

Difficulté de la prise en charge des lymphomes malins au cours de la grossesse : à propos de deux cas et revue de la littérature

Difficulty in managing malignant lymphomas during pregnancy : about two cases and literature review

BENMOUSSA A., MECHTOUNE M., TISSIR R. et TAZI I.

Service d'Hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

RÉSUMÉ

La survenue d'un lymphome malin agressif ou indolent avec des signes d'évolutivité au cours de la grossesse est une situation rare (le lymphome malin est le 4^e cancer en termes de fréquence chez la femme enceinte). Il pose un problème éthique et thérapeutique car l'utilisation de certains traitements anticancéreux au cours de la grossesse peut entraîner des complications maternofoetales majeures. A travers deux cas colligés au sein de notre service et une revue de la littérature, nous débattons des difficultés de la prise en charge de cette situation difficile.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 494-497

Doi : 10.30637/2021.20-046

ABSTRACT

The occurrence of aggressive or indolent malignant lymphoma with signs of scalability during pregnancy is a rare situation (4th cancer in terms of frequency in pregnant women). It poses ethical and therapeutic problems because the use of anti-cancer therapies during pregnancy can lead to major complications in the mother and fetus. Through two cases collected within our department and a review of literature, we discuss the difficulties of taking care of this situation.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 494-497

Doi : 10.30637/2021.20-046

Key words : lymphomas, pregnancy, chemotherapy, radiation therapy

INTRODUCTION

Les lymphomes malins regroupent un ensemble d'entités hétérogènes caractérisées par des proliférations tumorales clonales développées aux dépens des cellules du tissu lymphoïde ganglionnaire mais parfois aussi extra-ganglionnaire. On distingue deux types : le lymphome hodgkinien (LH : 15 % des cas) et le lymphome non hodgkinien (LNH : 85 % des cas), chaque type contient plusieurs sous types dont certains constituent des urgences diagnostiques et thérapeutiques (lymphome de Burkitt, lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B, lymphome non hodgkinien T, lymphome lymphoblastique T ou B et le lymphome hodgkinien classique).

L'association lymphome et grossesse est une situation rare. Le lymphome vient en 4^e position des cancers rencontrés chez la femme enceinte (après les tumeurs du col, du sein et les leucémies). Le diagnostic est confirmé par l'étude histologique à l'aide d'une biopsie de tissu pathologique et le choix de l'attitude thérapeutique pendant la grossesse est délicat, tenant compte du type histologique de lymphome malin, de son extension et de sa localisation et des éventuels risques materno-fœtaux^{1,2}.

L'intérêt de notre travail est de mettre le point sur cette association exceptionnelle relevant de la coïncidence et imposant une prise en charge multidisciplinaire et bien établie afin de modifier le pronostic materno-fœtal.

CAS CLINIQUES

1^{er} Cas clinique

Une patiente âgée de 30 ans, deuxième geste, deuxième pare, sans antécédents pathologiques particuliers, présente depuis 3 mois des adénopathies latérocervicales bilatérales augmentant progressivement de volume avec conservation de l'état général et notion d'un retard de règles de presque deux mois sans autres signes associés. L'examen clinique montre plusieurs adénopathies latérocervicales bilatérales, la plus volumineuse de 5 cm/4 cm, avec une adénopathie sus claviculaire gauche de 2 cm/2 cm. Le reste de l'examen est sans particularité.

La biopsie de l'adénopathie cervicale gauche est en faveur d'un lymphome hodgkinien scléronodulaire CD15+, CD30+. L'échographie obstétricale a objectivé une grossesse estimée à 12 semaines d'aménorrhée. Le bilan biologique est normal (l'hémogramme, le bilan hépatique, le bilan rénal et les sérologies virales VIH, VHC, VHB) en dehors d'une accélération de la vitesse de sédimentation (VS : 60 mm /1 heure). La décision thérapeutique a été de réaliser une interruption médicale de grossesse puis de faire un bilan d'extension et démarrer la chimiothérapie, mais la patiente a été perdue de vue.

Trois mois plus tard, elle se présente au service avec une augmentation de la taille des adénopathies cervicales (la

plus volumineuse étant de 7 cm/5 cm) et de l'adénopathie sus claviculaire gauche mesurant 3 cm/2 cm. Le reste de l'examen clinique est normal. Le bilan d'extension montre à la TDM (tomodensitométrie) cervicale et thoracique un magma d'adénopathies cervicales et médiastinales. La biopsie ostéomédullaire est normale ainsi que l'échographie abdominopelvienne avec une grossesse monofœtale évolutive.

