

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2005

Thèse n° *MU 11*

TRAITEMENT DU LYMPHOME B PAR RITUXIMAB PENDANT LA GROSSESSE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 30 septembre 2005

PAR

LUCIE BENEY
Née le 7 février 1976 à BRUNOY (Essonne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

- | | |
|---|---------------------|
| Madame le Professeur D. BORDESSOULE | Président |
| Monsieur le Professeur Y. AUBARD | Juge |
| Monsieur le Professeur A. GAINANT | Juge |
| Monsieur le Professeur P. WEINBRECK | Juge |
| Madame le Docteur A. BIRSAN | Directrice de thèse |
| Monsieur le Docteur J.P. EYRAUD | Membre invité |

TRAITEMENT DU LYMPHOME B PAR RITUXIMAB PENDANT

LA GROSSESSE

ERRATUM

VENDREDI 30 SEPTEMBRE 2005

Lucie BENEY

Page 14: lire **foetal**

Page 35: lire que nous **avons décrits ci-dessus**

Page 36: lire **antigéniques**

Page 62: lire prématurément **nés**

Page 62: lire 27 SA

Page 62: lire **réalisée**

Page 65: lire le Rituximab est **proche** d'une Ig G humaine

Page 66: lire thrombopénie, neutropénie

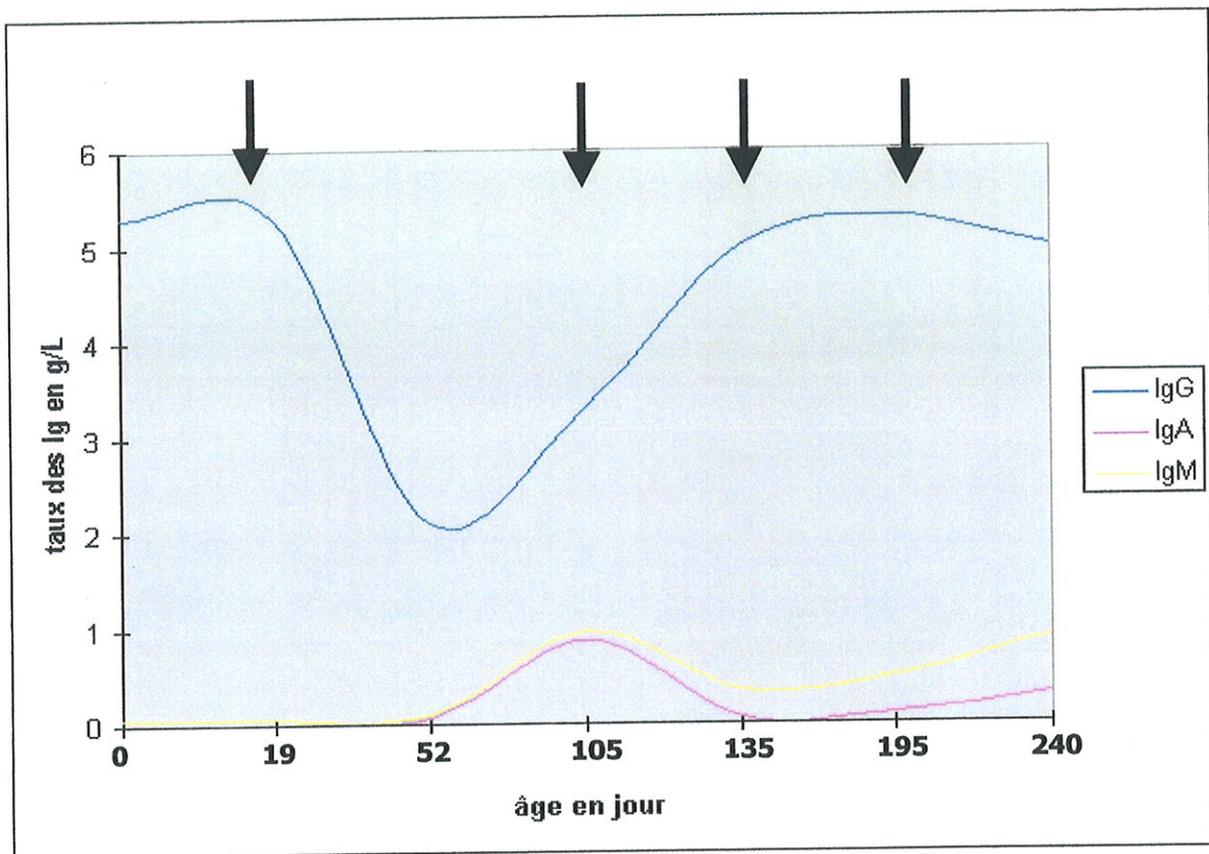
Page 69: lire **Rituximab**

Page 70: lire Haemophilus **Parainfluenzae**

Page 71: lire par les trous de conjugaisons **est réalisée**

Page 74: lire sur **les plans** respiratoire et hémodynamique

Page 75: lire des populations lymphocytaires par immuno-marquage sont les suivantes



Evolution du taux des immunoglobulines chez l'enfant
(Les flèches correspondent aux 4 séries de veinoglobulines administrées à l'enfant)

Dernière page de couverture: Résumé en anglais

Rituximab, monoclonal antibody anti CD20+ actually used for the treatment of more than 300000 non **Hodgkin's** malignant lymphoma and prove globally around 75% of **complete remission** are obtained. This study presents a reported and practised case concerning a diagnosis of non **Hodgkin's malignant** lymphoma, high grade of malignity, immunophenotype B CD20+ and centroblastic during pregnancy at Félix Guyon Hospital in Saint-Denis de La Réunion. After a decisional staff's advice and **obtaintion** of the patient's agreement, a treatment by Rituximab has been **set up**. A slight and regressive immunitary deficit with substitute treatment has been observed on the child whose **development** was normal. An usual treatment of post-partum chemotherapy has been done. With a thirty four months backward view, we notice a **complete remission** of the patient and the child is healthy. A long term monitoring remains necessary.

The aim of this study consists of establishing a guidelines on the **handling** of lymphoma during pregnancy with reported **similar** cases in order to obtain a marketing agreement of Rituximab in this context.

PPN095612955

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2005

Thèse n° 141

TRAITEMENT DU LYMPHOME B PAR RITUXIMAB PENDANT LA GROSSESSE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 30 septembre 2005

PAR

LUCIE BENEY

Née le 7 février 1976 à BRUNOY (Essonne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur D. BORDESSOULE	Président
Monsieur le Professeur Y. AUBARD	Juge
Monsieur le Professeur A. GAINANT	Juge
Monsieur le Professeur P. WEINBRECK	Juge
Madame le Docteur A. BIRSAN	Directrice de thèse
Monsieur le Docteur J.P. EYRAUD	Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSEESSEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

REMERCIEMENTS

A notre Président de Thèse,

Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE
Professeur des Universités d'Hématologie et de Transfusion
Médecin des hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faites un très grand honneur de présider notre jury de thèse et de juger notre travail.

Etudiante de vos cours dispensés à la Faculté de médecine de Limoges, nous avons eu le privilège d'apprécier la richesse de votre enseignement en Hématologie et de votre très grande disponibilité pour la transmission de votre savoir et de votre savoir-faire.

Nous sommes sensibles à l'intérêt que vous avez porté à cette thèse et à votre soutien et aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de notre grande considération.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Yves AUBARD
Professeur des Universités de Gynécologie-Obstétrique
Chirurgien des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury et de juger ce travail de thèse.

Externe dans votre service nous avons eu le privilège de partager votre enseignement en Gynécologie et de participer activement en salle d'accouchement.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Alain GAINANT
Professeur des Universités de Chirurgie digestive
Chirurgien des Hôpitaux
Chef de Service

Nous vous sommes reconnaissante de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

Externe dans votre service nous avons profité de la grande qualité de votre enseignement et de vos pratiques cliniques et chirurgicales digestives.

Nous avons beaucoup apprécié votre grande sympathie dans la transmission de votre savoir.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK
Professeur des Universités de Maladies Infectieuses
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury et de juger ce travail de thèse.

Etudiante et externe dans votre service au cours de deux stages cliniques nous avons profité de la grande qualité de votre enseignement et de vos qualités très humaines à l'égard de vos patients.

Nous avons apprécié la richesse des enseignements théoriques au cours de nos stages.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre Directrice de Thèse,

Madame le Docteur Anca BIRSAN

Gynécologue-Obstétricien

Praticien Hospitalier

Vous avez eu la gentillesse d'accepter de m'accompagner et de me diriger dans ce travail de thèse.

Interne dans le service de Gynécologie à l'Hôpital Félix Guyon à Saint-Denis de la Réunion, vous m'avez accueillie avec cordialité et générosité et j'ai pu apprécier votre disponibilité dans les enseignements tant théoriques que pratiques.

J'ai profité de la grande qualité de vos pratiques chirurgicales et obstétriques et ai été sensible à votre aide précieuse pour ma formation clinique au cours de ce stage.

Je vous remercie très sincèrement et vous assure de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Jean-Pierre EYRAUD

Gynécologue-Obstétricien

Et ami

Vous me faites un immense plaisir de participer à ce travail de thèse.

J'ai pu profiter durant toutes mes études de médecine de votre soutien et de la très grande qualité de vos conseils dans la pratique médicale.

J'ai apprécié vos grandes qualités humaines en tant que médecin et ami et vous remercie de m'avoir transmis le goût de la Gynécologie médicale.

Je trouve ici l'occasion de vous assurer de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur ALESSANDRI, à Monsieur le Docteur PILORGET, à Monsieur le Docteur HENNI, à Monsieur le Docteur BELKAID, Pédiatres et Hématologues de l'Hôpital Félix Guyon à La Réunion sans lesquels ce travail n'aurait pu être réalisé.

A Monsieur le Professeur Alain FISCHER de l'Hôpital Necker des enfants malades, pour son avis et ses conseils auprès de l'enfant.

A Monsieur le Doyen de la Faculté de médecine de Limoges, Jean-Claude VANDROUX, qui m'a permis de partir en stage inter-CHU à l'île de la Réunion.

A Madame GAUTIER, pour votre participation active et précieuse à mes recherches bibliographiques.

Aux équipes infirmières et soignantes, aux assistantes sociales et psychologues des services de néonatalogie, de gynécologie, de pédiatrie et d'hématologie de l'Hôpital Félix Guyon à La Réunion pour leur participation au dossier tant dans leur aide à la prise de décision que dans leur soutien à la patiente et à la famille.

A Madame le Docteur Martine JAGER, à Madame le Docteur Christine DELMAS du laboratoire ROCHE, pour leur recherche et connaissance en pharmacovigilance.

A Carole, pour son aide indéfectible et sa patience dans l'élaboration de ce travail.

A mes collègues internes et maintenant amis de La Réunion, que j'ai eu le plaisir de rencontrer.

DEDICACES

A mes parents, pour leur présence et leur soutien inconditionnel.

A Laure, ma sœur adorée, pour ses précieux conseils.

A tous les membres de ma famille, et surtout mes oncles et tantes, que je vois peu.

A Philippe, pour son soutien et son accueil en particulier au cours d'une période délicate de ma vie.

A mes amies Sophie, Carole et Claire qui m'ont particulièrement aidée et accompagnée tout au long de ce travail.

A mes amies de toujours : Fabienne, Magali, Alexandra, Olivia et Sandrine.

A mes amies d'aujourd'hui : ma Charrue pour qu'elle se reconnaisse, Anne et Emilie.

A Marie-Pierre, Olivia D., et Anne M.

A tous ceux que j'aime et que je n'ai pas cités...

A tout ceux que j'oublie...

Je dédie ce travail.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DEDICACES

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I. RAPPEL / ETAT DES LIEUX

A. CLASSIFICATION DES LYMPHOMES

1. DEFINITION
2. STRUCTURE DU GANGLION LYMPHATIQUE NORMAL (FIGURE 1)
3. CLASSIFICATION

B. LE LYMPHOME B

1. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS ETIOLOGIQUES
2. DIFFERENCIATION, PATHOGENESE ET CARACTERISATION DES LYMPHOMES B
3. DIAGNOSTIC
- 3A. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES REVELATRICES
- 3B. LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE
- 3C. LE BILAN D'EXTENSION

C. LYMPHOME ET GROSSESSE

1. IMMUNITE DE LA GROSSESSE
2. NEOPLASIE ET GROSSESSE
3. LYMPHOMES ET GROSSESSE

D. TRAITEMENT DES LYMPHOMES DE LA GROSSESSE

1. HISTORIQUE DES TRAITEMENTS DES LYMPHOMES
2. LES TRAITEMENTS DES LYMPHOMES B ACTUELS
- 2A. LES CHIMIOTHERAPIES
- 2B. LES ANTICORPS MONOCLONAUX
3. LES TRAITEMENTS DES LYMPHOMES B AU COURS DE LA GROSSESSE

E. LES ANTICORPS MONOCLONAUX AU COURS DE LA GROSSESSE

1. RAPPELS SUR LES ANTICORPS MONOCLONAUX
- 1A. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS
- 1B. TOLERANCE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI
2. LE RITUXIMAB AU COURS DE LA GROSSESSE

II. LE CAS CLINIQUE

III. DISCUSSION

CONCLUSION

TABLE DES MATIERES

TABLES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

INTRODUCTION

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) représentent actuellement, en France, 80% de la pathologie lymphoïde tumorale et leur incidence est en forte augmentation sans que les causes classiques telles que le vieillissement de la population et l'amélioration des techniques de diagnostic médical n'apportent une explication suffisante. L'incidence d'un lymphome en cours de grossesse est faible et varie de 1 à 8 pour 100000 grossesses et augmente avec l'âge de la patiente. L'âge moyen de survenue d'une grossesse est de plus en plus tardif. Dès le diagnostic, la prise en charge des lymphomes se heurte à un bilan incomplet lié au fait que beaucoup d'examen radiologiques sont contre-indiqués pendant la grossesse surtout lors du 1^{er} trimestre.

La réflexion éthique au moment de la décision thérapeutique doit tenir compte à la fois du pronostic maternel et fœtal. L'information de la patiente doit être objective et claire. La décision doit être partagée entre le médecin et la malade.

Nous rapporterons dans ce travail un cas clinique isolé, observé à l'Hôpital Félix Guyon de Saint-Denis de La Réunion d'un LMNH de haut grade de malignité de type centroblastique et d'immunophénotype B CD20+ diagnostiqué au cours du deuxième trimestre de la grossesse et traité par Rituximab. Nous étudierons dans ce travail le résultat obtenu chez la patiente en terme de réponse tumorale et de survie puis des conséquences cliniques et immuno-hématologiques à la naissance et sur les premiers mois de la vie de l'enfant.

La connaissance des lymphomes malins a beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Nous ferons avant cette observation un état des lieux sur le lymphome avec les différentes classifications et le diagnostic puis nous étudierons le lymphome et la grossesse, les différentes thérapeutiques effectuées et envisageables dans ce contexte. Enfin, dans la discussion, nous comparerons cette observation à des rares cas similaires publiés dans la littérature.

I. RAPPEL / ETAT DES LIEUX

A. CLASSIFICATION DES LYMPHOMES

1. DEFINITION

Les lymphomes malins non hodgkiniens sont des proliférations monoclonales malignes de cellules lymphoïdes de degré de maturation variable et à point de départ périphérique (extra-médullaire). Tout le système lymphoïde peut être atteint d'emblée ou secondairement : ganglions, rate, tube digestif, poumon, peau.

2. STRUCTURE DU GANGLION LYMPHATIQUE NORMAL (FIGURE 1)

Le ganglion lymphatique est situé sur les voies de drainage lymphatique; la lymphe entre via le sinus périphérique (marginal), le drainage s'effectue au niveau du hile d'où part la lymphe efférente. Le parenchyme est réparti en deux zones : le cortex et la médulla. Le cortex comprend lui-même deux zones : les follicules lymphoïdes B dépendants et le paracortex situé entre les follicules qui est T dépendant. Les cellules lymphoïdes B subissent une série de transformations dans les follicules où elles passent par les stades de petits centrocytes (à petits noyaux encochés), de grands centrocytes (à grands noyaux encochés), de centroblastes, et d'immunoblastes de grande taille à noyaux ronds nucléolés.

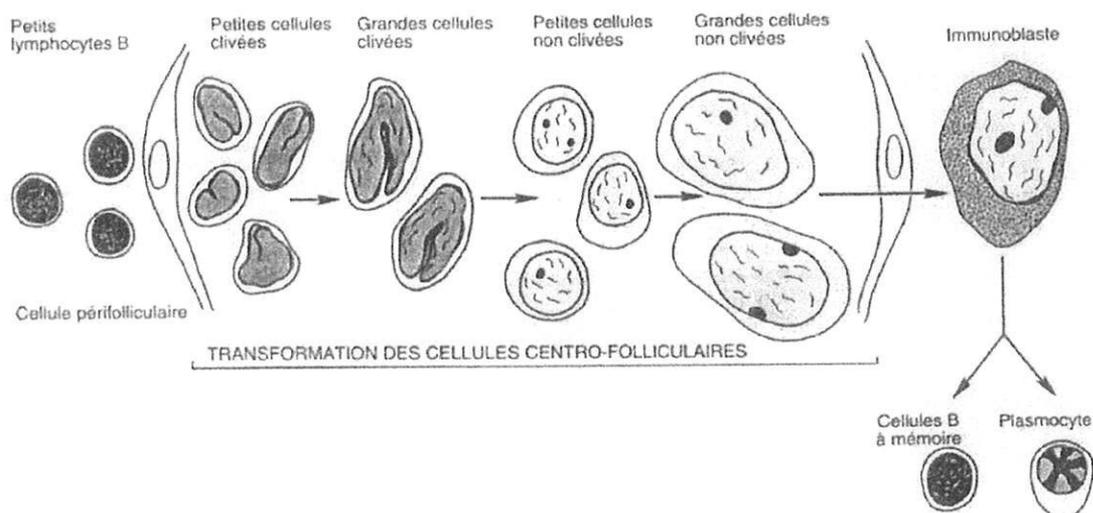


Figure 1 : Représentation schématique de la transformation normale de cellules B dans un follicule lymphoïde

3. CLASSIFICATION

En 1956, Rappaport propose la première classification (Tableau 1) portant sur la morphologie des lymphosarcomes, l'architecture de la prolifération et les caractéristiques cytologiques.

Nodulaire et/ou diffus
Lymphocytaire bien différencié
Lymphocytaire peu différencié
Mixte (lymphocytaire et histiocytaire)
Histiocytaire
Indifférencié

Tableau 1 : Classification de Rappaport des lymphomes non hodgkiniens

Cette classification des lymphomes malins non Hodgkinien a permis de définir de multiples entités anatomo-cliniques ainsi que leur valeur pronostique et thérapeutique. Largement utilisée pendant 15 ans, elle présentait deux inconvénients majeurs :

- le groupe de lymphomes dits « histiocytaires » correspondait en fait, à des proliférations de cellules d'origine lymphoïde.
- plusieurs sous-groupes de lymphome (lymphomes de Burkitt, lymphomes lymphoblastiques et certains lymphomes T cutanés) n'étaient pas individualisés.

De 1974 à 1982, la description de nouvelles entités clinico-pathologiques ainsi que les avancées scientifiques conduisant à une amélioration des connaissances du système immunitaire et des proliférations lymphoïdes ont permis l'élaboration d'autres classifications. La classification de Dorfman reposant sur des critères morphologiques, celle de Lukes-Collins en 1974 (qui comporte de nombreuses similitudes avec celle de Dorfman) est basée sur l'origine cellulaire tumorale et leur sous-classification immunologique B ou T.

En 1978, la première classification de Kiel (revue par Lennert) (Tableau 2) diffère des précédentes dans la mesure où elle isole certains sous-groupes comme l'immunocytome de la leucémie lymphoïde chronique mais les lymphomes lymphoblastiques et les lymphomes de

Burkitt sont considérés comme une seule entité. Cette classification privilégie principalement les critères cytologiques.

Chaque groupe de scientifiques utilisait soit sa propre classification ou l'une des classifications de son choix, en fait celles de Rappaport et de Lukes-Collins étaient très utilisées aux Etats-Unis alors que celle de Kiel était utilisée en Europe. Mais, aucune de ces classifications n'apparaissait supérieure aux autres et leur multiplicité, l'absence de terminologie unique, la variabilité des critères histologiques empêchaient la comparaison des études cliniques et thérapeutiques, notamment entre l'Europe et les Etats-Unis.

Au cours des années 1976-1980, une réunion de travail sponsorisée (Rosenberg, 1994) par l'Institut National du Cancer (« National Cancer Institute ») a permis de mieux comprendre la physiopathogénie des hémopathies lymphoïdes et d'améliorer les concordances entre les principales classifications des LMNH. Le rapport et les recommandations dérivant de cette étude ont conduit à proposer la « Working Formulation » ou « formulation internationale à usage clinique (Tableau 3), résolvant beaucoup de controverses. C'est cette classification qui est devenue progressivement la classification de référence dans les publications internationales. C'est une classification histopathologique basée sur des critères morphologiques uniquement, facile d'utilisation pour les cliniciens permettant de comparer les résultats thérapeutiques à visée curative sur des lymphomes de même variété et d'affiner les facteurs pronostics.

Faible malignité	lymphocytaire	<ul style="list-style-type: none"> • leucémie lymphoïde chronique B • leucémie lymphoïde chronique T • leucémie à tricholeucocytes • mycosis fongoïde et syndrome de Sézary • lymphome malin des zones T
	lymphoplasmocytaire. (immunocytome)	<ul style="list-style-type: none"> • lymphoplasmocytaire • lymphoplasmocytoïde • polymorphe
	plasmocytaire (plasmocytome)	
	centrocytique	<ul style="list-style-type: none"> • à petites cellules • à grandes cellules
	centroblasto-centrocytique	<ul style="list-style-type: none"> • folliculaire: folliculaire et diffus: ± sclérose • à petites cellules • à grandes cellules
Malignité élevée	centroblastique	<ul style="list-style-type: none"> • monomorphe • polymorphe
	lymphoblastique	<ul style="list-style-type: none"> • lymphoblastique B: <ul style="list-style-type: none"> - type Burkitt - autre • lymphoblastique T: <ul style="list-style-type: none"> - à noyaux convolutés - à noyaux non convolutés • non classé
	immunoblastique	<ul style="list-style-type: none"> • avec ou sans différenciation plasmocytaire

Tableau 2 : Classification de Kiel-Lennert des lymphomes non hodgkiniens

Faible malignité	A	petits lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> • leucémie lymphoïde chronique • lymphoplasmocytoïde
	B	folliculaire à petites cellules	<ul style="list-style-type: none"> ± zones diffuses ± fibrose
	C	folliculaire mixte, à petites et grandes cellules	<ul style="list-style-type: none"> ± zones diffuses ± fibrose
Malignité intermédiaire	D	folliculaire à grandes cellules	<ul style="list-style-type: none"> ± zones diffuses ± fibrose
	E	diffus à petites cellules clivées	± fibrose
	F	diffus mixte, à petites et grandes cellules	<ul style="list-style-type: none"> ± fibrose ± composante épithélioïde
	G	diffus à grandes cellules clivées ou non clivées	± fibrose
Malignité élevée	H	grandes cellules immunoblastiques	<ul style="list-style-type: none"> • plasmocytoïde • cellules claires • polymorphe • composante épithélioïde
	I	lymphoblastique	<ul style="list-style-type: none"> • à noyaux convolutés • à noyaux non convolutés
	J	à petites cellules non clivées : <ul style="list-style-type: none"> • Burkitt • type Burkitt 	± fibrose
Divers		<ul style="list-style-type: none"> composite mycosis fongoïde histiocytique plasmocytome extra-médullaire inclassable autres 	

Tableau 3 : Formulation internationale à usage clinique

Puis, en 1988, la classification de Kiel a été réactualisée (Tableau 4), à partir des données immunologiques et physiologiques du tissu lymphoïde normal, elle sépare les lymphomes B des lymphomes T, et affine la classification à partir de données immunochimiques. Cette classification largement utilisée aux Etats-Unis aurait pu être adoptée comme la nouvelle classification standard internationale car elle incluait des entités bien définies qui sont maintenant internationalement reconnues mais elle excluait les lymphomes extra-nodaux autres que les mycosis fongoides.

