complétée par l'étude cytochimique qui utilise, en pratique courante, trois réactifs : myéloperoxydases, estérases non spécifiques (NASDA), inhibition des NASDA estérases par le fluorure de sodium.

L'étude du phénotype immunologique des cellules blastiques par des anticorps monoclonaux reconnaissant des antigènes de surface et l'étude caryotypique de cellules blastiques, permettent une étude plus poussée.

#### **5 - Diagnostic**

**Le tableau clinique** associe à des degrés variables :

- des signes d'insuffisance médullaire caractérisés par :
- un syndrome anémique : asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort, vertiges,
- un syndrome infectieux : fièvre isolée, infection banale persistante, angine ulcéro-nécrotique, pneumopathie,

- un syndrome hémorragique : purpura cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies, bulles buccales hémorragiques, hémorragies digestives ou cérébro-méningées.

- Un syndrome tumoral par infiltration blastique

Le plus souvent il s'agit d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie, d'adénopathies périphériques, ou de douleurs osseuses vives spontanées traduites par des lésions ostéolytiques radiologiques.

Enfin, des localisations neuro-méningées, cutanées (nodules ou infiltrats), gingivales, thoraciques ainsi que testiculaires chez l'homme, peuvent survenir.

- un syndrome de leucostase est rare, et ne s'observe que dans les LAM hyperleucocytaires (leucocytes supérieurs à 100.000/mn<sup>3</sup>) et entraîne un syndrome de détresse respiratoire par œdème lésionnel.

- l'état général est variable : parfois très altéré, parfois conservé lorsque le diagnostic est fait précocement.

### **Le tableau hématologique :**

- l'hémogramme associe typiquement :

- une anémie centrale : normocytaire, normochrome,

arégénérative.

- une thrombopénie centrale.

- une hyperleucocytose , avec sur le frottis sanguin : neutropénie , myélémie, et surtout la présence d'un fort pourcentage (souvent supérieur à 30 %) de cellules blastiques ou blastes.

Mais il existe de nombreuses atypies :

- l'anémie ou la thrombopénie peuvent être absentes.

- l'anémie peut être macrocytaire.

- la thrombopénie peut être en partie périphérique, secondaire à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

- il peut exister une pancytopénie sans blastes circulants.

- le myélogramme est indispensable pour affirmer le diagnostic. Il montre le plus souvent une moelle riche avec une diminution des lignées myéloïdes normales et une infiltration massive par les blastes. Pour affirmer le diagnostic de LA, le pourcentage de blastes doit être supérieur à 30 %.

## **6 - Principes thérapeutiques, évolution et pronostic**

### **Le schéma thérapeutique comprend :**

- une chimiothérapie d'induction, visant à obtenir une rémission complète, condition indispensable pour une survie prolongée et définie par la disparition du syndrome tumoral, la normalisation de l'hémogramme ainsi que du frottis sanguin, et la normalisation du myélogramme (blastes + myéloblastes inférieurs à 5 %).

Ce traitement d'induction comporte une polychimiothérapie intensive, aplasante, pratiquée en unités stériles, associée à un traitement symptomatique qui traite et prévient les diverses complications.

Le traitement d'entretien ou de consolidation varie selon les équipes et donne des résultats insuffisants puisque 80 % des LAM de l'adulte (18-65 ans) sont mises en rémission complète mais seulement 45 % sont guéries à 5 ans.

L'allogreffe de moelle ne peut être pratiquée que :

- si le patient est âgé de moins de 50 ans
  
- s'il existe un donneur HLA identique en Ag HLA-A, Ag HLA-B et HLA-DR et n'est indiquée chez l'adulte qu'en première ou deuxième rémission dans les LAM, selon les équipes.

L'autogreffe de moelle n'améliore pas les résultats.

Les facteurs de croissances : G-CSF / GM-CSF raccourcissent l'aplasie mais induisent un risque de pousse blastique.

Les interleukines

Les traitements différenciant tel l'acide rétinoïque dans les LA promyélocytaires ont entraîné une modification du pronostic des LA de type M3 porteuses de la translocation de type t(15-17) avec 95 % d'espérance de guérison chez l'adulte.

Evolution :

Le pourcentage des patients mis en rémission complète est de 75 % pour les LAM et les LAL de l'adulte.

La rechute survient dans une médiane de 23 mois, avec un risque maximum au cours de la deuxième année de la rémission complète ; elle reste exceptionnelle au delà de 5 ans. Elle peut être systémique et/ou localisée ; la nouvelle chimiothérapie d'induction est efficace dans environ la moitié des cas, et la rémission complète obtenue est de courte durée. Enfin, les rechutes ultérieures sont moins chimiosensibles.

Le "disease free survival" (DFS) à 5 ans est de 35 % pour les LAM de l'adulte selon les facteurs pronostiques.

### Les facteurs pronostiques :

- l'âge et la réponse au traitement sont les principaux facteurs pronostiques.

- les formes à forte masse tumorale (hyperleucocytose supérieures à 40.000/mn<sup>3</sup>) et les localisations méningées sont de mauvais pronostic.

- les LAM secondaires sont de plus mauvais pronostic, car habituellement chimiorésistantes.

- chez l'adulte, les LAL sont de plus mauvais pronostic que les LAM, de même que les LAL3 par rapport au LAL1 ou LAL2, et les LAM4/5 par rapport aux LAM1/M2. Enfin, les LAL B ou T sont de moins bon pronostic que les LAL non B, non T, calla+.

- le caryotype :

\* de bon pronostic :

t(9,11) des LAM-5

t(8,21) des LAM2

\*de mauvais pronostic :

t(4,11) des LAL

t(15,17) des LAM3

- le sexe masculin aurait un moins bon pronostic.

### III - GENERALITES SUR LES ANTI-TUMORAUX

Les anti-tumoraux sont tous tératogènes pour le fœtus ; l'embryon, dont l'activité mitotique et métabolique est intense, sera la cible privilégiée de la chimiothérapie.

Il existe quatre classes principales d'anti-tumoraux, se distinguant par leur mécanisme d'action sur les différentes phases de la division cellulaire.

- Les anti-métabolites :

Ils bloquent la synthèse des acides nucléiques. Selon leur mode d'action, on distingue :

- les anti-foliques dont l'améthoptérine (Méthotrexate\*),

- les anti-puriques dont la 6-mercaptopurine (PURINETHOL\*) et l'azathioprine (IMURAN\* IMUREL\*) ainsi que l'imidazole carboxamide (DETICENE\*),

- les anti-pyrimidines dont le 5-fluoro-uracile.

Chez l'animal, ces anti-métabolites ont une action abortive et tératogène.

Chez l'homme, les anti-foliques sont hautement tératogènes (malformations osseuses et crâniennes).

Les anti-purines sont moins toxiques, en particulier, l'azathioprine.

- Les agents alkylants :

Ils perturbent la structure de l'acide desoxyribonucléique en créant des ponts stables entre les deux chaînes d'ADN. La reproduction cellulaire est aussi bloquée. Ces différentes substances sont :

- les moutardes azotées : cyclophosphamide (endoxan\*), chlorambucil(CHLORAMINOPHENE\*), mechlorethamine(CARYOLISINE\*).

- les esters sulfoniques avec le busulfan (MISULBAN\*).

Ces différentes substances sont là encore tératogènes et abortives. Seul le busulfan semble moins tératogène pour l'enfant; on ne retrouve pas, chez les enfants dont les mères ont été traitées par le busulfan, de lésions graves, bien qu'il existe avec cette substance, une toxicité gonadique après la période d'embryogénèse.

- les antibiomimétiques :

Ils agissent sur les acides nucléiques formés en inhibant la synthèse de l'ARN messager et celle de l'ARN ribosomal.

On distingue l'actinomycine D, la rubidomycine, la

bléomycine, l'adriamycine, la mitomycine C, la mithramycine, la rifoehronomycine. La quasi-totalité de ces drogues semble tératogène, surtout au cours des trois premiers mois.

- les poisons du fuseau :

Ils agissent sur la mitose en la bloquant en métaphase et en anaphase. On distingue :

- les dérivés de la pervenche :

- la vinblastine (VELBE\*)
- la vincristine (ONCOVIN\*)
- la vindésine
- le VM 26 (VEHEM\*)
- le VP 16 (VEPESID\*)

Ces substances ont un effet tératogène et aussi abortif, mais quelques cas d'enfants normaux ont été décrits après exposition in utero.

**CAS CLINIQUES**

## **B - CAS CLINIQUES**

### **1 - Cas de Mme Hasibe T, 30 ans**

Une jeune femme de 30 ans, à 24 semaines d'aménorrhée, d'origine turque, multipare, est hospitalisée au centre hospitalier d'Ussel, en 1984, à la suite de la découverte d'une anémie sur la numération formule sanguine systématique de surveillance de la grossesse.

Cette patiente, mère au foyer, n'a pour antécédents que trois grossesses.

L'état général est conservé et la patiente est apyrétique.

Les signes fonctionnels se résument à des arthralgies diffuses.

Cliniquement, il n'existe aucun syndrome tumoral hématopoïétique périphérique.

Le bilan biologique réalisé, montre une anémie (hb à 8,7g/dl) avec une leucopénie (leucocytes à 2300/mm<sup>3</sup> dont 58 % de neutrophiles et 9 % de blastes). Les plaquettes sont à 298 000/mn<sup>3</sup>.

La coagulation est normale avec un TCA à 47" (témoin à 31s), un fibrinogène à 4,35 g/l.

L'échographie pelvienne confirme une grossesse évolutive de

24 semaines plus ou moins 1 d'aménorrhée.

Le premier myélogramme pose le diagnostic de leucémie aiguë, confirmé par la suite au CHRU de LIMOGES où la patiente est transférée.

L'examen de la ponction sternale révèle la présence de 85 % de lymphoblastes au sein d'une moelle pauvre, et conclue à une leucémie aiguë lymphoblastique de type L2.

Il s'agissait donc d'une leucémie aiguë, de type L2, non tumorale (absence d'hépatosplénomégalie, d'adénopathie, ou de gingivite hypertrophique, sans localisation cutanée ou mammaire), non hyperleucocytaire, non surinfectée, non hémorragique.

Une interruption thérapeutique de grossesse est réalisée à 25 semaines d'aménorrhée, par voie basse, après un déclenchement par prostaglandines, sous support transfusionnel, entraînant l'expulsion d'un fœtus de sexe mâle, pesant 980g.

L'examen anatomo-pathologique du fœtus et du placenta ne retrouve aucune anomalie.

Le post-abortum n'a été marqué par aucune complication infectieuse ou hémorragique.

Sous hyperdiurèse alcaline et décontamination intestinale,

Mme T. reçoit une polychimiothérapie protocolaire (LALA 83 bras A) associant :

VINCRIStINE\* 1,4 mg/m<sup>2</sup> J1,J8,J15,J22.

ENDOXAN\* 400mg/m<sup>2</sup> J1,J8,J22.

SOLUPRED\* 60mg de J1 à J15.

La prophylaxie de l'encéphale est réalisée associant 12 séances de radiothérapie de l'encéphale jusqu'à C2, et trois injections de méthotrexate intra-thécale.

Après une aplasie modérée installée de façon progressive, la patiente est mise en rémission complète.

Après des cures successives d'ADRIAMYCINE\*, d'ARACYTINE\* et d'ASPARAGINASE\*, débute une série de cures de réinduction ainsi qu'un traitement d'entretien par PURINETHOL\* et MÉTHOTREXATE\* intra-musculaire.

Cette patiente reçoit donc 10 cures d'entretien protocolaires jusqu'en juin 86 où elle arrête sa contraception et son traitement d'entretien, lors d'un voyage en Turquie.

A son retour en France, en cours de réinduction, Mme T. débute une grossesse alors qu'elle était en rémission complète depuis 23 mois.

Elle reçoit donc une première cure de réinduction sans

prevenir l'équipe médicale de l'arrêt de sa contraception et la grossesse est découverte 6 semaines plus tard, lors d'une hospitalisation de jour pour une nouvelle réinduction.

Informée des risques tératogènes pour le fœtus, elle refuse toute interruption de grossesse et toute prise en charge thérapeutique.

Elle accouche d'un enfant normal, né à terme dont l'APGAR est à 10 à la première minute, de sexe féminin, pesant 3510 grammes et mesurant 51 cm.

Mais, 3 ans 1/2 après l'interruption thérapeutique de grossesse, soit 5 ans 1/2 après le diagnostic, Mme T. rechute sous la forme de complications infectieuses herpétiques buccales et de douleurs cervico-brachiales.

Les examens complémentaires concluent à une rechute médullaire pure : envahissement médullaire avec 96 % de lymphoblastes de type L1-préB-DR+-D19+, sans atteinte neuro-méningée, non hyperleucocytaire (4100 leucocytes par mn3 dont 61 % de blastes circulants), sans manifestation tumorale clinique.

Une scintigraphie motivée par une zone spontanément douloureuse de la diaphyse humérale droite révèle une zone d'hyperfixation humérale diaphysaire évoquant une localisation spécifique.

Sous hyperdiurèse alcaline et décontamination intestinale, une

polychimiothérapie est induite, associant :

- ARACYTINE 2,5 g deux fois par jour
- AMSACRINE 150 MG/m<sup>2</sup> à J6,J7,J8 A J13 du

traitement, alors qu'elle est en aplasie profonde, elle décède d'un sepsis grade 5 OMS, à point de départ pelvien (pelvi-péritonite) à streptocoques durans et pneumoniae.

## **2 - Cas de Mme Laetitia G. 24 ans**

Mme G., âgée de 24 ans, sans profession, deuxième geste, poursuit sa deuxième grossesse en 1994.

Une numération formule sanguine systématique du dernier mois de grossesse évoque le diagnostic de leucémie aiguë.

On ne retrouve aucun antécédent particulier, hormis une première grossesse sans problème.

L'état général reste conservé, en dehors d'une asthénie d'apparition récente ; la patiente est apyrétique.

Elle ne souffre d'aucun signe fonctionnel, et cliniquement, on ne retrouve aucun syndrome tumoral hématopoïétique périphérique.

Le bilan biologique montre :

Hb : 11,7g/dl

Globules blancs : 21500/mm<sup>3</sup>

dont 53 % de leucoblastes

Plaquettes : 155 000/mm<sup>3</sup>

Fibrinogène : 4g/litre

Le myélogramme montre, au sein d'une moelle riche, une infiltration leucoblastique de 60 % dont l'étude phénotypique conclue à une leucémie aiguë lymphoblastique de type pré-B2 MY.

Le caryotype montre une translocation t(9;22) avec de nombreuses anomalies surnuméraires touchant 12 mitoses sur 14 observées.

Après réalisation du bilan préthérapeutique usuel, l'accouchement est déclenché, à 38 semaines aménorrhée plus deux jours, et Mme G. donne naissance, par voie basse, à un enfant de sexe féminin, eutrophique de 2650g, mesurant 45 cm, avec un APGAR à 10.10.10, aux première, cinquième et dixième minutes.