L'échographie cardiaque et le bilan biologique sont normaux (l'hémogramme, le bilan hépatique, le bilan rénal et les sérologies virales VIH, VHC, VHB) en dehors d'une accélération de la vitesse de sédimentation (VS : 80 mm /1^{ère} heure). La maladie est classée stade II selon la classification Ann Arbor à haut risque.

La patiente a reçu 3 cures de chimiothérapie d'ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) avec disparition clinique des adénopathies. A la 37^e SA, une césarienne élective est pratiquée, avec extraction d'un nouveau-né de sexe masculin, APGAR 10/10, poids de naissance de 3 kg 500. Les suites postopératoires ont été sans particularité.

Deux semaines plus tard, la patiente a reçu sa 4^e cure suivie d'une radiothérapie sur les territoires ganglionnaires initialement atteints. La tomographie par émission de positrons-scanner (TEP-CT) de fin de traitement était normale. A 1 an de la fin des traitements, la patiente est en rémission complète et son enfant se porte bien.

2^e Cas clinique

Une patiente âgée de 34 ans, mère de 3 enfants, enceinte d'une grossesse non suivie estimée à 36 SA, sans antécédents pathologiques particuliers, présente depuis 1 mois une dyspnée d'aggravation progressive avec sueurs nocturnes et une adénopathie axillaire gauche augmentant progressivement de volume. L'examen clinique montre plusieurs adénopathies axillaires bilatérales, la plus volumineuse étant de 2 cm/2 cm à gauche et de 1 cm/1 cm à droite avec une cicatrice de biopsie ganglionnaire axillaire droite. Le reste de l'examen est sans particularités. L'indice de performance est estimé à 3.

La radiographie de thorax montre un élargissement médiastinal, l'échographie abdominale objective une hépatomégalie à 15 cm, le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien n'a pas été réalisé car la patiente est enceinte. Le bilan biologique (l'hémogramme, le bilan hépatique, le bilan rénal et les sérologies virales VIH, VHC, VHB) et la recherche de tuberculose sont normaux. La biopsie de l'adénopathie axillaire droite est réalisée avant son admission chez nous. L'étude histologique est en faveur d'un lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B de type centrogerminatif CD10+, CD19+, CD20+. Une deuxième lecture des lames de la biopsie confirme ce diagnostic. La biologie moléculaire n'a pas été réalisée.

Une césarienne a été indiquée avec extraction d'un nouveau-né de sexe féminin. Les suites postopératoires ont été sans particularité.

Le bilan d'extension réalisé après l'accouchement a montré des adénopathies axillaires bilatérales avec

un magma d'adénopathies médiastinales et une hépatomégalie de 16 cm à la TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne. La tomographie par émission de positons (TEP -CT) n'a pas été réalisée. La biopsie ostéomédullaire est normale. La maladie est classée stade IV selon Ann Arbor. L'échographie cardiaque est normale, la valeur de la lacticodehydrogenase est élevée à 550 UI/L. Le score IPI est à 3.

Une chimiothérapie de type RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) a été démarrée, la patiente a reçu 8 cures au total avec rémission complète en fin de traitement (disparition des signes cliniques et radiologiques). Deux ans et demi plus tard, la patiente demeure en rémission complète.

DISCUSSION

Les lymphomes malins regroupent un ensemble d'entités hétérogènes caractérisées par des proliférations tumorales clonales développées aux dépens des cellules du tissu lymphoïde. Le diagnostic de LH en âge de procréation est plus fréquent que celui du LNH. On estime que l'incidence d'un cancer au cours d'une grossesse est de 1/1.000 grossesses, avec une prévalence identique à celle retrouvée dans la population générale. L'association lymphome et grossesse a une incidence de 1/6.000³.

La grossesse ne modifie pas les signes cliniques de la maladie qui peut être révélée par des adénopathies périphériques ou des signes généraux (fièvre plus de 38° C plus d'une semaine, et/ou amaigrissement avec perte de poids de plus de 10 % sur 6 mois, et/ou des sueurs nocturnes obligeant le patient à changer de linge) ou des signes de compression (syndrome cave supérieur, syndrome de compression médullaire, masse abdominale d'évolution rapidement progressive...).