	B	T
Faible malignité	<i>Lymphocytaire</i> . Leucémie lymphoïde chronique. Leucémie prolymphocytaire. Leucémie à tricholeucocytes	<i>Lymphocytaire</i> . . Leucémie lymphoïde chronique. Leucémie prolymphocytaire. Mycosis fongoïde, forme à petites cellules cérébriformes, Syndrome de Sézary
	Lymphoplasmocytaire (-cytoïde) (immunocytome)	Lympho-épithélioïde (lymphome de Lennert)
	Plasmocytaire	Angio-immunoblastique
	Centroblasto-centrocytique ● folliculaire ± diffus ● diffus	Lymphome des zones T
	Centrocytique	Pléomorphe à petites cellules (HTLV 1±)
Haute malignité	Centroblastique	Pléomorphe à cellules moyennes et grandes (HTLV 1±)
	Immunoblastique	Immunoblastique (HTLV 1±)
	Anaplasique à grandes cellules (Ki-1+)	Anaplasique à grandes cellules (Ki-1+)
	Lymphome de Burkitt	
	Lymphoblastique	Lymphoblastique
Formes rares		

Tableau 4 : Classification actualisée de Kiel des lymphomes non hodgkiniens

Dans les années qui suivirent, Nancy HARRIS avec le Groupe d'Etude International des Lymphomes, propose une réactualisation de cette dernière classification à usage clinique appelée : « A Revised European-American Lymphoma (REAL) » Classification. En effet, les nouvelles techniques d'immunohistochimie par des anticorps monoclonaux, de biologie moléculaire ont permis d'affiner encore les entités histologiques antérieurement décrites. Ainsi ces travaux ont conduit à l'identification des lymphomes selon leur niveau de différenciation, leur caractéristique de prolifération (Harris *et al.*, 1994). Elle comporte des entités anatomo-cliniques qui ne faisaient pas partie de la « Working Formulation » comme les lymphomes du manteau, le lymphome de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques qui deviennent donc grâce à cette classification des entités anatomo-cliniques à part entière.

L'histogénèse complexe des lymphomes correspondant aux nombreuses étapes de leur différenciation, explique leurs diversités cliniques, morphologiques, biologiques, et évolutives ainsi que la complexité des classifications histo-pathologiques. Cette classification est un outil indispensable au clinicien car elle permet de définir les entités anatomo-cliniques, de prédire l'évolutivité et de guider le choix thérapeutique.

De la compréhension des liens existant entre les cellules lymphoïdes normales, leur contrepartie tumorale, leur topographie et les événements génétiques et moléculaires responsables de la transformation maligne, découle la nouvelle classification des lymphomes et leucémies proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et publiée en 2001 (James *et al.*, 2002). Cette classification comprend trois catégories : les néoplasies à lymphocytes B, les néoplasies à cellules T/NK et les deux variétés de maladie de Hodgkin. Les données cliniques et l'examen histo-pathologique conservent une place primordiale dans cette classification. L'établissement du diagnostic repose essentiellement sur l'histo-pathologie et l'immunohistochimie mais comprend aussi l'étude chromosomique et génique. Les anomalies chromosomiques s'étudient par cytogénétique (caryotype et hybridation *in situ*), les réarrangements des gènes par techniques de biologie moléculaire (polymerase chain reaction ou PCR et séquençage), la détection des réarrangements des gènes d'immunoglobulines (Ig) ou des études de marqueurs par immuno-histochimie ou par cytométrie en flux ; cette dernière permet également de mettre en évidence des marqueurs, soit de lignée (antigènes associés aux lymphocytes B CD79a CD19 CD20), soit aidant à l'identification du stade de différenciation cellulaire.

Cette classification a été développée par un consensus entre la « American Society for Hematopathology » et « l'European Association for Hematopathology (HAE) » ainsi qu'un comité comprenant plus de 100 cliniciens, hématologues et scientifiques. Elle constitue un perfectionnement dans la description des entités de la REAL classification, elle sépare les tumeurs en fonction de leur origine myéloïde, lymphoïde, histiocytique et mastocytaire.

Cette classification OMS représente la classification standard des tumeurs hématopoïétiques comme première classification consensus dans le monde.

Nous allons décrire les principales entités anatomocliniques présentes dans cette classification OMS (Tableau 5) en insistant plus particulièrement sur la lignée B.

On distingue trois groupes constitués par les lymphomes malins B et les lymphomes malins T appelés lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) et la maladie de Hodgkin ou lymphomes hodgkiniens. Au sein de ces trois groupes sont définies des entités avec une séparation entre les néoplasies de type « précurseur » qui correspondent aux lymphomes lymphoblastiques et les néoplasies de type « périphérique » qui incluent les autres lymphomes et qui comprennent essentiellement des cellules matures.

Type	Cellules en cause	Entités anatomocliniques selon l'OMS	Malignité
Lymphomes à cellules B	Précurseurs	Lymphomes / Leucémie lymphoblastique à précurseurs B	Elevée
	Matures	Leucémie lymphoïde chronique B	Faible
		Lymphome à petits lymphocytes	
		Leucémie prolymphocytaire B	
		Lymphome lymphoplasmocytaire	
		Lymphome splénique à cellules B de la zone marginale	
		Leucémie à tricholeucocytes	
		Myelome, plasmocytome	
		Lymphome des zones marginales de type MALT extraganglionnaire	Faible
		Lymphome des zones marginales de type MALT ganglionnaire	
		Lymphome folliculaire	Faible
		Lymphome du manteau	Elevée
		Lymphome diffus à grandes cellules B	Elevée
Lymphome médiastinal à grandes cellules B			
Lymphome de Burkitt	Elevée		
Lymphomes à cellules T ou NK	Précurseurs	Lymphomes / Leucémie lymphoblastique à précurseurs T	Elevée
	Matures	Leucémie prolymphocytaire T	Elevée
		Leucémie lymphocytaire T à grains	Faible
		Leucémie agressive à cellules NK	Elevée
		Leucémie / Lymphomes de l'adulte à cellules T	Elevée
		Lymphome NK/T extraganglionnaire nasal	Elevée
		Lymphome à cellules T entéropathique	Elevée
		Lymphome hépatosplénique (γ , δ)	
		Lymphome T sous-cutané, type panniculite	
		Mycosis fungoïde (Syndrome de Sezary)	Faible
		Lymphome anaplastique à grandes cellules de phénotype T ou nul, cutané	Faible
		Lymphome T périphérique	Elevée
		Lymphome T angio-immunoblastique	Elevée
		Lymphome anaplasique à grandes cellules de type T ou nul, systémique	Elevée

Tableau 5 : Classification des lymphomes non hodgkiniens selon l'OMS

Intéressons-nous dans un premier temps aux lymphomes de la lignée B tels qu'ils sont classés selon l'OMS.

Les lymphomes non hodgkiniens à cellules B matures sont les plus fréquents en Europe, où ils représentent 80% des LMNH. Citons les plus fréquents :

➤ La leucémie lymphoïde chronique à cellules B survient dans la majorité des cas chez des sujets âgés. Au moment du diagnostic, la plupart des patients ont une forme disséminée avec atteinte du sang et de la moelle osseuse. L'infiltration tumorale concerne la rate, les ganglions et le foie. Une transformation sur le mode lymphome à grandes cellules peut survenir (syndrome de Richter).

➤ Le lymphome des zones marginales de type MALT (Mucosis Associated Lymphoid Tissue) existe sous deux modes de présentation distincts : extra-ganglionnaire et ganglionnaire. Ces lymphomes sont constitués de cellules de petite taille dont l'aspect cytologique peut varier (centrocyte-like, lymphocytaire, lymphoplasmocytaire, monocytoïde). Les cellules B tumorales dérivent de la zone marginale des follicules lymphoïdes des muqueuses. Ces lymphomes se développent à partir d'un tissu lymphoïde de type MALT secondairement à une stimulation antigénique dans les localisations gastriques (les plus fréquentes) par un agent infectieux l'*Helicobacter pylori*. Il faut noter que l'éradication de cette bactérie par antibiothérapie est souvent suivie d'une régression de la tumeur. Dans les autres localisations, l'antigène responsable n'est pas identifié, mais il faut souligner que les lymphomes thyroïdiens et salivaires surviennent dans un contexte de pathologie auto-immune, respectivement de thyroïdite d'Hashimoto et de syndrome de Gougerot Sjögren. L'atteinte simultanée de plusieurs muqueuses n'est pas rare et traduit le « homing » particulier des lymphocytes tumoraux dans les différents tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. Leur évolution clinique est très lente. Parmi les lymphomes ganglionnaires de la zone marginale, citons également les lymphomes spléniques à cellules B caractérisés par une présentation clinique splénique sans syndrome ganglionnaire significatif associés à une IgM monoclonale d'évolution lente.

➤ Le lymphome folliculaire représente 20 à 30% des LMNH en Europe et aux Etats-Unis. L'âge médian lors du diagnostic est de 54 ans qui est souvent porté après plusieurs mois voire années d'évolution, en général à un stade disséminé avec multiples localisations ganglionnaires, spléniques et extra-ganglionnaires (moelle osseuse, foie, sphère ORL

principalement). Sa composition cellulaire est comparable à celle des centres germinatifs normaux (centrocytes et centroblastes). Malgré sa dissémination habituelle, avec en particulier localisation médullaire très fréquente, ce LMNH est caractérisé par une évolution lente précédant la transformation en lymphome de grande malignité.

➤ Le lymphome du manteau diagnostiqué souvent à un stade disséminé avec polyadénopathies, splénomégalie, atteinte médullaire voire sanguine et atteinte amygdalienne fréquentes, chez un patient fréquemment âgé de plus de 60 ans. L'atteinte gastro-intestinale peut réaliser le tableau de polypose lymphomatoïde. Les lymphomes du manteau représentent 5 à 10 % des lymphomes non hodgkiniens. Quel que soit le traitement utilisé, le délai médian de progression est d'environ 18 mois et la médiane de survie est comprise entre 30 et 60 mois. Ils constituent une entité particulière au sein des proliférations B à petites cellules : prolifération très monomorphe d'architecture diffuse ou nodulaire constituée de petites cellules irrégulières de profil clinique particulier et dont le pronostic sombre les isole des autres lymphomes à cellules matures de meilleur pronostic.

➤ Le lymphome diffus à grandes cellules B représentent 30 à 40% des lymphomes non hodgkiniens. L'âge médian de survenue se situe entre 60 et 70 ans mais il survient à tous les âges, constituant un des cancers fréquents de l'enfant. Ils constituent un groupe hétérogène sur le plan cytologique, clinique et biologique. Il s'agit de proliférations diffuses de grandes cellules B, survenant *de novo* ou dans un contexte de lymphome de faible grade histologique de malignité. La distinction entre les sous-types centroblastique (et ses variantes), immunoblastique et anaplasique est de signification clinique et biologique discutée. Le diagnostic est en règle aisé sur les prélèvements de routine, en s'aidant d'anticorps spécifiques des cellules B (CD20 et CD79a). Les formes extra-ganglionnaires sont fréquentes. Leur pronostic dépend de paramètres constituant l'Index Pronostic International (IPI) que nous détaillerons par la suite. Les études des gènes activés ou réprimés par les puces affimétrix ainsi que l'étude des différents profils protéiques intracytoplasmiques par les études très récentes du protéasome permettra de démembrer en plusieurs variétés physiopathologiques cette entité actuellement relativement monomorphe.

➤ Les lymphomes lymphoplasmocytaires sont proches de la maladie de Waldenström et sont rares.

➤ Les lymphomes lymphocytiques (à petits lymphocytes) survenant ou non dans le cadre d'une leucémie lymphoïde chronique.

➤ Les lymphomes de Burkitt constituent une entité rare, initialement décrite en Afrique, associant une morphologie caractéristique : cellules monomorphes au noyau de taille moyenne, au cytoplasme basophile vacuolé, avec de nombreuses mitoses, parsemées de macrophages à corps tingibles responsables d'un aspect en ciel étoilé. Leur phénotype B est caractérisé par une IgM de surface et un antigène CD 10. Dans la forme africaine endémique associée au virus Epstein-Barr (EBV), la mâchoire est l'atteinte préférentielle tandis que dans les formes sporadiques observées en Occident, très inconstamment liées à l'EBV, l'atteinte abdominale (iléocaecale, méésentérique) est la plus fréquente. En dehors de ces deux formes survenant préférentiellement chez l'enfant, le LMNH de Burkitt est relativement fréquent chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce lymphome est cliniquement très agressif, mais son pronostic a été considérablement transformé surtout chez l'enfant par les chimiothérapies modernes.

Citons également d'autres entités lymphoïdes B plus rares décrites dans la classification de l'OMS :

- le lymphome médiastinal à grandes cellules B
- la leucémie à tricholeucocytes
- la leucémie prolymphocytaire B
- le lymphome et leucémie lymphoblastiques à précurseurs B.

Parmi les lymphomes T, moins fréquemment observés en Europe et dans les pays occidentaux (représentant 10 à 15 % des LMNH), citons :

- les lymphomes non hodgkiniens à cellules matures T ou NK (Natural Killer)
- le lymphome lymphoblastique à précurseurs T dérive de cellules immatures thymiques. Ils sont caractérisés par une prolifération diffuse de petites cellules blastiques au noyau à chromatine poudrée, fine, mêlée à de nombreuses mitoses, une présentation médiastinale chez le sujet jeune avec fréquent syndrome cave supérieur, et la possibilité d'une atteinte médullaire et sanguine pouvant réaliser le tableau de leucémie lymphoblastique T

- les lymphomes T périphériques ou NK sont rares en Occident et ne représentent que 10 à 15% des LMNH. Ils sont définis par une morphologie non lymphoblastique et un phénotype T post-thymique avec un polymorphisme cellulaire (polynucléaires, histiocytes et plasmocytes). Ils se développent dans des sites extra-ganglionnaires, notamment la peau, et leur pronostic est plus péjoratif que celui des LMNH de type B. Parmi les lymphomes périphériques, citons les entités à présentation leucémique : la leucémie T prolymphocytaire, la leucémie T à lymphocytes à grains, la leucémie/lymphome T HTLV1+, la leucémie à cellules NK, le syndrome de Sézary ou mycosis fungoïde
- quelques entités distinctes sont actuellement individualisées : la lymphadénopathie angio-immunoblastique (LAI) est constituée d'une prolifération polymorphe de petits lymphocytes, d'éosinophiles, d'histiocytes et de plasmocytes et d'une population tumorale de cellules T de taille petite à moyenne au cytoplasme clair et de quelques immunoblastes B. Il s'agit également du lymphome anaplasique à grandes cellules (de phénotype T ou nul) qui peut être de deux types sous-cutané et systémique. La forme systémique est fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune et a un pronostic favorable avec une grande sensibilité aux traitements chimiothérapeutiques par rapport aux autres lymphomes T périphériques
- les lymphomes T/NK extraganglionnaires à localisation nasale plus fréquents en Asie qu'en Occident et caractérisés par une atteinte médio-faciale, les lymphomes T/NK extra-ganglionnaires à localisation intestinale associée à une entéropathie survenant *de novo* ou dans un contexte de maladie caelique, enfin il y a également les lymphomes T gamma delta hépatospléniques
- le lymphome sous-cutané type panniculite, exceptionnel.

B. LE LYMPHOME B

1. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS ETIOLOGIQUES

En France les lymphomes B représentent 80% de la pathologie lymphoïde tumorale. L'incidence de l'ensemble des LMNH, de l'ordre actuellement de 10 pour 100000 par an en France, est en augmentation constante. En fait il y a environ 13 cas pour 100000 hommes/an et 8 cas pour 100000 femmes/an. Les taux de mortalité annuels sont de 5 pour 100000 hommes et 3 pour 100000 femmes. L'incidence augmente de façon régulière avec l'âge et il

existe une prépondérance masculine chez l'homme (sex ratio d'environ 2/1). Chez l'enfant, les LMNH représentent 10% de l'ensemble des cancers et se situent ainsi en 3^{ème} place derrière les leucémies aiguës et les tumeurs cérébrales.

Certains lymphomes sont dits « agressifs », car spontanément mortels en quelques mois ; d'autres, dits « indolents », ont une médiane de survie spontanée de 10 ans environ. Le lymphome à grandes cellules B est un des plus fréquents des lymphomes « agressifs » et le lymphome folliculaire est le plus fréquent des lymphomes « indolents ». Mais les LMNH les plus agressifs se rencontrent davantage chez l'enfant et l'adulte jeune.

En France, le nombre de nouveaux cas de LMNH est estimé entre 3000 et 8000 nouveaux cas par an, cette incidence est en hausse depuis plusieurs décennies pour toutes les tranches d'âge, excepté chez l'enfant ; l'augmentation la plus importante est observée parmi la population âgée. Ainsi en France, l'incidence a été multipliée par deux entre 1975 et 1995. Cette augmentation de l'incidence ne semble pas due à un artefact lié à un meilleur diagnostic. Le vieillissement de la population joue un rôle important. D'autres causes sont évoquées sur la base d'études épidémiologiques, telles que : régime alimentaire, agents infectieux virus et bactéries, immunosuppresseurs, l'exposition professionnelle aux radiations ionisantes, aux pesticides (agriculteurs), aux produits dérivés de l'industrie pétrochimique.

Parmi les facteurs étiologiques jouant un rôle certain dans la survenue des LMNH, il faut citer les agents infectieux avec tout d'abord les virus, associés à des entités bien individualisées. Ainsi :

➤ Le virus EPSTEIN BARR (EBV) qui est retrouvé dans 95% des lymphomes de Burkitt endémiques africains et 15% des formes non endémiques. Il est également associé aux LMNH des immunodéprimés : présent dans 50 à 70% des lymphomes après transplantation d'organe ou au cours du SIDA.

➤ Le virus de l'hépatite C : les hépatites chroniques à virus C peuvent se compliquer de lymphomes B de faible malignité ou immunocytomes. Une association avec des lymphomes primitifs du foie a également été suggérée.

Le virus du groupe Herpès de type HHV-8 (Human Herpes Virus 8) : certains lymphomes de présentation clinique très particulière (atteinte des séreuses) ont été associés au HHV-8, le plus souvent au cours du SIDA. Il s'agit probablement d'une co-infection avec l'EBV et le mécanisme reste inconnu.

Le mode d'action de ces virus se fait par l'insertion d'oncogènes viraux dans le génome au niveau de zones activement déméthylées comme les gènes des immunoglobulines (gènes des chaînes lourdes sur le chromosomes 14, ou des chaînes légères sur les chromosomes 2 et 22) ce qui engendre une prolifération clonale du lymphocyte.

Les bactéries sont également des facteurs étiologiques importants telles que *Helicobacter pylori*(HP) responsable du lymphome de MALT gastrique qui se développe donc à partir des lymphocytes B de la muqueuse digestive. Sous antibiothérapie et oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons), on obtient une régression complète du lymphome.

Les facteurs immunologiques sont en cause dans la survenue des LMNH, notamment les déficits immunitaires congénitaux ou acquis s'accompagnent d'une incidence accrue de néoplasies et de syndromes lymphoprolifératifs. Citons parmi les déficits constitutionnels le syndrome de WISKOTT-ALDRICH et parmi les déficits acquis le SIDA. Les lymphomes du SIDA sont caractérisés par leur phénotype B, leur agressivité clinique et leurs fréquentes localisations extra-ganglionnaires (lymphomes primitifs du cerveau, atteintes digestives et médullaires). L'apparition d'un lymphome chez un sujet séropositif pour le virus de l'immunodéficience humaine le fait classer en stade SIDA.

Certaines maladies dysimmunitaires s'accompagnent d'une incidence plus élevée de LMNH : le syndrome de Gougerot-Sjögren (incidence 44 fois plus augmentée), la thyroïdite d'Hashimoto et les lymphomes thyroïdiens, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, la sarcoïdose et la maladie cœliaque.

D'autres facteurs étiologiques sont également impliqués comme les toxiques de l'environnement : benzène, solvants organiques, dioxine, herbicides et les hydantoïnes (incidence 4 à 10 fois plus élevée chez les travailleurs manipulant de la colle ou dans la pétrochimie).

2. DIFFERENCIATION, PATHOGENESE ET CARACTERISATION DES LYMPHOMES B

Il existe deux grands groupes de néoplasies à cellules B : celles dont les cellules ressemblent aux précurseurs lymphoïdes médullaires et celles dont les cellules ressemblent aux lymphocytes B des organes lymphoïdes secondaires et du sang périphérique, bloqués à différents stades de différenciation et de maturation.

Les précurseurs lymphoïdes B médullaires présentent trois stades de différenciation, pré-B, pro-B et cellule B immature, différenciables selon l'expression des immunoglobulines intra cytoplasmiques ou membranaires : absence d'immunoglobuline (Ig) intracytoplasmique et membranaire (stade pré-B), présence d'une chaîne μ intracytoplasmique (stade pro-B) , présence d'une Ig M de surface (stade B immature). C'est à ces stades que s'effectuent les réarrangements de gènes codant pour les chaînes lourdes et légères des Ig, ce en l'absence de contact avec l'antigène. La cellule B immature migre dans le sang et les organes lymphoïdes secondaires que sont la rate, les ganglions et le système MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses).

Les cellules B matures naïves périphériques qui représentent le premier stade de différenciation des cellules B périphériques s'associent aux cellules folliculaires dendritiques pour former les follicules primaires. Lorsqu'un antigène arrive dans le follicule primaire, certaines cellules naïves compétentes se différencient en centroblastes, d'autres forment la zone du manteau et ainsi se forment les follicules secondaires. L'étape suivante est le passage dans le centre germinatif (CG) qui produit des précurseurs plasmocytaires. Puis naissent les cellules B mémoires (centrocytes) qui sortent du centre germinatif, peuvent traverser la zone du manteau dans la zone marginale du MALT et passer dans la circulation et la moelle osseuse. Ainsi il existe un deuxième niveau de différenciation : post-centre germinatif pour la cellule B après contact avec l'antigène : la cellule B mémoire et le plasmocyte.

Par conséquent, la différenciation des cellules lymphoïdes au niveau périphérique peut se résumer en trois étapes : l'étape pré-CG au cours de laquelle les gènes codant pour les Ig sont réarrangés mais non mutés ; l'étape CG au cours de laquelle les gènes codant pour les Ig sont réarrangés, mutés et/ou en cours de mutation ; l'étape post-CG au cours de laquelle les gènes codant pour les Ig sont réarrangés et mutés. Il convient d'ajouter la présence d'Ig membranaires et/ou cytoplasmiques correspondant à chaque stade : pré-CG : IgM et IgD membranaires ; CG : Ig membranaires rares ou d'expression faible ; post-CG : IgM membranaire (pour les cellules B mémoires) ou Ig intracytoplasmique seulement (pour les plasmocytes).

Le statut de réarrangement et de mutation des gènes codant pour les régions variables des Ig permet de préciser le stade de différenciation de la cellule d'origine pour la plupart des leucémies et lymphomes B. Ainsi sont considérés comme :

- pré-CG : 50% les leucémies lymphoïdes chroniques B, le lymphome des cellules de la zone du manteau ;

- CG : le lymphome folliculaire, le lymphome lymphoplasmocytaire, les lymphomes diffus à grandes cellules B, le lymphome de Burkitt ;
- post-CG : 50% les leucémies lymphoïdes chroniques B, les lymphomes de la zone marginale, la leucémie à tricholeucocytes, le myélome, les plasmocytomes.

Afin de caractériser les lymphomes malins B, plusieurs méthodes d'étude ont permis la classification de l'OMS publiée en 2001. L'étude des anomalies chromosomiques s'effectue par cytogénétique (caryotype et hybridation *in situ*). L'étude du réarrangement des gènes et de leur mutation s'effectue par des techniques de biologie moléculaire (PCR et séquençage). De plus ces deux dernières méthodes d'étude permettent la mise en évidence de marqueurs soit de lignée (antigènes associés aux lymphocytes B que sont principalement CD79a, CD19 et CD20). L'immunohistochimie consiste en l'utilisation d'anticorps (Ac) dirigés contre des antigènes membranaires ou intracellulaires sur coupe histologique ou sur suspension cellulaire pour la cytométrie en flux, ces deux techniques sont de pratique courante et d'une aide au diagnostic indéniable. Il existe trois catégories d'Ac :

1) les marqueurs de lignée ou antigènes associés aux lymphocytes B que sont :

- le CD79a intracytoplasmique, utilisé à la fois en immunohistochimie et en cytométrie en flux, qui marque tous les stades de différenciation des cellules B du stade pro-B au stade plasmocyte,
- le CD19 membranaire, utilisé en cytométrie en flux, qui marque les cellules B du stade pro-B au stade cellule B mémoire,
- le CD20 membranaire, utilisé en immunohistochimie, qui marque les cellules B périphériques matures jusqu'au stade de cellule B mémoire.

2) les marqueurs de stade de différenciation : il s'agit principalement de marqueurs des précurseurs lymphoïdes B immatures : le CD34, la Tdt (terminal-désoxy-transférase) et le CD10.

3) les marqueurs d'orientation diagnostique : ces marqueurs sont utilisés lorsque l'examen histologique ou cytologique a permis d'émettre une ou des hypothèses diagnostiques devant une population cellulaire B suspecte de malignité. Ces marqueurs d'orientation diagnostique sont plus ou moins spécifiques d'un type de lymphome.

