

UNIVERSITÉ MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT

ANNÉE : 2011

THÈSE N° : 44

THÈSE:

*Hémopathies malignes et
grossesse :*

A propos de 3 cas et revue de littérature.

Présentée et soutenue publiquement le :

Par

M^{LL}E OUASSOUR SALMA

Née le 24 Juin 1986 à Témara

**Pour l'Obtention du
Doctorat en Médecine**

Mots clés : Hémopathie maligne - Grossesse - Chimiothérapie – Radiothérapie -
Accouchement - Anesthésie.

JURY:

Mr. D.MOUSSAOUI RAHALI
Professeur de Gynécologie Obstétrique

Président

Mme. N.MESSAOUDI
Professeur d'Hématologie biologique

Rapporteur

Mr. A.BELMEKKI



Mr.





UNIVERSITÉ MOHAMMED V-SOUISSI FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines :
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération :
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie :
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- | | | |
|-----|--------------------------|-----------------------------|
| 5. | Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid | Cardiologie |
| 6. | Pr. EL MANOUAR Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 7. | Pr. HAMANI Ahmed* | Cardiologie |
| 8. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 9. | Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie –Réanimation |
| 10. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 17. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 18. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 19. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 20. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 21. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 22. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 23. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 24. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 25. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 26. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 27. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 28. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 29. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 30. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 31. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 32. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 33. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 34. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 35. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 36. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 37. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 38. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 39. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 40. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |

- | | |
|----------------------------------|--------------------|
| 41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 42. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 43. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 44. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 45. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 47. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 48. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 49. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|---|--------------------------|
| 50. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 52. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 54. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 56. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 57. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 58. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 59. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 60. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 61. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 62. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 63. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|---|-------------------------|
| 64. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 65. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 67. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 68. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 69. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 70. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 71. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 72. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 73. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 74. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 75. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 76. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 77. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 78. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 79. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |

80. Pr. KHATTAB Mohamed
81. Pr. NEJMI Maati
82. Pr. OUAALINE Mohammed*
83. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
84. Pr. TAOUFIK Jamal

Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

85. Pr. AHALLAT Mohamed
86. Pr. BENOUDA Amina
87. Pr. BENSOUADA Adil
88. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
89. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
90. Pr. CHRAIBI Chafiq
91. Pr. DAOUDI Rajae
92. Pr. DEHAYNI Mohamed*
93. Pr. EL HADDOURY Mohamed
94. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
95. Pr. FELLAT Rokaya
96. Pr. GHAFIR Driss*
97. Pr. JIDDANE Mohamed
98. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
99. Pr. TAGHY Ahmed
100. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

101. Pr. AGNAOU Lahcen
102. Pr. AL BAROUDI Saad
103. Pr. BENCHERIFA Fatiha
104. Pr. BENJAAFAR Noureddine
105. Pr. BENJELLOUN Samir
106. Pr. BEN RAIS Nozha
107. Pr. CAOUI Malika
108. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
109. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
110. Pr. EL AOUDAD Rajae
111. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
112. Pr. EL HASSANI My Rachid
113. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
114. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
115. Pr. ERROUGANI Abdelkader
116. Pr. ESSAKALI Malika
117. Pr. ETTAYEBI Fouad
118. Pr. HADRI Larbi*
119. Pr. HASSAM Badredine
120. Pr. IFRINE Lahssan

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale

121. Pr. JELTHI Ahmed
122. Pr. MAHFOUD Mustapha
123. Pr. MOUDENE Ahmed*
124. Pr. OULBACHA Said
125. Pr. RHRAB Brahim
126. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
127. Pr. SLAOUI Anas

Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

128. Pr. ABBAR Mohamed*
129. Pr. ABDELHAK M'barek
130. Pr. BELAIDI Halima
131. Pr. BRAHMI Rida Slimane
132. Pr. BENTAHILA Abdelali
133. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
134. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
135. Pr. CHAMI Ilham
136. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
137. Pr. EL ABBADI Najia
138. Pr. HANINE Ahmed*
139. Pr. JALIL Abdelouahed
140. Pr. LAKHDAR Amina
141. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

142. Pr. ABOUQUAL Redouane
143. Pr. AMRAOUI Mohamed
144. Pr. BAIDADA Abdelaziz
145. Pr. BARGACH Samir
146. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
147. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
148. Pr. CHAARI Jilali*
149. Pr. DIMOU M'barek*
150. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
151. Pr. EL MESNAOUI Abbes
152. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
153. Pr. FERHATI Driss
154. Pr. HASSOUNI Fadil