Le diagnostic de lymphome malin repose sur l'étude morphologique, immunohistochimique et éventuellement cytogénétique et moléculaire de tissu pathologique prélevé par une biopsie-exérèse ganglionnaire qui n'a pas de complications chez la femme enceinte ou une biopsie d'un organe atteint en l'absence d'adénopathies (si une intervention chirurgicale est nécessaire, celle-ci peut être réalisée avec une relative sécurité à tous les stades de la grossesse avec un risque de perte fœtale estimé à 1-3 %).

Le bilan d'extension et préthérapeutique de lymphome malin au cours de la grossesse comporte :

- Un bilan radiologique qui permet la stadification de lymphome malin. Le scanner de l'abdomen ou du pelvis peuvent exposer le fœtus à une dose d'irradiation d'au moins 0,02 Gy, qui est considérée potentiellement tératogène. Les radiographies standards et les scanners n'impliquant pas l'abdomen peuvent être pratiqués. Pour l'imagerie abdomino-pelvienne, l'IRM sans produit de contraste reste l'examen de choix pour une bonne évaluation ganglionnaire et hépatosplénique. L'échographie abdominale peut être utile. La TEP-CT est

formellement contre-indiquée à tous les stades de la grossesse. Elle peut être réalisée après l'accouchement pour évaluer la réponse thérapeutique. La stadification de lymphome malin durant la grossesse est basée sur les signes cliniques, le bilan biologique et la biopsie osseuse ainsi que l'IRM ou l'échographie qui peuvent être une bonne alternative au scanner^{3,4} ;

- Un bilan biologique comportant un bilan inflammatoire (VS, CRP, Fibrinogène), un hémogramme (la recherche d'insuffisance médullaire ou de cellules lymphomateuses circulantes) et un bilan biochimique (fonctions rénales et hépatiques, uricémie, calcémie, LDH) et sérologie virales (VIH, VHC, VHB) et une échographie cardiaque permettant l'exploration de la fonction cardiaque (certaines molécules sont cardiotoxiques) ;
- Un bilan histopathologique : la biopsie ostéoméduleuse (BOM) fait partie du bilan d'extension des LNH et des LH quels que soient leurs stades, sauf dans les stades les plus précoces (stade IA) de LH où elle peut être évitée, ainsi que lorsque la TEP scan est réalisée. La BOM n'est pas contre-indiquée chez la femme enceinte.

Le pronostic de lymphome malin chez la femme enceinte dépend des facteurs pronostiques du lymphome et du traitement anticancéreux utilisé pouvant mettre en jeu le pronostic vital fœtal.

L'objectif du traitement est triple :

- Obtention d'une rémission ;
- Prévention des rechutes ;
- Éviter les complications materno-fœtales.

Le traitement de 1^{ère} ligne des LNH agressifs ou indolents avec critères de traitement, repose sur l'immunochimiothérapie (essentiellement CHOP avec adriamycine- cyclophosphamide-vincristine-prednisone associé à l'AntiCD20 en cas de lymphomes B). Le traitement de 1^{ère} ligne du LH repose sur la chimiothérapie (ABVD avec adriamycine- bléomycine- vinblastine-dacarbazine ou BEACOPP standard ou escaladé avec bléomycine-etoposide- adriamycine-cyclophosphamide-oncovin-procarbazine-prednisone) avec consolidation par la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Au cours du 1^{er} trimestre, il y a un passage des drogues cytotoxiques à travers la barrière placentaire, ce qui va entraîner des anomalies morphologiques, des avortements spontanés, des malformations dont tous les types ont été rapportés avec une prédominance d'anomalies crânio-faciales et squelettiques. Ces malformations surviennent dans 6 à 24 % des cas. Le risque serait plus important en cas de polychimiothérapie. Tandis qu'au 2^e et au 3^e trimestres, on constate mort fœtale *in utero*, retard de croissance intra utérin (40 %), hypotrophie, malformation fœtale et retard mental qui est toujours présent mais faible, avec un risque théorique au long court de cancer juvénile, de retard mental et de cytopénie qui a été décrite chez des bébés nés jusqu'à 30 jours après la dernière dose de chimiothérapie, surtout chez les prématurés par immaturité du système hépatique et rénal^{5,6}.