L'examen macro- et microscopique du placenta était normal.

Quarante huit heures après, cette patiente reçoit une chimiothérapie d'induction protocolaire (LALA 87 bras 3), sous hyperdiurèse alcaline et après contrôle de la fonction cardiaque :

- RUBIDAZONE : 166mg/24 heures à J1,J2,J3
- VINCRISTINE : 2mg IV à J1,J8,J15
- CYCLOPHOSPHAMIDE : 664mg de J1 à J8 et J15
- PREDNISONNE : 100mg de J1 à J15
- METHOTREXATE intra-théca : 10mg à J1, J8,J22,J29

L'aplasie thérapeutique obtenue fut modérée et de courte durée, compliquée d'une infection urinaire basse sans gravité.

Le myélogramme de contrôle de J22, révéla une rémission incomplète, avec une blastose médullaire persistante de 22,5 %.

Une deuxième cure de chimiothérapie, associant :

- RUBIDOMYCINE : 134mg IV de J1 à J3
- ARACYTINE : 336mg de J1 à J7 IV,

permet l'obtention de la rémission complète après une sortie d'aplasie difficile.

A ce jour, cette patiente est vivante, maintenue en rémission complète depuis 14 mois, par un protocole tournant de réinductions mensuelles.

### **3 - Cas de Mme Pascale T., 33 ans**

En 1995, Mme T., âgée de 33 ans, enseignante, développe au cours du huitième mois de grossesse, un syndrome infectieux ORL traînant, résistants aux divers antibiotiques et à la corticothérapie locale.

Devant une amygdalite asphyxiante, elle est hospitalisée en urgence au CHRU de Limoges, où la numération formule sanguine montra :

leucocytes : 19500/mm<sup>3</sup> dont 67 % de leucoblastes

Hémoglobine : 8,6g/dl

Plaquettes : 164 000/mm<sup>3</sup>

Fibrinogène : 5,67g/dl

Dans les antécédents de la patiente, on notait ; une méningite en 1987, une appendicectomie, une hernie inguinale et deux grossesses.

Cette patiente, souffrait depuis 1 mois de sinusites, d'angines à répétition non améliorées par des traitements antibiotiques bien conduits, avec une asthénie.

L'examen clinique ne retrouvait aucun syndrome tumoral hématopoïétique périphérique ; la patiente était apyrétique.

Le myélogramme révéla un envahissement médullaire de 64 % de myéloblastes, myéloperoxydases positifs à 85 %.

Il s'agissait donc d'une leucémie aiguë myéloblastique de type M2, dans la classification FAB, modérément hyperleucocytaire, surinfectée, survenue au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Une césarienne est donc réalisée dès le lendemain, sous support transfusionnel et sous antibiotiques, à 37 semaines d'aménorrhée plus 5 jours.

L'enfant est normal, avec un APGAR à 10 aux 1,3,5,10ème minute, pesant 3050g.

La numération formule sanguine de l'enfant est normale, sans blaste sur le frottis. Le placenta ne présente aucune anomalie macro et microscopique.

Après réalisation du bilan préthérapeutique, Mme Pascale T. reçoit, à 8 jours du post-partum, un traitement d'induction issu du protocole LAM95, associant :

CERUBIDINE : 130mg/j de J à J3

ARACYTINE : 6g/j IV à J1,J3,J5,J7

NOVANTRONE : 20mg/j IV de J20 à J21

ARACYTINE : 1,6g/j IV de J20 à J22

L'aplasie thérapeutique, d'une durée de 34 jours, se compliqua d'une kérato-conjonctivite à l'Aracytine, ainsi que de métrorragies jugulées par un traitement médical associant: PREMARIN\*-METHERGIN\*-STEDIRIL\*.

Une antibiothérapie probabiliste, large spectre, adaptée à la carte bactériologique de la patiente fut complétée par un traitement antimycosique motivé par une sérologie candidosique positive à un arc, sans traduction clinique.

La rémission complète fut obtenue, et la patiente bénéficia de 2 séances de cytophérèse pour un prélèvement de cellules souches périphériques (CSP) qui s'averra de qualité médiocre.

La deuxième cure de consolidation fut suivie d'une réinjection de CSP, et se compliqua d'une otite externe, de métrorragies et d'une hépatopathie probablement iatrogène.

Mme Pascale T. est actuellement vivante, en rémission complète avec un recul de 7 mois ; l'enfant est sain et vivant.

# DISCUSSION

## **C - DISCUSSION**

### **I - DISCUSSION DES CAS CLINIQUES**

#### **1 - Fréquence**

Trois cas de leucémie aiguë au cours de la grossesse sont survenus dans le service d'hématologie du CHRU de Limoges dans un délai de 11 ans ; le premier cas (Mme Hasibe T.) survenant en 1984 et le dernier cas (Mme Pascale T.) en 1995. (tableau 1)

Les observations associant leucémies aiguës et grossesse sont donc rares, et 300 cas environ sont décrits dans la littérature médicale.

Dès 1943, Mac Goldrich et Lapp (24) comptent 38 cas publiés avant la chimiothérapie et le support transfusionnel, où la mortalité fœtale atteint 60 % et la survie maternelle suit l'espérance de vie spontanée d'une leucémie aiguë sans traitement (1 mois) : seules deux mères sont en vie à 15 jours du post-partum sur les 34 patientes initiales. (tableau 2)

Entre 1944 et 1958, Yahia (25) répertorie 32 cas de leucémies aiguës et grossesse dont 3 avortements. Certaines patientes bénéficièrent d'un traitement par stéroïdes associés ou non à des agents de chimiothérapie utilisés seuls, et trois patientes ne reçurent qu'un traitement symptomatique.

Tableau 1

**LEUCEMIES AIGUES DIAGNOSTIQUEES AU COURS DE LA GROSSESSE AU  
C.H.R.U. DE LIMOGES**

**TABLEAU COMPARATIF DES TROIS CAS**

	Mme Hasibe T.	Mme Laetitia G.	Mme Pascale T.
<b>ANNEE</b>	1984	1995	1995
<b>ATCD</b>	3 grossesses	1 grossesse	2 grossesses
<b>PROFESSION</b>	sans	sans	Enseignante
<b>AGE</b>	30 ans	24 ans	33 ans
<b>PERIODE GESTATION</b>	24 SA	38 SA	35 SA + 6 j
<b>DIAGNOSTIC NUMERATION</b>	numération Hb : 8,7 g/dl GB : 2300 mm <sup>3</sup> 9 % de blastes Plaq : 298000 mm <sup>3</sup>	numération Hb : 11,7 g/dl GB : 21500/mm <sup>3</sup> 53 % de blastes Plaq : 155000 mm <sup>3</sup>	Sd infectieux Hb : 8,6 g/dl GB : 19500/mm <sup>3</sup> 67 % de blastes Plaq : 164000 mm <sup>3</sup>
<b>TYPE</b>	LAL 2	LAL pré-B2	LAM 2
<b>TRAITEMENT</b>	ITG	déclenchement	césarienne
<b>FœTUS</b>	normal : 980 g	F. 2650 g : NI	G. 3050 g : NI
<b>PLACENTA</b>	normal	normal	normal
<b>ALLAITEMENT</b>	0	artificiel	artificiel
<b>SURVIE MATERNELLE</b>	décès à 5 ans ½	vivante à 17 mois	vivante à 8 mois
<b>SURVIE FœTALE</b>	vivant	vivant	vivant

Tableau 2

## EVOLUTIONS MATERNELLES ET FŒTALES AU COURS DES GROSSESSES COMPLIQUÉES DE LEUCEMIE AIGUE

	Mc GOLDRICK (24)	YAHIA (25)	HOOPER (23)	NICHOLSON (26)	VALERIAN-CATANZARITE (22)
NBRE DE CAS	38	32	59	98	41 traités 7 non traités
ANNEES	1943	1954/58	1953/66	1953/66	1972/82
AGE MOYEN	28	28		28	25
TRIMESTRE	3ème	2ème		2ème	2ème et 3ème
DUREE GROSSESSE	prémat++	7,7 mois		8 prématurés	50 % 67 % à terme
HEMORRAGIE POST-PARTUM	14 %	18 %	18 à 25 %		0 57 %
MOYENNE SURVIE	2 à 2 semaines	3,2 mois	5 mois		72 % à 6 mois 1 mois
MORTALITE MATERNELLE A 1 AN	100 %	100 %	100 %	100 %	60 % 100 %
MORTALITE FŒTALE	60 %	38 %		29 %	> 10 % 50 %

Si les pronostics vitaux maternels et fœtaux demeurent malheureusement péjoratifs, un progrès conséquent fut noté dans la durée de survie maternelle et fœtale, probablement secondaire à une sophistication de la prise en charge symptomatique.

Dans la période de 1953 à 1966, Hoover et Schumacher (23) dénombrent, au début de l'ère de la chimiothérapie, 59 cas (54 accouchements - 5 avortements). Ces patientes reçurent un traitement par corticostéroïdes et par antimétabolites sans réel bénéfice pour le devenir maternel et fœtal.

Entre 1953 et 1966, Nicholson (26) rapporta, 98 cas de patientes traitées de façon identique, et aboutit à la même conclusion.

Enfin, Catanzarite et Valérian (22) recensent 42 cas de leucémies aigües lors de la grossesse, au cours d'une période de 10 ans, entre 1972 et 1982, issus de la bibliographie. Ils étudièrent dans chaque cas publié, son mode de révélation, l'âge de la grossesse, la prise en charge thérapeutique réalisée et ses résultats. En ce qui concerne la survie maternelle et fœtale, la polychimiothérapie permit des progrès considérables, avec des chiffres de mortalité périnatale inférieurs à 10 %, une survie maternelle à 6 mois de 72 % contre 0 % en 1943, 3-2 mois entre 1954 et 1958, et 5 mois entre 1953 et 1966.

## **2 - La moyenne d'âge**

La moyenne d'âge de survenue de la leucémie aiguë au cours de la grossesse est de 29 ans pour les cas survenus dans le service, avec

des âges extrêmes de 24 et 33 ans. Pour Catanzarite (22) (1982 - 42 cas), elle est de 25 ans ; pour Frenckel et Meyers (27) (1960 - 8 cas), elle est de 25 ans, de 26 ans pour Rothberg (28) (1973 - 4 cas).

Bilki et Pasquier la chiffre à 28 ans (30) (1962 - 15 cas), ainsi que Hoover et Schumacher (23) (1966-59 cas). Enfin, elle est de 29 ans pour Yahia (25) (1958 - 28 cas) et pour Nicholson (26) (1968 - 5cas).

### **3 - Circonstances étiologiques**

Aucune exposition professionnelle ou accidentelle ne fut relevée dans les trois cas présentés.

Deux patientes étaient mère au foyer, sans profession, et la dernière patiente était enseignante.

Aucun antécédent hématologique ou néoplasique n'a été retrouvé.

Dans les cas publiés dans la littérature, aucune circonstance étiologique particulière n'a été relevée en dehors d'une leucémie aiguë au cours de la grossesse d'une japonaise, antérieurement exposée à une irradiation atomique.

#### **4 - Age de la grossesse lors du diagnostic de leucémie aiguë**

La leucémie aiguë peut survenir à n'importe quelle période de la grossesse, bien qu'il existe une nette prédominance de la leucémie aiguë au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse à la fois dans les cas présentés précédemment, que dans les grandes séries historiques reproduites dans le tableau n°2.

Cependant cette prépondérance de publications sur les leucémies aiguës survenant au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, est difficile à interpréter du fait d'un biais de sélection évident. Les leucémies aiguës survenant au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pu conduire, du fait de leur redoutable pronostic spontané, qu'à l'interruption thérapeutique de la grossesse. De tels cas n'ont été que rarement publiés.

#### **5 - Circonstances de diagnostic**

Il semble que la grossesse ne modifie pas les circonstances de diagnostic de la leucémie aiguë.

Parmi les trois cas du CHRU de Limoges, deux leucémies aiguës ont été diagnostiquées à partir d'une numération formule sanguine systématique de la grossesse. (tableau 1)

A posteriori, on retrouvait, dans le cas de Mme Laetitia G., une

asthénie d'installation récente.

Dans le cas de Mme Pascale T., une amygdalite aiguë asphyxiante compliqua un syndrome infectieux évoluant depuis un mois, résistant aux divers antibiotiques. Cette amygdalite aiguë était typique d'une hémopathie par son intensité, sa gravité et son caractère résistant à plusieurs antibiothérapies successives.

Devant cette complication, elle fut transférée aux urgences où le bilan sanguin réalisé mit en évidence une blastose circulante.

Dans les différentes publications, il semble en effet que la symptomatologie clinique des leucémies aiguës ne soit pas modifiée.

Une altération de l'état général et une anémie restent les modes de révélation les plus fréquents dans la littérature.

L'hyperthermie, les douleurs osseuses, représentent des circonstances de découverte rares, de même que les syndromes hémorragiques qui représentent les modes de présentation de deux cas sur 42 dans la série de Catanzarite et Valerian (22), diagnostiqués soit au cours du travail, soit en post-partum.

Gelin et Siboun (31) (1954) rapportèrent des formes à début neuro-méningé, évoquant un coma éclamptique, et des formes de leucémies aiguës à localisation mammaire au cours de la grossesse, de même que Mummi (32) et Sears (33) en 1973, sous la forme trompeuse d'une tumeur inflammatoire.

Selon les auteurs, la grossesse ne modifie pas le mode de révélation de la leucémie aiguë dont les principales manifestations cliniques sont observées.

La grossesse ne retarderait pas le diagnostic de leucémie aiguë, et pour Catanzarite et Valerian (22), le diagnostic pourrait être porté plus précocement en raison d'un suivi médical régulier et privilégié.

### **6 - Type cytologique de leucémie aiguë**

Si parmi les trois cas étudiés ici, deux sur trois sont des leucémies aiguës lymphoblastiques, la variété cytologique la plus fréquente au cours de la grossesse apparaît être la leucémie aiguë myéloblastique. Ce type cytologique est identique à celui d'une population témoin de la même tranche d'âge ; on peut déplorer les mauvais facteurs de risque cytogénétiques de Mme Laetitia G., malgré son jeune âge.

Toutes les formes de L.A myéloblastiques ont été décrites.

Frenckel et Meyers (27) rapporte un cas de LA promyélomonocytaire en 1960. Ewin et Whittaker (29) rapportent en 1973 une leucémie aiguë à promyélocytes au cours de la grossesse. Catanzarite et Valerian (22) décrivent des cas de LA à cellules indifférenciées et d'érytroleucémie.

La prédominance des leucémies aiguës myéloblastiques au cours de la grossesse, s'explique par leur plus grande fréquence chez

l'adulte et s'illustre dans les grandes séries. Catanzarite et Valerian (22) dénombrent 13 cas de LA lymphoblastiques et 35 cas de LA myéloblastiques au cours de la grossesse.

### **7 - Présentation clinique de la leucémie aiguë au cours de la grossesse**

Le diagnostic de la leucémie aiguë au cours de la grossesse est porté sur la ponction médullaire dont l'étude cytochimique et phénotypique précise la variété cytologique.