Les micropuces à ADN ou *arrays* constituent une nouvelle technologie qui permet l'analyse d'ADN natif ou complémentaire par hybridation. L'avènement de ces micropuces à

ADN a permis d'évaluer à l'échelle du génome, les profils d'expression de milliers de gènes dans les LMNH diffus à grandes cellules B. Ces profils d'expression génique peuvent être utilisés pour classer moléculairement les tumeurs selon leur probabilité de réponse au traitement. Ces nouvelles technologies ouvrent de nouvelles perspectives et permettront d'affiner la classification de l'OMS dans un avenir proche pour les lymphomes diffus à grandes cellules B.

En effet, plusieurs groupes de chercheurs ont identifié des signatures d'expression génique (fondées sur un nombre variable de gènes) capables de prédire le pronostic des LMNH. Mais ces signatures ne se chevauchant pas, elles n'ont pas pu être validées. Puisque les micropuces à ADN ne sont pas encore facilement disponibles en laboratoires, des tests plus pratiques sont nécessaires pour mesurer l'expression de gènes. Ces résultats semblent apporter des données pronostiques indépendantes de l'Indice de Pronostic International et permettront de choisir la thérapeutique de façon ciblée sur le dysfonctionnement cellulaire.

Dans ce travail, nous allons étudier le LMNH diffus à grandes cellules B de type centroblastique CD 20+. Dans ce type de lymphome, les cellules lymphomateuses sont regroupées en nodules et identifiables à l'intérieur des ganglions lymphatiques. Ces nodules ressemblent jusqu'à un certain point aux centres germinatifs des follicules de ces ganglions et représentent très probablement une prolifération néoplasique des lymphocytes B du centre folliculaire des ganglions lymphatiques. Ce type de lymphome s'observe à tout âge, avec un pic dans la 7^{ème} décennie. Il n'existe pas de différence significative dans la répartition de sous-types selon l'âge. Le sex ratio M/F est de 1,2/1. Les lymphomes construits sur un modèle folliculaire ou nodulaire progressent plus lentement que ceux dont le modèle est diffus. Les lymphomes centroblastiques représentent 75% des LMNH diffus à larges cellules B et sont subdivisés en 4 sous-types qui sont les lymphomes monomorphes (13%), les lymphomes polymorphes (45%), les lymphomes multilobés (17%) et les lymphomes centrocytoïdes (11%). Les 14% restants sont soit définis comme des lymphomes centroblastiques secondaires (12%) soit sont non typisés (2%). La survie globale ne varie pas entre ces sous-groupes.

3. DIAGNOSTIC

3a. Les manifestations cliniques révélatrices

Le mode de découverte clinique le plus fréquent d'un lymphome est la palpation d'adénopathies superficielles uniques ou multiples mais toujours asymétriques, de localisation ubiquitaire, de caractère ferme, indolore, mobile et non inflammatoire. Il est donc nécessaire de pratiquer un examen complet de toutes les aires ganglionnaires.

La présence de toux, la suspicion d'épanchement pulmonaire feront réaliser une radiographie du thorax et un scanner thoracique qui peut montrer une atteinte médiastinale avec adénopathies profondes. Les adénopathies sous-diaphragmatiques sont souvent latentes et la palpation d'une splénomégalie isolée fera réaliser une échographie et un scanner abdominal qui révéleront la présence de ces adénopathies.

Les manifestations extra-ganglionnaires sont fréquentes et peuvent concerner tous les tissus avec une prédilection particulière pour la moelle osseuse, la rate, le tube digestif (rectocoliques), la sphère ORL (hypertrophie de l'anneau de Waldeyer), la peau (hématodermie), le poumon, le foie, l'os, les reins, et le système nerveux central ou épidural (lymphomes intracrâniens, méningite, compression médullaire). Les localisations préférentielles extra-ganglionnaires sont dépendantes du type histologique du LMNH. Ainsi les atteintes médullaires sont particulièrement fréquentes, dès le diagnostic initial, dans les lymphomes B de faible malignité (lymphome à petits lymphocytes, lymphomes folliculaires, lymphome lymphoplasmocytoïde) et dans les lymphomes de haute malignité (lymphome lymphoblastique ou lymphome de Burkitt).

Les manifestations générales de découverte sont une fièvre inexplicable supérieure à 38° Celsius et prolongée au-delà de 7 jours, un amaigrissement supérieur à 10% du poids corporel, des sueurs, et un syndrome inflammatoire biologique et clinique inexplicable.

Cependant, quelles que soient les circonstances de découverte, le diagnostic de certitude ne peut-être qu'histopathologique, c'est à dire par la réalisation d'une biopsie.

3b. Le diagnostic histologique

Le diagnostic histologique se fera par la biopsie ganglionnaire ainsi qu'au niveau des localisations extra-ganglionnaires (ORL, digestive et cutanée). Sur un prélèvement de bonne qualité, il sera effectué une étude en paraffine avec congélation pour une analyse histologique

et immuno-histochimique, complétée par une empreinte pour l'analyse cytologique. Ce prélèvement biopsique de préférence de site ganglionnaire permet d'affirmer le diagnostic de lymphome et de le classer dans la classification OMS.

3c. Le bilan d'extension

Le bilan d'extension du lymphome est nécessaire pour classer le lymphome dans la classification clinique de type Ann Arbor selon les données de l'examen clinique et des examens complémentaires : radiographie thoracique, scanners thoracique et abdominal remplacés actuellement par une tomographie d'émission par positrons au 18 FDG (Fluoro-Déoxy-Glucose) couplée au scanner (ou PET-Scan) et selon le contexte (notamment pour les formes histologiques particulières comme les lymphomes à cellules du manteau où les atteintes digestives sont particulièrement fréquentes) une fibroscopie gastrique. Une ponction lombaire et une numération formule sanguine seront systématiquement effectuées de même qu'un myélogramme et une biopsie médullaire à la recherche d'un envahissement de la moelle hématopoïétique par les cellules lymphomateuses.

Ce bilan d'extension va permettre de classer le lymphome selon son extension grâce à la classification d'Ann Arbor :

- Stade I : 1 seul groupe ganglionnaire
- Stade II : 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires du même côté du diaphragme
- Stade III : plusieurs groupes ganglionnaires des deux côtés du diaphragme, éventuellement associé à une atteinte splénique
- Stade IV : atteinte viscérale (moelle osseuse comprise) avec ou sans atteinte ganglionnaire
- Stade IIE : II+ 1 territoire extra-ganglionnaire de contiguïté
- Stade IE : 1 seul territoire extra-ganglionnaire de contiguïté.

Le bilan du terrain permettra d'évaluer si le patient peut être apte à recevoir un traitement selon le *performans status* par l'échelle de l'ECOG, l'état cardiaque et les bilans hépatique et rénal.

Le dosage des lactates déshydrogénases (LDH) est le facteur pronostic prépondérant. La vitesse de sédimentation, une électrophorèse des protéines sanguines et une

immunoélectrophorèse (recherche d'un composant monoclonal associé au syndrome lymphoprolifératif), une fibrinémie, et de la bêta 2 microglobuline, une uricémie, une créatininémie, un bilan phosphocalcique et un bilan viral (HIV, HCV, EBV, HTLV1) compléteront le bilan.

Depuis plusieurs années, de nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés comme influençant le taux de rémission complète et les taux de survie des patients atteints de lymphome agressif. Ces facteurs peuvent être liés à l'histologie, à l'extension et à l'agressivité de la maladie. Certains facteurs pronostiques sont liés au patient lui-même comme l'âge avancé, compte tenu de la capacité des sujets à tolérer certains traitements.

L'ensemble de ces facteurs pronostiques a donné lieu à un « indice pronostique international » (IPI) et les cinq facteurs de mauvais pronostic retenus sont :

- l'âge supérieur à 60 ans,
- un stade III ou IV dans la classification établie à Ann Arbor que nous décrirons ci-dessous,
- un indice d'activité ECOG supérieur ou égal à deux,
- le nombre de localisations extra-ganglionnaires supérieur ou égal à deux,
- LDH élevée.

C. LYMPHOME ET GROSSESSE

1. IMMUNITÉ DE LA GROSSESSE

Le système immunitaire a pour fonction d'assurer la survie des organismes vivants dans un environnement hostile, c'est un mécanisme qui contribue à l'homéostasie car il permet un ajustement constant de l'organisme et un retour à l'équilibre. L'immunité peut se définir comme l'ensemble des phénomènes reliés à la réponse d'un organisme à une stimulation immunogénique. L'immunité implique que l'organisme soit capable de discriminer entre ses propres structures et des structures étrangères. Cette distinction entre soi et non-soi est génétiquement commandée ; elle dépend des gènes d'histocompatibilité.

La réponse immunitaire spécifique est de nature humorale, cellulaire ou mixte. Les réactions humorales spécifiques, assurées par les lymphocytes B, sont caractérisées par la production d'anticorps. Les réactions cellulaires, réalisées principalement par les lymphocytes

T, sont essentiellement dirigées contre des cellules-cibles qui présentent des marqueurs de surface apparentés au non-soi.

Les lymphocytes B sont issus des cellules souches communes de la moelle osseuse où s'effectue leur différenciation.

Les lymphocytes B forment une population hétérogène dont les principaux sous-groupes peuvent être différenciés par des propriétés fonctionnelles caractéristiques :

- Les précurseurs des cellules qui synthétisent les différentes classes d'immunoglobulines et se différencient en cellules sécrétant les IgM, les IgG, les IgA et les IgE.
- Les cellules mémoires assurent une réponse rapide et intense lorsque l'organisme est exposé au même antigène une seconde fois.
- Les lymphocytes B régulateurs.

La membrane cytoplasmique des lymphocytes B est le support d'un certain nombre de marqueurs : des antigènes de surface qui sont des allo-antigènes d'histocompatibilité (HLA) et des xéno-antigènes, des récepteurs de surface qui sont des immunoglobulines de surface, des récepteurs pour le fragment Fc des IgG, et des récepteurs pour le complément, les hématies, les virus, les hormones ainsi que les médiateurs chimiques.

L'activation et la différenciation des lymphocytes B reposent sur un double mécanisme : la fixation de l'antigène aux immunoglobulines de surface du lymphocyte B et l'intervention des lymphocytes T amplificateurs activés. En effet, les macrophages présentent l'antigène aux lymphocytes T et stimulent la différenciation et la multiplication d'un clone de lymphocytes T spécifique de l'antigène qui eux-mêmes interagissent avec les lymphocytes B. D'une part, ils présentent l'antigène aux lymphocytes B et d'autre part, ils induisent la croissance et la multiplication des lymphocytes B par la production de facteurs mitogéniques. A la suite de ces stimulations, les lymphocytes B activés se multiplient et se différencient en plasmocytes sécrétant des Ig. D'autres lymphocytes B activés ne se différencient pas et reviennent à l'état de repos, on les appelle les cellules mémoires qui se transformeront en plasmocytes sécréteurs lors de stimulations antagoniques semblables ultérieures (Figure 2).

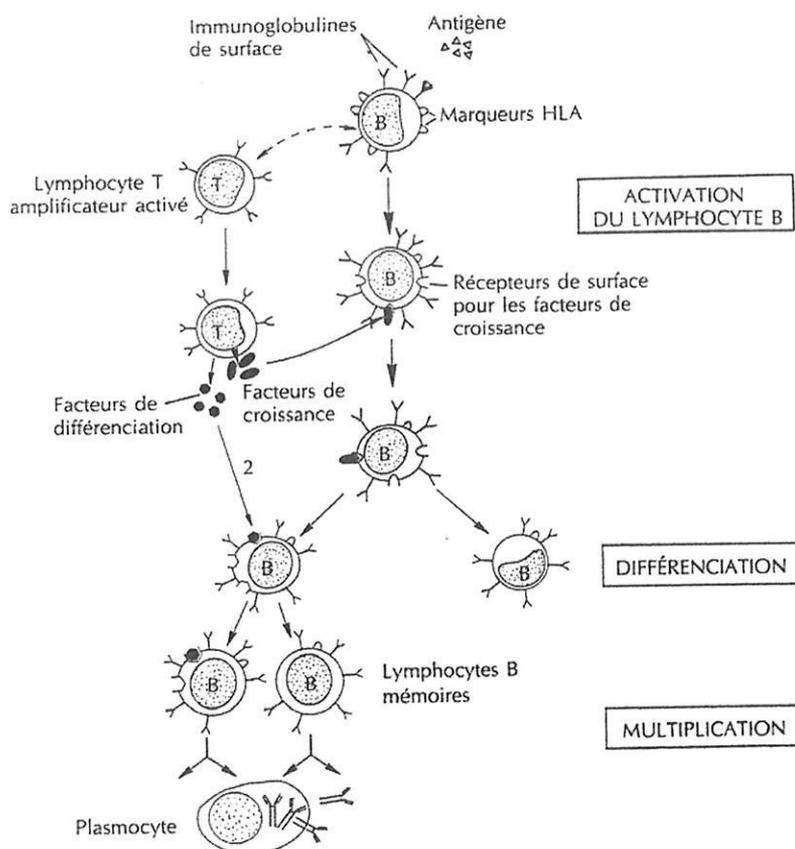


Figure 2 : Principes d'activation et de différenciation des lymphocytes B

Après ce court rappel d'immunologie générale, étudions les réactions immunitaires lors de la grossesse et le rôle du système immunitaire dans la tolérance foeto-maternelle.

Outre ses fonctions essentielles d'organe d'échange foeto-maternel, le placenta doit aussi être considéré comme une barrière naturelle qui protège le fœtus d'un certain nombre d'agresseurs passés dans le sang maternel. Donc, le placenta agit d'abord comme barrière mécanique puisque le sang fœtal n'est pas en contact avec le sang maternel pendant la grossesse. Mais les macrophages et les anticorps maternels agissent aussi localement afin d'assurer l'élimination d'un certain nombre d'agresseurs. Les seules immunoglobulines maternelles qui traversent la barrière foeto-placentaire sont les IgG et ainsi assurent au fœtus une certaine protection, qui lui-même développera progressivement ses propres défenses immunitaires.

Comment un fœtus réussit-il à se développer dans l'utérus maternel alors que, la moitié de ses antigènes d'histo-compatibilité ne faisant pas partie du « soi », il devrait être reconnu comme étranger et rejeté ? (Regnault, 1988b).

La tolérance immunitaire correspond à une suppression de la réaction immunologique normale, ce qui a pour effet de bloquer la réaction d'immunité cellulaire de rejet des cellules étrangères.

L'organisme maternel tolère des cellules étrangères, les spermatozoïdes, qui portent des marqueurs de surface différents des siens. Puis il tolère l'embryon bien que la moitié des marqueurs de surface lui soient étrangers. La présence d'un embryon dans l'utérus maternel constitue un paradoxe surprenant. L'embryon ne portant pas les mêmes antigènes d'histocompatibilité que sa mère est considéré comme une allogreffe et devrait être rejeté. Quatre hypothèses sont proposées par Medawar pour expliquer l'acceptation fœtale par l'organisme maternel. Ces hypothèses sont successivement rejetées à mesure que s'accumulent les preuves expérimentales (Tableau 6).

Hypothèses	Preuves expérimentales infirmant l'hypothèse
L'ensemble fœtus-placenta est immunologiquement neutre : il ne peut être reconnu par le système immunitaire maternel	Le fœtus, comme tous les autres individus, porte des antigènes d'histocompatibilité sur ses cellules
L'utérus est un site privilégié qui échappe aux réactions immunitaires	S'il tel était le cas, il n'y aurait pas de grossesses extra-utérines et les grossesses entre espèces ne poseraient pas de problèmes
Le placenta est une barrière logiquement neutre : il évite tout contact entre la mère et le fœtus	Le placenta porte des antigènes d'histocompatibilité sur sa partie externe, ce qui devrait entraîner une réaction de rejet
La mère est en état de dépression immunitaire	Une femme enceinte devrait accepter n'importe quel tissu greffé ou devrait être incapable de lutter contre une infection virale

Tableau 6 : Les hypothèses de Medawar sur l'acceptation du fœtus

Le fœtus et la partie la plus externe du placenta (cytotrophoblaste), cette dernière entrant en contact avec la circulation maternelle, possèdent des antigènes d'histocompatibilité de classe I paternels reconnus comme étrangers et induisant une réponse immunitaire de la part de l'organisme maternel à type de rejet. Il existerait trois principaux mécanismes dans cette acceptation :

- Les anticorps facilitant, fabriqués par la mère, sont dirigés contre les antigènes d'histocompatibilité d'origine paternelle. Leur rôle serait de masquer de tels antigènes et d'empêcher que ne se développe la réaction de rejet.
- Les cellules suppressives, appartenant aux lymphocytes T, exercent un rôle négatif sur l'activité du système immunitaire. Ces cellules pourraient bloquer ou réduire les

réactions immunitaires à l'égard des antigènes paternels, en produisant un facteur spécifique bloquant les cellules cytotoxiques dirigées contre ces antigènes.

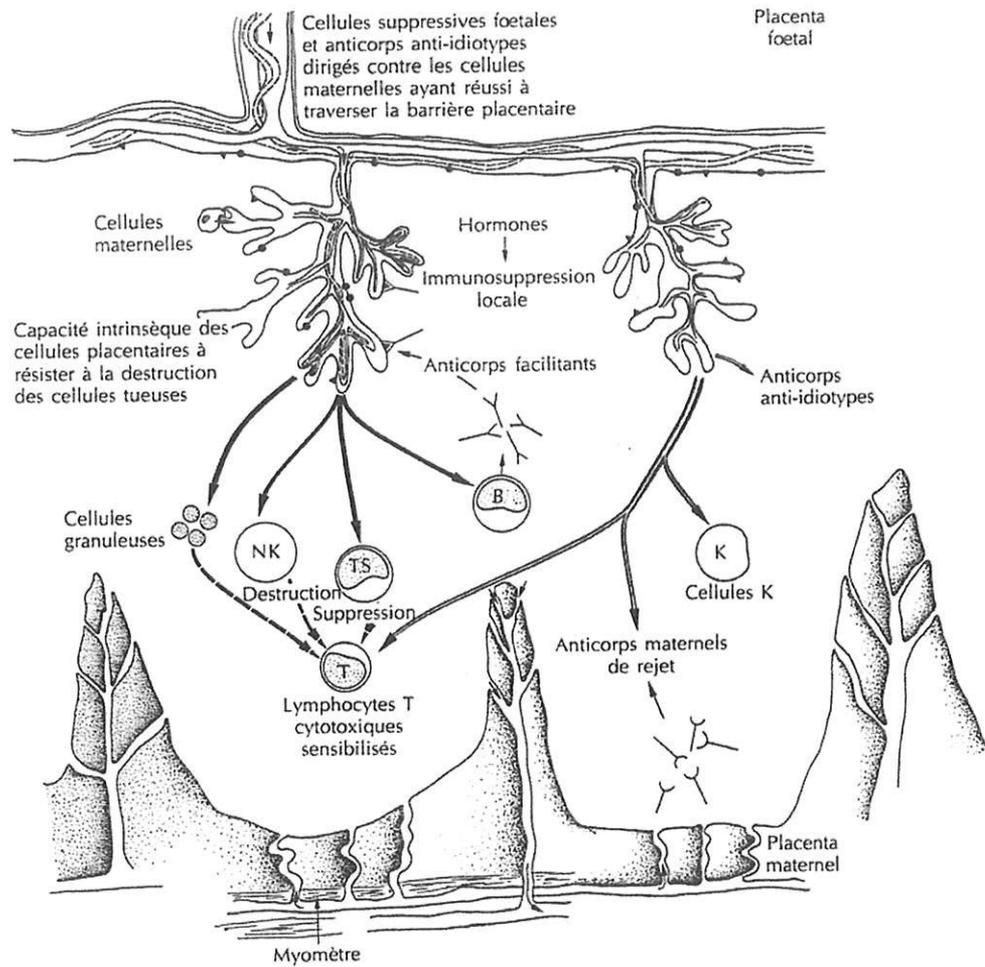
- Les anticorps anti-idiotypes freinent l'activité des autres cellules du système immunitaire et réagissent avec les anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes paternels.

Au niveau du placenta, il existe d'autres mécanismes responsables de cette acceptation spécifique (Regnault, 1988a).

C'est au niveau du placenta que se situent les principaux éléments de défense fœtale contre les réactions immunitaires maternelles. Sept mécanismes ont été décrits et pourraient contribuer à la défense active du fœtus :

- La concentration, au niveau du cordon ombilical, de substances immunosuppressives telles que les anticorps facilitants, les anticorps anti-idiotypes, et des hormones, comme la progestérone, ce qui assurerait une immunosuppression locale. Ces substances bloquent l'activité des cellules maternelles qui auraient réussi à traverser la barrière placentaire.
- La production de facteurs placentaires inhibant la différenciation et la prolifération des cellules cytotoxiques maternelles dirigées contre le fœtus, qui entrent en compétition avec l'interleukine 2 (IL-2).
- Les cellules NK, spécialisées dans la destruction des cellules cytotoxiques, formeraient une barrière protectrice à l'embryon.
- D'autres cellules à fort pouvoir immunosuppressif, élaborent un facteur qui inhibe la prolifération des cellules tueuses. La présence de ces cellules est en relation avec la production de progestérone.
- La production par le placenta de facteurs bloquant le pouvoir cytotoxique des cellules tueuses différenciées.
- La capacité intrinsèque des cellules placentaires de résister à la destruction par les cellules tueuses. Cette capacité est qualifiée d'intrinsèque car elle ne fait pas intervenir de substances bloquant l'action des cellules cytotoxiques.
- L'absence d'antigènes d'histocompatibilité dans la partie interne du placenta qui fait de cette région une zone neutre sans cible pour le système immunitaire maternel (Figure 3).

Par conséquent, localement et après reconnaissance de certains antigènes trophoblastiques, il y a une activation du système immunitaire maternel qui, en retour, fabrique des cytokines susceptibles de réguler la croissance trophoblastique et la réponse immune. La réponse immune reste orientée vers une protection de l'unité foetoplacentaire en gênant la mise en place d'une réaction de rejet (Vinatier *et al.*, 1990). Deux décennies de recherches immunologiques n'ont pas permis de résoudre tous les mystères immunologiques de la grossesse. En effet, s'il existe incontestablement dans l'environnement local, placentaire et endométrial, des acteurs inhibant la plupart des réactions immunologiques connues, ces mêmes acteurs pourraient également être impliqués dans la croissance trophoblastique.



- ▲ Antigène d'histocompatibilité d'origine paternelle
- Antigène d'histocompatibilité d'origine maternelle
- < Anticorps facilitateurs
- C Anticorps maternels de rejet
- Facteurs placentaires stimulant l'activité des cellules immunosuppressives maternelles
- Facteurs placentaires bloquant les réactions humorales et cellulaires de rejet
- Facteurs cellulaires inhibant ou détruisant les cellules cytotoxiques sensibilisées

Figure 3 : Défense active du fœtus contre les réactions immunitaires maternelles

2. NEOPLASIE ET GROSSESSE

L'incidence des pathologies malignes pendant la grossesse augmente et représente une grossesse sur 1000. Le cancer est la seconde cause de mortalité chez la femme pendant ses années reproductives et complique donc entre 0,02% et 0,1% des grossesses.

Les pathologies malignes communes rencontrées le plus fréquemment lors d'une grossesse sont : le cancer du sein, les leucémies, le cancer de l'utérus, le mélanome, le lymphome et les cancers des ovaires, du colon, de la thyroïde.

Le diagnostic de cancer durant la grossesse pose un difficile challenge à la mère, sa famille et l'équipe médicale : ce dilemme entre la création d'une nouvelle vie et le cancer expose à des problèmes éthiques et psychologiques (Lishner, 2003).

Il existe donc un conflit entre le traitement maternel anti-néoplasique et le devenir fœtal, c'est pour cette raison qu'il faudra proposer une approche éthique faisant appel à une décision multidisciplinaire : entre gynécologues, oncologues, radiothérapeutes, obstétriciens, chirurgiens, néonatalogistes, pédiatres et psychologues. Ce conflit materno-fœtal s'explique par le fait que le pronostic maternel et le pronostic fœtal sont diamétralement opposés. En effet, la chimiothérapie et la radiothérapie au premier trimestre de la grossesse augmentent les risques de malformations fœtales et d'avortement spontané. Actuellement, les données expérimentales et scientifiques sont limitées pour expliquer l'impact de la grossesse sur le comportement tumoral et vice-versa l'influence de la tumeur sur le déroulement de la grossesse.