Hygiène

155. Pr. HDA Abdelhamid*
156. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
157. Pr. IBRAHIMY Wafaa
158. Pr. MANSOURI Aziz
159. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
160. Pr. RZIN Abdelkader*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

161. Pr. SEFIANI Abdelaziz
162. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

163. Pr. AMIL Touriya*
164. Pr. BELKACEM Rachid
165. Pr. BELMAHI Amin
166. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
167. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
168. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
169. Pr. GAOUZI Ahmed
170. Pr. MAHFOUDI M'barek*
171. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
172. Pr. MOHAMMADI Mohamed
173. Pr. MOULINE Soumaya
174. Pr. OUADGHIRI Mohamed
175. Pr. OUZEDDOUN Naima
176. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

177. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
178. Pr. BEN AMAR Abdeselem
179. Pr. BEN SLIMANE Lounis
180. Pr. BIROUK Nazha
181. Pr. BOULAICH Mohamed
182. Pr. CHAOUIR Souad*
183. Pr. DERRAZ Said
184. Pr. ERREIMI Naima
185. Pr. FELLAT Nadia
186. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
187. Pr. HAIMEUR Charki*
188. Pr. KANOUNI NAWAL
189. Pr. KOUTANI Abdellatif
190. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
191. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
192. Pr. NAZI M'barek*
193. Pr. OUAHABI Hamid*
194. Pr. SAFI Lahcen*
195. Pr. TAOUFIQ Jallal
196. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

197. Novembre 1998

198. Pr. AFIFI RAJAA
199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
200. Pr. ALOUANE Mohammed*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie

201. Pr. BENOMAR ALI
202. Pr. BOUGTAB Abdesslam
203. Pr. ER RIHANI Hassan
204. Pr. EZZAITOUNI Fatima
205. Pr. KABBAJ Najat
206. Pr. LAZRAK Khalid*

Novembre 1998

207. Pr. BENKIRANE Majid*
208. Pr. KHATOURI ALI*
209. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

210. Pr. ABID Ahmed*
211. Pr. AIT OUMAR Hassan
212. Pr. BENCHERIF My Zahid
213. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
214. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
215. Pr. CHAOUI Zineb
216. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
217. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
218. Pr. EL FTOUH Mustapha
219. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
220. Pr. EL OTMANYAzzedine
221. Pr. GHANNAM Rachid
222. Pr. HAMMANI Lahcen
223. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
224. Pr. ISMAILI Hassane*
225. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
226. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
227. Pr. TACHINANTE Rajae
228. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

229. Pr. AIDI Saadia
230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
231. Pr. AJANA Fatima Zohra
232. Pr. BENAMR Said
233. Pr. BENCHEKROUN Nabih
234. Pr. CHERTI Mohammed
235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
236. Pr. EL HASSANI Amine
237. Pr. EL IDGHIRI Hassan
238. Pr. EL KHADER Khalid
239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

- 241. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 242. Pr. LACHKAR Azzouz
- 243. Pr. LAHLOU Abdou
- 244. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 245. Pr. MAHASSINI Najat
- 246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 247. Pr. NASSIH Mohamed*
- 248. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

- 249. Pr. ABABOU Adil
- 250. Pr. AOUAD Aicha
- 251. Pr. BALKHI Hicham*
- 252. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 253. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 254. Pr. BENAMAR Loubna
- 255. Pr. BENAMOR Jouda
- 256. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 257. Pr. BENNANI Rajae
- 258. Pr. BENOUACHANE Thami
- 259. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 260. Pr. BERRADA Rachid
- 261. Pr. BEZZA Ahmed*
- 262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 263. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 264. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 265. Pr. CHAT Latifa
- 266. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 267. Pr. DAALI Mustapha*
- 268. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
- 269. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
- 270. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 272. Pr. EL MADHI Tarik
- 273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 274. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
- 276. Pr. ETTAIR Said
- 277. Pr. GAZZAZ Miloudi*
- 278. Pr. GOURINDA Hassan
- 279. Pr. HRORA Abdelmalek
- 280. Pr. KABBAJ Saad
- 281. Pr. KABIRI EL Hassane*
- 282. Pr. LAMRANI Moulay Omar
- 283. Pr. LEKEHAL Brahim