L'hémogramme peut parfois ne révéler qu'une anémie, attribuée à tort à une carence en acide folique, ou suggère une anémie ferriprive de la grossesse (34).

Le diagnostic est alors rectifié par un myélogramme qui doit être effectué dans les anémies de la grossesse d'origine centrale non carencielles (taux de vitamines B12 et fer normaux).

## **II - INFLUENCE DE LA LEUCEMIE AIGUE SUR LA GROSSESSE ET LE FŒTUS**

La leucémie aiguë peut compliquer l'évolution de la grossesse par :

- sa possible transmission fœto-placentaire,
- l'agression maternelle à travers l'infection,
- les agents de chimiothérapie potentiellement tératogènes.

### **1 - Transmission placentaire**

Dans de rares circonstances, les cellules malignes maternelles peuvent envahir le placenta, briser la barrière trophoblastique et entrer dans la circulation fœtale.

Si de nombreux cas de métastases placentaires vraies avec atteinte fœtale ont été rapportés en cancérologie (principalement au cours du mélanome malin maternel), un cas seulement a été rapporté en hématologie.

En effet l'équipe de Nagoya (35) rapporte le cas d'une transmission verticale de cellules leucémiques maternelles, causant une leucémie aiguë myélomonocytaire chez l'enfant.

Il s'agit du premier cas de transmission maternelle prouvée par une parfaite identité des clones leucémiques de la mère et de l'enfant sur le

plan cytologique, morphologique, immunophénotypique.

La rareté de la transmission fœtale d'une néoplasie maternelle peut être rattachée à l'immunocompétence fœtale dans le rejet de tissu hétérologues (22) . Dans ce cas, l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique à la mère pourrait diminuer la réponse immunologique du fœtus, et prédisposerait ainsi à la transmission de la néoplasie maternelle (22).

S'il existe d'indiscutables défenses de l'unité fœto-placentaire, il est certain que de nombreuses métastases placentaires passent inaperçues en l'absence d'examen systématique du placenta. Celui-ci est particulièrement justifié en cas d'hémopathie maligne, ou de cancer disséminé.

L'analyse du placenta dans ces cas devrait comprendre :

- un examen macroscopique global, avec une étude soigneuse des tranches de sections à la recherche de nodules métastatiques suspects en nombre, en taille et dont l'aspect doit être noté.

- un examen microscopique des nodules suspects, qui, seul, pourrait en affirmer la nature métastatique et identifier les cellules contenues dans la chambre inter-villeuse.

Il est essentiel de vérifier l'envahissement histologique des villosités choriales. En effet, si la présence de cellules malignes dans la chambre inter-villeuse, remplie de sang maternel, se conçoit dans les

cancers en phase de dissémination ou dans les hémopathies malignes, le franchissement de la barrière villositaire est beaucoup plus rare, et représente un risque théorique d'atteinte foétale. Seul cet envahissement répond à la métastase placentaire vraie.

A l'opposé, la présence dans la chambre inter-villeuse de cellules néoplasiques, même groupées en amas, ne répond pas à cette définition, et correspond à un embol néoplasique inter-villeux (22).

Au cours des trois cas survenus dans de service d'hématologie du CHRU de Limoges, l'examen systématique du placenta macro et microscopique était normal. (tableau 1)

Le produit d'expulsion, issu de l'interruption thérapeutique de grossesse de Mme Hasibe T., examiné sur le plan anatomo-pathologique était normal.

Les nouveaux-nés des deux observations de Mme Laetitia G. et de Mme Pascale T. étaient sains, indemnes d'hémopathie.

La transmission foeto-placentaire de la leucémie aiguë maternelle est exceptionnelle ; cependant, lors de l'association d'une leucémie aiguë et d'une grossesse, il est indispensable de réaliser un examen minutieux macroscopique puis microscopique placentaire.

## **2 - Complications maternelles**

La leucémie aiguë engendre de graves complications sur la physiologie maternelle.

Le catabolisme prédomine chez toutes ces patientes ; la profonde affection et les effets anorexigènes de la chimiothérapie peuvent compromettre l'état nutritionnel maternel et fœtal.

Un retard de croissance intra-utérin est observé fréquemment lors de l'association d'une grossesse et d'une leucémie aiguë : celui-ci peut être attribué à la chimiothérapie ou à d'autres mécanismes comme :

- la diminution de la concentration maternelle en hémoglobine dont résulterait une baisse du transfert en oxygène au fœtus.

- l'agrégation de cellules leucémiques dans la circulation utéro-placentaire qui pourrait réduire le flux sanguin.

- la CIVD, surtout dans les leucémies aiguës myéloblastiques, qui peut modifier la vascularisation utéro-placentaire.

L'accouchement prématuré, soit iatrogène, soit spontané, est fréquent au cours de cette association. Dans de nombreux cas d'accouchements prématurés, la cause déclenchante reste inconnue. Il ne semble pas exister d'accouchement prématuré secondaire à un sepsis maternel ou chorio-amnionique, qui pourrait survenir chez une patiente

leucémique.

Le décès maternel pendant la grossesse était auparavant une cause majeure de décès fœtal. Dans la série de cas étudiée par Catanzarite et Valerian (22), aucun décès maternel avant l'accouchement n'a été recensé. Cependant, il serait naïf d'assurer que celui-ci ne survient plus encore, mais sa fréquence tend à diminuer parallèlement aux progrès de la chimiothérapie.

Dans les deux cas décrits, l'accouchement a été soit déclenché dans le cas de Mme Laetitia G., sans complications infectieuses ou hémorragiques ultérieures, soit a nécessité une intervention obstétricale sans complications dans le cas de Mme Pascale T.

Au cours du post-partum, les complications rencontrées chez ces trois patientes étaient surtout hémorragiques, jugulées par un traitement médical associé à un support transfusionnel plaquettaire constant.

Au moment des deux accouchements, il faut noter qu'aucune des patientes ne souffrait de troubles de la crase sanguine :

- les numérations plaquettaires étaient normales, de même que le fibrinogène, le TP, et le TCA.

Aucun décès maternel ne fut déploré au décours des accouchements.

Dans l'étude de Catanzarite et Valerian (22) ne soit que trois cas de décès maternels, à moins de un mois de l'accouchement, dans le groupe des patientes traitées par chimiothérapie (tableau 3)

Tous ces décès sont survenus chez des patientes qui présentaient, soit une maladie évolutive, soit une rémission partielle de leucémie aiguë au moment de l'accouchement. Une patiente a présenté une CIVD secondaire à une leucémie aiguë promyélocytaire, qui entraîna le décès de celle-ci (36). Dans le deuxième cas, l'accouchement eut lieu au cours de l'aplasie médullaire ; la patiente décéda au 9<sup>ème</sup> jour post-partum des complications d'une Aspergillose pulmonaire (37).

Dans le troisième cas, le travail a été déclenché à 38 semaines de grossesse, après l'arrêt de l'aménorrhée, alors que la patiente était en rémission partielle. Elle décéda d'une infection du tractus urinaire pendant le puerpérium (38).

Le pronostic vital des patientes présentant une leucémie lymphoblastique aiguë, non traitée, active, est sombre. (tableau 4)

Cinq des six patientes sont décédées en moins de deux semaines après l'accouchement, quatre ont fait l'objet d'hémorragies du post-partum immédiates ou retardées et deux développèrent une endométrite.

Tableau 3 (suite)

REFERENCE	AGE (ANS)	SA	CHIMIOThERAPIE	FœTUS	SURVIE FœTALE	SURVIE MATERNELLE
Plows (104)	25	22	ara, 6 tg	24	décès in utero	décès 27 mois
Colbert (105)	22	23	ara, dr, vcr, rubid	36	< 9 mois	décès 9 mois
Tobias (106)	36	24	ara, dr, doxo 6 tg	32	< 13 mois	?
Hamer (107)	29	25	ara, 6 tg	38	< 17 mois	décès 17 mois
Raich (108)	22	26	ara, 6 tg	39	< 12 mois	< 12 mois
Taylor (109)	23	27	ara, 6 tg	35	< 12 mois	< 12 mois
Dooney (37)	28	27	ara, cs, dr, hur, vcr, 6 tg	31	< 13 mois	<b>décès 9 jours</b>
Manoharan (110)	28	27	ara, 6 tg	39	< 30 mois	<b>décès 27 jours</b>

ara : cytosine arabinoside  
cs : corticostéroïdes

mtx : méthotrexate  
vcr : vincristine

dr : daunorubicine  
rubi : ruidazone

doxo : doxorubicine  
hurea : hydroxyurée

6 mp : 6 mercaptopurine  
6 tg : 6 thioguanine

Tableau 3 (suite)

REFERENCE	AGE (ANS)	SA	CHIMIOETHERAPIE	FœTUS	SURVIE FœTALE	SURVIE MATERNELLE
O. Donnel (111)	34	27	ara, dr, 6 tg	40	< 6 mois	< 6 mois
Jetha (36)	25	28	non spécifiée	décès nce		décès 7 jours
Coser (112)	26	28	dr	34	< 10 mois	< 10 mois
Gstohner (113)	26	28	ara, dr	34	< 7 mois	< 7 mois
Colbert (105)	26	29	arac,dr	31	< 13 mois	décès 8 mois
Durie (39)	20	31	ara, cs, dr	31	< 30 mois	< 30 mois
Dooney (37)	37	32	cs, mtx, 6 mp	34	?	décès 13 mois
Au Young (38)	26	32	arac, cs, 6 tg	38	< 5 mois	décès 8 jours

ara : cytosine arabinoside  
cs : corticostéroïdes

mtx : méthotrexate  
vcr : vincristine

dr : daunorubicine  
rubi : ruididazone

doxo : doxorubicine  
hurea : hydroxyurée

6 mp : 6 mercaptopurine  
6 tg : 6 thioguanine

Tableau 4

**DEVENIR FŒTAL ET MATERNEL LORS DE L'ÉVOLUTION SPONTANÉE  
D'UNE LEUCEMIE AIGUE NON LYMPHOBLASTIQUE DIAGNOSTIQUÉE AU COURS DE LA GROSSESSE**

REFERENCE	AGE (ANS)	FŒTUS	SURVIE FŒTALE	SURVIE MATERNELLE	COMMENTAIRES
EWING (29)	32	37 SA 2693 g accouchement déclenché	?	33 jours	LAM promyélocytaire et CIVD hémorragie 2500 cc en post- partum ; traitée par : <b>ara, cs, dr</b>
EWING (29)	20	40 SA 2788 g ; M	?	30 jours	Diagnostic à l'accouchement traitée en post-partum <b>cs, 6 mp</b> hémorragie et sepsis du tractus général
BHOOPATHI (115)	22	42 SA 3400 g ; M	< 5 mois		LAM 3 et CIVD à l'accouchement ; traitée par : <b>ara, 6 tg</b> rémission partielle
PIZZUTO (98)	28	34 SA 2200 g ; M	décès in utéro	11 mois	Diagnostic de LA 1 mois avant la grossesse CIVD 24 heures avant décès
PIZZUTO (98)	26	11 SA 2900 g ; F	< 4 ans	1 mois	Diagnostic de LA à l'accouchement

Tableau 4 (suite)

REFERENCE	AGE (ANS)	FœTUS	SURVIE FœTALE	SURVIE MATERNELLE	COMMENTAIRES
EWING (29)	29	14 SA 375 g ; M		13 jours	Diagnostic de LA sur hémorragie traitée par : <b>cs, 6 mp</b> rétention placentaire non évacuée décès d'hémorragie
BELLER (114)	35	28 SA 1030 g ; M	décès in utéro	9 jours	LAM 3 et CIVD à l'accouchement possible pré-éclampsie décès d'hémorragie cérébrale

Tableau 5

DEVENIR FŒTAL ET MATERNEL LORS D'EVOLUTION D'UNE LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE EN INDUCTION  
DIAGNOSTIQUEE ET TRAITEE AU COURS DE LA GROSSESSE

REFERENCE	AGE (ANS)	SA	CHIMIOTHERAPIE	SURVIE FŒTALE	SURVIE MATERNELLE
PIZZUTO (98)	18	10	ara, cs, cy, mtx, vcr, 6 mp LAL active à l'accouchement	34 SA décès 100 g ; M décès à 21 jours septicémie	< à 5 mois
	24	12	a, cy, mtx, vcr, 6 mpt rémission partielle	30 SA < 16 mois 1900 g	décès à 2 mois
O. DONNEL (111)	24	15	ara, dr 6 tg RC depuis 17 semaines	décès in utéro à 30 SA	< 6 mois

ara : cytosine arabinoside  
a : adriamycine  
vcr : vincristine

cs : corticostéroïdes  
dr : daunorubicine  
RC : rémission complète

cy : cyclophosphamide  
asp : L. asparaginase  
6 TG : 6 Thioguanine

mtx : méthotrexate  
6 mp : 6 mercapto-purine

Tableau 5 (suite)

REFERENCE	AGE (ANS)	SA	CHIMIOTHERAPIE	SURVIE FOETALE	SURVIE MATERNELLE
KURSHID (34)	32	16	ind : asp, cs, dr, vcr, maint : cs, cy, mtx, vcr RC depuis 20 SA	césarienne pour détresse foetale	
PIZZUTO (98)	25	20	cs, 6 mp RC à l'accouchement	38 SA/2800 g	< 15 mois
KRUEGER (94)	15	26	ara, cs, cy, mtx, vcr, 6 mp	38 SA 2900 g	< 7 mois

ara : cytosine arabinoside  
a : adriamycine  
vcr : vincristine

cs : corticostéroïdes  
dr : daunorubicine  
RC : rémission complète

cy : cyclophosphamide  
asp : L. asparaginase  
6 TG : 6 Thioguanine

mtx : méthotrexate  
6 mp : 6 mercapto-purine

Deux des décès maternels secondaires à l'accouchement pouvaient être évités ; dans la cas reporté par AU JOUNG (38), le régime de chimiothérapie administré à cette patiente a été apparemment allégé comme elle était enceinte, et ne permit qu'une rémission incomplète pendant laquelle l'accouchement fut déclenché. Dans un autre cas (39), les fragments placentaires n'ont pas été évacués à la suite d'un avortement spontané, la patiente ayant été récusée à l'anesthésie ; la patiente décéda d'hémorragie sur une rétention placentaire.

### **3 - Effets secondaires de la Chimiothérapie sur le fœtus**

La leucémie aiguë de la femme enceinte nécessite sans retard une chimiothérapie intensive posant de graves problèmes éthiques qui doivent s'appuyer sur une connaissance précise des drogues utilisées, de leur efficacité sur la leucémie aiguë, et de leurs risques potentiels sur le fœtus, à une période donnée de la grossesse.

L'expérience clinique montre que les effets secondaires des drogues anti-mitotiques dépendent de l'âge de la grossesse, de la dose d'anti-mitotique administrée, des associations thérapeutiques réalisées, et enfin de la susceptibilité individuelle.