Revenons à la réflexion éthique, incluant le concept de la personne, car dans la plupart des cas la santé des deux individualités est compromise par la pathologie tumorale et son traitement. La réponse à la réflexion éthique : « le fœtus est-il une personne à n'importe quel stade du développement intra-utérin ? » diffère selon les religions, les cultures, de plus les croyances et les mœurs mais aussi entre les médecins, les familles, mais également entre les deux partenaires.

La prise en charge de la pathologie tumorale chez une femme enceinte dépend de la nature de la tumeur, du stade du développement embryonnaire, de l'âge de la grossesse, et des pronostics maternel et fœtal (Oduncu *et al.*, 2003). D'une part, les indications médicales doivent inclure l'état général de la patiente, le stade de la maladie tumorale et les différentes options thérapeutiques. D'autre part, une évaluation éthique doit prendre en compte aussi bien l'autonomie de la patiente et son bien-être que le bon développement du fœtus. Plusieurs

options thérapeutiques peuvent être proposées et la distinction entre les termes « absolu » et « relatif » traitement dépend de la nécessité thérapeutique en fonction du pronostic maternel.

Au premier trimestre de la grossesse, l'indication d'un traitement relatif se pose dans les cas où la grossesse peut-être prolongée en toute sécurité jusqu'à 24 semaines de gestation ou plus, ainsi le traitement sur la tumeur pourra débiter après un accouchement par césarienne ou par voie basse. Cette attitude thérapeutique concerne les LMNH de bas grade.

L'indication d'un traitement absolu au premier trimestre de la grossesse est nécessaire lorsqu'un délai dans la prise en charge de la pathologie tumorale met en jeu le pronostic vital maternel. Le traitement par chirurgie est possible depuis que l'anesthésie est démontrée comme inoffensive sur le fœtus ou un traitement par radio-chimiothérapie tout en sachant que cela engage la santé et la survie du fœtus. Cette modalité de prise en charge concerne les LMNH de haut grade.

Cependant, pour les deuxième et troisième trimestres de grossesse, soit le traitement de la tumeur n'est pas nécessaire immédiatement et la grossesse continue à se dérouler normalement, soit le traitement par chirurgie ou par chimiothérapie est indispensable au pronostic maternel et dans ces cas-là, les données scientifiques actuelles sont suffisantes pour permettre cette prise en charge sans engendrer le pronostic vital du fœtus.

Le moment optimal pour l'accouchement est donc un problème majeur car les médecins ont à prendre en compte la santé de la patiente en lui administrant les traitements anti-tumoraux et les risques tératogènes sur le fœtus que ces thérapeutiques impliquent. Le traditionnel moment optimal pour la délivrance à 34 semaines d'aménorrhée (SA) peut être facilement avancé depuis les récents progrès en périnatalogie et néonatalogie. Le taux de mortalité à 30 SA ou plus n'excède pas 1% et si une délivrance plus précoce est indiquée, la patiente bénéficie de corticoïdes durant les 24 à 34 SA afin de réduire le risque de syndrome de détresses respiratoire aigu du bébé à la naissance et celui de l'hémorragie intraventriculaire. Dans ce dernier cas, l'accouchement se déroule dans un établissement avec un service de néonatalogie car le bébé nécessitera des soins spécifiques et une surveillance accrue de par sa prématurité.

Une équipe du département de chirurgie oncologique à l'université de l'Illinois à Chicago (USA) a fait une étude rétrospective de toutes les femmes âgées de 16 à 41 ans pour lesquelles a été diagnostiqué un cancer pendant leur grossesse. La démographie, la présentation clinique, le délai et le mode de diagnostic, la prise en charge thérapeutique, le devenir de la grossesse ainsi que la survie maternelle ont été étudiés. Aucune patiente n'a subi d'avortement thérapeutique et toutes ont accouché d'un nourrisson en bonne santé sans

malformation congénitale. Par ailleurs, l'évolution clinique du cancer c'est à dire l'apparition de métastases a pris 44 mois pour 3 patientes à partir du diagnostic initial, la moyenne de survenue de celles-ci étant de 13 à 96 mois. Le taux de survenue de pathologie maligne est équivalent que la patiente soit enceinte ou non mais le diagnostic est souvent posé à un stade clinique plus tardif chez une femme enceinte sans pour autant que le devenir du cancer se déroule selon un mode plus agressif.

3. LYMPHOMES ET GROSSESSE

Durant les 40 dernières années, l'incidence des LMNH durant la grossesse paraissait peu élevée et les études montraient un pronostic fatal de cette maladie. Actuellement, le lymphome incluant la maladie de Hodgkin et les LMNH, est le 4^{ème} cancer diagnostiqué durant la grossesse. Son incidence varie de 1 à 8 pour 100000 grossesses, elle augmente avec l'âge de la patiente, de 3% par an. Le diagnostic de LMNH durant la grossesse est posé avec retard par rapport au délai de diagnostic chez les patientes non enceintes car les symptômes rencontrés sont similaires à ceux d'une grossesse normale. En effet, le LMNH devrait être recherché comme un diagnostic différentiel chez les femmes enceintes présentant des symptômes aussi divers que : diarrhée, nausées, vomissements, douleur épigastrique, nodules mammaires, axillaires et cervicaux, fièvre, céphalées, anxiété, dyspnée, douleur des membres inférieurs, claudication, tachypnée, rash des extrémités, voire même légère confusion avec un état psychotique.

La plupart des patientes sont diagnostiquées aux stades cliniques III et IV de leur LMNH, le plus souvent aux alentours de 22 SA (Lishner, 2003). La probable tératogénicité des méthodes de diagnostic devant la suspicion de LMNH durant la grossesse et la nécessité d'administrer un traitement par chimiothérapie imposent une prise en charge limitée. Le diagnostic de LMNH repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique, un dosage des LDH, une biopsie de moelle osseuse et/ou une ponction lombaire, une radiographie pulmonaire (avec protection anti-rayonnements abdominale), une échographie abdominale et une irradiation par résonance magnétique sans injection de produit de contraste du thorax, de l'abdomen et du pelvis.

Il est important de préciser que pour les patientes qui présentent un LMNH de haut grade diagnostiqué en cours de grossesse, l'attitude dépendra du moment du diagnostic par rapport au terme présumé de la grossesse. Durant le premier trimestre de la grossesse, un avortement thérapeutique est conseillé (si la mise en route du traitement par chimiothérapie ne peut pas

être repoussée jusqu'à la 12^{ème} SA). Durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le traitement standard de médicaments anticancéreux peut être administré à pleine dose sans risque tératogène évident pour le fœtus.

L'influence du LMNH sur la grossesse et vice versa n'est pas clairement démontrée dans la littérature. Des chercheurs ont observé une progression clinique rapide des LMNH de haut grade durant le post - partum immédiat (Gelb *et al.*, 1996). En effet certains auteurs ont noté une relative stabilité de la maladie durant la grossesse suivie d'une progression clinique rapide après l'accouchement, suggérant ainsi que les modifications hormonales et immunologiques dues à la grossesse aient un rôle dans la limitation de la prolifération des cellules malignes jusqu'à la délivrance (Pohlman *et al.*, 2000). Mais d'autres équipes ont montré que la grossesse n'avait aucune influence sur le devenir du LMNH et qu'inversement la tolérance immune de la grossesse ne serait pas à l'origine de la survenue d'une pathologie cancéreuse.

En fait, la plupart des données scientifiques suggèrent de manière consensuelle que la survenue d'un avortement spontané, d'une malformation ou d'une prématurité ne serait pas influencée par le lymphome directement. Il y aurait une incidence du LMNH sur la grossesse quant au poids de naissance ; en effet, il semblerait que les nourrissons nés de femmes présentant un LMNH auraient un poids de naissance plus faible.

Le devenir de la mère et du fœtus s'est nettement amélioré depuis ces dernières années. Parmi les travaux sur LMNH et grossesse citons ceux de Pohlman *et al.*, 2000, qui ont rapporté 19 grossesses entre 1975 et 1986 pour lesquelles avait été diagnostiqué un LMNH. Toutes ces patientes ont reçu une combinaison de chimiothérapies basée sur la doxorubicine et 8 d'entre elles l'ont reçue durant leur premier trimestre de grossesse : 3 femmes et leurs fœtus sont morts durant l'induction, les 16 patientes restantes ont accouché, dont 12 par voie basse et 4 par césarienne, de nourrissons sains entre 35 et 39 SA. Le suivi des enfants a permis de montrer que 15 sont restés en bonne santé 3 à 11 ans après l'accouchement et 1 enfant est mort à l'âge de 5 ans dans un accident de voiture. En ce qui concerne le suivi des patientes, 12 étaient en rémission complète au moment de l'accouchement, 8 d'entre elles sont restées en rémission complète 4 à 9 années suivant leur grossesse, 7 sont décédées de leur lymphome et 1 patiente a été perdue dans le suivi.

Un autre cas plus récent de prise en charge d'un lymphome pendant la grossesse a été rapporté par Guven (Guven *et al.*, 2005). Il s'agit d'une femme enceinte de 40 ans présentant à 31 SA de la fièvre, des sueurs nocturnes, des malaises, et un ictère sans aucun

antécédents personnels ni familiaux. A l'examen clinique, l'ictère est modéré, la fièvre intermittente à 39°, la palpation retrouve une hépatosplénomégalie et des ganglions iliaques et para-aortiques. Le poids fœtal estimé est de 1700g, les dopplers ombilical et utérin sont normaux, le bilan sanguin est très perturbé : pancytopenie, augmentation des LDH, des enzymes hépatiques, de la β_2 microglobuline et hyperbilirubinémie. La patiente est hospitalisée avec surveillance fœtale rapprochée sous monitoring jusqu'à la maturation pulmonaire du fœtus (avec injection de 24mg de bétaméthasone).

A 34 SA, la patiente s'aggrave cliniquement et son bilan sanguin montre un taux de bilirubine totale très augmenté. Une césarienne est effectuée en urgence, l'exploration abdominale permet la ponction d'un ganglion para-aortique dont l'analyse histologique est en faveur d'un LMNH d'immunophénotype T à prédominance de cellules B avec une forte expression du CD20+ et d'extension II selon la classification d'Ann Arbor. L'enfant pèse 1840g, son score Apgar est à 9, il est hospitalisé en soins intensifs de néonatalogie pour surveillance pendant 5 jours. Aucun problème particulier n'est mentionné. A 10 jours du post-partum, un traitement par CHOP et Rituximab est administré à la patiente puis 5 lignes de ce même traitement sont programmées à sa sortie. Après la 1^{ère} ligne du traitement, l'ensemble des symptômes (fièvre et sueurs nocturnes) et l'hyperbilirubinémie (probablement due à l'obstruction du canal biliaire par les ganglions para-aortiques) ont disparu.

La conduite à tenir par Guven et son équipe a été d'attendre jusqu'à la maturation pulmonaire fœtale sous surveillance rapprochée du fœtus et de la mère puis d'instaurer un traitement chimiothérapique en post-partum immédiat. Ainsi, la survenue d'une pancytopenie au cours d'une grossesse doit faire penser à la suspicion diagnostique d'un lymphome.

Par conséquent, la prise en charge du lymphome pendant la grossesse est complexe et requiert une équipe multidisciplinaire ainsi qu'une meilleure compréhension des thérapeutiques. Les choix thérapeutiques argumentés avec une discussion bénéfice-risque seront proposés à la patiente qui avec sa famille assurera la prise de décision. Une surveillance au long terme de la mère et de son enfant sera indispensable.

D. TRAITEMENT DES LYMPHOMES DE LA GROSSESSE

1. HISTORIQUE DES TRAITEMENTS DES LYMPHOMES

Il est habituel de désigner sous le nom de lymphome agressif ou lymphome de haut grade de malignité, un certain nombre d'affections dont le pronostic avant les années 70 était particulièrement péjoratif, la grande majorité des patients étant emportée par la maladie en quelques mois ou quelques années. L'avènement des polychimiothérapies comportant des anthracyclines a permis de modifier le pronostic de ces patients, la moitié d'entre eux pouvant être actuellement considérés comme guéris.

Les lymphomes de malignité intermédiaire et élevée dont les exemples sont les lymphomes à grandes cellules B et les lymphomes lymphoblastiques nécessitent un pré-requis indispensable qui est l'obtention d'une rémission complète afin d'espérer une survie prolongée. Une chimiothérapie intensive est donc indispensable. Trois générations de protocoles ont été utilisées successivement :

- Les protocoles de première génération (de type CHOP : Cyclophosphamide, Adriamycine, Oncovin®, Prednisone) datent des années 70 et permettent d'obtenir un taux de rémission complète proche de 60% dans les lymphomes diffus à grandes cellules B. Les rechutes restaient cependant fréquentes et la survie à 2 ans n'excédait pas 50%.
- Les protocoles de seconde génération (par exemple mBACOD utilisant les mêmes drogues que le CHOP plus de la bléomycine et du méthotrexate) ont porté le taux de rémission à 70%.
- Les protocoles de troisième génération (par exemple ACVBP : Adriamycine, Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Prednisone) appliqués depuis les années 80, permettent d'atteindre 80% de rémission complète. Ces protocoles plus intensifs réduisent le taux de rechute et la survie à 2 ans est proche de 70%. Un plateau de survie en première rémission est obtenu à 5 ans et l'intérêt de ces traitements n'en devient que plus évident avec l'allongement du recul. La principale différence avec le protocole CHOP réside dans la dose intensité d'adriamycine qui est de 50 mg/m² toutes les 3 semaines soit 16,7 mg/m²/semaine contre 37,5 mg/m²/semaine pour le protocole ACVBP.

Actuellement, dans les formes avec plusieurs facteurs de mauvais pronostic, la tendance est d'intensifier en particulier en augmentant les posologies des cytostatiques et en maintenant des intercures courts. Ceci n'est possible qu'avec l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique. Une autre approche est la réalisation précoce, dès la rémission complète obtenue, d'une intensification suivie d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (après stimulation par les facteurs de croissance hématopoïétiques). L'intérêt de ces greffes est validé dans les formes les plus agressives.

De plus, l'anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab : MabThera®), associé à la chimiothérapie, améliore le taux de réponse et la survie dans les lymphomes B à grandes cellules de l'adulte et représente un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique de ces patients. Son coût est extrêmement élevé. Il est aussi largement utilisé dans le traitement des LMNH de bas grade folliculaires réfractaires ou en rechute ; nous détaillerons tout ceci un peu plus loin dans l'exposé.

D'autre part, le traitement des rechutes est basé sur l'utilisation d'association de drogues non utilisées en première intention (ifosfamide, étoposide, mitoxantrone, cytarabine à haute dose). Ces traitements de rattrapage seront complétés par une intensification avec autogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques pour les patients de moins de 60 ans restant chimiosensibles.

La place du traitement par radiothérapie est réservée aux formes strictement localisées de la maladie (stades cliniques I et II d'Ann Arbor) en l'absence de facteur de mauvais pronostic associé (état général satisfaisant, taux sérique des LDH normal). En délivrant une dose totale de 35 ou 40 Gy, elle permet de traiter localement la maladie avec succès mais lorsqu'elle est utilisée isolément, elle expose à un risque de rechute à distance trop important. Elle doit donc, y compris dans ces formes localisées de bon pronostic, toujours être associée à une polychimiothérapie.

2. LES TRAITEMENTS DES LYMPHOMES B ACTUELS

2a. Les chimiothérapies

L'approche thérapeutique est fondamentalement différente pour les lymphomes de faible malignité (c'est-à-dire indolents) et les lymphomes de malignité intermédiaire et élevée.

Les lymphomes de faible malignité (le lymphome à petits lymphocytes, les lymphomes folliculaires, et la maladie de Waldenstrom en sont des exemples type) sont caractérisés par une évolutivité faible, ils concernent le sujet âgé le plus souvent. Selon le stade et l'évolutivité de la maladie, le traitement pourra être :

- Une abstention thérapeutique dans les formes disséminées mais indolentes de lymphomes à petits lymphocytes ou nodulaires à petites cellules clivées. Cette attitude n'est légitime que chez le sujet âgé ou présentant des pathologies intercurrentes pouvant influencer négativement la tolérance à une chimiothérapie. Le traitement chimiothérapique ne sera introduit que lorsque apparaîtront le lymphome franchement. Dans ces conditions, la médiane de survie est élevée (supérieure à 10 ans) et le traitement n'est entrepris qu'après un intervalle de 3 ans chez plus de la moitié des patients.
- La radiothérapie des territoires ganglionnaires atteints dans les formes localisées (stade I et II). Ces formes ne concernent que 10 à 20% des patients et la survie en rémission à 10 ans est comprise entre 50 et 80%. Les doses sont de 40-45 Gy en 4 semaines.
- La monochimiothérapie orale continue sous forme de chlorambucil (Chloraminophène®) à la dose de 12-18 mg/m²/j 5 jours par mois ou de cyclophosphamide (Endoxan®) dans les stades III et IV en l'absence de facteurs de mauvais pronostic. Le taux de rémission complète obtenu est très variable selon les études (de 13 à 65%) mais la médiane de survie reste élevée (voisine de 8 ans). L'efficacité du traitement diminue au fil des rechutes. En cas de rechute, un nouveau traitement par le même agent alkylant ou par un autre cytotoxique, peut à nouveau amener une rémission. Dans une série de 148 malades ayant un lymphome folliculaire avancé, une première cure a amené une rémission clinique chez 70% des malades, mais un nouveau traitement a été nécessaire au rythme d'environ tous les 3 ans. La

durée médiane de survie pour l'ensemble des malades de cette série a été de 9 ans. La résistance du traitement augmente au fil des rechutes.

- La polychimiothérapie intraveineuse de type CVP (Cyclophosphamide 500-750 mg/m², Vincristine 1,4 mg/m², Prednisone 40 mg/m²/jour) ou dérivée du miniCHVP (CVP+ doxorubicine : Adriamycine à dose faible : 25 mg/m²) lorsque existent un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic. Le taux de rémission complète est plus élevé (60 à 85%) qu'avec la monochimiothérapie. La rémission complète peut s'obtenir en 6 mois.
- L'interféron alpha (Roferon® ; IntronA®) d'efficacité indiscutable, en association avec la chimiothérapie (miniCHVP), dans les lymphomes folliculaires. Il fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique de première intention dans les formes disséminées avec facteurs de mauvais pronostic. En effet, il a un rôle immunomodulateur, qui de part sa cytotoxicité naturelle va tuer les cellules lymphomateuses. Par conséquent, pour les formes avec des facteurs de mauvais pronostic (stade III et IV) ainsi que pour les lymphomes indolents en rechute après une rémission complète grâce à une première ligne de chimiothérapie, l'attitude thérapeutique actuelle est d'associer la polychimiothérapie à l'interféron.
- Dans les formes les plus agressives ou lors de rechutes, une chimiothérapie plus lourde éventuellement suivie d'une intensification avec greffe de cellules souches périphériques peut être discutée chez les sujets les plus jeunes.
- Une immunothérapie par un anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) est possible dans les lymphomes folliculaires (qui sont de phénotype B et portent l'antigène CD20). Le Rituximab aurait un impact considérable sur la maladie : 48 à 76% de réponse selon le « International Workshop criteria ». Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été étudiées afin de déterminer le meilleur rôle de cet agent : soit comme simple agent en première ou seconde ligne, soit en combinaison à d'autres agents alkylants.

Le taux de guérison des patients ayant un lymphome folliculaire reste faible (20 à 30%) mais leur évolution est longue et progressive (longue survie en rémission incomplète supérieure à 10 ans) jusqu'à la survenue d'une transformation. Non traitée, la maladie a une médiane de survie qui se situe aux alentours de 8 à 10 ans.

De plus, l'introduction d'un analogue de la purine (Zinzani, 2003) : la fludarabine phosphata (Fludara®) a démontré son efficacité dans le traitement du lymphome indolent à un stade avancé. En effet, avec une monothérapie, la survie globale (« overall survival » ou OR) est de 50 à 70% et avec une polychimiothérapie (CVP), elle est de 60 à 80% avec un taux de rémission complète (RC) de 28 à 66%. Il est donc primordial de progresser dans le taux et la qualité de cette rémission complète en établissant des critères plus rigoureux concernant l'évaluation de la réponse au traitement. Ainsi, utilisant d'autres critères, le taux de RC pour les lymphomes indolents s'est révélé très inférieur : 9 à 15%. De tels résultats, ont mené à rechercher d'autres agents actifs tels que le Fludara® à la dose de 25 mg/m²/jour pendant 5 jours tous les 28 jours durant 6 à 8 cycles, le taux OR est de 65 à 84% et le taux de RC est de 37 à 47%. Par conséquent, le taux de RC après un traitement par fludarabine phosphate en première ligne est significativement plus élevé qu'avec CVP. Malgré ces meilleurs résultats avec la fludarabine phosphate comme simple agent thérapeutique, la rechute reste une difficulté majeure. Des études sont en cours quant à l'utilisation de la combinaison fludarabine-rituximab qui donnerait des taux élevés de RC chez des patients non traités initialement et porteurs de lymphomes de bas grade.

Les progrès thérapeutiques pour les lymphomes indolents concernent 2 voies principales : tout d'abord, le développement de traitement en première ligne ayant pour but d'augmenter le taux et la qualité des rémissions complètes, puis le développement de stratégies thérapeutiques permettant de combattre les lymphomes indolents réfractaires ou en rechute.

Il est important de souligner qu'à cette date, il n'y a pas d'impact démontré sur la survie à long terme, ainsi de nouvelles approches thérapeutiques doivent être étudiées pour permettre une meilleure prise en charge de ces patients porteurs de LMNH réfractaires, telles que de très fortes doses de chimiothérapie, la transplantation autologue de cellules souches sanguines ou la radioimmunothérapie. Cette dernière offre des bénéfices certains quant à la durabilité de la réponse au traitement et la survie. En effet, la liaison d'un anticorps anti-CD20 à un isotope approprié tel que Iodine 131 ou Yttrium 90 entraînant la radiolyse de cellules cibles tumorales fait de cette nouvelle technique une approche thérapeutique efficace dans le traitement des LMNH de bas grade et réfractaires.

Pour les lymphomes de haut grade c'est à dire agressifs, le traitement fait avant tout appel à l'utilisation de la polychimiothérapie. L'utilisation des anthracyclines a constitué un

progrès indiscutable dans le traitement de cette maladie, permettant d'augmenter le pourcentage des patients survivant à ce type de lymphome. Le protocole CHOP constitue un protocole de référence, il est d'administration simple, peut être délivré en ambulatoire lorsque l'état général du patient est satisfaisant. Mais le principe admis par tous est d'obtenir une rémission complète le plus rapidement possible (pour pouvoir espérer guérir le patient) en utilisant un protocole de chimiothérapie intensive (à pleine dose, en respectant les intervalles thérapeutiques), modulé en fonction de la présence de facteurs de mauvais pronostic. Les traitements actuellement administrés durent 4 à 8 mois, des traitements plus prolongés ne semblent pas nécessaires lorsqu'une réponse initiale satisfaisante a été obtenue. Le choix du protocole utilisé est fonction du degré d'agressivité du lymphome, de l'âge du patient, et des questions posées par le protocole.

Les protocoles utilisés dans les lymphomes agressifs (Coiffier, 1996) :

- CHOP :

Endoxan (750 mg/m^2) + Adriamycine ou doxorubicine parfois appelée Hydroxydaunorubicine (50 mg/m^2) + Vincristine ($1,4 \text{ mg/m}^2$) + Prednisone (40 mg/m^2 /jour pendant 5 jours) administré tous les 21 jours par voie intraveineuse.

- ACVBP :

Endoxan (1200 mg/m^2) + Adriamycine (75 mg/m^2) + Vindésine (2 mg/m^2 pendant 5 jours) + Bléomycine (10 mg pendant 5 jours) + Méthotrexate (15 mg intrathécal pendant 2 jours) + Prednisone (60 mg/m^2 en intraveineux puis par voie orale pendant 5 jours) administré tous les 14 jours (21 jours si sujet est d'âge avancé) par voie intraveineuse uniquement pour les 3 premiers.

- M/m-BACOD :

Bléomycine + Adriamycine + Vincristine + Dexaméthasone suivi de méthotrexate à forte (3 g/m^2) ou faible dose ($200 \text{ mg/m}^2 \times 2$).

- MACOP-B utilisant les mêmes drogues que ci-dessus mais à des doses plus importantes et de manière cyclique
- Le protocole LNH-84 avec une intensification initiale basée sur des fortes doses rapprochées et suivie d'une consolidation séquentielle.

La greffe de moelle est surtout utilisée lors des rechutes et rémissions partielles dans les LMNH agressifs. L'allogreffe (transplantation de cellules allogéniques) est donc réservée pour les formes de très mauvais pronostic du sujet jeune : le LMNH lymphoblastique avec des localisations médullaires et neurologiques. Elle est alors réalisée en consolidation après obtention d'une rémission complète ou après rattrapage lors des rechutes.