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique

284. Pr. MAHASSIN Fattouma*
285. Pr. MEDARHRI Jalil
286. Pr. MIKDAME Mohammed*
287. Pr. MOHSINE Raouf
288. Pr. NABIL Samira
289. Pr. NOUINI Yassine
290. Pr. OUALIM Zouhir*
291. Pr. SABBAH Farid
292. Pr. SEFIANI Yasser
293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
294. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
296. Pr. AMEUR Ahmed *
297. Pr. AMRI Rachida
298. Pr. AOURARH Aziz*
299. Pr. BAMOU Youssef *
300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
301. Pr. BENBOUAZZA Karima
302. Pr. BENZEKRI Laila
303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
304. Pr. BERNOUSSI Zakiya
305. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
306. Pr. CHOHO Abdelkrim *
307. Pr. CHKIRATE Bouchra
308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
310. Pr. EL BARNOUSSI Leila
311. Pr. EL HAOURI Mohamed *
312. Pr. EL MANSARI Omar*
313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
315. Pr. HADDOUR Leila
316. Pr. HAJJI Zakia
317. Pr. IKEN Ali
318. Pr. ISMAEL Farid
319. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
320. Pr. KRIOULE Yamina
321. Pr. LAGHMARI Mina
322. Pr. MABROUK Hfid*
323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
325. Pr. MOUSTAINE My Rachid
326. Pr. NAITLHO Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

- 327. Pr. OUJILAL Abdelilah
- 328. Pr. RACHID Khalid *
- 329. Pr. RAISS Mohamed
- 330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
- 331. Pr. RHOUE Hakima
- 332. Pr. SIAH Samir *
- 333. Pr. THIMOU Amal
- 334. Pr. ZENTAR Aziz*
- 335. Pr. ZRARA Ibtisam*

Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- 336. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 337. Pr. AMRANI Mariam
- 338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 339. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 340. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 341. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 342. Pr. BOULAADAS Malik
- 343. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 344. Pr. CHAGAR Belkacem*
- 345. Pr. CHERRADI Nadia
- 346. Pr. EL FENNI Jamal*
- 347. Pr. EL HANCHI ZAKI
- 348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 350. Pr. HACHI Hafid
- 351. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 352. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 353. Pr. KHABOUZE Samira
- 354. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 355. Pr. LEZREK Mohammed*
- 356. Pr. MOUGHIL Said
- 357. Pr. NAOUMI Asmae*
- 358. Pr. SAADI Nozha
- 359. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 360. Pr. TARIB Abdelilah*
- 361. Pr. TIJAMI Fouad
- 362. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

- 363. Pr. ABBASSI Abdellah
- 364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

366. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
367. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
368. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
369. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
370. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
371. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
372. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
373. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
376. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
380. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
381. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
382. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
383. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
384. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
385. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
386. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
387. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
388. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
389. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
391. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtiissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie

439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAoui Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique

Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-ptisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