Les variations individuelles des dates de l'organogénèse peuvent modifier l'effet tératogène des cytostatiques dont l'effet retardé sur le fœtus est possible.

Il semble que les conséquences de la chimiothérapie aux

deuxième et troisième trimestres soient moins sévères qu'au premier trimestre en terme de tératogénicité, mais il existe un risque connu d'hypotrophie foétale modérée retrouvée à la fois dans les cas traités pendant la grossesse que dans les cas non traités, reflétant probablement une interférence de la maladie sous-jacente avec la chimiothérapie (42 - 43 - 39 - 40 - 41).

Les effets de la chimiothérapie sur le fœtus ont été étudiés par Nicholson en 1968 (26), Lilleyman en 1977 (45), et plus récemment par Gilliland et Weinstein en 1983 (42).

Les effets toxiques des cytostatiques sur le fœtus peuvent être immédiats en terme abortif et tératogène, ou tardifs.

#### - Effets immédiats de la chimiothérapie

L'incidence des effets tératogènes varie selon les auteurs, et pour Catanzarite et Valérian (22), selon la volonté de décrire les retombées pathologiques ou non.

Sieber et Adamson (46) ont recensé seize cas de patientes traitées par 6-Mercapto-purine pour une leucémie aigüe pendant leur grossesse, dont quatre au cours du premier trimestre ; seule une patiente a accouché prématurément d'un enfant mort-né. Dans la série de cas rapportée par Nicholson (26), huit patientes sur vingt avortèrent après avoir reçu de la 6-Mercapto-purine au cours du premier trimestre. Sur trente patientes traitées par thioguaninē, seul un enfant est né prématurément

avec anémie, hyponatrémie, hypocalcémie, et hyperkaliémie dont la mère avait reçu en plus de l'aracytine, de la vincristine et de la daunorubicine (47).

Pour l'ensemble des auteurs, il semble que les anti-foliques soient les plus embryotoxiques lorsqu'ils sont utilisés au cours du premier trimestre de la grossesse. L'aminoptérine, au cours du premier trimestre a causé chez tous les nouveaux-nés des malformations osseuses, à prédominance craniales (Sieber et Adamson - 46). Sur cinq patientes traitées par methotrexate, dont deux reçurent en plus de la 6-Mercapto-purine, trois nouveaux-nés étaient normaux (46).

Les expériences cliniques avec les autres drogues cytostatiques utilisées dans le traitement des leucémies aiguës, sont restreintes.

Les alcaloïdes de la pervenche ont un effet tératogène connu chez le rat au cours du stade précoce de la grossesse (48).

La vincristine a été largement utilisée tout au long de la grossesse, y compris pendant le premier trimestre, sans effet tératogène (42) ; seul un cas de leucopénie modérée, chez un nouveau-né, résolutive en quelques jours, a été décrit. De la 6-Mercapto-purine, du méthotrexate et du cyclophosphamide, avaient été utilisés conjointement.

L'aracytine a été utilisée chez trente patientes avec un avortement thérapeutique sur une trisomie C (44), et un cas d'absence d'un

orteil et de phalanges distales du nouveau né chez une patiente qui reçut en plus de la 6-thioguanine, depuis le premier trimestre (51).

Les antracyclines ont été largement utilisées au cours de la grossesse de patientes souffrant de lymphomes (49) et de sarcome d'Ewing (42 - 50). Schaison (52) a décrit un cas de mort fœtale par nécrose myocardique, après un traitement par Daunorubicine à partir du septième mois de grossesse. Cependant beaucoup d'auteurs ont administré de la daunorubicine, même au cours du premier trimestre, sans rapporter d'atteintes myocardiques ; mais il s'agit d'études rétrospectives sans suivi lointain, ni évaluation échographique ou isotopique des fonctions myocardiques.

Roboz (53) a essayé d'établir de taux d'adriamycine dans le liquide amniotique, à quatre heures ou à seize heures après le début du traitement, sans résultats.

Seule une publication réfère de l'utilisation de methyl-guanine au cours de la grossesse et notamment depuis la conception où prématurité, petit poids de naissance furent observés (54).

L'administration de corticostéroïdes au cours de la grossesse d'une patiente souffrant d'une leucémie aigüe, est courante. Expérimentalement, on retrouve des fentes palatines, des malformations cardiaques, une immunosuppression chez les fœtus de rats femelles gestantes, traitées par stéroïdes (55).

Goig et Doltman (56) ont étudié une série de patientes gestantes qui reçurent une corticothérapie. Ils conclurent qu'aucune relation de cause à effet ne pourrait être prouvée, même si des cas de fentes palatines sont survenus.

Parmi les trente trois cas de patientes traitées par corticothérapie de la série de Nicholson (26), aucune malformation évidente n'est survenue.

Tableau 6

## CHIMIOThERAPIE ET EFFETS TERATOGENES

GILLILAND ET WEINSTEIN (42) 1983		CATANZARITE ET VALERIAN (22) 1972 / 1982			
Trimestre	1	2 et 3ème	pré-conception	1er	2 et 3
Cytosine arabinoside	7 cas 1 anomalie digitale	12 cas 1 décès à 30 SA 1 trisomie C	2 cas	4 cas 1 décès	17 cas 1 prématuré 2 neutropénies 2 décès
Cytoxan	2 cas 1 cas d'anomalies multiples 1 hémangiome et hernie ombilicale	6 cas 1 leucopénie	2 cas	2 cas	2 cas 1 leucopénie 1 neutropénie
Anthracycline	1 cas	17 cas 1 décès par nécrose myocardique 1 décès foetal à 30 SA 1 prématuré	1 cas	4 cas	12 cas 1 décès à 30 SA 2 neutropénies

Tableau 6 (suite)

GILLILAND ET WEINSTEIN (42) 1983		CATANZARITE ET VALERIAN (22) 1972 / 1982		
Thioguanine	4 cas 1 anomalie digitale	9 cas 1 décès à 30 SA 1 prématuré 1 trisomie C	1 cas	10 cas 1 décès à 30 SA 1 décès à 24 SA
6-mercapto-purine	15 cas 1 anomalies multiples 1 décès d'atelectasie pulmonaire	19 cas 1 leucopénie 1 atelectasie pulmonaire	4 cas 1 hyper-bilirubinémie	4 cas 1 leucopénie à la naissance
Methotrexate	5 cas anomalies craniales et digitales	2 cas 1 leucopénie	2 cas 1 hyper-bilirubinémie	4 cas 1 leucopénie à la naissance
Vincristine	5 cas 1 cas de petits reins (I.T.G.)	14 cas 1 prématuré 1 leucopénie	2 cas 1 hyper-bilirubinémie	7 cas 1 neutropénie 1 leucopénie

Selon les données de Bierman (57), 3,7 % des nouveaux-nés présentent des anomalies majeures ; cette fréquence augmente à 10 % en incluant les petits poids de naissance et les bébés avec des anomalies mineures. Nelson et Holmes (41), retrouvent 2,24 % d'anomalies majeures chez les fœtus de plus de vingt semaines de gestation. Van Regemorter (58) note une incidence d'anomalies majeures à 1,74 % parmi les nouveaux-nés de l'hôpital de BRUSSELS.

Un taux de 3 % d'anomalies majeures chez les nouveaux-nés est généralement considéré comme acceptable dans la population générale.

Dans les séries historiques, le risque tératogène d'une chimiothérapie utilisée au premier trimestre est de 10 % pour Gilliland et Weinstein (42) (quatre anomalies significatives sont attribuables à la chimiothérapie, dont deux cas d'anomalies multiples survenus chez des enfants dont les mères reçurent une radiothérapie et une chimiothérapie lors du premier trimestre).

Pour Catanzarite et Valerian (22), sur neuf grossesses conçues en cours d'une chimiothérapie d'entretien, aucune malformation fœtale ne fut observée. Parmi les quarante et une grossesses, deux enfants sont nés avec une neutropénie, mais sans aucune malformation fœtale attribuable au traitement. Les effets à court-terme observés sont une anémie, une leucopénie -signes d'une toxicité médullaire commune à beaucoup d'agents de chimiothérapie-

Seul un décès fœtal secondaire à une cardiomyopathie aux

antracyclines à été rapporté.

Cependant, ces données sont mentionnées avec prudence, car rétrospectives et incomplètes.

Ainsi, dans la majorité des anti-mitotiques utilisés, la tératogénicité en pathologie humaine est inconstante, très inférieure à ce que suggère l'expérimentation animale, probablement par l'intervention de facteurs mal connus (46) et par des dosages différents. En effet, le taux de filtration glomérulaire et le volume sanguin augmentent pendant la grossesse et peuvent affecter de façon significative les concentrations sériques des drogues principalement éliminées par le reins (22).

La fréquence des effets tératogènes de la chimiothérapie est de 10 % au cours du premier trimestre (42).

La période la plus critique de tératogénicité est comprise entre la troisième et la dixième semaine, ce qui correspond en fait à la phase active de l'organogénèse (60).

Avant cette période, le manque de différenciation cellulaire et la multipotentialité des cellules indifférenciées, rend possible la réparation cellulaire.

La chimiothérapie, après le deuxième trimestre, ne semble pas entraîner d'augmentation de l'incidence des malformations par rapport à celle observée dans la population témoin.

- Effets retardés de la chimiothérapie

La chimiothérapie in utéro pourrait entraîner un retard de croissance, des troubles intellectuels, une perte de la capacité reproductive, un statut immunologique compromis et un développement secondaire de malignité (60). Si le suivi des enfants exposés in utéro reste difficile, le groupe le plus comparable serait, selon Catanzarite et Valerian (22), celui des enfants traités et guéris d'une leucémie aigüe.

Chez les enfants traités pour une leucémie aigüe lymphoblastique, on observe une diminution de la croissance du squelette pendant et après la chimiothérapie, ainsi qu'un déficit intellectuel, décrit chez les enfants traités par Methotrexate intra-thécal, connu pour sa neurotoxicité, associé ou non avec une radiothérapie craniale.

Les effets de la chimiothérapie sur la fonction reproductive ont été étudiés par Maguire (62), Bitran et Roth (60).

Une monochimiothérapie, particulièrement avec les agents alkylants, était associée à un arrêt prématuré de la fonction ovarienne. La combinaison d'agents de chimiothérapie cause, chez les enfants mâles, des dégâts testiculaires tubulaires -possiblement réversibles- et chez la fillette, des modifications passagères de la fonction hypothalamo-pituito-ovarienne avec un retour habituel de la fonction ovulatoire.

Beaucoup d'agents de chimiothérapie sont mutagènes aussi

bien que cytotoxiques, et l'incidence des malignités secondaires a augmenté. Cependant, aucun cas de malignité secondaire à une chimiothérapie in utero n'a été décrit.

En pratique, la chimiothérapie maternelle doit être évitée au premier trimestre : cependant, le pronostic vital de la mère est en jeu et la plupart des auteurs pensent que le traitement cytostatique devrait être administré compte tenu du pronostic effroyable de la LA non traitée (1 mois).

L'avortement thérapeutique est laissé au libre choix de la mère, préalablement instruite du risque tératogène majeure des drogues antifoliques, à moindre degré des alkylants, du danger très limité des antipuriques et des alcaloïdes végétaux, et bien sûr du pronostic vital de la leucémie aigüe non traitée.

#### **4 - Quelle prise en charge thérapeutique ?**

La patiente qui développe une leucémie aigüe pendant la grossesse pose un problème thérapeutique complexe. Pour ces patientes, les risques potentiels de la chimiothérapie sur le fœtus doivent être évalués par rapport aux bénéfices d'induire une rémission complète.

Pour les patientes gestantes où une leucémie aigüe active est diagnostiquée au cours du premier, ou au tout début du deuxième semestre, la décision de traiter la future mère par chimiothérapie améliore le pronostic vital de la mère et de l'enfant.

Le traitement par chimiothérapie de la mère entraîne un risque à la fois tératogène et développemental ainsi que des effets potentiels retardés.

Cependant, historiquement, le pronostic vital lorsque la mère n'est pas traitée est catastrophique, avec une survie moyenne de 1 mois, qui ne permettrait donc pas d'atteindre l'âge de la viabilité fœtale. Si tel était le cas, le taux de décès in utero serait probablement élevé sous l'effet d'une leucémie incontrôlée.

Le bénéfice qu'apporte la chimiothérapie au fœtus est celui d'atteindre la phase de viabilité fœtale. Pour Catanzarite et Valérian (22), ce bénéfice pèserait plus que les risques inhérents au traitement.

Cependant, lorsque la chimiothérapie est débutée au cours de la phase précoce de la grossesse, une possibilité d'avortement thérapeutique doit être encore proposée à la patiente. Celui-ci ne pourra être réalisé qu'après l'obtention de la rémission complète.

Lorsque la grossesse avance vers l'âge de la viabilité fœtale, un traitement optimal pour la mère pourrait être dangereux pour le fœtus, bien que l'analyse risque-bénéfice montre une forte probabilité de survie fœtale intacte avec le traitement.

Si la maturité fœtale est prouvée ou induite, le déclenchement de l'accouchement pourrait être désastreux si la malignité maternelle n'est pas contrôlée.

Au terme de l'étude menée par Catanzarite et Valérian (22), il semble que la stratégie thérapeutique optimale soit d'accomplir l'accouchement aussitôt que sont réunies les fortes probabilités de survie maternelle et fœtale ; lorsque la mère est en phase de rémission complète de la leucémie aiguë et que le fœtus a atteint l'âge de viabilité fœtale. Cet âge de maturité fœtale varie selon les institutions et tend à diminuer grâce à la sophistication croissante de la prise en charge néonatale. Il semble qu'à partir de 32 semaines, la survie fœtale soit totale si la maturité fœtale peut être prouvée ou induite par corticothérapie.

Le déclenchement de l'accouchement, avant cet âge gestationnel, doit être envisagé si il existe une souffrance fœtale qui met en jeu le pronostic vital de l'enfant.

Ainsi, une évaluation fœtale par ultra-sonographie et monitoring, régulière et fréquente, est indispensable au cours des grossesses compliquées de leucémie aiguë.

### **5 - Conclusion**

Les grossesses et leucémies aiguës simultanées posent un dilemme thérapeutique compliqué de facteurs émotionnels, éthiques et religieux.

Les patientes doivent être informées des risques potentiels de la chimiothérapie sur le fœtus et du sombre pronostic d'une leucémie aiguë non traitée.

Si la patiente refuse l'avortement, la chimiothérapie devra être protocolaire, et le suivi gynéco-obstétrical régulier. Les effets tératogènes de la chimiothérapie varient selon l'âge de la grossesse, la classe thérapeutique et les doses. Globalement, les auteurs estiment à 10 % ce risque tératogène au cours du premier trimestre. Les effets toxiques du traitement semblent moindres au cours des deuxième et troisième trimestres. L'accouchement sera déclenché après l'obtention de la rémission complète maternelle et de la viabilité fœtale.

Si la patiente donne son consentement pour une interruption thérapeutique de grossesse, celle-ci ne sera réalisée qu'après l'obtention de la rémission complète.