Les chimiothérapies standards comme l'ABVD et le CHOP pour la majorité des LH agressifs peuvent être administrés sans risques majeurs au cours de la grossesse, y compris au premier trimestre. Pour les lymphomes indolents, l'absence habituelle de symptômes ou de menaces vitales permet le plus souvent une simple surveillance. Si toutefois une indication thérapeutique est posée au premier trimestre, comme pour les LNH agressifs, une chimiothérapie de type CHOP peut être administrée dès le second trimestre¹. Pour les lymphomes hautement agressifs (LNH Burkitt et LNH lymphoblastique) nécessitant un traitement lourd en urgence avec un régime chimiothérapeutique s'apparentant davantage aux traitements des leucémies. Ceux-ci sont contre-indiqués en raison du méthotrexate à haute dose qu'ils comportent (risque de malformation) et de la myélosuppression profonde. Une interruption médicale de la grossesse doit être recommandée, particulièrement en début de grossesse. La délivrance dès la trente-deuxième semaine de gestation est liée à un bon pronostic pour le bébé. Si la grossesse peut être menée à terme, les cycles de chimiothérapie ne sont pas délivrés au-delà de la trente-cinquième semaine en raison d'un risque d'accouchement spontané avant la récupération médullaire maternelle et fœtale (risque hémorragique et infectieux)³.

Il existe peu de données concernant les thérapies ciblées et les premières sont plutôt en défaveur de leur utilisation pendant la grossesse. L'utilisation du rituximab (AntiCD20) est discutable en raison de l'absence de plusieurs études évaluant sa sécurité au cours de la grossesse. Les autres thérapies ciblées utilisées en hématologie doivent être évitées en raison de la non-disponibilité de données concernant leur sécurité chez la femme enceinte. Les antiémétiques peuvent être utilisés pendant la grossesse : l'ondansétron n'entraîne pas de malformation fœtale et les corticoïdes peuvent être utilisés aux 2^e et 3^e trimestre de grossesse. Certaines familles d'antibiotiques peuvent être utilisées pour le traitement des épisodes de neutropénie fébrile comme les pénicillines, les macrolides, les céphalosporines et les aminosides, alors que d'autres doivent être évitées comme les glycopeptides (vancomycine – teicoplanine), la majorité des antifongiques comme le voriconazole, le fluconazole et le posaconazole. L'utilisation de facteurs de croissance est possible selon les recommandations habituelles, mais il faut tenir compte des modifications physiologiques de la grossesse⁵⁻⁹.

La radiothérapie est contre indiquée pendant le premier trimestre en raison de son effet tératogène. Les malformations fœtales les plus fréquentes sont le retard mental, les troubles oculaires et la microcéphalie. La radiothérapie peut faire partie de l'arsenal thérapeutique pour le lymphome malin au cours du 2^e trimestre¹⁰. Plusieurs études ont montré que le devenir des enfants nés sous chimiothérapie est normal sur les plans psychique, physique et cognitif⁹.

CONCLUSION

La survenue d'un lymphome malin agressif ou indolent avec des signes d'évolutivité au cours de la grossesse pose des difficultés majeures dans la prise en charge materno-fœtale qui devrait être multidisciplinaire (médecins hématologues, gynécologues et pédiatres) et rapide car le pronostic est généralement bon aux stades précoces.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amourak S, Alaoui FF, Jayi S, Bouguern H, Chaara H, Melhouf MA. Lymphome et grossesse : le point de vue de l'obstétricien, à propos de 2 cas. *Pan Afr Med J.* 2014;19:317.
2. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist.* 2002;7(4):279-87.
3. Schusterbauer C, Ketterer N, Cairoli A. Lymphome et grossesse: quelle prise en charge? *Rev Med Suisse.* 2009;5:1104-9.
4. Lowe SA. Diagnostic radiography in pregnancy: Risks and reality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44:191-6.
5. Delmer A, Bauduer F, Ajchenbaum-Cymbalista F, Rio B, Tafrechian S, Marie JP *et al.* Grossesse et hémopathies malignes: approches thérapeutiques. *Bull Cancer.* 1994;81:277-86.
6. Williams J, Costeloe K, Raffles A. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy: case report. *Br J Obstet Gynecol.* 1989; 96(9):1099-100.
7. Schapira DV, Chudley AE. Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy. *Cancer.* 1984;54(5):800-3.
8. Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer.* 1988; 61(3):435-40.
9. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Ant Med.* 1992;152(3):573-6.
10. Drevet C, Rosenau L, François S, Monrigal C, Lebouvier B, Foussard C *et al.* Prise en charge des lymphomes lymphoblastiques au cours de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2000;29(1):22-7.

Travail reçu le 13 juin 2020 ; accepté dans sa version définitive le 3 novembre 2020.

CORRESPONDANCE :

A. BENMOUSSA
CHU Mohammed VI
BP2360 - Principal Avenue Ibn Sina
Marrakesh, Maroc
E-mail: echouaif89@mail.ru