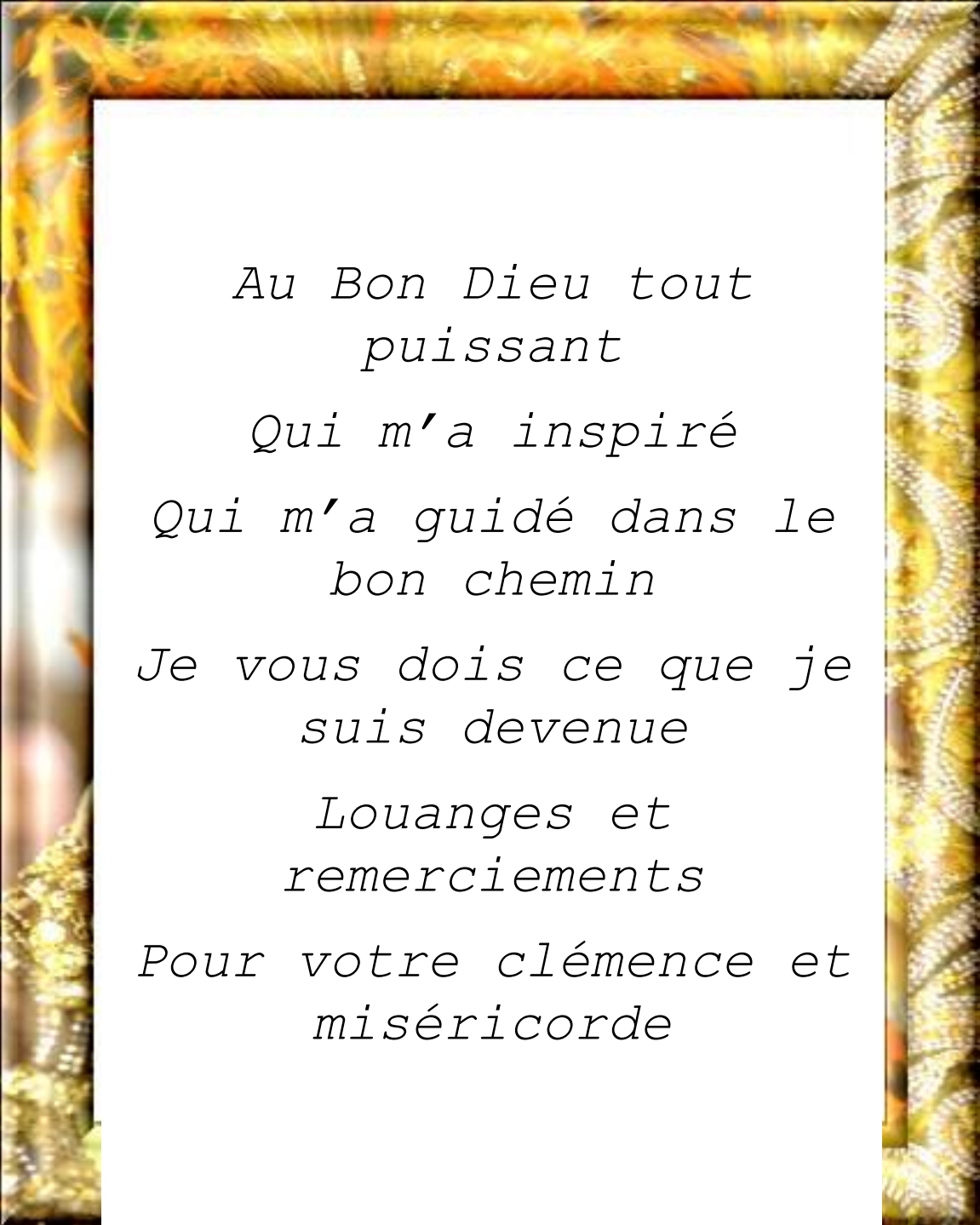
- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*** Enseignants Militaires**



DÉDICACES





*Au Bon Dieu tout
puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le
bon chemin
Je vous dois ce que je
suis devenue
Louanges et
remerciements
Pour votre clémence et
miséricorde*



A ma tendre mère,

*Je ne trouverai jamais de mots pour vous
exprimer ma profonde gratitude et
reconnaissance envers les innombrables et
immenses sacrifices que vous avez déployés
pour mon instruction et mon bien-être.*

*Vous m'avez toujours soutenu lors des
moments les plus difficiles par votre chaleureuse
présence, votre tendresse, vos conseils et vos
encouragements grâce auxquels j'en suis
arrivée là.*

*Ce modeste travail parait bien dérisoire
pour traduire une reconnaissance éternelle et un
amour infini envers une mère aussi merveilleuse*

A mon adorable père,

*Quoique je puisse dire, je ne saurais
exprimer l'immense amour que je vous
porte, ni la profonde gratitude que je vous
témoigne pour tous les efforts et les
sacrifices que vous n'avez jamais cessé de
consentir pour mon instruction et mon
bien-être.*

*Vous m'avez toujours épaulé lors des
moments les plus obscures par votre
présence rassurante, votre soutien et votre
générosité.*

*C'est grâce à vos encouragements
que j'ai opté pour cette noble profession
et j'espère être à la hauteur de vos
attentes.*

Puisse votre sagesse, votre droiture et



A mon très cher frère Islam,

*Aucun mot ne pourrait
exprimer mes sentiments
d'amour et de tendresse
envers toi.*

*Merci pour la joie que tu me
procures et que l'amour et la
fraternité nous unissent à
jamais.*

*Puisse Dieu tout puissant jouir
ta vie, te combler d'avantage,
t'apporter bonheur et t'aider*

*A la mémoire de mes grands-
parents,*

*Nul mot ne pourrait exprimer
à sa juste valeur mon amour
et mon profond respect
envers vous.*