Les grandes lignes de la prise en charge sont les suivantes :

- la mère doit être traitée par une chimiothérapie protocolaire, de façon identique aux autres patients.

- au cours d'une grossesse précoce, un avortement thérapeutique doit être proposé à la patiente, préalablement instruite des effets tératogènes et toxiques de la chimiothérapie sur le fœtus. Cet avortement thérapeutique ne sera réalisé une fois, et une fois seulement, l'obtention de la rémission complète.

- l'accouchement doit être accompli lorsque la survie fœtale est assurée, c'est à dire lorsque la maturité fœtale a été prouvée ou induite par corticothérapie et lorsque la mère est en rémission complète.

- l'état du fœtus doit être évalué périodiquement par monitoring et ultra-sonographie, et l'intervention obstétricale ne doit être envisagée qu'en cas de souffrance fœtale mettant en jeu le pronostic vital, alors que la mère est en rémission complète.

### **III - ROLE DES RECEPTEURS A ŒSTROGENES**

#### **1 - Définition des récepteurs**

Les récepteurs sont des molécules capables de reconnaître une molécule, spécifiquement une hormone ou un peptide porteur d'information élaborée dans une autre cellule.

La combinaison provoque l'activation d'une chaîne de réaction spécifique pour la cellule qui constitue la réponse cellulaire.

Ces récepteurs sont le plus souvent des molécules de la membrane plasmique qui reconnaissent des ligands circulant comme les hormones, des facteurs de croissance, des neuromédiateurs.

Ils peuvent être intracellulaires, c'est le cas des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes. (dictionnaire BIOLOGIE - PUF)

Ces récepteurs nucléaires assurent la liaison entre l'ADN et les molécules d'hormones qui pénètrent dans le noyau.

Ils sont constitués d'un domaine de liaison spécifique de l'hormone et un domaine assurant l'activation des gènes sensibles à cette hormone.

Quarante récepteurs de ce type sont actuellement dénombrés dont ceux liant les hormones thyroïdiennes, les hormones stéroïdes, l'acide rétinoïque, la vitamine D. (dictionnaire BIOLOGIE - PUF).

## **2 - Caractéristiques**

Les hormones stéroïdes ont des récepteurs nucléaires caractérisés par :

- une affinité élevée, soit un  $K_d$  faible de l'ordre de 1nM ( $10^{-9}$  M) à 10pM ( $10^{-11}$  M) ; ceci permet une occupation suffisante des sites récepteurs, alors même que les concentrations d'hormone circulante sont très basses.

- un nombre de sites limité.

## **3 - Rémission spontanée de leucémie aiguë**

La leucémie aiguë de l'adulte, comme nous venons de le voir, est presque toujours fatale lorsqu'elle n'est pas traitée. Malgré une chimiothérapie intensive et la transplantation médullaire, qui ont amélioré ce sombre pronostic, il persiste encore une mortalité et une morbidité significatives.

Ainsi des rémissions spontanées, sans aucune intervention thérapeutique, sont exceptionnelles mais bien documentées (63 - 64 - 65).

Le tableau n° 7 regroupe les cas de rémissions spontanées de leucémie aigüe de l'adulte rapportés dans la littérature depuis 1955.

Les mécanismes de la rémission complète spontanée sont inconnus ; de sévères infections ont précédé la rémission complète dans de nombreux cas. La rechute est survenue dans tous les cas, après une rémission complète de courte durée, et l'évolution a été celle des leucémies aigües myéloblastiques.

Tableau 7

## REMISSIONS SPONTANÉES DE LEUCEMIE AIGUE

AGE	SEXE	TYPE	MECANISME EVOQUE	DUREE DE LA RC	REFERENCE
40	M	LAM	Sévères infections	4,5 mois	WIERNICK (116) 1976
75	F	LAM	Sévères infections	3 mois	WIERNICK (116) 1976
67	F	LAM	Sévères infections	17 mois	LACHANT (77) 1979
56	M	LAM	Sévères infections Transfusion leucocytaire	34 mois	IFRAH (79) 1985
28	M	LAM	Sévères infections	96 mois	ENCK (97) 1985
37	M	LAM	Sévères infections	5 mois	JEHN & MENPEL (64) 1986

En 1988, l'équipe du Professeur J. Antunez de Mayolo (65), en Floride, rapporta le cas d'une patiente de 28 ans, sans antécédents particuliers, développant une leucémie aigüe myéloblastique au cours du troisième trimestre de la grossesse. Cette patiente accoucha d'un enfant normal par césarienne.

Au cours du post-partum, la leucémie aiguë se stabilisa spontanément en rémission complète. Après trois mois de rémission complète, cette patiente présenta une rechute massive avec envahissement mammaire.

In vivo, l'étude des cellules blastiques retrouva les caractéristiques des cellules macrophagiques.

Cette rémission complète spontanée survenant après la fin de la grossesse et cette rechute localisée primitivement dans un organe très hormono-sensible qu'est le sein, quelques mois après la résolution d'un climat hormonal particulier, fait suggérer une dépendance hormonale des cellules blastiques, et par conséquent, implique une possibilité de manipulation hormonale dans un type de leucémie aigüe.

### **3 - Présence de récepteurs à œstrogènes sur les cellules myéloblastiques**

En 1982, l'équipe française de Lyon publia son travail sur la découverte de récepteurs à œstrogènes sur les cellules myéloblastiques (66) et sur les effets de l'œstradiol sur la croissance cellulaire .

A partir de la lignée cellulaire HL60, immortalisée à partir du sang d'une femme atteinte d'une leucémie aigüe de type M2, sont étudiés les effets des œstrogènes sur la croissance des cellules HL60 in vitro et la présence des sites de fixation aux œstrogènes dans les mêmes cellules.

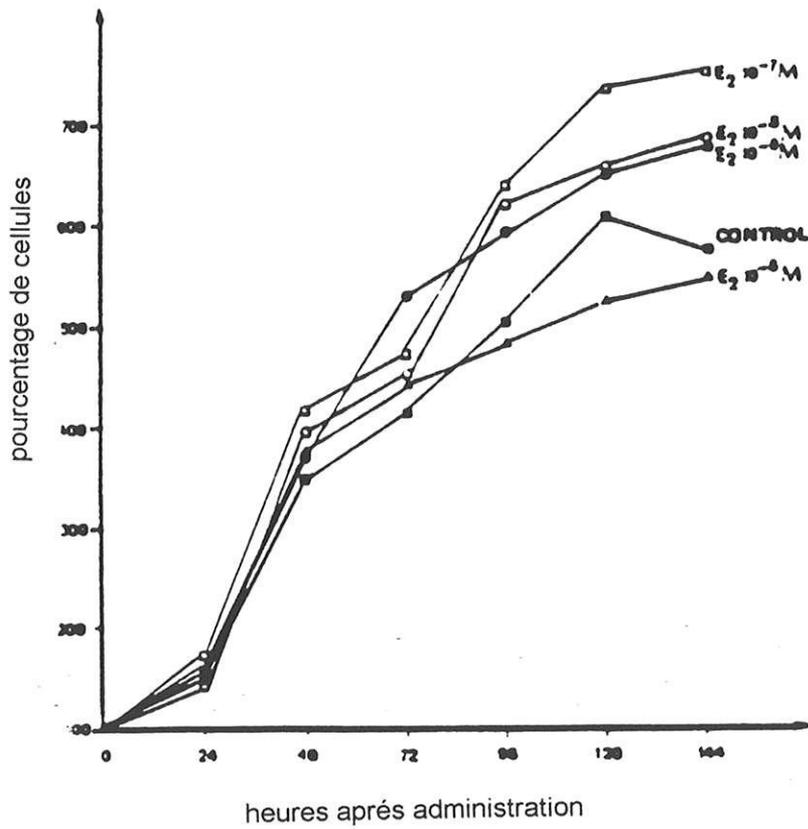
La croissance cellulaire est estimée par un compteur cellulaire, ainsi que par l'incorporation de (H3) thymidine et par détermination du pourcentage de cellules dans la phase S par cytométrie de flux.

Les cellules maintenues dans un milieu contenant des concentrations physiologiques en œstradiol de  $10^{-9}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M, augmentèrent, et leur croissance fut prouvée par une augmentation du pourcentage de cellules en phase S, alors que des concentrations pharmacologiques de  $10^{-6}$  M produisaient une inhibition de la croissance. (graphique 1)

Les effets des œstrogènes furent donc associés avec la présence de récepteurs à œstrogènes.

**GRAPHIQUE 1 :**

**EFFETS DES STEROIDES  
SUR LA CROISSANCE DES CELLULES HL60  
EN PRESENCE DE CONCENTRATIONS D'OESTRADIOL  
DE 10<sup>-9</sup> M, 10<sup>-8</sup> M, 10<sup>-7</sup> M, 10<sup>-6</sup> M.**



Par la suite, ces récepteurs à œstrogènes ont été découverts à la fois dans les cellules hématopoïétiques normales et néoplasiques, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. (Salomon et Visitica. 1979) (67) (Danel 1981) (68) ; Luster 1985 (69)).

Mais les études menées sur le rôle régulateur des œstrogènes sur la croissance des cellules hématopoïétiques ont démontré que la concentration de stéroïdes exigée pour causer une inhibition de la croissance est beaucoup plus forte que celle nécessaire à la saturation des récepteurs à œstrogènes classiques. ( Salomon et Vistica. 1985) (67).

Récemment, une deuxième molécule de fixation a été découverte sur les cellules mononucléaires issues de sang humain, dénommée site de fixation à œstrogènes de type 2 (type II EBS) (Ranelletti.1988) (118).

Ces sites, qui sont très similaires à ceux observés dans le noyau de cellules utérines de rat (Clark. 1978) (70), (Erickson. 1978) (71), ont une affinité inférieure aux œstrogènes mais une capacité de fixation plus importante que les récepteurs à œstrogènes.

Pour Larocca (72), il semblerait que ces sites servent d'intermédiaire aux œstrogènes pour l'inhibition de la croissance des cellules leucémiques.

Cette relative faible affinité de ces types II EBS pour les œstrogènes ( $K_d=18.24nM$ ) semble paradoxale. La solution à ce problème

pourrait être résolue par le fait que les noyaux utérins du rat sont occupés par un ligand possédant une action inhibitrice sur la croissance cellulaire. (Markaverich. 1983) (73).

Alors, l'action physiologique de ces sites de type II ne serait pas de fixer les œstrogènes, mais plutôt de fixer le ligand de type II.

Si, la structure de ce ligand n'a pas été clairement identifiée, il semblerait s'agir d'une molécule de type Flavonoïd-like, probablement d'origine alimentaire. (Markaverich. 1988) (74).

L'ensemble des observations précédentes suggère donc que des concentrations pharmacologiques d'œstrogènes et d'agents issus de la famille des flavonoïdes, peuvent exercer leur action inhibitrice sur les cellules leucémiques en imitant les effets du ligand de type II péalablement décrit.

Dans cette hypothèse, Larocca (1990) (72) a étudié la présence des récepteurs de type II EBS, ainsi que les effets anti-prolifératifs des œstrogènes et des flavonoïdes sur un panel de LAM et de LAL.

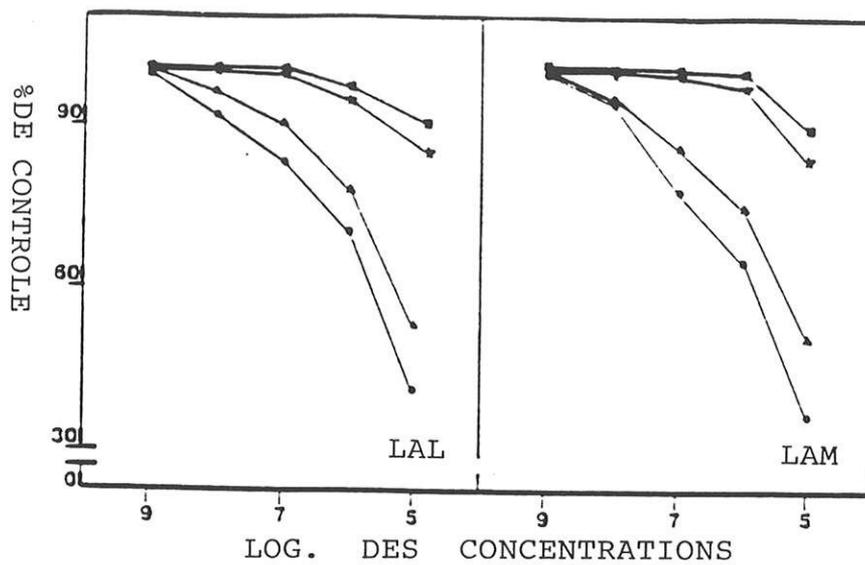
Trente trois patients atteints de leucémie aiguë (7 LAL et 16 LAM), âgés de 18 à 70 ans, furent inclus dans cette étude, avant toute induction de chimiothérapie. Aucun de ces patients n'avait reçu de traitement immunosuppresseur avant le diagnostic, et aucun n'avait d'antécédents carcinologiques ou hématologiques. Ces cas ont été classés selon les recommandations FAB, et les phénotypes immunologiques ont été

définis dans toutes les LAL et dans certaines LAM.

Les cultures des cellules leucémiques furent exposées à des concentrations variables de  $10^{-9}$  à  $10^{-5}$  M en présence de Diéthylstilboestrol, de quercetin (3 - 3' - 4' - 5 - 7 - Pentahydroxy-flavone), rutin (3 - Rhammosyl glucoside de quercetin) et de l'hesperidin (7 - Rhammosyl glucoside).

Le DES et le Quercetin produisent à dose-dépendante, une inhibition de la croissance des cellules leucémiques de type lymphoïde ou myéloïde ; le quercetin étant plus efficace que le DES. Le rutin et l'hespéridin produisent un léger effet inhibiteur, mais seulement à fortes concentrations ( $10 \mu\text{M}$ ). (fig. 1)

**FIGURE 1** : EFFETS DU DES ( triangle), RUTIN (étoile), QUERCETIN (cercle) ET DE L'ESPERIDIN (carré) SUR L'INCORPORATION DE [H3] THYMIDINE.



Le mécanisme précis de cette inhibition de croissance reste à élucider, mais les données issues de cette étude suggèrent que de fortes concentrations d'oestrogènes et de flavonoïdes pourraient réguler la croissance cellulaire à travers un mécanisme commun, entraînant une interaction de fixation sur les récepteurs de type II EBS.

L'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes dans les cellules hématopoïétiques normales ou malignes a été largement étudiée antérieurement et répond au concept selon lequel il existerait une corrélation inverse entre le nombre de récepteurs de type II EBS et le degré de maturation des cellules blastiques. (MASTRANGELO. 1980 (75) - RANELLETI. 1981 (76)).

Cette hypothèse serait à confirmer sur un échantillon large de patients, afin de déterminer enfin si ce paramètre est de quelque mauvais pronostic.