Pour les formes localisées des LMNH agressif, le traitement recommandé par les spécialistes est une association du protocole CHOP+ radiothérapie localisée, qui permet d'espérer une survie à 5 ans sans rechute chez environ 80 à 90% des malades. Depuis la publication de ces recommandations, un essai clinique a montré une petite augmentation de la durée de la survie avec le protocole ACVBP par rapport à l'association CHOP+ radiothérapie, chez des malades âgés de moins de 60 ans.

L'adjonction de Rituximab (anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 présent sur plus de 95% des cellules B des LMNH) au protocole CHOP, est utile pour allonger la survie des malades de plus de 60 ans (quel que soit le score de l'IPI) atteints d'un LMNH agressifs de stades III et IV. Une étude (Coiffier, 2003) a démontré qu'avec l'association CHOP-Rituximab, le taux OR était de 76% contre 60% avec l'utilisation de CHOP seul, et le taux de survie à 2 ans était de 70% contre 57%. Par conséquent, cette étude expose les bénéfices pour le traitement des LMNH à cellules B diffuses grâce à la combinaison CHOP-Rituximab, sans pour autant accroître la toxicité. Les bénéfices prouvés concernent l'augmentation du taux de rémission complète, de la durée de survie et du taux OR.

Les formes cliniques les plus graves sont les lymphomes lymphoblastiques, les stades IV osseux et hépatiques, les lymphomes très réfractaires, les lymphomes dont le LDH est très élevé et les lymphomes du manteau.

Les meilleurs résultats thérapeutiques sont obtenus avec les lymphomes de Burkitt (y compris les stades IV médullaires et méningés) où la guérison est supérieure à 95%.

La surveillance d'un patient en rémission complète nécessite un bilan qui doit être réalisé en fin de traitement et qui comporte une vérification de toutes les localisations initiales. Un patient en rémission complète doit être surveillé régulièrement pendant les 3 premières années. La surveillance comporte essentiellement un interrogatoire soigneux, un examen clinique à la recherche d'une hypertrophie ganglionnaire ou splénique ou de toutes autres anomalies, ainsi qu'un dosage de la β 2-microglobuline. La surveillance doit se faire tous les 3 mois au début, puis s'espacer avec la diminution du risque de rechute. Un bilan plus

complet, radiologique ou endoscopique, doit être réalisé en cas d'anomalies cliniques ou d'une augmentation de la β 2-microglobuline.

Intéressons-nous maintenant au traitement de certaines formes particulières :

- Les formes histologiques particulières : les lymphomes à cellules du manteau résistent à la plupart des protocoles polychimiothérapeutiques, les rémissions ne sont que de courte durée, et les traitements se révèlent rapidement inefficaces. La moitié des patients décèdent en moins de 3 ans, et il y a très peu de survivants à 5 ans.
- Le traitement des sujets âgés : plus d'un sujet sur trois atteint de lymphome malin agressif aura plus de 70 ans au moment du diagnostic. Le pronostic de ces lymphomes se développant après 70 ans est plus mauvais que celui des patients plus jeunes. Ceci est lié essentiellement à deux facteurs. Le premier est la difficulté à réaliser des traitements à fortes doses et qu'indépendamment de la toxicité accrue des chimiothérapies, à cet âge, la maladie paraît également plus agressive, avec des rechutes plus fréquentes, y compris chez les sujets bien traités. La médiane de survie se situe à 15-18 mois et seulement 20% des patients sont vivants à 2 ans.
- Les lymphomes agressifs se développant chez le sujet immuno-déprimé : la fréquence des lymphomes se développant chez des sujets recevant un traitement immunosuppresseur ou après infection par les VIH est en augmentation. Le traitement de ces patients est difficile, en raison de l'agressivité histologique des lymphomes et de la mauvaise tolérance des protocoles de polychimiothérapies du fait de l'immunodépression. Si l'état général de ces patients est satisfaisant, une rémission complète peut être obtenue dans près d'un cas sur deux, et environ un tiers d'entre eux ont des chances de survivre plusieurs années.

Environ 5 à 15% des patients vont avoir un résultat insuffisant (réponse partielle) à l'issue d'un premier traitement et vont présenter une rechute de leur maladie. Ces rechutes sont plus fréquentes dans les deux ou trois premières années qui suivent la fin du traitement et le risque s'estompe avec le recul, sans réellement devenir nul. Plusieurs protocoles de polychimiothérapie de rattrapage ont été développés et comprennent en général des drogues de chimiothérapie non utilisées lors de la première poussée (ifosfamide, vépéside, aracytine, cisplatine, novantrone). Ces protocoles permettent d'obtenir une réponse chez 40 à 60% des patients. Il a été démontré que chez ces patients répondeurs à une chimiothérapie de

rattrapage, l'intensification de la thérapeutique avec une autogreffe permettait la survie prolongée d'environ un tiers des patients. Cette intensification thérapeutique doit donc être absolument recommandée, avec le développement de protocoles de rattrapage permettant d'augmenter le taux de réponse lors d'une rechute de lymphome.

Par conséquent, les progrès thérapeutiques accomplis depuis 10 ans sont très importants, en effet 50 à 60% des patients peuvent espérer être guéris contre 20 à 25% antérieurement. Mais ces résultats bien qu'encourageants demeurent insuffisants, et de nouvelles options thérapeutiques doivent être développées.

L'intensification thérapeutique, par l'administration de doses de chimiothérapie plus élevées, est rendue possible grâce à l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique ou à l'utilisation de cellules souches hématopoïétiques.

La recherche sur les mécanismes de la lymphogénèse a beaucoup progressé ces dernières années, avec une meilleure connaissance de la physiologie des cellules lymphoïdes normales. On assiste donc à un développement de thérapeutiques ciblées vers la physiopathologie : les anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules cibles de la surface lymphocytaire qui seraient capables de les détruire directement ou indirectement.

2b. Les anticorps monoclonaux

Pour traiter les cancers, les oncologistes ont disposé jusqu'alors de trois moyens, la chirurgie vieille de plusieurs siècles, la radiothérapie qui ne date que du début du siècle dernier et la chimiothérapie qui n'a qu'une cinquantaine d'années. Si le développement de nouveaux médicaments cytotoxiques et de nouvelles techniques de radiothérapie ou de chirurgie a prolongé la survie et a amélioré la qualité de vie des patients, les oncologistes sont confrontés journallement aux effets secondaires délétères de ces traitements et à des échecs thérapeutiques par chimiorésistance primaire ou par rechute précoce. De ce fait, les cancers sont une des premières causes de décès dans notre pays, et des modalités thérapeutiques innovantes sont urgemment attendues des patients et de leurs thérapeutes. Dans ce contexte, l'un des développements les plus intéressants est celui des thérapeutiques ciblées sur la cellule devenue maligne. Les anticorps monoclonaux ont fait partie des tous premiers agents de cette nouvelle classe thérapeutique à démontrer leur efficacité clinique, conduisant à une rapide et large utilisation clinique pour quelques uns d'entre eux.

L'idée d'utiliser des anticorps monoclonaux pour combattre le cancer est ancienne et date des années 1950 lorsque Pressman et Korngold ont obtenu des anticorps ciblés spécifiquement sur les cellules tumorales. Ce n'est cependant que vingt ans plus tard que la mise au point par Kohler et Milstein (1975) de la technologie des hybridomes a permis d'envisager la production continue d'un anticorps monoclonal ciblant un antigène tumoral. Dès le début des années 1980, le travail « pionnier » du groupe Richard Miller et Ronald Levy allait démontrer l'efficacité d'anticorps monoclonaux dirigés contre l'immunoglobuline de surface de clones B malins pour le traitement de lymphomes à cellules B (Chinn *et al.*, 2003 ; Bellet *et al.*, 2003). Cependant, le développement pour chaque patient d'un anticorps dirigé spécifiquement contre l'idiotype exprimé par l'immunoglobuline de surface était trop difficile et coûteux pour faire l'objet d'une large utilisation clinique. Comme résultat direct de ces travaux « pionniers », un anticorps monoclonal anti CD20 : le Rituximab (IDEC-C2B8 ou Rituxan®) est devenu en novembre 1997 le premier anticorps monoclonal accepté par la FDA pour le traitement des lymphomes (Maloney *et al.*, 1997) et a été commercialisé en 1998, en Europe sous le nom commercial de MabThera® (Laboratoires ROCHE).

Initialement, le Rituximab a été évalué dans le traitement des lymphomes B réfractaires chez les sujets âgés et dans les LMNH de bas grade (lymphomes folliculaires et lymphomes à petites cellules). Depuis le développement de la technologie recombinante pour produire ces anticorps monoclonaux (mAb : monoclonal antibody), la nature de l'antigène cible et les caractéristiques du mAb doivent être soigneusement choisies pour une efficacité et une bonne tolérance *in vivo*. L'antigène cible peut être exprimé à la surface de la cellule tumorale (effet antitumoral) ou sur la néovascularisation tumorale (effet antiangiogénique). Les anticorps peuvent agir par leurs propres fonctions effectrices (mAbs non conjugués) ou peuvent nécessiter la conjugaison avec un agent cytotoxique, une toxine ou un radionucléide (immunoconjugués). L'ingénierie moléculaire a permis de produire des anticorps monoclonaux hybrides c'est-à-dire que les anticorps monoclonaux d'origine murine ont été hybridé avec des parties constantes d'origine humaine (environ 70 à 80%) le reste, et en particulier, le site de liaison à l'antigène (CD20 pour le rituximab) , restant d'origine murine.

Rappelons la structure des anticorps (AFEC, 2003) afin de mieux comprendre comment les immunoglobulines peuvent être efficaces en thérapeutique anti-néoplasique : les Immunoglobulines sont constituées de quatre chaînes peptidiques, deux chaînes identiques légères et deux chaînes identiques lourdes, reliées par des ponts disulfures en une structure en

Y. Le site de liaison à l'antigène situé sur chaque bras du Y constitue le fragment Fab (antigen binding fragment). La fonction effectrice localisée à la base de l'Y, est désignée par Fc pour fraction constante. Chaque chaîne légère comprend un domaine variable V_L et un domaine constant C_L , chaque chaîne lourde un domaine variable V_H et trois domaines constants C_{H1-H3} . La notation domaine constant fait référence à une séquence invariable en acides aminés pour une classe d'immunoglobuline donnée chez une espèce déterminée. Les portions du domaine variable qui reconnaissent l'antigène sont appelées CDR (complementary-determining regions) et sont au nombre de six sur chaque bras (trois sur le domaine V_L et trois sur le domaine V_H).

Dans un anticorps chimérique, toute la partie variable est d'origine animale et est fusionnée avec le domaine constant d'origine humaine. Dans l'anticorps humanisé, seulement les six CDR humains sont remplacés par les six CDR murins (Figure 4).

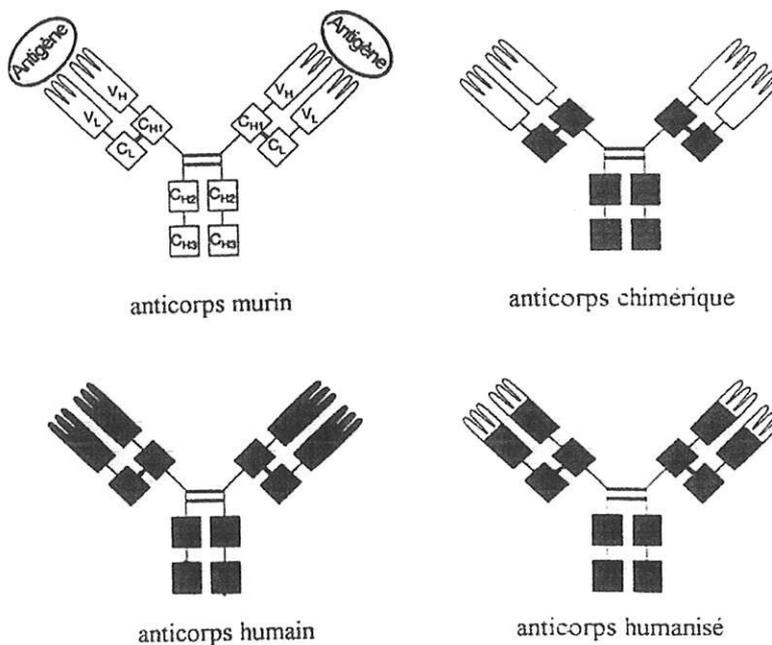


Figure 4 : Structure des anticorps

L'évolution de la production d'anticorps d'origine murine vers des anticorps chimériques puis humanisés comportent plusieurs avantages : une demi-vie plasmatique prolongée, les fragments Fc d'origine humaine ont une très grande capacité d'activation du complément, le déclenchement des mécanismes effecteurs du système immunitaire, la possibilité de retraiter par ces anticorps et la limitation de l'apparition d'anticorps antichimères (HACA).

Le choix de la cible a une importance majeure dans l'utilisation des anticorps monoclonaux. L'antigène CD20 (phosphoprotéine transmembranaire de 33 à 37 kDa) est un marqueur très spécifique qui est présent à la surface de plus de 95% des lymphocytes B des LMNH. En revanche, il est absent des cellules souches hématopoïétiques, des plasmocytes normaux et des cellules pro-B. Cette molécule n'est pas spécifique de tumeurs car elle est exprimée par les lymphocytes B normaux. C'est une excellente cible car elle n'est pas relarguée, modulée ou internalisée. De plus, l'antigène CD20 ne circule pas dans le plasma et, de ce fait, il n'y a pas de compétition pour la fixation de l'anticorps avec une forme libre de l'antigène.

Les premières indications du Rituximab ont été dans le traitement des LMNH à cellules B CD20+ de haut grade de malignité des sujets âgés de plus de 60 ans en rechute ou réfractaires puis dans les LMNH de bas grade ou folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie (Grillo = Lopez *et al.*, 1999).

Actuellement, le Rituximab fait l'objet de nouveaux essais cliniques avec plusieurs objectifs (Blum *et al.*, 2003). Le premier est d'examiner si le schéma thérapeutique défini de façon empirique : 4 injections d'anticorps à une semaine d'intervalle à la dose de 375 mg/m² par semaine doit être modifié. Il a été également prouvé rétrospectivement que les réponses au traitement étaient supérieures chez les malades qui avaient reçu un seul schéma de chimiothérapie avant l'injection de l'anticorps (57% de réponse contre 38% de réponse chez les patients qui ont eu au moins trois schémas de chimiothérapie). Ces observations ont incité les investigateurs à utiliser les anticorps monoclonaux dès le traitement initial en association avec la chimiothérapie avec des résultats très significativement supérieurs à ceux de la chimiothérapie seule (Coiffier *et al.*, 1998 ; Coiffier *et al.*, 2002 ; Thieblemont *et al.*, 2002 ; Coiffier *et al.*, 2003 ; Coiffier *et al.*, 2004 ; Hainsworth, 2004 *et al.*). L'association CHOP + Rituximab n'est pas plus toxique que le CHOP seul et est devenue le nouveau standard thérapeutique des LMNH diffus à grandes cellules B (Foran, 2002).

Plus récemment, des résultats similaires ont été rapportés dans les lymphomes folliculaires. Plusieurs groupes d'étude (Avivi *et al.*, 2003 ; Dillman, 2003 ; Hagenbeek *et al.*, 2002) ont démontré une amélioration du taux de réponse et de la durée médiane de survie pour le traitement des lymphomes de bas grade grâce à l'association anticorps monoclonal et polychimiothérapie, en effet le taux de réponse se situe entre 85% et 95% sans augmentation significative de la toxicité. Cependant, les conclusions dans les lymphomes folliculaires doivent être nuancées car le recul est trop faible dans cette variété indolente de lymphome.

D'autres hémopathies B comprenant une expression de l'antigène CD20 peuvent bénéficier dorénavant du Rituximab, c'est le cas des lymphomes B de grade intermédiaire, des lymphomes du manteau ou de la maladie de Waldenström.

Intéressons-nous dorénavant aux mécanismes d'action impliqués dans l'activité antitumorale des anticorps monoclonaux. Il est étonnant de constater qu'après 25 années de recherche expérimentale ou d'essais cliniques avec les anticorps monoclonaux, les mécanismes expliquant les effets thérapeutiques de ces derniers restent hypothétiques. Ces mécanismes incluraient la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC (Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity), la cytotoxicité dépendante du complément ou CDC (Complement-Dependent-Cytotoxicity) et l'induction directe d'une mort cellulaire par apoptose (Johnson *et al.*, 2003 ; Smith, 2003). L'anticorps exercerait son activité anti-tumorale par ces trois types de mécanismes (Figure 5).

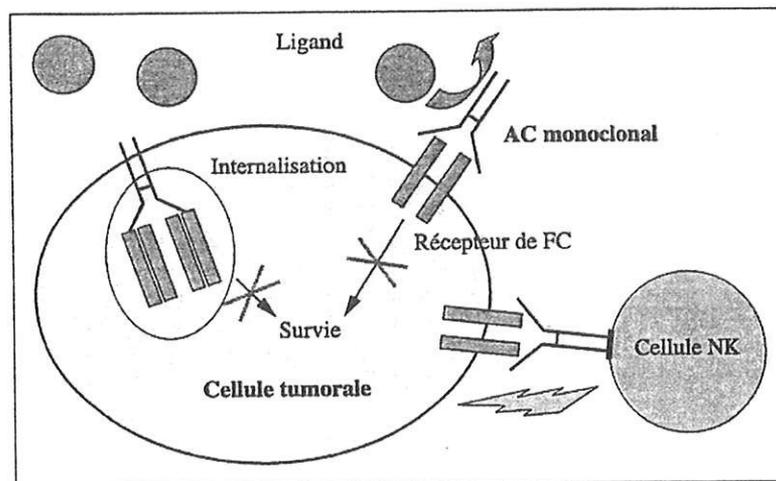


Figure 5 : Principaux mécanismes d'action des anticorps non conjugués

La réaction immunitaire anti-tumorale par l'ADCC nécessite une interaction entre le fragment constant Fc de l'anticorps et un récepteur spécifique Fc situé sur les cellules effectrices qui sont principalement des cellules NK, des macrophages et des granuleux. Cette reconnaissance induit l'activation de la cellule tueuse, qui libère alors des substances toxiques pour la cible. Ce mécanisme de cytotoxicité implique l'absence d'immunosuppression importante. Il existe 3 formes de récepteurs des segments Fc (Fcγ-receptor) : des récepteurs activateurs de haute affinité (Fcγ-RI ou CD64), de faible affinité (Fcγ-RIIA ou CD16) et des récepteurs inhibiteurs (Fcγ-RIIB ou CD32). Ainsi le

polymorphisme de ces Fc γ est susceptible de moduler l'efficacité du Rituximab. En effet, récemment, un polymorphisme du récepteur Fc γ RIIIA (CD 16), surtout exprimé au niveau des cellules NK, a été démontré comme influençant la réponse au Rituximab dans les lymphomes folliculaires (Cartron *et al.*, 2002) mais pas dans la leucémie lymphoïde chronique. Pour la macroglobulinémie de Waldenström, Treon retrouvent un phénomène identique (Treon *et al.*, 2005). Selon la composition en acides aminés des positrons 48 ou 158 du récepteur Fc γ RIIIA, le taux de réponse au Rituximab peut varier de 22 à 40%.

La CDC permet d'expliquer la lyse cellulaire par une activation du complément. Cette dernière est déclenchée localement par l'anticorps monoclonal anti-CD20 fixé sur sa cible cellulaire par sa portion Fab. Cette activation implique la reconnaissance par les protéines du complément du fragment Fc de l'anticorps monoclonal et conduit à la lyse du lymphocyte B.

L'induction directe d'une mort cellulaire par apoptose est observée lorsque des lymphocytes B tumoraux humains sont mis en contact avec un anticorps monoclonal anti-CD20 sous une forme réticulée ce qui conduit à une augmentation massive de la concentration intracytoplasmique du calcium ainsi qu'une activation de plusieurs kinases cellulaires. La réticulation (ou agrégation) consiste à ponter entre eux deux dimères CD20-anti-CD20 de façon *in vitro*. *In vivo*, la réticulation des dimères CD20-anticorps anti-CD20 s'opère spontanément grâce à l'action de cellules (cellules NK ou macrophages) exprimant des récepteurs pour le fragment Fc de ces anticorps. Cette mort cellulaire par apoptose n'intervient que dans le cas d'une bonne interaction entre le fragment Fc de l'anticorps et les récepteurs pour le fragment Fc présents à la surface des macrophages et des cellules NK du patient.

Il a ensuite été suggéré que l'effet anti-tumoral s'exercerait directement par l'anticorps monoclonal grâce aux régions variables de ce dernier. L'antigène ciblé est le plus souvent le récepteur membranaire d'un facteur de croissance. Ce récepteur possède une activité tyrosine kinase qui conduit, après la fixation du ligand, à la transmission d'un message de survie et/ou de prolifération. L'anticorps va pouvoir interrompre la transmission de ce message, et donc provoquer la mort cellulaire, soit en empêchant la fixation du ligand sur le récepteur, soit en provoquant l'internalisation et la dégradation du récepteur (Alexandre, 2003).

A côté de ces mécanismes immunologiques dirigés contre la cellule tumorale, d'autres effets des anticorps, tel qu'une activité anti-angiogénèse pourrait jouer un rôle *in vivo*.

De plus, il est possible d'augmenter ces mécanismes de cytotoxicité de l'anticorps sur sa cible en modifiant l'anticorps par couplage à un agent cytotoxique (radio-isotope, toxine,

médicament cytotoxique) par une liaison covalente ou par l'intermédiaire d'un chélateur. Ainsi, cette association permet à l'agent cytotoxique d'être conduit au contact ou à proximité de sa cible. Cette nouvelle méthode thérapeutique, la radio-immunothérapie en particulier, est un domaine en plein essor dans le traitement des lymphomes B car elle permet de traiter l'affection par une injection unique de la combinaison. Les études de confirmation des premiers résultats prometteurs sont en cours.

Pour conclure, l'histoire de l'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux est assez semblable à celle de l'utilisation clinique des interférons. Après une phase initiale d'intérêt, il y a eu environ deux décennies de doutes et de déceptions. Au bout de ces deux décennies et grâce à l'obstination des scientifiques et des médecins, il s'avère que les thérapies innovantes fondées sur la manipulation du système immunitaire viennent modifier le pronostic de certaines pathologies tumorales.

3. LES TRAITEMENTS DES LYMPHOMES B AU COURS DE LA GROSSESSE

La survenue d'un cancer durant la grossesse est un événement rare dont l'incidence est de 0,1%. Une femme sur 118 présentant un cancer est enceinte au moment du diagnostic. Bien que l'on parle d'un état de tolérance immunitaire associée à la grossesse, il n'y a, à l'évidence, pas d'augmentation des cancers chez la femme enceinte.

Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature de jeunes femmes enceintes présentant un lymphome diagnostiqué durant la grossesse et traitées par polychimiothérapie.

Le premier cas rapporté d'une chimiothérapie agressive instituée pendant la grossesse est celui publié par Nantel et son équipe en 1990 (Nantel *et al.*, 1990). Il s'agit d'une jeune femme de 26 ans G3P1 (un avortement spontané) enceinte de jumeaux et présentant des signes cliniques d'asthénie, dyspnée, avec suspicion d'une pneumopathie pour laquelle la patiente a bénéficié de 2 séries d'antibiothérapie qui se sont révélées inefficaces. A 18 SA, ils effectuent une radiographie pulmonaire montrant un élargissement du médiastin antérieur par une masse qui est biopsiée et le diagnostic de LMNH immunoblastique à cellules B est posé. Une polychimiothérapie par MACOP-B (Méthotrexate, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone et Bléomycine) a été instituée pendant 13 semaines successives. La réponse clinique a été excellente dès la fin du protocole car la radiographie de contrôle a montré une disparition de la masse au niveau du médiastin et une amélioration des symptômes

cliniques. De plus, les deux enfants (garçons) sont prématurément à 28 SA par césarienne sans aucune malformation congénitale ni déficit immunologique. Le suivi clinique des deux garçons 1 an après leur naissance est en faveur d'un développement mental et physique tout à fait normal et la relation entre prématurité et chimiothérapie n'est pas établie. Par conséquent, MACOP-B est un traitement efficace pour les lymphomes agressifs chez la femme enceinte qui peut être institué au-delà de la 12^{ème} SA.