*J'aurais bien aimé que vous
soyez parmi nous en ce jour si
inouï.*

*Que ce travail soit une prière
pour le repos de vos âmes et*





*A tous mes ami(e)s et tous ceux et celles qui
me sont chers spécialement*

*Meryem, Youssouf, Safaa, Kamal, Nazek,
Safima, Zineb, Mourad, Hamza.*

*Ces personnes dont j'ai beaucoup
d'estime, distinguées par leur
gentillesse, leur tendresse et leurs
grands cœurs.*

*Qu'elles trouvent ici, le témoignage de
mes sentiments les plus sincères. Je vous
souhaite une vie pleine de réussite, de
santé et de bonheur.*

*A tous mes enseignants tout au long de mes
études*

*Veuillez accepter l'expression de ma
profonde gratitude et mon éternelle*

REMERCIEMENTS





A

Notre maître, président de thèse

Monsieur MOUSSAOUI RAHALI Driss

*Professeur de Gynécologie-Obstétrique à l'HMIMV
RABAT.*

*Nous sommes très touchés par l'extrême courtoisie de votre
accueil et par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant non
seulement de présider notre jury de thèse, mais aussi, de nous aider à
l'élaboration de ce travail.*

*Veillez trouver dans cette thèse un bien modeste témoignage de
notre reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.*





A

Notre maître, rapporteur de thèse

Madame MESSAOUDI Nezha

*Professeur d'Hématologie biologique à l'HMIMV
RABAT.*

*L'étendue de vos connaissances, la qualité de votre
enseignement, votre droiture et votre disponibilité sont
sources pour nous d'un respectueux sentiment d'admiration.*

*C'est un grand honneur d'être votre élève et merci de m'avoir
confié la responsabilité de ce travail.*

*Nous vous sommes très reconnaissants pour vos
encouragements inlassables, votre amabilité et votre
gentillesse.*

*Veuillez trouver ici, Professeur, le témoignage de notre vive
gratitude, de nos sentiments les plus distingués et notre
haute considération.*





A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur BELMEKKI Abdelkader

*Professeur d'Hématologie biologique à l'HMIMV
RABAT.*

*Vous nous avez fait l'honneur de participer au choix de ce
travail et le privilège de siéger parmi les membres de notre
jury.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont
toujours suscité en nous grand estime.*

*Veuillez accepter nos remerciements, notre admiration et
notre profonde reconnaissance.*





A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur DOGHMI Kamal

*Professeur d'Hématologie Clinique à l'HMIMV
RABAT.*

*En hommage de notre profonde gratitude pour nous
avoir fait l'honneur de prendre part à l'élaboration et
au jugement de cette thèse.*

*Nous vous prions de trouver dans ce modeste travail,
l'expression de notre profond respect et de notre
dévouement très respectueux.*





A

Notre maître,

*Monsieur MIKDAME Mohammed
Professeur d'Hématologie Clinique à
l'HMIMV RABAT.*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir
accueilli dans votre service.*

*Puisse ce travail témoigner de notre reconnaissance et
de l'estime que nous portons à votre personne.*

Veuillez croire à nos sincères remerciements.





A

Docteur Baba Habib

Médecin spécialiste en Gynécologie-Obstétrique à l'HMIMV RABAT.

Vous n'avez épargné aucun effort pour nous aider à l'élaboration de ce travail par vos précieux conseils.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage dans notre gratitude.

A

Docteur Tagajdid Reda

Médecin spécialiste en Hématologie biologique à l'HMIMV RABAT.

ET

Docteur Alami Drideb Noufissa

Résidente en Hématologie Clinique à l'HMIMV RABAT.

Vos encouragements amicaux, votre gentillesse nous ont beaucoup aidé à mener cette thèse à terme. Nous vous remercions encore une fois, et que ce travail, puisse être l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Aux aimables équipes d'Hématologie biologique, d'Hématologie Clinique et de Gynécologie-Obstétrique à l'HMIMV RABAT.

A toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



SOMMAIRE

Sommaire

Liste des abréviations et unités.....	1
Introduction.....	4
Matériel et méthodes.....	7
Résultats et discussion.....	16
I) Epidémiologie.....	17
1) Les leucémies aiguës myéloïdes.....	17
2) Les lymphomes non hodgkiniens.....	17
II) Prise en charge multidisciplinaire et information du couple.....	18
1) Prise en charge multidisciplinaire.....	18
2) Information éclairée du couple.....	20
III) Impact de la grossesse sur l'hémopathie maligne.....	21
1) Dans les leucémies aiguës myéloïdes.....	21
2) Dans les lymphomes non hodgkiniens.....	22
IV) Impact de l'hémopathie maligne sur la grossesse et sur la parturiente...23	
1) Impact sur la grossesse.....	23
1.1) Les risques de l'exposition fœtale au traitement.....	23
1.1.1) La chimiothérapie.....	23
a) Les antinéoplasiques.....	24