Ainsi, les résultats de cette étude révèlent donc que les cellules de LAM et de LAL expriment les récepteurs de type II sur lesquels se fixe un composant inhibant leur croissance. Il se pourrait que ce composant soit en fait un récepteur à flavonoïde impliqué dans la régulation de la croissance cellulaire.

En 1992, Larocca (78) publie les résultats de l'étude menée sur les effets du cytosine-arabinoside (ARACYTINE\*) et du quercetin, seuls ou en association, sur la croissance des cellules HL60.

Le quercetin, utilisé en association avec l'ARACYTINE\*, potentialise la capacité inhibitrice de l'ARACYTINE\* sur les cellules HL60, comme l'illustre la figure n° 2.

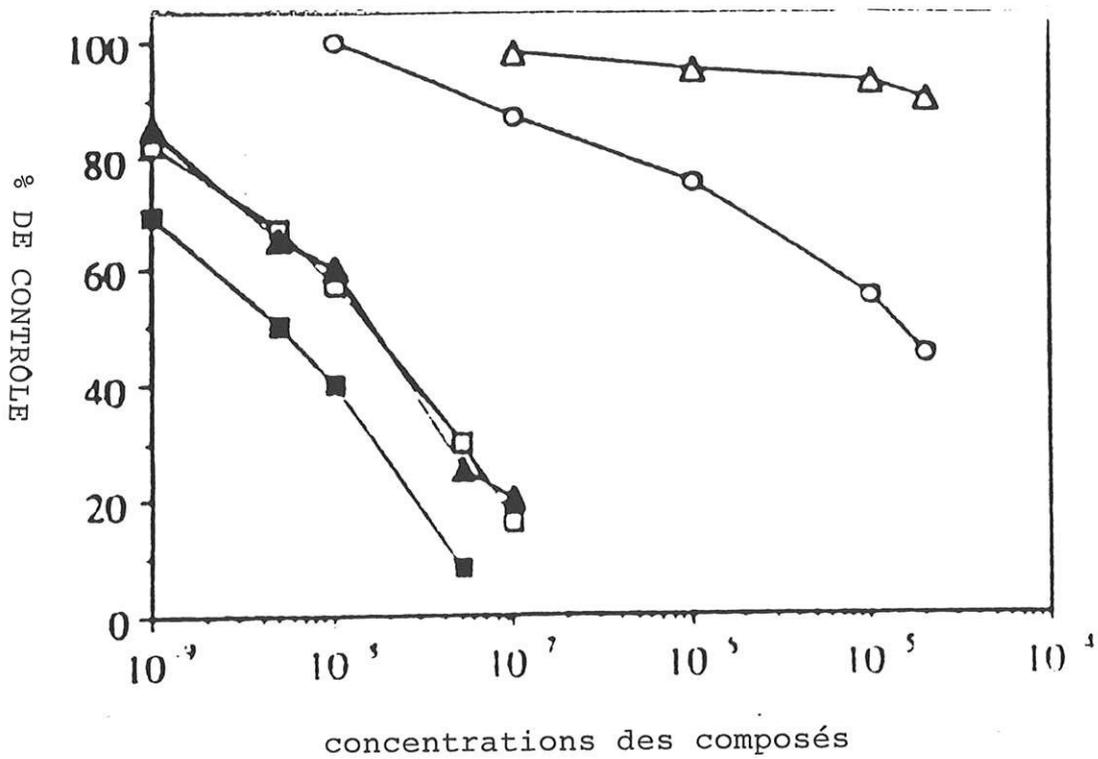
Lorsqu'on utilise une combinaison avec 1 $\mu$ M de quercetin, l'ARACYTINE produit un meilleur effet inhibiteur que celui observé à la dose correspondante de la drogue seule.

Le rutin, qui est inefficace sur la croissance des cellules HL60, ne potentialise pas l'effet de l'ARACYTINE\*.

A partir de la courbe dose-réponse de l'ARACYTINE\* associée avec 1 $\mu$ M de quercetin, les effets de cette association ont été comparés aux courbes d'inhibition d'un seul agent à partir de la méthode de l'isobole.

Le quercetin potentialise la capacité inhibitrice de l'ARACYTINE\* aux trois différents temps et à toutes les concentrations testées. (fig. 2)

**FIGURE 2 : EFFETS DU QUERCETIN, RUTIN ET ARACYTINE SEULS OU EN COMBINAISON AVEC LA CAPACITE DE PROLIFERATION CELLULAIRE DES CELLULES HL-60. QUERCETIN (O), RUTIN ( $\Delta$ ) et ARACYTINE SEULS ( $\square$ ) ET EN COMBINAISON AVEC 1 $\mu$ M de QUERCETIN ( $\blacksquare$ ) OU RUTIN ( $\blacktriangle$ ).**



La capacité inhibitrice du quercetin sur la prolifération des cellules leucémiques a été aussi testée sur des blastes frais, au cours d'une étude clonogénique. In vitro, la sensibilité des CFU-L au quercetin varie selon la variété de leucémie étudiée. (fig. 3)

La LAM5 et la LAL commune ont une haute sensibilité au quercetin, qui est démontrée sur la courbe dose-réponse par une dose d'inhibition à 50 % respectivement de 0,08  $\mu\text{M}$  et de 0,002  $\mu\text{M}$ .

Les deux LAM de type M1, s'avèrent moins sensibles au quercetin avec une dose inhibitrice à 50 % supérieure à 1  $\mu\text{M}$ . ( fig. 3c et d)

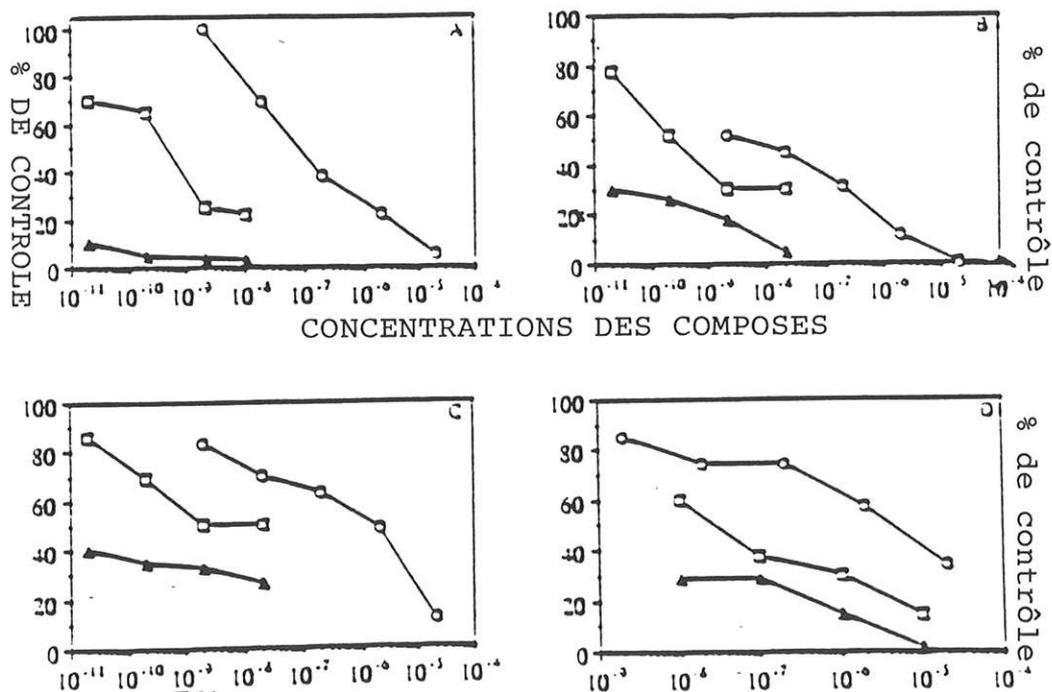
Lorsque le quercetin est utilisé en combinaison avec l'ARACYTINE\*, il se produit un effet inhibiteur plus important sur les CFU-L que celui observé avec des drogues utilisées seules à la dose correspondante. (fig. 3)

Ainsi, ces résultats confirment que le quercetin est capable d'inhiber la prolifération des cellules leucémiques (78-72).

Il est possible que le quercetin agisse à partir d'une interaction avec les récepteurs de type II aux œstrogènes décrits par CLARCK (70).

**FIGURE 3 : EFFETS DU QUERCETIN ET DE L'ARACYTINE SEULS OU EN COMBINAISON SUR LES CFU-L. (A), CFU-L/M5; (B), CFU-L/lymphoblastique; (C), CFU-L/M1; (D), CFU-L/M1.**

Quercetin (O) et Ara-C seuls (□) ou en combinaison avec 0.1  $\mu$ M de quercetin (▲) ont été ajoutés aux concentrations indiquées dès le début des cultures et puis tous les deux jours.



La possibilité selon laquelle le quercetin agisse comme régulateur de croissance endogène, est fortement soutenue par une récente observation.

En effet, dans l'utérus de rat, les récepteurs de type II sont occupés par un ligand endogène, flavonoïd-like, possédant une activité anti-proliférative synergique avec l'ARACYTINE\*, à la fois sur la prolifération des cellules HL60 que sur les cellules leucémiques humaines obtenues par clonogénie.

Le mécanisme de cette activité synergique entre le quercetin et l'ARACYTINE\* demande à être clarifié.

Hofman (80) formule l'hypothèse selon laquelle le quercetin augmente l'activité CDDP dans les cellules cancéreuses du rat, par inhibition de l'activité de la C-protéine kinase.

Cependant, la concentration de quercetin capable d'agir en synergie avec l'ARACYTINE\* sur l'activité inhibitrice des cellules HL60 est de 0,1 nM ; concentration 500 fois plus basse que la concentration minimale inhibitrice de la protéine C-kinase. Cette hypothèse ne paraît pas satisfaisante.

L'affinité relative du quercetin pour les récepteurs de type II EBS, apparaît être compatible avec les concentrations de flavonoïdes utilisées dans l'activité synergique de l'ARACYTINE\* sur les cellules leucémiques. Cette observation suggère une autre explication selon laquelle

le quercétin exerce son action synergique par l'intermédiaire d'une interaction avec les récepteurs de type II EBS.

Egalement, on observe que le rutin de flavonoïde ne se fixe pas sur les récepteurs de type II EBS des cellules HL60, et qu'il est inefficace en association avec l'ARACYTINE\*.

L'ARACYTINE\* est une drogue très active en phase d'induction d'un traitement pour une leucémie aigüe myéloblastique (80 - 81 - 82).

In vitro, les études ont prouvé que l'ARACYTINE\* ne supprime pas seulement les divisions cellulaires, mais aussi l'auto-renouvellement des progéniteurs blastiques (83).

Le rôle exact de l'ARACYTINE\* dans le traitement des leucémies aigües lymphoblastiques doit être déterminé, mais des expériences cliniques récentes montrent des résultats prometteurs (84 - 85).

Sur le point de vue cytotinétique, l'activité synergique du quercétin et de l'ARACYTINE\* est difficile à expliquer. L'ARACYTINE\* est connue pour être spécialement active en phase S, et le quercétin exerce une action de blocage sur la transition cellulaire de G0-G1 à la phase S du cycle cellulaire (86 - 87).

Si l'on considère que l'effet de potentialisation le plus fortement exercé par le quercétin sur l'ARACYTINE\* s'observe à la plus basse concentration d'ARACYTINE\*, il est possible que le quercétin bloque en

phase G1 les cellules qui ont échappé à l'action lytique de l'ARACYTINE\* au cours de la phase S.

De plus, l'action de blocage cellulaire du quercetin est réversible au cours de la phase G1 (86 - 87 - 88), et la suppression du quercetin produit une progression synergique des cellules vers la phase S du cycle cellulaire (88).

Des études sont en cours pour vérifier si un traitement séquentiel produirait un effet cytotoxique plus puissant que celui combiné.

En conclusion, on a observé que le quercetin, même à haute dose ( $2 \cdot 10^{-5}$  M), inhibe seulement partiellement la capacité de formation de colonies dans la moelle osseuse normale, suggérant une action suppressive lente du quercetin sur la myélopoïèse normale (89).

Des concentrations plasmatiques de quercetin qui sont très efficaces sur l'inhibition des CFU-L ( $10 \mu\text{M}$ ) sont obtenues chez l'homme à la suite d'une perfusion intra veineuse de 100mg de cette substance, sans effets secondaires apparents (90).

L'utilisation in vivo de quercetin en combinaison avec l'ARACYTINE\* paraît produire une potentialisation de la cytotoxicité de cet agent qui est utilisé communément pour induire une rémission au cours des leucémies aiguës.

#### **4 - Élévation du M.CSF au cours de la grossesse et de la stimulation ovarienne**

En 1994, l'équipe du Professeur Praloran (117) met en évidence une élévation significative des concentrations de M.CSF pendant la grossesse et au cours de stimulations ovariennes dans le cadre d'une fécondation in vitro.

Le M.CSF est une cytokine impliquée dans la prolifération, la différenciation et la fonction des cellules monocytaires par l'intermédiaire d'un récepteur de surface cellulaire produit par le C.FMS proto-oncogène.

Les taux sériques de M.CSF augmentent entre la 4<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> semaine de gestation, jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine pour se stabiliser jusqu'à terme.

De même, chez les femmes soumises à une induction ovarienne dans le cadre d'une fécondation in vitro, il apparaît une augmentation significative des taux de M.CSF.

Ces résultats suggèrent donc une modulation des taux de M.CSF due principalement, au cours de la grossesse ou au cours de stimulations ovariennes, à une induction de la synthèse de M.CSF par les hormones sexuelles.

Enfin, le M.CSF serait impliqué dans le mécanisme des thrombopénies de la grossesse.

La présence de récepteurs d'œstrogènes a été démontrée sur les cellules hématologiques normales et leucémiques (HL 60 ou cellules leucémiques fraîches).

Il semble exister un effet direct inhibiteur de la croissance des cellules leucémiques par l'intermédiaire des récepteurs de type II EBS.

Cependant, l'augmentation significative du taux de cytokines (M.CSF) au cours de la grossesse, nécessaire à l'implantation et au développement de l'œuf, mais induite indirectement par les hormones sexuelles, pourrait exercer au contraire un effet stimulant sur la prolifération leucémique.

**CONCLUSION**

## **D - CONCLUSION**

L'incidence de la leucémie aiguë au cours de la grossesse n'est pas connue précisément mais ne semble pas excéder l'incidence de la leucémie aiguë dans la population générale, soit 0,9 à 1,2 cas/100.000 femmes par an.

Aux problèmes carcinologiques et obstétriques rendus difficiles par la rareté de l'association, s'ajoutent des problèmes humains et émotionnels qui peuvent être à l'origine d'attitudes thérapeutiques extrêmes.

La leucémie aiguë peut compliquer l'évolution de la grossesse par sa possible mais rare transmission fœto placentaire, par ses conséquences sur la physiologie maternelle (RCIU - accouchement prématuré), et enfin, par la tératogénicité de la chimiothérapie qu'elle impose, évaluée à 10 % au cours du premier trimestre.