Un autre cas de femme enceinte de 29 ans traitée avec succès par une combinaison de chimiothérapie a été rapporté (Toki *et al.*, 1990) dont le diagnostic de LMNH diffus à grandes cellules B a été posé à 27 semaines de grossesse sur biopsie d'adénopathies cervicales et inguinales. Trois protocoles de CHOP ont été administrés et la patiente a accouché par voie basse à terme d'un enfant de 2860g avec un score Apgar de 9 à 1 minute. La seule découverte anormale est la présence d'un petit placenta de 350 g. La patiente était en rémission complète pendant 3 ans après l'accouchement et l'enfant a eu une croissance normale. Donc un protocole par CHOP au troisième trimestre de la grossesse pourrait être administré en toute sécurité pour le traitement des LMNH agressifs.

Ensuite, Goldwasser et son équipe a montré le succès d'une polychimiothérapie incluant l'épirubicine dans le traitement d'un LMNH diffus à grandes cellules B chez une femme enceinte de 30 ans (Goldwasser *et al.*, 1995). En effet, c'est le premier cas rapporté où un traitement par épirubicine a été donné en toute sécurité au cours du second et troisième trimestres de la grossesse. Un protocole par épirubicine, vincristine et prednisone a été administré à cette patiente à 20 SA, toutes les deux semaines pendant 3 cures. La patiente a accouché par voie basse à 34 SA d'une petite fille de 2330g, 44,5 cms, score d'Apgar à 8 à 1 et 5 minutes. La patiente était en rémission complète de son lymphome. Puis, une radiothérapie médiastinale et supra-claviculaire (50 gy au total) a été réalisée et 4 ans après le diagnostic la patiente est toujours en rémission complète et l'enfant est strictement normal. Epirubicine a été choisi de part sa faible cardiotoxicité quant à vincristine et prednisone, ils sont déjà largement utilisés pendant la grossesse.

Après cette revue de la littérature, nous allons aborder les différentes conséquences de la chimiothérapie sur la grossesse. Même si la nécessité de débiter une chimiothérapie pendant une grossesse est un événement rare, la décision dépend de la drogue utilisée, de son mécanisme d'action, de la durée d'exposition du fœtus à la drogue et de l'âge gestationnel au moment de l'exposition. Les agents antinéoplasiques ont des effets immédiats sur l'évolution de la grossesse : avortement spontané, tératogénicité, toxicité organique, prématurité et

hypotrophie fœtale, mais aussi des effets retardés : stérilité, carcinogénèse, retard de développement physique et/ou mental et tératogénicité (Pautier *et al.*, 2002). L'action des antinéoplasiques est, pour partie, dépendante de leur capacité à inhiber les cellules en cours de division. Le fœtus est donc particulièrement sensible à ces drogues, tout spécialement pendant le premier trimestre de la grossesse, moment où les cellules se divisent très rapidement. La phase critique de tératogénicité est le premier trimestre de la grossesse, au moment de l'organogénèse embryonnaire. La plupart des séries rapportent peu de cas. L'incidence se situe entre 7 et 17% de malformations fœtales après utilisation d'antineoplasiques pendant le premier trimestre. Le taux de malformations congénitales paraît identique si l'on utilise pendant le premier trimestre des monochimiothérapies ou des associations (environ 17-18%). Cependant, si l'on exclut les antifoliques et l'utilisation concomitante de radiothérapie, l'incidence des malformations diminue à 6% en cas de monothérapie. Les drogues les plus fréquemment associées à des malformations congénitales durant le premier trimestre sont les antimétabolites, en particulier les antagonistes de l'acide folinique que sont le méthotrexate et l'aminoptérine. Les agents alkylants sont moins tératogènes. Il n'y a pas de données concernant la vincristine, les antimétabolites de type anthracycline, daunorubicine et doxorubicine ne semblent pas augmenter le risque d'anomalies fœtales. Il n'y a pas non plus de cas rapporté de malformations avec les sels de platine tel que le cisplatine, les épipodophylotoxines telles l'étoposide ou les taxanes.

La chimiothérapie peut avoir une toxicité directe de type cytopénisante chez l'enfant exposé *in utero* : une myélosuppression pouvant induire des infections ou des hémorragies fœtales. En effet, 33% de nouveau-nés dont la mère a reçu une chimiothérapie pendant le dernier mois de grossesse ont une pancytopénie ou une leucopénie modérée sans neutropénie à la naissance (Garcia *et al.*, 1999).

Par conséquent, la plupart des drogues existantes pour le traitement des cancers au cours d'une grossesse sont classées en catégorie D par la FDA : cela signifie qu'il existe un risque humain fœtal évident à utiliser ces molécules mais que les bénéfices potentiels obtenus chez la patiente incitent le corps médical à s'en servir malgré leur risque.

La situation se pose différemment s'il s'agit d'un LMNH agressif ou au contraire de bas grade.

Ainsi, un lymphome agressif rapporté par Ward et Weiss (Pohlman *et al.*, 2000) chez une femme enceinte, diagnostiqué durant la première moitié de sa grossesse a nécessité un traitement par polychimiothérapie en urgence après avoir informé la patiente des risques fœtaux possibles. Si la patiente n'est pas prête à accepter ces risques, il faudra alors proposer

un avortement thérapeutique. D'autre part, chez les patientes refusant l'avortement, il faudra retarder l'instauration du traitement jusqu'à la fin du premier trimestre de leur grossesse, tout en sachant que cette attitude peut mettre en jeu le pronostic vital de la mère.

Pour les LMNH diffus à grandes cellules B diagnostiqués dans la deuxième moitié de la grossesse, deux protocoles thérapeutiques peuvent être proposés en fonction du stade clinique du lymphome : pour les stades localisés, 3 à 8 cycles de CHOP complétés éventuellement d'une radiothérapie après l'accouchement qui pourra être différée mais pas au-delà de 9 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie. Pour les stades avancés, 6 à 8 cycles de CHOP doivent être administrés à la patiente.

A l'inverse, dans les LMNH de bas grade diagnostiqués à n'importe quel moment de la grossesse, Coiffier suggère que le traitement pourra être instauré après l'accouchement.

En conclusion, en l'absence de données très précises, la chimiothérapie doit donc être évitée pendant le premier trimestre de la grossesse. Aussi en cas d'urgence, un avortement thérapeutique peut être proposé. La chimiothérapie peut être utilisée avec un risque tératogène moindre durant les second et troisième trimestres de la grossesse. Il faut informer les patientes des risques immédiats et retardés de la chimiothérapie.

E. LES ANTICORPS MONOCLONAUX AU COURS DE LA GROSSESSE

1. RAPPELS SUR LES ANTICORPS MONOCLONAUX

1a. Indications et contre-indications

Il est important de préciser que Rituximab a reçu l'A.S.M.R de niveau I (Amélioration du Service Médical Rendu) délivrée par la Commission de Transparence de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). L'A.S.M.R apprécie l'amélioration de service médical rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe et la Commission de Transparence évalue l'A.S.M.R en 5 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi. Les seules contre-indications relevées à l'heure actuelle sont une hypersensibilité à la molécule (Rituximab) ou aux protéines murines.

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de cette molécule pendant la grossesse et/ou l'allaitement. Il n'y a donc pas d'indication validée dans ces situations

physiologiques. Le Rituximab est une IgG humanisée proche d'une IgG humaine dont les capacités de passage de la barrière foeto-placentaire et de diffusion dans le lait maternel sont bien connues. Si le Rituximab a les mêmes propriétés que les IgG humaines, il sera vraisemblable qu'il apparaisse chez le fœtus ou le nouveau-né une déplétion en cellules B. Par conséquent, l'administration de Rituximab chez une femme enceinte ou allaitant doit être considérée avec une extrême prudence en analysant la balance bénéfico-risque.

1b. Tolérance et précautions d'emploi

Chez l'animal, des données précliniques ont montré que l'administration intraveineuse répétée de Rituximab à des primates n'a pas induit de symptômes spécifiques permettant de conclure à un effet toxique inhérent au médicament. La diminution des cellules B a été mise en évidence dans le sang périphérique et le tissu lymphatique. Tous les organes, y compris les testicules et les ovaires, sont restés exempts de modifications histopathologiques. L'hématopoïèse ainsi que la formation de cellules T et d'autres lymphocytes CD20 n'ont pas été compromises. Aussi n'a-t-on constaté aucune augmentation d'infections opportunistes. De plus, aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des études chez l'être humain, le produit n'a pas été testé à des doses unitaires supérieures à 500 mg/m² de surface corporelle dans le cadre des études cliniques contrôlées.

Chez l'homme, l'utilisation en clinique a montré que la majorité des événements indésirables observés surviennent lors de la première perfusion et leur incidence décroît lors de perfusions ultérieures. La plupart des effets indésirables sont de grade 1 ou 2 c'est-à-dire de faible gravité et dépendent de la vitesse de perfusion.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont la fièvre transitoire, l'asthénie, les douleurs abdominales, la toux, le prurit, l'hypotension, les nausées et vomissements.

Les effets liés à la perfusion incluent le syndrome de relargage des cytokines, constaté chez plus de 50% des patients et principalement lors de la première perfusion au cours des 2 premières heures : fièvre, frissons, tremblements, rougeurs, angio-œdème, nausées, urticaire et asthénie. Dans environ 10% des cas, ces symptômes sont accompagnés d'hypotension et de bronchospasme. Ces effets indésirables sont habituellement réversibles à l'arrêt de la perfusion après administration d'un antalgique, d'un antihistaminique, et si besoin

d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection intraveineuse de bronchodilatateurs et/ou de corticoïdes.

Le syndrome de relargage des cytokines intéresse surtout les patients dont la masse tumorale est importante ou dont le nombre de cellules malignes circulantes est élevé. Il apparaît fréquemment pendant la 1^{ère} ou 2^{ème} heure qui suit le début de la perfusion. Dans les lymphomes avec forte masse tumorale et index prolifératif élevé, il peut s'accompagner d'un syndrome de lyse tumorale conduisant à une insuffisance respiratoire aiguë et au décès. La perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement drastique symptomatique doit être instauré. Ce syndrome de lyse tumorale est un syndrome particulier qui s'observe chez les patients à risque sus-cités et ceux dont le nombre de lymphocytes malins circulants est élevé. L'ensemble des signes cliniques sont : rigidité, fièvre, bronchospasme, hypoxémie, thrombocytopenie, diminution rapide du nombre de lymphocytes circulants et évidence biochimique d'une lyse cellulaire avec hyperuricémie, hyperphosphorémie et élévation des LDH. Il est probablement dû à une agglutination des lymphocytes, induite par le Rituximab, dans les poumons, le foie, la rate. Son traitement symptomatique permet de poursuivre le traitement en utilisant une dose plus faible d'anticorps ou en retardant l'injection d'une journée.

Très rarement a été décrite une toxicité hématologique sévère (grades 3 et 4), thrombopénie neutropénie, et/ou anémie. Ces derniers événements sont rares car l'antigène CD20 n'est pas exprimé sur les progéniteurs hématologiques.

La réactivation d'une hépatite B, parfois avec hépatite fulminante, a été signalée dans de très rares cas chez des patients sous Rituximab, alors même que ceux-ci recevaient également une chimiothérapie cytotoxique. Une relation causale avec le Rituximab ne peut être établie et aucun élément venant étayer l'hypothèse selon laquelle la réactivation d'une hépatite B serait due au seul Rituximab n'a été identifié. Mais, il convient d'instaurer une surveillance étroite et de rechercher les signes d'une infection active au virus de l'hépatite B lorsqu'il est administré en association avec une chimiothérapie cytotoxique chez des patients aux antécédents d'hépatite B.

Il est important de préciser que l'incidence des arythmies supraventriculaires telles que tachycardie sinusale sans trouble de la repolarisation, flutter et fibrillation auriculaires, sans élévation des marqueurs biochimiques d'ischémie myocardique est plus élevée lorsqu'on utilise le Rituximab. De plus, des atteintes articulaires inflammatoires de type polyarthrite rhumatoïde ont été observées 5 jours après la dernière perfusion d'un cycle de 4 semaines.

Il est donc nécessaire de réserver le Rituximab aux patients sans signe infectieux ni antécédent cardiaque ou respiratoire et pour ceux qui en bénéficient, il faudra les inclure dans un suivi systématique prolongé.

En conclusion, le Rituximab possède une faible toxicité et une bonne tolérance, en dehors des réactions immuno-allergiques lors de la perfusion.

Modalités pratiques :

Rituximab se présente sous la forme de flacons en verre blanc à diluer pour perfusion à 100 mg/ml ou à 50 mg/ml, sans conservateur ni albumine humaine. Sa durée de conservation est de 30 mois, entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière directe. La solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement après dilution, cependant elle est stable 12 heures à température ambiante et 24 heures maximum au réfrigérateur.

Avant chaque perfusion du produit dilué dans une solution glucosée à 5% ou dans du sérum physiologique à 0,9%, une prémédication est systématique par un antalgique, un antihistaminique et une corticothérapie. Le déroulement de la perfusion sera en intraveineuse lente, la première perfusion se fera en 5 heures puis les suivantes en 3 heures et demi chacune.

Cette administration doit être faite en milieu hospitalier avec tous les moyens de réanimation immédiatement disponibles, et sous contrôle étroit d'un oncologue ou d'un hématologue confirmé.

Lors de la 1^{ère} perfusion, la surveillance doit être rigoureuse particulièrement chez les patients ayant un nombre élevé ($\geq 25 \times 10^9/l$) de cellules malignes circulants ou une masse tumorale importante, ceux qui ont des antécédents respiratoires ou un infiltrat pulmonaire tumoral et ceux qui ont un nombre de neutrophiles $\leq 1,5 \times 10^9/l$ et/ou de plaquettes $\leq 75 \times 10^9/l$ ainsi que ceux qui ont des antécédents cardiaques et/ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique.

2. LE RITUXIMAB AU COURS DE LA GROSSESSE

Le Rituximab, 1^{er} anticorps monoclonal chimérique murin/humain (figure 3), dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B, obtenu par génie génétique, a été largement prescrit par la communauté médicale internationale avec plus de 300000 patients traités incluant les hémopathies malignes et les désordres auto-immuns.

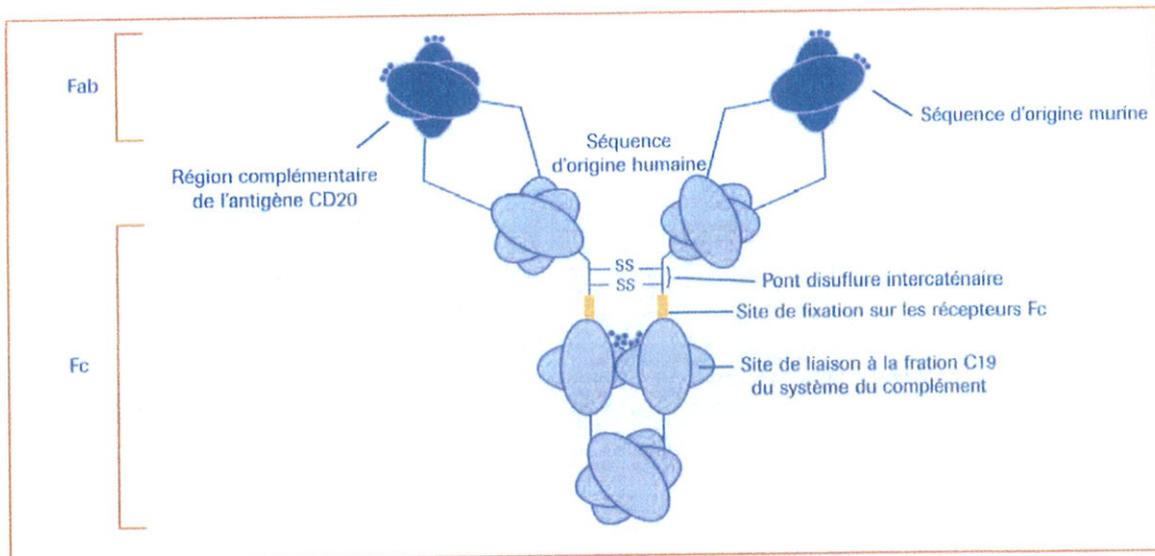


Figure 6: Structure du Rituximab

Chez les patients traités par Rituximab à la dose de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administré par perfusion intraveineuse une fois par semaine, pendant 4 semaines, la concentration sérique et la demi-vie de Rituximab sont proportionnelles à la dose administrée :

- Demi-vie sérique moyenne (heure) : 76 après la 1^{ère} perfusion et 205 après la 4^{ème} perfusion.
- Concentration maximale moyenne (heure) : 205 après la 1^{ère} perfusion et 464 après la 4^{ème} perfusion.
- Clairance plasmatique moyenne (litre/heure) : 0,04 après la 1^{ère} perfusion et 0,01 après la 4^{ème} perfusion.

Les concentrations sériques de Rituximab sont plus élevées de façon statistiquement significative chez les patients répondeurs par rapport à ceux non répondeurs au traitement. Les concentrations sériques sont inversement proportionnelles à la masse tumorale et à la valeur initiale du nombre de lymphocytes B circulants.

Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien de Rituximab chez les patients atteints de LMNH diffus à grandes cellules B avec atteinte du système nerveux central ont été étudiées (Kikuchi *et al.*, 2004). Les deux patients étudiés ont reçu une perfusion de Rituximab suivie pour l'un d'une radiothérapie localisée et pour l'autre d'une chimiothérapie. Les concentrations de Rituximab dans le liquide céphalo-rachidien étaient très basses : 0,2-0,6

microgrammes/ml et n'augmentaient pas significativement malgré des perfusions répétées de Rituximab. Ainsi, une nouvelle stratégie thérapeutique pour les lymphomes du système nerveux central pourrait être envisagée par l'injection intra-thécale de Rituximab.

En général, le Rituximab reste décelable pendant 3 à 6 mois dans l'organisme.

L'élimination et la distribution n'ont pas été étudiées de façon approfondie, il n'existe pas de données précises actuelles concernant le mécanisme d'élimination de ce produit.

La rubrique « grossesse / allaitement » du résumé des caractéristiques du produit précise qu'« aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été effectuée avec le Rituximab. De même, on ne dispose d'aucune donnée sur un éventuel effet tératogène de Rituximab® lorsqu'il est administré au cours de la grossesse, ni sur une éventuelle altération de la fonction de reproduction. Cependant, les Ig G passant la barrière placentaire, le Rituximab peut provoquer une déplétion des lymphocytes chez le fœtus. Pour ces raisons, l'utilisation de Rituximab ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel. »

II. LE CAS CLINIQUE

Mme Jessica H., d'origine créole, jeune femme de 20 ans, primogestante, présente au début de sa grossesse une toux sèche modérée.

ANTECEDENTS médicaux : • primo-infection tuberculeuse en 1989 dont le type de traitement et sa durée n'ont pu être précisés par la patiente.

• pneumopathie à mycoplasme au début de l'année 2002 (traitement non mentionné par la patiente) dont l'évolution a été rapidement favorable.

Aucun antécédents chirurgicaux.

Pas de notion d'antécédents d'hémopathie familiale.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

A 19 semaines d'aménorrhée (SA), début octobre 2002, la patiente est prise en charge (pour la première fois depuis le début de sa grossesse) dans le service de pneumologie de l'Hôpital Félix Guyon à La Réunion, devant cette toux persistante depuis environ la 15^{ème} SA (la date de ses dernières règles étant le 28/05/2002). Elle est hospitalisée pour suspicion

d'infection broncho-pulmonaire. La patiente est asymptomatique en dehors d'une toux devenue grasse permanente, invalidante, exacerbée en position couchée. Elle présente un état sub-fébrile et l'auscultation respiratoire relève des ronchis diffus dans les deux champs pulmonaires. La radiographie du thorax montre un foyer basal gauche. L'étude cyto-bactériologique des crachats recueillis met en évidence *Mycoplasma Pneumoniae* et *Haemophilus Parainfluezae* à l'examen direct. Un traitement antibiotique est prescrit et l'évolution de la patiente se fait vers l'amélioration avec diminution de la toux et des crachats. Elle est apyrétique rapidement et sort de l'Hôpital au bout de quelques jours sous antibiotique. Le bilan biologique du premier trimestre de grossesse est le suivant :

Toxoplasmose	+
Rubéole	+
TPHA	+
HIV	-
Ag HBs	-
Groupe sanguin Rhésus	A+

Tableau 7 : Données sérologiques de la patiente Jessica H.

A 22 SA, fin octobre 2002, elle est réhospitalisée dans le même service pour récurrence d'une toux grasse avec un état fébrile plus marqué accompagnée d'une asthénie importante. La patiente est stable sur le plan hémodynamique, l'examen clinique retrouve des ronchis pulmonaires. Le reste de l'examen clinique ne retrouve pas de syndrome hématopoïétique palpable : ni adénopathies dans les différentes aires ganglionnaires, ni splénomégalie ou hépatomégalie. L'examen gynécologique est strictement normal et montre une hauteur utérine à 19 centimètres.

La radiographie pulmonaire montre un épanchement pleural unilatéral gauche de moyenne abondance avec une image médiastinale atteignant le médiastin postérieur. La fièvre, la toux productive et récidivante, l'épanchement pleural font craindre une récurrence de tuberculose pulmonaire du fait de ses antécédents personnels et de l'émergence croissante de cette pathologie en zone de bas niveau socio-économique. L'intra-dermo réaction à la tuberculine est négative. Une fibroscopie bronchique est effectuée avec lavage broncho-alvéolaire à la recherche de Bacilles de Koch (BK) ainsi que trois tubages gastriques. L'examen direct ne retrouve pas de BK ni d'autres germes et la mise en culture est négative.

La suspicion diagnostique de tuberculose pulmonaire n'est donc pas confirmée bactériologiquement.

L'épanchement pleural gauche est évacué et permet de récupérer environ 550 millilitres de liquide séro-fibrineux exsudatif lymphocytaire sans cellules anormales.

Une échographie cardiaque réalisée devant la présence de ce médiastin d'allure compressive montre un épanchement péricardique et des signes de compression des cavités droites. Un drainage péricardique est réalisé en urgence mais aucune donnée précise concernant la couleur, la composition et l'étude cytologique n'est mentionnée. La biopsie péricardique montre un tissu sans nécrose éosinophile ni évocateur de tuberculose.

Un traitement corticoïde par 60 mg/jour de cortancyl est institué mais ne permet pas une amélioration franche sur les signes fonctionnels de la patiente.

Successivement, apparaissent des signes neurologiques de compression médullaire de niveau D4 et D5. Elle présente une douleur thoraco-abdominale de niveau D4-D5 en ceinture, une paraparésie au niveau des membres supérieurs, une hypoesthésie localisée au niveau des mamelons, pas de déficit moteur et les réflexes ostéo-tendineux sont conservés. Il n'y a pas de trouble sphinctérien. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) médullaire (sans injection de produit de contraste) montre la lésion épidurale et l'atteinte osseuse vertébrale par la continuité de cette lésion par les trous de conjugaison. Le diagnostic de lymphome est évoqué devant cette masse médiastinale et ce tableau clinique et radiologique de compression médullaire, ce qui impose l'arrêt de la corticothérapie (traitement suivi pendant 7 jours).

La patiente est transférée en urgence dans le service de neurochirurgie de l'Hôpital Félix Guyon à La Réunion devant ce tableau de compression médullaire de niveau D4-D5 pour une laminectomie de décompression D3-D6. La biopsie exérèse d'une tumeur épidurale postéro-latérale gauche en continuité par les trous de conjugaison.

En post-opératoire immédiat, les signes neurologiques déficitaires régressent rapidement.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire a permis de porter le diagnostic de lymphome malin diffus à grandes cellules B de type centroblastique CD 20+.

Le bilan d'extension du lymphome a comporté la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien (sans injection de produit de contraste) qui a permis de classer le lymphome selon le stade IV de la classification d'Ann Arbor.

Le traitement par corticothérapie est repris.

A 27 SA, début décembre 2002, un comité de décision pluridisciplinaire constitué par des onco-hématologues, pédiatres et gynécologues-obstétriciens propose un traitement par

anticorps monoclonal anti-CD 20, le Rituximab. Après recueil du consentement de la patiente, 4 cures de Rituximab à la dose de 375 mg/m²/jour au rythme d'1 fois par semaine sont effectuées du 7/12/2002 au 26/12/2002 (dose totale 600 mg) avec une bonne tolérance.

Après discussion avec les onco-hématologues souhaitant débiter le traitement par chimiothérapie dans des délais brefs, l'administration de deux cures de Célestin® pour favoriser la maturation pulmonaire fœtale, une césarienne est effectuée le 03/01/2003 à 33 SA et 2 jours. L'intervention sera pratiquée sous anesthésie générale (contre-indication à la rachianesthésie du fait de l'abord neuro-chirurgical).

En résumé :

LMNH diffus à grandes cellules B de type centroblastique CD20+ révélé par une compression médullaire du fait d'une localisation épидurale avec atteinte osseuse vertébrale associé à un épanchement pleuro-péricardique à la 25^{ème} SA d'une première grossesse.