α) Les classes d'antinéoplasiques.....	24
β) Les toxicités spécifiques.....	26
b) Le moment d'instauration de la chimiothérapie.....	27
c) L'adaptation de la posologie.....	28
d) Les risques en fonction de l'âge gestationnel.....	30
1.1.2) La radiothérapie.....	37
1.2) La gestion des complications post-chimiothérapie	40
1.2.1) Les complications hématologiques et métaboliques.....	40
a) L'aplasie médullaire spontanée ou induite.....	40
b) Les complications métaboliques liées au syndrome de lyse tumorale.....	44
1.2.2) Les complications obstétricales.....	45
a) La menace d'accouchement prématuré.....	45
b) La souffrance fœtale.....	46
1.3) Le risque de la prématurité induite.....	47
1.4) L'hypotrophie fœtale.....	49
1.5) Le risque de métastases placentaires et fœtales.....	50
2) Impact sur la parturiente.....	49
V) L'accouchement.....	53
1) Les modalités de l'accouchement.....	53
1.1) L'accouchement par voie basse.....	53
1.2) La césarienne.....	54

2) L'anesthésie et analgésie obstétricale.....	55
2.1) Bénéfice de l'anesthésie locorégionale.....	55
2.2) Contre-indication de l'anesthésie locorégionale.....	56
2.3) Anesthésie obstétricale au cours de l'aplasie médullaire.....	56
2.4) Anesthésie et analgésie obstétricale en dehors de la période d'aplasie	56
2.5) Anesthésie et toxicité des chimiothérapies	57
VI) Post-partum.....	58
1) L'allaitement au cours de la chimiothérapie.....	58
2) Le risque de cancer induit chez le nouveau-né.....	59
3) La possibilité d'une grossesse ultérieure.....	59
VII) Algorithmes de prise en charge.....	62
Conclusion.....	64
Résumé.....	67
Bibliographie.....	71

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET UNITÉS

ABVD : Protocole de chimiothérapie associant doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine

ADN : Acide Désoxy-Nucléique.

ADP : Adénopathie

AMP : Assistance Médicale à la Procréation.

ARN : Acide Ribo-Nucléique.

BGN : Bacille Gram Négatif.

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

CD : Cluster Differentiation.

CHOP : Protocole de chimiothérapie associant Cyclophosphamide (Endoxan®), Adriamycine (Doxorubicine®), Vincristine et Prednisone

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

cm : centimètre.

CMV : Cytomégalovirus.

Gy : Gray (unité de radiothérapie)

cGy : centiGray (unité de radiothérapie)

CRP : céruléoplasmine

EBV : Epstein Barr Virus.

ESHAP : Protocole de chimiothérapie associant Etoposide, Cisplatine, Methylprednisolone, Cytarabine (Aracytine®)

FAB: French American British (classification des leucémies).

g/dL : gramme par décilitre.

G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor

GVH : Graft Versus Host (réaction du greffon contre le receveur).

Gy : Gray (unité de mesure en radiothérapie)

Hb : Hémoglobine.

HLA: Human Leukocyte Antigen (système).

HMIMV : Hopital militaire d'instruction Mohammed V

IM /IV : IntraMusculaire/IntraVeineuse.

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

ITG : Interruption Thérapeutique de Grossesse.

LA : Leucémie Aiguë.

LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique.

LDH : Lactate DesHydogénase.

LNH : Lymphome Non Hodgkinien.

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MAF : Mouvements actifs fœtaux

MFIU : Mort fœtale In Utéro.

mg/J : milligramme par jour.

mg/L : milligramme par litre.

mg/m² : milligramme par mètre carré.

mm³ : millimètre cube.

NFS: Numération Formule Sanguine.

PDF : Produits de dégradation de la fibrine

PFC: Plasma Frais Congelé.

RC : Rémission complète

RCF : Rythme Cardiaque Fœtal.

RCIU: Retard de Croissance Intra Utérin.

SA : Semaines d'Aménorrhée.