Au stade précoce de la grossesse, le thérapeute doit proposer une ITG mais également respecter le choix de la patiente préalablement instruite des risques tératogènes de la chimiothérapie sur le fœtus au cours du premier trimestre et du sombre pronostic de la leucémie aiguë non traitée.

La grossesse pourrait influencer la croissance leucémique par l'effet indirect des stéroïdes sexuels sur la synthèse des cytokines.

Néanmoins, les œstrogènes exerceraient plutôt un effet

inhibiteur direct sur la croissance des cellules leucémiques par le biais de leurs récepteurs à œstrogènes.

Il persiste encore une incertitude sur les effets potentiels des stéroïdes sexuels sur le cellules leucémiques.



# **BIBLIOGRAPHIE**

**1 - WAY S.**

Malignant disease of the female genital tract-Londres-1951- p. 279

**2 - PELLER S.**

Cancer and its relation to pregnancy and delivery to marital and social status. Surg. Gynecol. Obstet., 1940, 71, 181-186.

**3 - RIBERO G.G., PALMER MK.**

Breast carcinoma associated with pregnancy a clinican's dilemna. Br Med. J., 1977, 2,1524-1527.

**4 - LUTZ MH., UNDERWOOD PB., ROSIER JC. ET COLL.**

Génital malignancy in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, 129, 536-542.

**5 - HAAS JF.**

Pregnancy in association with newly diagnosed cancer-a population based epidemiologic assesment. Int. J. Cancer., 1984, 34, 229-235.

**6 - QUERLEU D., CAPPELAERE P., CREPIN G. ET COLL.**

Cancers et grossesse-PARIS-MASSON., 1978, 372.

**7 - CEDART L.**

Hormonologie de la grossesse. Physiologie de la grossesse. PARIS-MASSON-1982 ; 165-176.

**8 - WECHLER B.**

Cancérologie ; Pathologies maternelles et grossesse., éditions MEDSI.  
p. 480

**9 - VOISIN GA.**

Nature de la tolérance de la mère envers le fœtus. Physiologie de la  
grossesse. TOURNAIRE. ED. PARIS. MASSON., 1982, 95, 116.

**10 - MATTE R., BELANGER R.**

Hormones et immunité : ENDOCRINOLOGIE, Presse de l'Université de  
Montréal. 1993, p. 329.

**11 - CHESLEY LC.**

Plasma and red cells volumes during pregnancy. Am. J. Obstet.  
Gynecol., 1972, 112, 440-450.

**12 - KOLLER O.**

The Clinical significance of hemodilution during pregnancy. Obset.  
Gynecol. surv., 1982, 37, 649-652.

**13 - LANGE RD.**

Blood volume changes during normal pregnancy. Clin. Lab. Heamatol.,  
1973, 2, 433-451.

**14 - KUVIN SF., BRECHER G.**

Differential neutrophyl counts in pregnancy. N. England. J. Med., 1962,  
266, 877-878.

**15 - ABERNATHY MR.**

Dohle body associated with uncomplicated pregnancy. *Blood.*, 1966, 27, 380-385.

**16 - PRITCHARD JA .**

Leucocytes alkaline phosphatase activity in pregnancy. *J. Lab. Clin. Med.*, 1957, 50, 432-436.

**17 - LOWENSTEIN L., BRANLAGE CA.**

The bone marrow in pregnancy and the puerperium. *Blood.*, 1957, 12, 261-277.

**18 - COOPER BA.**

Folates and vitamin B12 in pregnancy. *Clin. Lab. Haematol.*, 1973, 2, 461-476.

**19 - CARR MC.**

Serum iron / TIBC in diagnosis of iron deficiency anemia in pregnancy-  
*Obstet. Gynecol.*, 1971, 38, 602-608.

**20 - KANESHIGE E.**

Serum ferritin as an assessment of iron stores and other hematologic parameters during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1981, 57, 238-242.

**21 - TARIQ SIDDIQUE MD.**

Myelodysplastic syndrome during pregnancy-a report of five cases and the clinical outcome. *Cancer.*, 1990, 66, 377-381.

**22 - VALERIAN A., CATANZARITE et JAMES E., FERGUSSON II.**

Acute leukemia and pregnancy-a review of management and outcome.  
1972-1982. Obstet. Gynecol. surv., 1984, 39, 11.

**23 - HOOVER B.A et SHUMACHER HR.**

Acute leukemia and pregnancy-Am J. Obstet. Gynecol., 1966, 96, 316.

**24 - Mc GOLDRICK JL. et LAPP WA.**

Leukemia and pregnancy. Am J. Obstet. Gynecol., 1943, 46, 711.

**25 -YAHIA C., HYMAN G.A, et PHILLIPS LL.**

Acute leukemia and pregnancy. Obstet. Gynecol. s urv., 1958, 13, 1.

**26 - NICHOLSON HO.**

Leukemia and pregnancy; a report of five cases and discussion of  
management. J. Obstet. Gynecol. BR. Commonw., 1968, 75, 517.

**27 - FRENKEL EP. et MEYERS MC.**

Acute leukemia and pregnancy. Ann. Intern. Med., 1960, 53, 656-671.

**28 - ROTHBERG et COLL.**

Acute granulocytic leukemia in pregnancy. Report of four cases with  
apparent acceleration by prednisone in one. Amer. J. Med. Sci., 1959,  
237, 194-204.

**29 - EWING PA et WHITHAKER JA.**

Acute leukemia in pregnancy. Obstet. Gynecol. 1973, 42, 245-251.

**30 - BILSKI-PASQUIER G., CHARON P. et BOUSSER J.**

Leucose et grossesse. *Nouv. rev. Fr. Hematol.*, 1962, 2, 289-311.

**31 - GELIN et SIBOUN Y.**

Leucoses et grossesse. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1955, 70, 1047-1056.

**32 - NUMMI et coll.**

Acute leukemia in pregnancy with placental involvement. *Ann. Chir. Gynaecol.*, 1973, 62, 394-398.

**33 - SEARS HF., REID J.**

Granulocytic sarcoma. Local presentation of systemic disease. *Cancer.*, 1976, 37, 1808-1813.

**34 - KURSHID M. et SALEEN M.**

Acute leukemia and pregnancy. *Lancet.*, 1978, 2, 534.

**35 - SACHIKO., OSADA MD., HORIBE et coll.**

A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leucemic cells. *CANCER.*, 1990, 65, 1146-1149.

**36 - JETHA M.**

Promyelocytic leukemia with organ infarction and large vessel thrombosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1981, 105, 683.

**37- DOONEY RG., KRAEMER KG., SHEPAR TH.**

Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy. Three cases report. *Cancer Treat. Res.*, 1979, 63, 369-371.

**38 - AU YOUNG., R.COLLIS P and YOUNG JA .**

Acute myeloblastic leukemia during pregnancy. *Br. Med. J.*, 1972, 4, 493.

**39 - DURIE BG., GILES HR.**

Successful treatment of acute leukemia during pregnancy. *Arch. Inter. Med.*, 1977, 137, 90.

**40 - FASSAS.A., KARTALISG., KLEARCHU.T, SATALAS K., SINACOS Z., MANTALENAKIS S.**

Chemotherapy for acute leukemia during pregnancy. Five cases reports. *Nouv. Rev. Fran. Hematol.*, 1984, 26, 19-24.

**41- FELIU J., JUAREZ S., ORDONEZ A., GARCIA-PAREDES M.L., GONZALES-BARON M. et MONTERO J.M.**

Acute leukemia and pregnancy. *Cancer*, 1988, 61, 580-584.

**42 - GILLILLAND J. et WEINSTEIN L.**

The effects of chemotherapy agents on the developping foetus. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1983, 38, 6-13.

**43 - LAILLA JM., PAHISA J.**

Complicaciones obstetrico-gynecologicas de los tratamientos oncologicos. Med. Clin., 1984, 83, 428-430.

**44- MAURER L., FORCIER M.J., McINTYRE OR.**

Fetal groupe C trisomy after Cytosine Arabinoside and Thioguanine. Arch. Inter. Med., 1971, 75, 809-810.

**45 - LILLEYMAN JS., HILL AS. et ANDERTON KJ.**

Consequences of acute myelogenous leukemia in early pregnancy. Cancer., 1977, 40, 1300.

**46 - SIEBER SM., ADAMSON RH.**

Toxicity of antineoplastic agents in man : Chromosomal aberrations, antifertility effects, congenital malformations and carcinogenic potential. Adv. Cancer. Res., 1975, 22, 57-109.

**47 - DARA P., SLATE LM., ARMENSTROUT SA.**

Succesful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia. Cancer., 1981, 47, 845.

**48 - CLARENCE R., Mc LAIN CR.**

Leukemia in pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol., 1974, 17, 4-10.

**49 - STERNER-SALZ D., YAHALOM J., SAMUELOV A., POLLIZKA.**

Non hogkin's lymphoma associated with pregnancy. A report of five cases with a reiew of litterature. Cancer., 1985, 56, 2087-91.

**50 - HAERR RW., PRATT AT.**

Multiagent chemotherapy for sarcoma diagnosed during pregnancy.  
Cancer., 1985, 56, 1028-1033.

**51 - SHAFER I.**

Teratogenic effects of antileukemic chemotherapy. Arch. Intern. Med.,  
1981, 141, 514-515.

**52 - SCHAISON G., JACQUILLAT C., AUCLERE G., WEIL M .**

Les risques foeto embryonnaires des chimiothérapies. Bull. cancer.,  
1979, 66, 165-169.

**53 - ROBOZ J., GLEICHER N., WUK., CHANINIAN P., KERENKY.,  
HOLLAND J.**

Does daunorubicin cross the placenta. Lancet. 1979, 2, 1382-1383.

**54 - SANZ MA., RAFECAS FJ.**

Succesful pregnancy during chemotherapy for acute promyelocytic  
leukemia. N. Engl. J. Med., 1981, 306, 339.

**55 - ORNOY A., BOROVITZ A., KASPI T., MICHAELIS Y., NEBEL T.**

Drugs and foetal development. New York. Plman press, 1972, 219-229.

**56 - DOIG J., DOLTMAN H.**

Clef palate following cortisone therapy in early pregnancy. Lancet.,  
1956, 2, 730.

57 - **BIERMAN JM., SIEGEL E., FRENCH FE., SIMONIAN K.**

Analysis of all pregnancy in a community. Kauai pregnancy study. Am. J. Obstet. Gynecol., 1965, 91, 37-45.

58 - **VAN REGEMORTER N., DODION J., DRUART C.**

Congenital malformations in 10.000 consecutive birth in a university hospital. Need for genetic counseling and prenatal diagnosis. J. Pediatr., 1984, 104, 386-390.

59 - **NELSON K., HOLMES L.B.**

Malformations due to presumed mutations in newborn enfants. N. Engl. J. Med., 1989, 320, 19-22.

60 - **BITRAN J.D. et ROTH D.G.**

Acute leukemia during reproductive life: its course, complications and sequela for fertility. J. Reprod. Med., 1976, 17, 225.

61 - **SWEET D.L., KINZIE J.**

Consequence of radiotherapy and antineoplastic therapy of the foetus. J. Reprod. Med., 1976, 17, 241.

62 - **MAGUIRE LC.**

Fertility and cancer therapy. Post grad. Med., 1979, 65, 293.

63 - **EISONLORH C.**

Leucaemia lienalis lymphatic, medularis mit multiplen gehirnnervenlahmungen. Virchow's Arch., 1978, 73, 56-73.

**64 - JEHN WM., MENPEL MA.**

Spontaneous remission of AML. Blut., 1986, 52, 165-168.

**65 - JORGE ANTUNEZ DE MAYOLO MD.**

Spontaneous remission of acute leukemia after the termination of pregnancy. Cancer., 1989, 63, 1621-1623.

**66 - DANIEL L., CORDIER G.**

Presence of oestrogen binding sites and growth stimulating effect of oestradiol in human myelogenous cell line HL60. Cancer research., November 1982, 42, 4701-4705.

**67 - SALOMON DS. et VISITICA DT.**

Steroids receptors and steroid response in cultured L1210 murine leukemia cells. Mol. cell. endocrinol., 1979, 13, 55-71.

**68 - DANIEL L., MARTIN PM., ESCRICH E., TUBIANA N., FIERE D et SAEZ S.**

Androgen, estrogen and progestin binding sites in human leucemic cells. Int. J. Cancer., 1981, 27, 733-741.

**69 - LUSTER MI., PFEIFER RW., TURCKER AN.**

Influence of sex hormones on immunoregulation with specific reference to natural and environmental estrogens. Endocrine toxicology., 1985, 67-83., Raven Press New-York.

**70 - CLARK JH., HARDIN JW., UPCHURCH S., ERICKSON H.**

Heterogeneity of oestrogen binding sites in the cytosol of the rat uterus. *J. Biol. Chem.*, 1978, 253, 7630-7634.

**71 - ERICKSON H., UPCHURCH S., HARDIN JW., PECK EJ., CLARCK H.J.**

Heterogeneity of oestrogen receptors in the cytosol and nuclear fractions of rat uterus. *Biochemical and biophysical research communications*. 1978, 81, 1-7.

**72 - LARocca LM.,PIANTELLI., LEONE G., SICA., TEOFILI L., BENETTI PANICI P., SCAMBIA G., MANCUSO S., CAPELLI A., RANELLETTI F.**

Type II oestrogen binding sites in acute lymphoid and non lymphoid leukemias ; growth inhibitory effect of oestrogen and flavonoids. *Br. J. Haematol.*, 1990, 75, 489.

**73 - MARKAREVITCH BM., ROBERTS RR.,FINNEY RW et CLARCK JH.**

Preliminary characterisation of an endogenous inhibitor of (H3) estrogen binding in rat uterine nuclei. *J. Biol. Chem.*, 1983, 11, 663-671.

**74 - MARKAVERICH BM., ROBERTS RR., ALEJANDRO MA.**

Biflavonoid interaction with rat uterine type II binding sites and cells growth inhibition. *Journal of steroid biochemistry.*, 1988, 30, 71-78.

- 75 - **MASTRANGELO R., MALANDRINO R., RICCARDI R., LONGO P.,  
RANELLETTI F.O et LACOBELLI S.**

Clinical implications of glucocorticoids receptors studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.*, 1980, 56, 1036-1040.

- 76 - **RANELLETTI FO., PIANTELLI M., REVOLTELLA R.**

Glucocorticoids receptors and in vitro corticoid sensitivity of peanut-positive and peanut-negative human thymocyte subpopulations. *J. Immunol.*, 1981, 127, 849-855.

- 77 - **LACHANT NA., GOLDBERG J., NELSON DA., GOTTLIEB AJ.**

Spontaneous remission of acute leukemia in the adult. *AM. J. Med.*, 1979, 67, 687-692.

- 78 - **LAROCCA LM., PIANTELLI M., LEONE G., SICA S., TEOFILI L.,  
BENEDETTI PANICI P., SCAMBIA G., MANCUSO S., CAPELLI A. et  
RANELLETTI FO.**

The combination of quercetin and cytosine arabinoside synergistically inhibits leukemic cell growth. *Leukemia Research.*, 1992, 16, p. 497-503.