POST-PARTUM :

1) La mère reçoit :

une 1^{ère} cure de chimiothérapie par ACVBP-Rituximab qui a été démarrée le 06/02/2003.

- Adriblastine 75 mg/m²/jour soit 120 mg dose totale J1
- Cyclophosphamide 1200 mg/m²/jour soit 1900 mg dose totale J1
- Vindésine 2 mg/m²/jour soit 3 mg dose totale J1 et J5
- Bléomycine 10 mg dose totale J1 et J5
- Solumédrol 60 mg/m²/jour soit 100 mg J1
- Cortancyl 60 mg/m²/jour soit 100 mg de J2 à J5
- Méthotrexate en intrathécal à la dose de 15 mg J1
- Rituximab 375 mg/m²/jour J1 soit 600 mg dose totale

L'examen clinique ne révèle pas de ganglion périphérique, pas d'hépto-splénomégalie, pas de pâleur cutanéomuqueuse, pas de syndrome hémorragique, la patiente se plaint d'une douleur basi-thoracique gauche avec à l'auscultation une diminution du murmure vésiculaire basal pulmonaire gauche.

Le bilan biologique :

Hémoglobine (Hb)	12,9 g/dl
Plaquettes (pl)	257 000/mm ³
Globules Blancs (GB)	6 500/mm ³
Polynucléaires neutrophiles (PNN)	2 860/mm ³
LDH	406UI/l
C- Reactive-Protéine (CRP)	38 mg/l.

Tableau 8 : Bilan biologique après la première cure de chimiothérapie de la patiente Jessica H

Le ionogramme, le bilan rénal et le bilan hépatique sont normaux.

Une 2^{ème} cure de chimiothérapie par ACVBP-Rituximab a été réalisée le 27/02/2003 (périodicité tous les 15 jours).

A ce stade, l'examen clinique est toujours normal, le bilan biologique est le suivant :

Hémoglobine (Hb)	11,7 g/dl
Plaquettes (pl)	169 000/mm ³
Globules Blancs (GB)	6 600/mm ³
Polynucléaires neutrophiles (PNN)	3 650/mm ³
LDH	802UI/l
C- Reactive-Protéine (CRP)	5 mg/l.

Tableau 9 : Bilan biologique après la deuxième cure de chimiothérapie de la patiente Jessica H

Deux autres cures de chimiothérapie par ACVBP-Rituximab ont été réalisées.

La patiente était en rémission apparente. Puis, elle reçoit deux injections intrathécales de Méthotrexate à 15 jours d'intervalle suivies de deux cures d'Etoposide et de deux cures d'Aracytine.

La patiente a reçu 10 cures de chimiothérapie en post-partum et avec un recul de 34 mois, elle est en rémission complète persistante. Cliniquement, il n'existe aucun syndrome tumoral hématopoïétique, l'examen neurologique et cardio-pulmonaire est normal. Les derniers contrôles du thorax et du médiastin sont normaux.

En résumé, sur la mère :

- Il s'agit d'un lymphome de haut grade de malignité de type centroblastique d'immunophénotype B CD20+ révélé au 2^{ème} trimestre de la grossesse sur des signes de compression médiastinale avec atteintes pleuro-péricardique, médullaire et osseuse par continuité justifiant une urgence thérapeutique.
- Le traitement a comporté, outre une chirurgie de décompression, 4 injections de Rituximab afin d'attendre la maturité fœtale.
- Le traitement ultérieur de la mère a été conventionnel en post-partum par ACVBP-Rituximab, Méthotrexate, Etoposide et Aracytine et a permis d'obtenir une rémission complète clinique et biologique persistante à 34 mois.
- Sur le plan psychologique : difficultés maternelles et nécessité de soutien psychothérapeutique.

2) L'enfant de sexe féminin naît avec un poids de 2250g (10^{ème} percentile), et un score d'apgar à 6/10/10. Sur le plan clinique, sa taille est de 45 cms (25^{ème} percentile), son périmètre crânien de 32,5 cms (75^{ème} percentile). Du fait de sa prématurité, elle est transférée en néonatalogie pour surveillance et l'évolution est stable sur le plan respiratoire et hémodynamique. Son examen neurologique est normal. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Les prélèvements infectieux : liquide gastrique, oreilles, sang du cordon sont négatifs.

Les données des numérations formules sanguines (NFS) et des populations lymphocytaires par immuno-marquage du marquage sont les suivantes :

➤ **A J1 :**

GB 5100/mm³ dont PNN 1840/mm³ LYM (lymphocytes) 2860/mm³; Hb 11g/dl; pl 325000/mm³; réticulocytes 195936/mm³

➤ **A J3 :**

GB 4910/mm³ dont LYM 2622/mm³ soit : CD3 2436 (92%), CD4 1607 (61%), CD8 745 (24%), CD19 (lymphocytes B) 8 (0.3%); rapport CD4/CD8 = 2,16

➤ **A J19 :**

GB 9420/mm³ dont PNN 2030/mm³ LYM 6320/mm³; Hb 11.6 g/dl; Hématocrite 33%; pl 258000/mm³

Le dosage des immunoglobulines (Ig) est reporté dans le tableau 10.

Immunoglobulines (âge de l'enfant) valeurs normales	G	A	M	E
	6.0 - 12.5	0.03 - 0.13	0.2 - 0.8	0 - 15
J19	5.3g/l	<0.07g/l	<0.06g/l	2kUI/l

Tableau 10 : Dosage pondéral des immunoglobulines de l'enfant à 19 jours

Le ionogramme et le bilan hépatique sont normaux.

Une échographie trans-fontannellaire réalisée devant les difficultés à l'extraction de la tête, s'est révélée normale.

Un traitement par veinoglobulines polyvalentes 400 mg/kg en intra-veineux chez l'enfant a été effectué à J19.

A 1 mois et 22 jours, l'enfant pèse 3780g (10-25^{ème} percentile), sa taille est de 51 cms et son périmètre crânien de 37,5 cms, l'examen clinique est normal ainsi que son alimentation et son sommeil. Elle reçoit le MONOVAX.

Sur le plan biologique, la NFS et l'immuno-marquage lymphocytaire sont les suivants :

GB 7660/mm³ dont PNN 1690/mm³ Monocytes 520/mm³ LYM 5070/mm³ soit CD3 4944, CD4 3666, CD8 1121, rapport CD4/CD8 = 3,27, CD 19 (lym B) 5 ; Hb 9 g/dl ; pl 581000/mm³ ; réticulocytes 51428/mm³ .

Le dosage des Ig est reporté dans le tableau 11.

Immunoglobulines (âge de l'enfant)	G	A	M	E
1 mois et 22 jours	2.1g/l	<0.07g/l	0.1g/l	36kUI/l

Tableau 11 : Dosage pondéral des immunoglobulines de l'enfant à 1mois et 22 jours

L'échographie de hanche est normale (réalisée devant l'antécédent de présentation du siège).

Devant des taux bas d'Ig G, d'Ig M et de lymphocytes B, des perfusions de veinoglobulines polyvalentes 400 mg/kg en intra-veineux toutes les 3 semaines (à partir du 3^{ème} mois) ont été programmées avec surveillance de la remontée des lymphocytes B et des Ig.

A 3 mois et demi : Croissance régulière de l'enfant au 25^{ème} percentile. Sur le plan vaccinal, elle a déjà reçu un 1^{er} PENTAVAC, puis une deuxième injection sous forme de PENTACOQ avec une réaction fébrile assez importante. Une troisième injection de PENTAVAC est prescrite.

Sur le plan immunologique il est noté une amélioration des résultats juste avant une nouvelle supplémentation en veinoglobulines (Tableau 12).

Immunoglobulines (date)	G	A	M	E
23/04/2003	3.3g/l	0.87g/l	0.96g/l	37kUI/l

Tableau 12 : Dosage pondéral des immunoglobulines de l'enfant à 3 mois et demi

Concernant les sous-populations lymphocytaires, sur un nombre total de GB de 13290/mm³, on note 10326/mm³ de LYM soit CD3 7470 (élevé), CD4 4409 (élevé), CD8 1724 et le rapport CD4/CD8 2.6.

Quant aux CD56 ils sont à 12 % soit 1239/mm³ et les CD19 à 12.4% soit 1280/mm³.

Durant toute cette période, l'enfant ne présente aucune complication infectieuse.

A 4 mois et demi, nouvelle baisse des immunoglobulines (tableau 13), notamment des IgA et des IgM imposant une nouvelle cure de Tégéline 0.4g/kg.

Immunoglobulines (date)	G	A	M	E
15/05/2003	5g/l	<0.07g/l	0.36g/l	30kUI/l

Tableau 13 : Dosage pondéral des immunoglobulines de l'enfant à 4 mois et demi

Cette cure sera renouvelée deux mois plus tard, car jugée insuffisante au vu des dosages d'immunoglobulines (tableau 14).

Immunoglobulines (date)	G	A	M	E
13/06/2003	5.3g/l	0.11g/l	0.49g/l	-
06/08/2003	4.9g/l	0.29g/l	0.89g/l	

Tableau 14 : Dosage pondéral des immunoglobulines de l'enfant à 6 mois et demi et 8 mois

Au total, 4 cures de veinoglobulines polyvalentes auront été administrées.

A l'âge de 8 mois et demi, en septembre 2003, l'enfant arrive donc au terme de l'effet post-natal du traitement ante-natal maternel.

Le contrôle des sous-populations lymphocytaires (tableau 15) permet d'arrêter tout traitement substitutif.

Lymphocytes (n/mm ³)	CD4	CD3	CD8	CD4/CD8	CD19
9370	5809	7487	1452	4	1500

Tableau 15 : Dosage des sous-populations lymphocytaires de l'enfant à 8 mois et demi

A l'âge de 15 mois, en mars 2004, l'évolution globale de l'enfant est tout a fait satisfaisante, la croissance est régulière entre le 10^{ème} et le 25^{ème} percentiles, les bilans

ophtalmologique et audiométrique (antécédents familiaux de surdité) sont normaux, tous les vaccins sont à jour.

En résumé sur l'enfant :

- Prématurité de 33 SA sur césarienne systématique pour pathologie maternelle maligne.

- Déficit en post-partum de la quantité des lymphocytes B sur les contrôles réguliers de la NFS et de l'immunophénotypage lymphocytaire jusqu'à l'âge de 8 mois avec retour persistant aux valeurs normales à 15 mois

- Aucune complication infectieuse chez l'enfant sous traitement substitutif préventif par 4 injections de veinoglobulines.

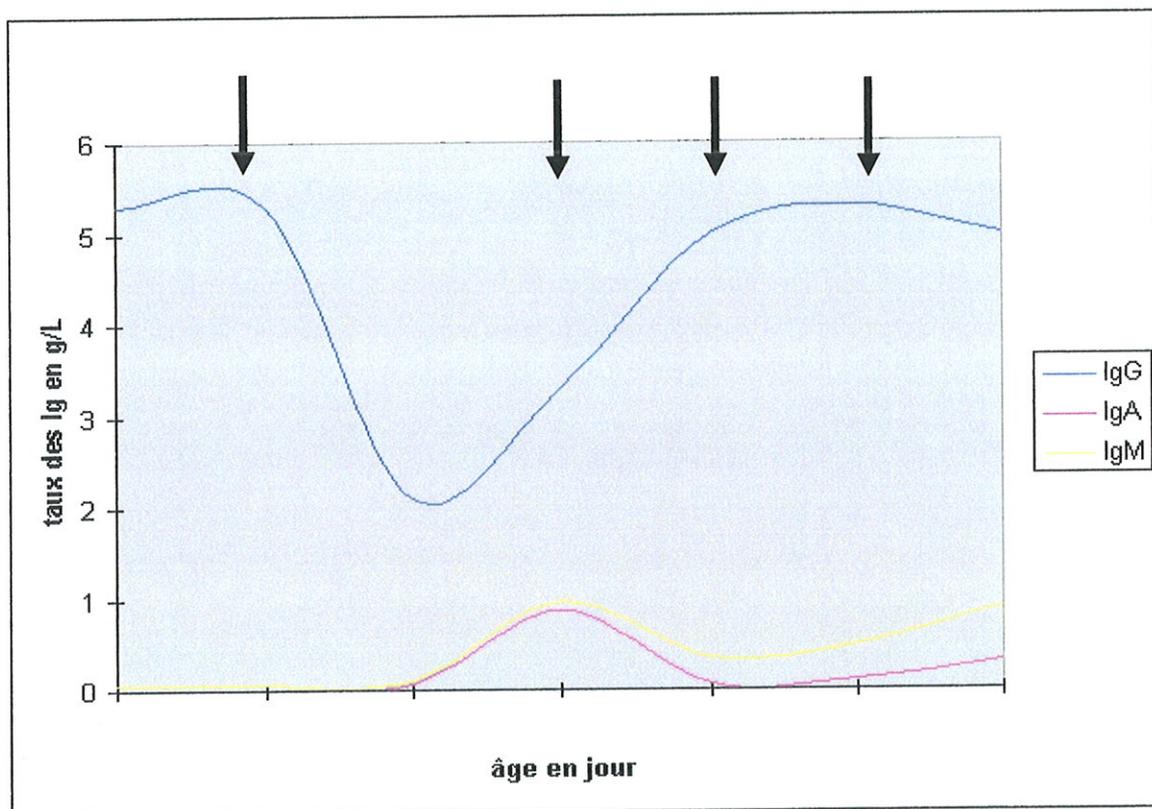


Figure 7 : Evolution du taux des immunoglobulines chez l'enfant (Les flèches correspondent aux 4 séries de veinoglobulines administrées à l'enfant)

III. DISCUSSION

La survenue d'une pathologie maligne pendant la grossesse est un événement rare qui survient dans 0,02 à 0,1% des cas avec un âge moyen de 30,5 ans (Jacobs *et al*, 2004).

La société actuelle tend vers un âge de gestation de plus en plus tardif ce qui amène à une fréquence plus élevée de diagnostics de cancers lors d'une grossesse. La coexistence d'une pathologie maligne et d'une grossesse nécessite une prise de décision éthique en discutant au cas par cas (en tenant compte des retentissements physique et émotionnel pour la patiente, le couple mais aussi pour toute l'équipe soignante et du pronostic foetal).

Parmi les différentes options thérapeutiques, en oncologie générale, le recours à la chirurgie semble être une bonne solution quand elle est réalisable, et s'il s'agit d'un cancer solide très localisé, la radiothérapie doit être évitée. Quant à la chimiothérapie, très peu de données dans la littérature ont été publiées concernant le retentissement immédiat ou les effets au long cours sur le développement du fœtus.

Les recommandations habituelles pour le traitement des lymphomes durant la grossesse sont d'éviter la chimiothérapie pendant le 1^{er} trimestre du fait du risque anti-prolifératif sur le fœtus dont le taux de prolifération cellulaire est important, conduisant au risque tératogène. Les possibles complications des chimiothérapies durant ces phases d'organogénèse comportent des malformations fœtales, des retards de croissance intra-utérins, des avortements spontanés et des accouchements prématurés. Le risque de malformation fœtale a été estimé jusqu'à 10 à 20 % à ce moment de la grossesse (Gililand *et al.*, 1983 et Doll, 1996). Lorsqu'il s'agit d'un lymphome agressif survenant plus fréquemment au cours d'une grossesse que les lymphomes indolents, le pronostic maternel nécessite de débiter la chimiothérapie en informant la patiente des risques fœtaux majeurs et en proposant une interruption de grossesse. Lorsqu'il s'agit d'un lymphome plus lent, le traitement peut être retardé jusqu'à l'accouchement. La chimiothérapie n'est envisageable qu'après les 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse car elle a fait la preuve d'effet tératogène moindre sur le fœtus à ces stades de développement.

Cependant, l'exposition aux chimiothérapies à ces stades plus tardifs peut entraîner une insuffisance médullaire transitoire chez l'enfant avec une pancytopenie, un retard de croissance intra-utérin, source de prématurité et d'hypotrophie néo-natale.

Si l'indication de chimiothérapie (Zanetti *et al*, 2005) est portée, les molécules utilisées sont les mêmes que celles pour les femmes non enceintes, par exemple pour un lymphome, le régime à base de CHOP+Rituximab est le standard. L'ACVBP, chimiothérapie

à forte dose d'Anthracyclines, est effectivement la plus adaptée au profil de cette patiente jeune sans contre-indication aux chimiothérapies en dehors de sa grossesse et avec un lymphome agressif, étendu.

Dans une étude rétrospective effectuée à l'Université de l'Illinois au centre médical de Chicago, entre 1974 et 2002, il apparaît que les cancers diagnostiqués durant une grossesse n'ont pas une évolutivité clinique plus agressive que pour les femmes non enceintes. Il faut noter que dans ce travail, aucune patiente n'a subi d'avortement thérapeutique et que les nourrissons étaient en bonne santé sans malformation (Jacobs *et al*, 2004).

Parmi les cancers survenant chez la femme enceinte, il faut préciser que la coexistence de LMNH et grossesse est très rarement rapportée dans la littérature. Parmi ceux-ci, seuls deux cas ont été traités par du Rituximab pendant la grossesse.

Le premier cas rapporté par Herold *et al.*, en 2001 est comme notre cas un LMNH de même histologie, c'est-à-dire lymphome diffus à grandes cellules B CD20+, diagnostiqué chez une femme enceinte de 29 ans à 21 SA, tout à fait comparable à notre patiente de 20 ans à 25 SA observé à l'Hôpital Félix Guyon à Saint-Denis de La Réunion. La décision de l'équipe médicale pluridisciplinaire en accord avec la patiente a été d'instaurer un traitement combiné par Rituximab et chimiothérapie de type CHOP à ce stade de la grossesse du fait d'une forte masse tumorale et d'un stade IIA pouvant mettre en jeu le pronostic maternel avant la fin de la grossesse. Le protocole thérapeutique administré était de type CHOP et a comporté: Rituximab 375 mg/m² en intra-veineux à J1, Doxorubicine 50 mg/m² à J3 en intra-veineux, Vincristine 2 mg intra-veineux à J3 et Prednisone orale 100 mg de J3 à J7, pendant 4 cycles. Après la première administration de Rituximab, une remarquable amélioration des signes cliniques a été constatée (diminution de la taille des ganglions cervicaux) et une excellente tolérance de la patiente (aucune réaction allergique liées à l'anticorps). La patiente a accouché par césarienne à 35 SA d'une petite fille en bonne santé. Elle se trouvait en rémission partielle de son lymphome. Trois semaines après l'accouchement, 2 cycles du même protocole thérapeutique ont été administrés, permettant d'obtenir une rémission complète. Une consolidation par radiothérapie 36 Gy a complété le traitement. L'enfant a eu une croissance normale avec une population lymphocytaire B non déficitaire (CD19/20 26% à 4 mois). Un an après l'initiation du traitement, la patiente est en rémission complète stable. Ce cas clinique princeps a permis d'envisager l'utilisation de cet anticorps monoclonal anti-CD20 dans le traitement des LMNH agressifs durant la grossesse mais les auteurs conseillent de rapporter toutes les observations similaires pour établir une base de données utiles à tous les thérapeutes. Ainsi, pour notre observation, en raison de l'urgence thérapeutique du fait du

risque fonctionnel mis en jeu par la compression médullaire et du risque vital mis en jeu par la pleuro-péricardite, il a été décidé de lui proposer, sur les arguments de cette observation princeps un traitement par Rituximab seul dans un premier temps. L'amélioration spectaculaire obtenue chez notre malade nous a permis de différer une chimiothérapie pendant la grossesse et de programmer l'accouchement à 33 SA préservant ainsi le pronostic fœtal.

L'observation rapportée par Kimby *et al.*, en 2004 est en fait un cas de grossesse survenu chez une patiente de 37 ans en cours de traitement par Rituximab pour une rechute de LMNH folliculaire d'extension II selon la classification d'Ann Arbor. En 1992, le diagnostic de LMNH folliculaire est établi et l'abstention thérapeutique en raison de l'absence de signe clinique consensuel (pas de signes généraux, pas de masse supérieure à 7 cms et moins de 3 aires lymphoïdes de plus de 3 cms), d'une évolution spontanément régressive des adénopathies iliaques et rétro-péritonéales, d'un bilan sanguin normal et d'une biopsie de moëlle osseuse négative. En janvier 1994, la patiente donne naissance à un garçon en bonne santé. En janvier 2000, la patiente présente une progression de son lymphome et est traitée par Rituximab plutôt que par une chimiothérapie, car refusant toute chimiothérapie. Un traitement de 4 cycles de Rituximab à la dose standard de 375mg/m² par semaine est instauré avec une bonne tolérance et 8 semaines après le début du traitement, le Pet-Scan montre une rémission partielle du lymphome. Mais en juillet 2000, la patiente présente une nouvelle poussée ganglionnaire sous-diaphragmatique illiaque et rétro-péritonéale avec des signes généraux et à nouveau, elle bénéficie du même protocole de traitement. Une semaine après la quatrième cure de Rituximab, un dosage de β -HCG se révèle positif et d'après la patiente, la conception se situerait entre la 1^{ère} et la 2^{ème} cure. Malgré, le peu de données disponibles des effets potentiels de Rituximab sur le fœtus et du haut risque de progression du lymphome nécessitant alors une chimiothérapie plus agressive, la patiente décide de poursuivre sa grossesse.

En avril 2001, à 40 SA, la patiente donne naissance par voie basse à une petite fille de 3610g, et mesure 50cms, elle est en bonne santé. Aucun signe caractéristique de la pathologie tumorale n'est constaté : aires ganglionnaires normales, foie et rate de taille normale, la numération montre une hémoglobine à 14,5 dg/l, des plaquettes à 357x10⁹/l, des neutrophiles à 7,7 x10⁹/l et des lymphocytes à 3,09 x10⁹/l. Le dosage des Ig montre des taux d'IgA et IgM inférieurs à 0,1g/l (qui redeviendront normaux dès la 5^{ème} semaine de vie). L'enfant bénéficie d'un suivi pédiatrique régulier, l'ensemble des vaccinations est réalisé, les courbes de poids et de taille sont normales et son développement psycho-moteur ne présente pas de déficit. Aucun impact sur la fonction immunitaire n'est observé.

Après une thérapeutique par chimiothérapie dont CHOP et une transplantation de cellules autologues, la patiente est en rémission partielle plus d'un an après la fin du traitement.

Par conséquent, ce cas clinique est la première expérience pratique de l'utilisation de Rituximab pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse. Sous réserve d'un nombre suffisant de cas similaires, le Rituximab pourrait être une bonne alternative thérapeutique à la chimiothérapie quant à la nécessité d'un traitement à ce stade de la grossesse.

Dans le cas d'Herold et celui présenté dans ce travail, les modes d'accouchement sont réalisés par césarienne respectivement à 35 et 33 SA. En revanche, dans le cas de Kimby, l'accouchement est réalisé par voie basse à 40 SA. Les nourrissons sont en bonne santé, le score d'apgar est à 6/10/10 avec une taille et un poids de naissance respectivement de 45 cms et de 2250g pour l'enfant de notre patiente étudiée dans ce travail, en ce qui concerne le cas de Kimby, l'enfant pèse 3610g et mesure 50 cms, ces données ne sont pas mentionnées dans le cas d'Herold.

Aucune hypotrophie néo-natale n'est donc observée.

A la naissance, la NFS de l'enfant dans notre observation montre une légère anémie (Hb : 11g/dl), celle du cas de Kimby présente un taux bas de neutrophiles ($7,7 \times 10^9/l$) et celle du cas d'Herold est normale. Les anomalies biologiques de ces 2 premiers cas restent modérées et transitoires.

Dans le cas clinique que nous rapportons dans ce travail nous avons pu observé comme dans le cas de Kimby, un taux bas d'Ig concernant les IgA et Ig M et une conservation du taux IgG dans ces deux observations à la naissance. Un taux bas d'Ig G est constaté après le 1^{er} mois dans notre observation. Un traitement substitutif par veinoglobulines (4 séries) a été réalisé à partir du 19^{ème} jour de vie et ce jusqu'à l'âge de 6 mois et demi. Dans le cas de Kimby, les taux bas d'Ig se sont normalisés rapidement et n'ont pas nécessité de supplémentation. On observe dans notre observation et dans le cas de Kimby des taux bas de lymphocytes B qui se sont normalisés avec le traitement par veinoglobulines au 8^{ème} mois dans le 1^{er} cas et spontanément dans le 2^{ème} cas à partir du 1^{er} mois. Le cas présenté par Herold montre un taux normal de lymphocytes B (26%).