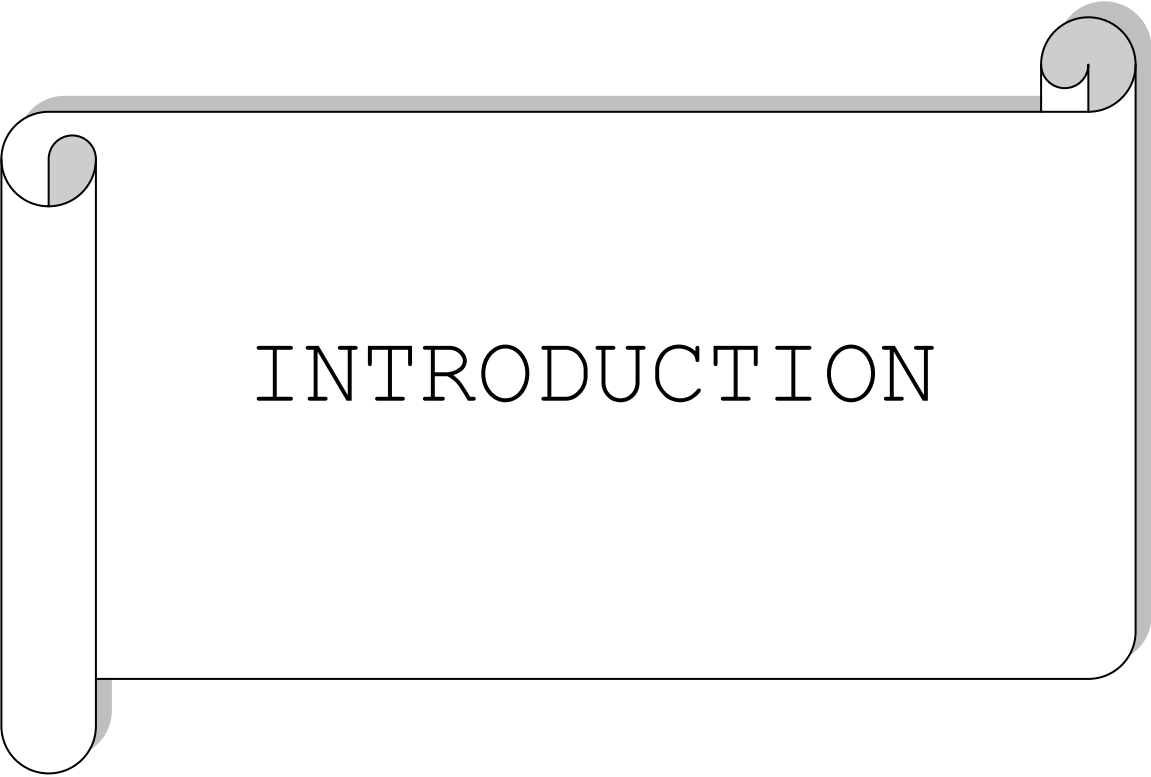
SFA : Souffrance fœtale aigue

TCA : Temps de céphaline activée

TDM : Tomodensitométrie

UI/L : Unité Internationale par Litre

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine.



INTRODUCTION

La survenue simultanée d'un cancer et d'une grossesse est rare. L'incidence rapportée des cancers pendant la grossesse est de moins de 1 pour 1 000 grossesses [1]. Cependant, on s'attendrait à une augmentation progressive de cette incidence vue la tendance à remettre la grossesse à un âge plus avancé chez les femmes en âge de procréer. [2]

Les cancers les plus fréquemment rencontrés chez les femmes enceintes sont ceux retrouvés chez la femme en âge de procréer, à savoir les cancers du sein, les cancers gynécologiques (cancer du col en particulier), les leucémies, les lymphomes, les mélanomes, les cancers thyroïdiens et les cancers colorectaux.

Les hémopathies malignes, représentent 25% des cancers compliquant la grossesse [3]: les lymphomes et les leucémies sont les plus fréquemment diagnostiqués.

Cette situation, rare mais non exceptionnelle, met les équipes médicales devant un dilemme surtout sur le plan thérapeutique.

En effet, l'association hémopathie maligne-grossesse est extrêmement délicate car elle soulève plusieurs problématiques. La surveillance de la grossesse et toute décision thérapeutique doivent donc être réfléchies sur les deux versants: mère et enfant.