- 79 - **IFRAH N., JAMES JM., VIRGUIE F.n MARIE JP., ZITTOUN R.**

Spontaneous remission in adult acute leukemia. *Cancer.*, 1985, 56, 1187-1190.

- 80 - **HOFMANN J., DOPPLER W., JAKOB A., MALY K., POSCH L.,  
UEBERALL F., et GRUNIKE H.**  
Enhancement of the antiproliferative effect of cis-diamminedichloroplatinum (II) and nitrogen mustard by inhibitors of protein kinase C. *Int. J. Cancer.*, 1988, 42, 382.
- 81 - **ELLISON R., HOLLAND J.F., WEIL M., JACQUILLAT C., BOIRON  
M., BERNARD J., SAWITSKY A., ROSNER F., GUSOFF B., SIVER  
R.T., KARANAS A., CTTNER J., SPURR C.L., HAYES D.M., BLOM  
J., LEONE L., HAURANI F., KYLE R., HTCHINSON J.L., FORCIEN R. et  
MOON J.H.**  
Arabinosyl cytosine : a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood.*, 1968, 32, 507.
- 82 - **MONTASTRUC M., REIFFERS J., STOPPA A.M., SOTTO  
J.J., CORRONT B., MARIT G., MARANINCHI D., MICHALLET M.,  
GASTAUT J.A., BROUSTET A., HOLLAND D. et CARCASSONE Y.**  
Treatment of acute myeloid leukemia in ealdly patients : the influence of maintenance therapy. *Nouv. Rev. Fr. Hemat.*, 1990, 32, 147.
- 83 - **NARA N., SUZUKI., NAGATA K., YAMASHITA Y., MUROHASHI I. et  
ADACHI Y.**  
Relationship between the in vito sensitivity to cytosine arabinoside of blasts progenitors and the outcome of treatment in acute myeloblastic leukemia patients. *Br. J. Haematol.*, 1988, 70, 187.

- 84 - **ARLIN Z.A., AHMED T., MITTELMAN A., FELDMAN E., METHA R., WEINSTEIN P., RIEBER E., SULLIVAN P. et BASKIND P.**

A new regimen of amsacrine with high dose cytarabine is safe and effective therapy for acute leukemia. *J. clin. Oncol.*, 1987, 5, 371.

- 85 - **ONUNDARSON P.T et ROWE J.M.**

Low dose cytosine arabinoside as induction remission therapy in refractory adult acute lymphocytic leukemia. *Am. J. Med.*, 1989, 86, 493.

- 86 - **SCAMBIA G., RANELLETTI FO., BENETTI PANICI P., PIANTELLI M., BONANNO G., DE VINCENZO R., FERRANDINA G., BONNANO G., DE VINCENZO R., LAROCCA LM., et MANCUSO S.**

Inhibitory effect of quercetin on OVCA 433 cells and presence of type II oestrogen binding sites in primary ovarian tumours and cultured cells. *Br. J. Cancer.*, 1990, 62, 972.

- 87 - **SAMBIA G., RANELLETTI FO., BENEDETTI PANICI P., PIANTELLI M., RUMI C., BATTAGLIA F., LAROCCA LM., CAPELLI A. et MANCUSO S.**

Type II estrogen binding sites in a lymphoblastoid cell line and growth inhibitory effect of estrogen, antiestrogen and biflavonoids. *Int. J. Cancer*, 1990, 46, 1112.

**88 - HOSOKAWA N., HOSOKAWA Y., SAKAI T., YOSHIDA M., MARUI N., NISHINO H., KAWAI K. et AOIKE A.**

Inhibitory effect of the quercetin on the synthesis of a possibility cell-cycle-related 17-kDa protein, in human colon cancer cells. *Int. J. Cancer.*, 1990, 45, 1119.

**89 - LARROCA L.M., LEONE G., SICA S., PIERELLI L., MENICHELLA G., SCAMBIA G., BENEDETTI PANICI P., RICCI R., PIANTELLI M. et RANELLETTI F.O.**

Anti proliferative activity of quercetin on normal bone marrow and leukemic progenitors. *Br. J. Haematol.*, 1991, 79, 526

**90 - GUGLER R., LSCHIK M. et DENGLIER M.**

Disposition of quercetin in man after single oral and intravenous doses. *Eur. J. Pharmacol.*, 1975, 9, 229.

**91- PREISLER HD., ANDERSON K., RAI K., CUTTNER J., YATES J., DUPRE E. et HOLLAND F.**

The frequency of long-term remission in patients with acute myelogenous leukaemia treated with conventional maintenance chemotherapy: a study of 760 patients with a minimal follow-up of 6 years. *Br. J. Haematol.*, 1989, 71, 189.

92 - ELLISON RR., HOLLAND JF., WEIL M., JACQUILLAT C., BOIRON M., BERNARD J., SAWITSKY A., ROSNER F., GUSOFF B., SILVER RT., KARANAS A., CUTTNER J., SPURR C.L., HAYES D.M., BLOM., LEONE LA., HAURANI F., KYLE R., HUTCHINSON JL., FORCIEN RJ. et MOON JH.

Arabinosyl cytosine : a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood.*, 1968, 32, 507.

93 - MONTASTRUC M., REIFFERS J., STOPPA AM., SOTTO JJ., CORRONT B., MARIT G., MARANINCHI D., MICHALLET M., GASTAUT JA., BROUSTET A., HOLLAND D. et CARCASSONNE Y.

Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients: the influence of maintenance therapy (BGM 84 protocol). *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, 1990, 32, 147.

94 - KRUEGER JA., DAVIS RB. et FIELD C.

Multiple drug chemotherapy in the management of acute lymphocytic leukemia during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1976, 48, 324.

95 - ARLIN ZA., AHMED T., MITTELMAN A., FELDMAN E., METHA R., WEINSTEIN P., RIEBER E., SULLIVAN P. et BASKIND P.

A new regimen of amsacrine with high dose cytarabine is safe and effective therapy for acute leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 1987, 5, 371.

**96 - ONUNDARSON PT. et ROWE JM.**

Low dose cytosine arabinoside as remission induction therapy in refractory adult acute lymphocytic leukemia. Am. J. Med., 1989, 86, 493.

**97 - ENCK RE.**

Spontaneous complete remission in acute promyelocytic leukemia. NY. State. J. Med., 1985, 8, 662.

**98 - PIZZUTO J., AVILES A., NORIEGA L., et COLL.**

Treatment of acute leukemia during pregnancy : presentation of five cases. Cancer Treat. Rep., 1980, 64, 679.

**99 - ALEGRE A., CHUNCHURRETA R., RODRIGUEZ ALARCON J. et COLL.**

Succesful pregnancy in acute promyelocytic leukemia. Cancer., 1982, 49, 152.

**100 - LILLEYMAN JS., HILL AS. et ANDERSON KJ.**

Consequences of acute myelogenous leukemia in early pregnancy. Cancer., 1977, 40, 1300.

**101 - NEWCOMB M., BALDUCCI L., THIGPEN JP. et COLL.**

Acute leukemia in pregnancy : succesful delivery after cytarabine and doxorubicin. J. Med. Assoc., 1978, 323, 2691.

**102 - LOWENTHAL RM., MARSDEN KA., NEWMAN NM. et COLL.**

Normal infant after treatment of acute myeloid leukemia in pregnancy with daunorubicin. Aust. N. Z. J. Med., 1978, 8, 431.

**103 - GOKAL R., DURRANT J., BAUM JD. et COLL.**

Successful pregnancy in acute monocytic leukemia. Br. J. Cancer., 1976, 34, 299.

**104 - PLOWS CW.**

Acute monomyelocytic leukemia in pregnancy : report of five cases. AM. J. Obstet. Gynecol., 1981, 143, 41.

**105 - COLBERT N., NAJMAN A., GORIN NC. et COLL.**

Acute leukemia during pregnancy : favourable course of pregnancy in two patients with cytosine arabinoside and anthracyclines. Nouv. Press. Med., 1980, 9, 175.

**106 - TOBIAS JS. et BLOOM HG.**

Doxorubicin in pregnancy. Lancet., 1980, 1, 817.

**107 - HAMER JW., BEARD ME et DUFF GB.**

Pregnancy complicated by acute myeloid leukemia. N. Z. J. Med., 1979, 89, 212.

**108 - RAICH PC. et CURET LB.**

Treatment of acute leukemia during pregnancy. Cancer., 1975, 36, 861.

**109 - TAYLORS G. et BLOM J.**

Acute leukemia during pregnancy. South. Med. J., 1980, 73, 1314.

**110 - MANOHARAN A. et LEYDEN MH.**

Acute non-lymphocytic leukemia in the third trimester of pregnancy.  
Aust. N. Z. J. Med., 1979, 9, 21.

**111 - O'DONNELL R., COSTIGAN C. et O'CONNELL LG.**

Two cases of acute leukemia in pregnancy. Acta Haematol., 1979, 61,  
298.

**112 - COSER P., PRINROTH O., FABRIS P. et COLL.**

Normales Neugeborenes nach zytostatischer Therapie bei akuter  
Promyelozytenleukemia in der Schwangerschaft. Blut., 1979, 38, 483.

**113 - GSTOTTNER M., FRISCH H. et DIENSTI F.**

Normales Neugeborenes nach zytostatischer Therapie bei akuter  
Promyelozytenleukemia in der Schwangerschaft. Blut., 1978, 36, 171.

**114 - BELLER FK., WAGNER H. et BUCHNER T.**

Peripheral micro-thrombotick purpura associated with acute  
promyelocytic leukemia in pregnancy. Klin. Wochenschr., 1978, 56,  
591.

**115 - BOOPATHI B., OSTAPOWICZ F. et BAZLEY W.**

Acute promyelocytic leukemia in pregnancy. Obstet. Gynecol., 1973,  
41, 275.

**116 - WIERNICK PH.**

Spontaneous regression in hematologic cancers. Nati. Cancer. Inst. Monogr., 1976, 44, 35-38.

**117 - PRALORAM V., COUPEY L., DONNARD M., BERRADA L. et NAUD MF.**

Elevation of serum M.CSF concentrations during program and ovarian stimulation. B. J. Haematol., 1994, 86, 675-677.

**118 - RANELLETTI FO., PIANTELLI M., CARBONE A., RINELLI A., SCAMBIA G., BEMEDITTI-PANICI P. et MANCUSOS.**

Estrogen binding sites and 17 béta. hydroxysteroid destydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cell. J. Clin. Endoc. Metab., 1988., 67, 888.

# **SOMMAIRE**

<b>INTRODUCTION</b>	p. 12
<b>A - <u>RAPPELS</u></b>	p. 14
<b>I - <u>AFFECTIONS CANCEREUSES ET GROSSESSE</u></b>	p. 14
1 - Introduction	p. 14
2 - Epidémiologie	p. 17
3 - Hormonologie de la grossesse	p. 17
4 - Immunologie de la grossesse	p. 20
5 - Modifications hématologiques au cours de la grossesse	p. 22
<b>II - <u>LEUCEMIES AIGUES</u></b>	p. 24
1 - Définition	p. 24
2 - Types de leucémies aiguës	p. 24
3 - Etiologies	p. 25
4 - Classification	p. 26
5 - Diagnostic	p. 26
6 - Principes thérapeutiques et évolution	p. 29
<b>III - <u>GENERALITES SUR LES ANTITUMORAUX</u></b>	p. 32
<b>B - <u>CAS CLINIQUES</u></b>	p. 35
<b>C - <u>DISCUSSION</u></b>	p. 47
<b>I - <u>DISCUSSION DES CAS CLINIQUES</u></b>	p. 48
1 - Fréquence	p. 48

2 - Moyenne d' âge	p. 51
3 - Etiologie	p. 52
4 - Age de la grossesse lors du diagnostic de leucémie aiguë	p. 53
5 - Circonstances diagnostiques	p. 53
6 - Types de leucémies aiguës	p. 55
7 - Présentation diagnostique	p. 56
<b>II - <u>INFLUENCE DE LA LEUCEMIE SUR LA MERE ET LE FOËTUS</u></b>	p. 57
1 - Transmission placentaire	p. 57
2 - Complications maternelles	p. 60
3 - Effets de la chimiothérapie sur le fœtus	p. 70
4 - Quelle prise en charge thérapeutique ?	p. 80
5 - Conclusion	p. 82
<b>III - <u>ROLE DES RECEPTEURS A ŒSTROGENES</u></b>	p. 84
1 - Définition	p. 84
2 - Caractéristiques	p. 85
3 - Rémissions spontanées de leucémies aiguës	p. 85
4 - Présence de récepteurs à œstrogènes sur les cellules myéloblastiques	p. 88
5 - Elévation du M. CSF au cours de la grossesse et de la stimulation ovarienne	p. 104
<b>D - <u>CONCLUSION</u></b>	p. 106
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	p. 109



## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 82

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

ROUDAUD épouse LORGET Isabelle .- Leucémies aiguës et Grossesse -

A propos de trois cas -

**RESUME :**

L'incidence de la leucémie aiguë au cours de la grossesse n'est pas connue précisément mais ne semble pas excéder l'incidence de la leucémie aiguë dans la population générale, soit 0,9 à 1,2 cas/100.000 femmes par an.

Aux problèmes carcinologiques et obstétricaux rendus difficiles par la rareté de l'association, s'ajoutent des problèmes humains et émotionnels qui peuvent être à l'origine d'attitudes thérapeutiques extrêmes.

La leucémie aiguë peut compliquer l'évolution de la grossesse par sa possible mais rare transmission foeto placentaire, par ses conséquences sur la physiologie maternelle (RCIU - accouchement prématuré), et enfin, par la tératogénicité de la chimiothérapie qu'elle impose, évaluée à 10 % au cours du premier trimestre.

Au stade précoce de la grossesse, le thérapeute doit proposer une ITG mais également respecter le choix de la patiente préalablement instruite des risques tératogènes de la chimiothérapie sur le fœtus au cours du premier trimestre et du sombre pronostic de la leucémie aiguë non traitée.

La grossesse pourrait influencer la croissance leucémique par l'effet indirect des stéroïdes sexuels sur la synthèse des cytokines.

Néanmoins, les œstrogènes exerceraient plutôt un effet inhibiteur direct sur la croissance des cellules leucémiques par le biais de leurs récepteurs à œstrogènes.

Il persiste encore une incertitude sur les effets potentiels des stéroïdes sexuels sur les cellules leucémiques.

**MOTS CLES :**

- Leucémie aiguë
- Grossesse
- Chimiothérapie
- Tératogénicité
- Récepteurs à œstrogènes



**JURY :**

Président :

Mme. le Professeur BORDESSOULE

Juges :

Mme. le Professeur E. VIDAL

M. le Professeur J. BAUDET

M. le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR

Membres invités :

M. le Docteur J.O. VERGUET

Mme. le Docteur REMENIERAS