Avec un recul de 34 mois dans notre observation, une rémission complète du lymphome est obtenu, l'enfant n'a pas présenté de complications infectieuses liées à un déficit de l'immunité humorale et est en très bonne santé, ne présente aucune anomalie sur le plan psycho-moteur. Ces données sont cohérentes avec les études pharmaco-cinétiques du Rituximab dans le liquide céphalo-rachidien. Les faibles taux rapportés par Kikuchi *et al.*,

2004 (0,2-0,6 µg/ml) dans des lymphomes traités par Rituximab par voie intra-veineuse, ainsi que les données rapportées par Monson *et al.*, 2005, dans les scléroses en plaque confirment bien la diffusion limitée du Rituximab au travers de la barrière neuro-méningée.

Dans les données actuelles des connaissances, aucune attitude thérapeutique consensuelle n'est disponible dans la littérature. L'objectif principal est de traiter la patiente enceinte de façon optimale tout en préservant le pronostic fœtal. Effectivement, la grossesse rend la décision difficile pour le médecin et la patiente car la décision thérapeutique doit être éthique afin de préserver le pronostic de la mère et du fœtus. Cette discussion éthique est essentielle surtout au premier trimestre de la grossesse dans un lymphome de haut grade de malignité. Les chimiothérapies traversent la barrière placentaire à partir de la 5^{ème} semaine de gestation. De plus, les connaissances actuelles concernant l'impact de la grossesse sur la plupart des tumeurs et *vice versa* sont limitées.

Par conséquent, plusieurs questions sont prises en compte dans la décision thérapeutique :

- Quel est l'effet possible du traitement ou l'omission de traiter sur le pronostic maternel ?
- Est-ce que la grossesse doit être arrêtée afin de démarrer le traitement immédiatement ?
- Peut-on administrer toute forme de traitement pendant la grossesse ?
- Quels sont les effets possibles du traitement ou de l'absence de traitement sur le pronostic fœtal ainsi que ses effets à long terme ?
- Qui apporte l'aide médicale et psychologique à la patiente et à sa famille et par quels moyens ?
- A quel stade optimal de la grossesse programme t-on l'accouchement tout en considérant les risques de retarder la mise en place d'un traitement pour la mère et les risques qu'engendre toute prématurité pour le nouveau-né ?
- Quel est le mode optimal pour la délivrance : vaginal par voie basse ou césarienne ?

Le difficile concept de la « personne » a été abordé par plusieurs écoles (Odoncu *et al.*, 2002). Il y a ceux qui pensent que la vie humaine commence à partir du moment où l'ovocyte est fécondé par le spermatozoïde donc considérant l'embryon comme une personne. D'autres définissent le statut de personne 14 jours après la conception c'est-à-dire au moment de la

nidation de l'oeuf dans l'utérus, d'autres au moment de la naissance et même pour certains 28 jours après la naissance.

La réflexion éthique se situe entre la patiente, sa famille, le médecin, l'équipe soignante et est basée sur le double pronostic maternel et fœtal.

D'autres anticorps monoclonaux sont utilisés pendant la grossesse mais ne sont pas dirigés contre les cellules B.

Notamment, l'infliximab (Remicade®) est utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn associé à l'arthrite rhumatoïde et a été étudié par Katz et son équipe chez des femmes enceintes bénéficiant de ce traitement avant et/ou pendant leur grossesse (Katz *et al*, 2004). En effet, sur 146 grossesses étudiées, 131 ont été exposées directement à l'infliximab et les résultats concernent 96 d'entre elles. Il y a eu 67% de naissances, 15% de fausses couches, et 19% d'interruptions thérapeutiques de grossesse. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans la population américaine générale de femme enceinte ou de femmes enceintes présentant une maladie de Crohn non exposées à l'infliximab. Par conséquent, aucune augmentation du risque fœtal n'a été constatée ou de préjudice sur le devenir de la grossesse. Cependant, il serait nécessaire de continuer l'étude de l'utilisation de l'infliximab lors de la grossesse sur un plus grand nombre de cas pour exclure définitivement tout risque fœtal. Le TNF α (Tumor Necrosis Factor) humain ou cachectine, classé parmi les cytokines, semble être impliqué dans le développement de la maladie de Crohn et jouer un rôle important dans l'arthrite rhumatoïde. Remicade® n'a pas été testé chez la femelle en gestation car il n'y a pas d'interaction entre le TNF α animal et cette molécule (Shrim *et al*, 2005). En effet, l'infliximab (anticorps anti-TNF) interagit avec le TNF α humain en neutralisant son action. Même si l'infliximab n'a pas été testé chez l'animal en gestation, plusieurs études ont déterminé la sécurité de ce traitement pendant la grossesse.

Herceptin® (trastuzumab) est un nouvel agent dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux, c'est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il est utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2. Aucun cas n'a été rapporté jusqu'alors sur l'utilisation de cet anticorps pendant la grossesse et sur ses probables effets sur le fœtus (Watson, 2005). Watson étudie le cas d'une patiente atteinte d'un cancer du sein qui a été traité par Herceptin® durant sa grossesse. Ce traitement a provoqué un anhydramnios qui s'est résolu lentement après arrêt de l'Herceptin®. Etant donné le peu

d'expérience clinique de l'utilisation de cette molécule pendant la grossesse, il devra être utilisé avec une très grande prudence dans ce contexte.

L'instauration d'un traitement du LMNH par Rituximab pourrait être envisagée lors d'une grossesse en ayant obtenu au préalable le consentement de la patiente et après lui avoir bien mentionné tous les risques potentiels engagés par ce produit. Cette décision thérapeutique doit faire l'objet d'un comité pluridisciplinaire composé d'hématologues, d'oncologues et de gynécologues-obstétriciens. Ce comité discutera et envisagera la balance bénéfice-risque avec la patiente quant à l'utilisation de Rituximab pendant la grossesse au cas par cas. A terme, un registre de tous les cas de grossesse sous Rituximab documentés sur la mère et l'enfant devrait permettre de rédiger un guide consensuel de bonnes pratiques lors du diagnostic de LMNH de haut grade d'immunophénotype B CD20+ survenant dès le premier trimestre de la grossesse. Ainsi dans cette période cruciale du début de grossesse, le Rituximab pourrait constituer une alternative à l'avortement thérapeutique proposé habituellement.

CONCLUSION

L'observation que nous rapportons dans ce travail concerne le traitement par le Rituximab d'un lymphome à grandes cellules B de type centroblastique CD20+ diagnostiqué au 2^{ème} trimestre d'une grossesse chez une jeune femme créole de 20 ans. Ce cas clinique a l'intérêt d'être rapporté du fait du caractère exceptionnel de l'utilisation de Rituximab en cours de grossesse et du fait de la mise en jeu du pronostic vital de la patiente. Le suivi de la mère et de l'enfant ont permis de montrer l'efficacité de cette molécule qui a conduit à une excellente rémission, en attendant l'accouchement sans dommage sur le fœtus en dehors d'une hypogammaglobulinémie néo-natale transitoire et la prise en charge par chimiothérapie conventionnelle de ce lymphome de haut grade de malignité en post-partum.

En effet, si la conduite à tenir lors du diagnostic en cours de grossesse d'un lymphome de bas grade de malignité est actuellement bien codifiée, les difficultés de nature éthique se posent devant un diagnostic de lymphome agressif diagnostiqué au cours du deuxième et surtout du troisième trimestre. L'utilisation des molécules anti-cancéreuses lors d'une grossesse, justifie une information de la patiente, du couple sur les risques encourus par la mère en cas de non traitement et les risques encourus par l'enfant en cas de traitement. La réflexion éthique entre la patiente et le médecin est difficile du fait du manque de données récentes dans la littérature car les risques tératogènes anciennement connus au premier trimestre de la grossesse font fréquemment proposer une interruption thérapeutique de grossesse.

Dans notre observation, le diagnostic de lymphome a été effectué à une date de gestation où l'organogénèse est terminée et de ce fait l'effet toxique du Rituximab ne pouvait porter que sur une probable immunodépression à la naissance et chez l'enfant. Après trois cures de Rituximab à doses conventionnelles au cours du deuxième trimestre de la grossesse, aucun effet délétère n'a été décrit chez le fœtus et un déficit immunitaire partiel régressif sous traitement substitutif par des veinoglobulines ne s'est compliqué d'aucune complication infectieuse.

Par conséquent, même si aucune étude de toxicité n'a été effectuée sur l'animal en gestation, traité par Rituximab, des publications récentes (Herold *et al*, 2001 et Kimby *et al*, 2004) apportent aussi des arguments en faveur de l'innocuité de ce produit chez le fœtus et chez l'enfant. L'utilisation de Rituximab dans des lymphomes B agressifs diagnostiqués précocément au cours de la grossesse pourrait représenter un espoir thérapeutique en constituant une alternative thérapeutique située entre l'interruption de grossesse ou la

chimiothérapie. Sous réserve de la reproduction de ces résultats dans un plus grand nombre de cas qui pourraient être collégiés sous forme d'un registre, un guide consensuel de bonnes pratiques lors du diagnostic d'un lymphome de haut grade d'immunophénotype B CD20+ pendant la phase précoce de la grossesse, pourrait être un objectif futur. Des études fondamentales concernant la tératogénicité du Rituximab chez l'animal en gestation sont urgemment attendues du laboratoire pharmaceutique commercialisant cette molécule afin d'obtenir rapidement une extension d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, en cas de confirmation d'innocuité.

Cette thèse aura permis d'apporter une contribution au traitement par le Rituximab du lymphome à grandes cellules B CD 20+ survenant au cours des premiers trimestres de la grossesse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

ALEXANDRE J. Utilisation des anticorps monoclonaux en cancérologie. In : ROUVEX B., GOLDWASSER F. Nouveautés dans l'évaluation clinique des médicaments anti-cancéreux. Paris : Editions EDK, 2003, 81-93.

ASSOCIATION FRANCAISE des ENSEIGNANTS de CHIMIE THERAPEUTIQUE (AFEC). Modification de la réponse immunitaire, vaccins, anticorps monoclonaux. In : Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers (volume 6 du traité de chimie thérapeutique). Paris : Editions TEC et COC, 2003, 729-732.

AVIVI I., ROBINSON S., GOLDSTONE A. Clinical use of Rituximab in haematological malignancies. *British Journal of Cancer*, 2003, 20, 89, 8, 1389-1394.

BELLET D., DEBRAY C., BIDART JM. Utilisation des anticorps monoclonaux pour le traitement des cancers. In : SALEM C., ARMAND B. Immunologie des cancers. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2003, 203-216.

BLUM KA., BARTLETT NL. Antibodies for the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Seminars in Oncology*, 2003, 30, 4, 448-456.

BOYE J., ELTER T., ENGERT A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab. *Annals of Oncology*, 2003, 14, 4, 520-535.

CARTRON G., DACHEUX L., SALLES G., et al. Therapeutics activity of humanized anti-CD 20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc γ -RIIIA gene. *Blood*, 2002, 99, 3, 754-758.

CHINN P., BRASLAWSKY G., WHITE C., et al. Antibody therapy of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2003, 52, 5, 257-280.

COIFFIER B. Lymphomes malins non hodgkiniens. In : GORIN NC., PHILIP T., SYMANN M. Ed. Manuel pratique d'hémato-cancérologie et de chimiothérapie. Paris : Frison-Roche, 1996, 535-549.

COIFFIER B., HAIOUN C., KETTERER N., et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood*, 1998,92, 6, 1927-1932.

COIFFIER B. , LEPAGE E., BRIERE J., et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The new england journal of medicine*, 2002, 346, 235-242.

COIFFIER B. Immunochemotherapy: the new standard in aggressive non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Seminars in Oncology*, 2003, 30, 1 (suppl 2), 21-27.

COIFFIER B., SALLES G. Immunochemotherapy is the standard of care in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2004, 1, 104, 5, 1584-1585.

DOLL DC. Chemotherapy in pregnancy. In : PERRY MC, Ed. *The Chemotherapy Source Book*, 2nd edn. Baltimore, USA : Williams and Wilkins, 1996, 803-811.

DILLMAN RO. Treatment of low-grade B-cell lymphoma with the monoclonal antibody Rituximab. *Seminars in Oncology*, 2003, 30, 4, 434-447.

FORAN JM. Antibody-based therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Best Practice and Research Clinical Haematology*, 2002, 15, 3, 449-465.

GARCIA L., VALCARCEL M., SANTIAGO-BORRERO PJ. Chemotherapy during pregnancy and its effects on the fetus-neonatal myelosuppression: two case reports. *Journal of Perinatology*, 1999, 19, 3, 230-233.

GELB AB., VAN DE RIJN M., WARNKE RA., et al. Pregnancy-associated lymphomas. A clinicopathologic study. *American Cancer Society*, 1996, 78, 2, 304-310.

GILLILLAND J., WEINSTEIN L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1983, 38, 6-13.

GOLDWASSER F., PICO JL., CERRINA J., et al. Successful chemotherapy including epirubicin in a pregnant non-Hodgkin's lymphoma patient. *Leukemia and Lymphoma*, 1995, 20, 173-176.

GRILLO-LOPEZ AJ., WHITE CA., VARNIS C., et al. Overview of the clinical development of Rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Seminars in Oncology*, 1999, 26, 5 (suppl 14), 66-73.

GUVEN S., OZCEBE OI., TUNCER ZS. Non-hodgkin's lymphoma complicating pregnancy : a case report. *European Journal Gynaecology Oncology*, 2005, 26, 4, 457-458.

HAGENBEEK A., CZUCZMAN MS., GHIELMINI M. Rituximab therapy for indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Anti-Cancer Drugs*, 2002, 13 (suppl 2), 11-17.

HAINSWORTH JD. Prolonging remission with Rituximab maintenance therapy. *Seminars in oncology*, 2004, 31, 1 (suppl 2), 17-21.

HARRIS NL., JAFFE ES., STEIN H., et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms : a Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994, 84, 5, 1361-1392.

HEROLD M., SCHNOHR S., BITTRICH H. Efficacy and safety of a combined Rituximab chemotherapy during pregnancy. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, 19, 14, 3439.

JACOBS IA., CHANG CK., SALTI GI. Coexistence of pregnancy and cancer. *Am Surg*, 2004, 70, 11, 1025-1029.

JAMES WV., NANCY LH., RICHARD DB. The World Health Organisation (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, 2002, 100, 7, 2292-2302.

JOHNSON P., GLENNIE M. The mechanisms of action of Rituximab in the elimination of tumor cells. *Seminars in Oncology*, 2003, 30, 1 (suppl 2), 3-8.

KATZ JA., ANTONI C., KEENAN GF., et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterology*, 2004, 99, 12, 2385-2392.

KIMBY E., SVERRISDOTTIR A., ELINDER G. Safety of Rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *European Journal Of Haematology*, 2004, 72, 4, 292-295.

KIKUCHI A., KAWADA H., IWAKI Y., et al. Measurement of Rituximab concentration in the cerebrospinal fluid in central nervous system lymphoma. *Rinsho Ketsueki*, 2004, 45, 12, 1255-1257.

LISHNER M. Cancer in pregnancy. *Annals of Oncology*, 2003, 14 (suppl 3), 31-36.

MALONEY DG., GRILLO-LOPEZ AJ., WHITE CA., et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1997, 90, 6, 2188-2195.

MONSON NL., CRAVENS PD., FROHMAN EM., et al. Effect of Rituximab on the peripheric blood and cerebrospinal fluid B cells in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 2005, 62, 2, 258-264.

NANTEL S., PARBOOSINGH J., POON MC. Treatment of an aggressive non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy with MACOP-B chemotherapy. *Medical and Pediatric Oncology*, 1990, 18, 2, 143-145.

ODUNCU FS., KIMMIG R., HEPP H., et al. Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. *J Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2003, 129, 3, 133-146.

PAUTIER P., LHOMME C., MORICE P. Cancer and pregnancy: the point of view of the chemotherapy oncologist. *Bull Cancer*, 2002, 89, 9, 779-785.

POHLMAN B., MACKLIS RM. Lymphoma and pregnancy. *Seminars in Oncology*, 2000, 27, 6, 657-666.

REGNAULT JP. L'immunologie, une science d'actualité. Immunologie générale. Canada : Décarie, 1988 a, 20-25.

REGNAULT JP. Immunité de la reproduction. Immunologie générale. Canada : Décarie, 1988 b, 400-403.

ROSENBERG SA. Classification of Lymphoid Neoplasms. Blood, 1994, 84, 5, 1359-1360 (Editorial).

SHRIM A., KOREN G., et al. Tumor necrosis factor alpha and use of infliximab. Safety during pregnancy. Can Fam Physician, 2005, 51, 667-668.

SMITH MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene, 2003, 20, 22, 47, 7359-7368.

THIEBLEMONT C., COIFFIER B. Combination of chemotherapy and monoclonal antibodies for the treatment of lymphoma. International journal of Hematology, 2002, 76, 5, 394-400.

TOKI H., OKABE K., KAMEI H., et al. Successful chemotherapy on a pregnant non-hodgkin's lymphoma patient. Acta Med Okayama, 1990, 44, 6, 321-323.

TREON SP., HANSEN M., BRANAGAN AR., et al. Polymorphisms in Fcγ-RIIIA (CD 16) Receptor expression are associated with clinical response to Rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Journal Clin Oncol., 2005, 23, 3, 474-481.

VINATIER D., MONNIER JC., EDELMAN PH. Rôle du système immunitaire dans la tolérance foeto-maternelle. In : EDELMAN Ph. Aspect clinique de l'immunologie de la reproduction. Paris : Doin, 1990, 41-56.

WATSON WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy : association with reversible anhydramnios. Obstet Gynecol., 2005, 105, 3, 642-643.

ZANETTI-DALLENBACH R., WIGHT E. Chemotherapy for gynecological : a contraindication during pregnancy ? Ther Umsch, 2005, 62, 1, 53-60.

ZINZANI PL. Traditional treatment approaches in B-cells non-hodgkin's lymphoma. Leukemia and Lymphoma, 2003, 44 (suppl 4), 4-14.

TABLE DES MATIERES

<u>REMERCIEMENTS</u>	4
<u>DEDICACES</u>	11
<u>SOMMAIRE</u>	12
<u>INTRODUCTION</u>	14
<u>I. RAPPEL / ETAT DES LIEUX</u>	15
<u>A. CLASSIFICATION DES LYMPHOMES</u>	15
<u>1. DEFINITION</u>	15
<u>2. STRUCTURE DU GANGLION LYMPHATIQUE NORMAL (FIGURE 1)</u>	15
<u>3. CLASSIFICATION</u>	16
<u>B. LE LYMPHOME B</u>	27
<u>1. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS ETIOLOGIQUES</u>	27
<u>2. DIFFERENCIATION, PATHOGENESE ET CARACTERISATION DES LYMPHOMES B</u>	29
<u>3. DIAGNOSTIC</u>	33
<u>3A. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES RÉVÉLATRICES</u>	33
<u>3B. LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE</u>	33
<u>3C. LE BILAN D'EXTENSION</u>	34
<u>C. LYMPHOME ET GROSSESSE</u>	35
<u>1. IMMUNITE DE LA GROSSESSE</u>	35
<u>2. NEOPLASIE ET GROSSESSE</u>	42
<u>3. LYMPHOMES ET GROSSESSE</u>	44
<u>D. TRAITEMENT DES LYMPHOMES DE LA GROSSESSE</u>	47
<u>1. HISTORIQUE DES TRAITEMENTS DES LYMPHOMES</u>	47
<u>2. LES TRAITEMENTS DES LYMPHOMES B ACTUELS</u>	49
<u>2A. LES CHIMIOTHÉRAPIES</u>	49
<u>2B. LES ANTICORPS MONOCLONAUX</u>	55
<u>3. LES TRAITEMENTS DES LYMPHOMES B AU COURS DE LA GROSSESSE</u>	61
<u>E. LES ANTICORPS MONOCLONAUX AU COURS DE LA GROSSESSE</u>	64
<u>1. RAPPELS SUR LES ANTICORPS MONOCLONAUX</u>	64
<u>1A. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS</u>	64
<u>1B. TOLÉRANCE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</u>	65
<u>2. LE RITUXIMAB AU COURS DE LA GROSSESSE</u>	67

II. LE CAS CLINIQUE	69
III. DISCUSSION	79
CONCLUSION	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	88
TABLE DES MATIERES	94
TABLES DES FIGURES ET DES TABLEAUX	96
SERMENT D'HIPPOCRATE	97

TABLES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Table des Figures

Figure 1 : Représentation schématique de la transformation normale de cellules B dans un follicule lymphoïde.....	15
Figure 2 : Principes d'activation et de différenciation des lymphocytes B	37
Figure 3 : Défense active du fœtus contre les réactions immunitaires maternelles	41
Figure 4 : Structure des anticorps.....	57
Figure 5 : Principaux mécanismes d'action des anticorps non conjugués	59
Figure 6: Structure du Rituximab.....	68
Figure 7 : Evolution du taux des immunoglobulines chez l'enfant (Les flèches correspondent aux 4 séries de veinoglobulines administrées à l'enfant)	78

Table des Tableaux

Tableau 1 : Classification de Rappaport des lymphomes non hodgkiniens.....	16
Tableau 2 : Classification de Kiel-Lennert des lymphomes non hodgkiniens.....	18
Tableau 3 : Formulation internationale à usage clinique	19
Tableau 4 : Classification actualisée de Kiel des lymphomes non hodgkiniens.....	20
Tableau 5 : Classification des lymphomes non hodgkiniens selon l'OMS.....	23
Tableau 6 : Les hypothèses de Medawar sur l'acceptation du fœtus	38
Tableau 7 : Données sérologiques de la patiente Jessica H.	70
Tableau 8 : Bilan biologique après la première cure de chimiothérapie de la patiente Jessica H	73
Tableau 9 : Bilan biologique après la deuxième cure de chimiothérapie de la patiente Jessica H	73
Tableau 10 : Dosage pondéral des immunoglobulines de l'enfant à 19 jours	75
Tableau 11 : Dosage pondéral des immunoglobulines de l'enfant à 1 mois et 22 jours.....	76
Tableau 12 : Dosage pondéral des immunoglobulines de l'enfant à 3 mois et demi.....	76
Tableau 13 : Dosage pondéral des immunoglobulines de l'enfant à 4 mois et demi.....	77
Tableau 14 : Dosage pondéral des immunoglobulines de l'enfant à 6 mois et demi et 8 mois	77
Tableau 15 : Dosage des sous-populations lymphocytaires de l'enfant à 8 mois et demi.....	77

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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 161

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé en français :

Le Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD 20+ est utilisé actuellement dans le traitement de plus de 300000 lymphomes malins non hodgkiniens et fait la preuve de son efficacité car environ 75% de rémission complète au global sont obtenues.

Ce travail présente un cas étudié et pratiqué à l'Hôpital Félix Guyon de Saint-Denis de La Réunion concernant un diagnostic de lymphome malin non hodgkinien de haut grade de malignité d'immunophénotype B CD20+ et de type centroblastique effectué pendant la grossesse. Après avis d'un comité de décision pluridisciplinaire et recueil du consentement de la patiente, un traitement par Rituximab a été instauré. Un déficit immunitaire partiel et régressif sous traitement substitutif a été observé chez l'enfant dont le développement psychomoteur s'est effectué sans anomalie. Un traitement consensuel par chimiothérapie en post-partum a été réalisé. Avec un recul de 34 mois, une rémission complète du lymphome est obtenue et l'enfant est en bonne santé. Une surveillance à long terme demeure nécessaire.

Le but de ce travail est d'établir à terme un guide de bonnes pratiques de la prise en charge d'un lymphome pendant la grossesse avec d'autres cas cliniques similaires afin d'aboutir à une Autorisation de Mise sur le Marché de Rituximab dans cette indication.

Titre anglais : TREATMENT OF LYMPHOMA B BY RITUXIMAB DURING PREGNANCY

Résumé en anglais :

Rituximab, monoclonal antibody anti CD20+ actually used for the treatment more than 300000 non hodgkin's malignant lymphoma and prove globally around 75% of overall response are obtained. This study presents a reported and practised case concerning a diagnosis of non hodgkin's malignant lymphoma, high grade of malignity, immunophenotype B CD20+ and centroblastic during pregnancy at Félix Guyon Hospital in Saint-denis de La Réunion. After a decisionnal staff's advice and obtainti, a of the patient's agreement, a treatment by Rituximab has been st up. A slight and regressive immunitary deficit with substitute treatment has been observed on the child whose developpment was normal. An usual treatment of post-partum chemotherapy has been done. With a thirty four months backward view, we notice an overall response of the patientg and the child is healthy. A long term monitoring remains necessary.

The aim of this study consists of establishing a guidelines on the handing of lymphoma during pregnancy with reported similars cases in order to obtain a marketing agreement of Rituximab in this context.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Mots clés : LYMPHOME – GROSSESSE – RITUXIMAB – CHIMIOETHERAPIE – TOXICITE
IMMUNODEPRESSION – FOETUS – ETHIQUE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES CEDEX