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

A la lumière de trois observations, une leucémie aigue myéloblastique et deux lymphomes non hodgkiniens survenus au cours de la grossesse, nous insistons sur la nécessité de la prise en charge multidisciplinaire et puis nous abordons l'impact de la grossesse sur l'évolution de ces hémopathies malignes et l'influence de celles-ci sur la grossesse. Ensuite, nous exposons les modalités du choix du mode d'accouchement et de l'anesthésie. A la fin de cette discussion, nous mettons le point sur la possibilité de l'allaitement, d'une grossesse ultérieure et le risque néoplasique à long terme pour l'enfant exposé à la chimiothérapie *in utero*.

L'objectif de notre travail est d'enrichir les données limitées de la littérature afin d'optimiser la prise en charge de l'association hémopathie maligne et grossesse

MATÉRIEL ET
MÉTHODES

Nous rapportons **trois cas** d'hémopathies malignes découvertes au cours de la grossesse. Ils sont colligés aux services d'hématologie clinique à l'HMIMV et à la maternité des orangers en collaboration respectivement avec le Laboratoire d'Hématologie et d'Immuno-Hématologie de l'HMIMV, l'équipe de gynécologie-obstétrique de l'HMIMV et l'Institut National d'Oncologie sur une période de **5 ans** (entre 2005 et 2010).

Il s'agit d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) et d'un lymphome non hodgkinien(LNH) anaplasique type T et un LNH du cavum de haut grade de malignité (type B), tous diagnostiqués et traités au cours de la grossesse.

➤ **Observation n° 1**

Mme M.K. âgée de 28 ans, sans antécédents pathologiques notables, deuxième geste, première pare, est admise pour prise en charge d'une Leucémie Aigue Myéloïde (LAM2) découverte à 13 SA.

Le diagnostic est évoqué devant un syndrome anémique sévère, sans syndrome hémorragique, ni syndrome tumoral.

L'hémogramme montre une bicytopénie avec une anémie à 6,2 g/dl normochrome normocytaire arégénérative et une thrombopénie sévère (plaquettes à 30 000 /mm³), sans leuconeutropénie. L'étude du frottis sanguin et des frottis obtenus après leucoconcentration ont révélé la présence de très rares blastes circulants.

Les données du myélogramme et de l'immunophénotypage confirment le diagnostic de Leucémie Aigue Myéloblastique (LAM2 selon la classification FAB).

L'étude du caryotype médullaire est normale.

Le bilan d'hémostase (temps de Quick, TCA, fibrinogène, D.Dimères, complexes solubles et PDF) est normal.

Sur le plan obstétrical, l'échographie fœtale réalisée à 13 SA ne montre pas d'anomalies : la grossesse est monofoetale évolutive, la biométrie est en rapport avec le terme, sans anomalie morphologique et l'insertion du placenta est normale.

La prise en charge thérapeutique a fait l'objet d'une réunion multidisciplinaire. La patiente et son entourage familial ont reçu une information complète exposant les risques et les bénéfices de poursuite de la grossesse et de la prise en charge hématologique.

La stratégie proposée à l'issue de cette réunion, consiste en une interruption thérapeutique de la grossesse (ITG) et l'instauration d'une chimiothérapie d'induction sans délai. Cependant, le risque hémorragique lié à la thrombopénie a empêché l'ITG. On décide donc de ramener la grossesse à terme sous couvert d'un support transfusionnel (1fois/semaine), puisque la leucémie est non proliférative.

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

La parturiente accouche à 37SA révolues par voie basse d'un nouveau-né de sexe féminin, Apgar 10/10, le poids de naissance est de 3100g et l'examen somatique est sans particularités. L'examen anatomo-pathologique du placenta est sans anomalies.

La patiente est mise sous polychimiothérapie après l'accouchement :

- ✓ Un traitement d'induction est instaurée à base de : DAUNORUBICINE 80mg/m² de J₁ à J₃ et CYTARABINE 200mg/m² de J₁ à J₇. La moelle de contrôle est en faveur d'un échec avec 15% de blastes.
- ✓ Un rattrapage par IDARUBICINE 12mg/m² J₁ à J₃ associée à la CYTARABINE 2g/m² J₁ à J₅ aboutit à une rémission complète.
- ✓ La patiente reçoit 2 cures de consolidation par CYTARABINE forte dose (18g/m²).
- ✓ Elle est allogreffée de moelle géno-identique en France et reste toujours en rémission complète avec un recul de 3 ans.

➤ Observation n°2

Mme N.M, est âgée de 27 ans, primigeste, nullipare, sans antécédents pathologiques notables, admise pour prise en charge d'un Lymphome non hodgkinien type T anaplasique stade III découvert à 23 SA.

Le diagnostic est évoqué devant la présence d'adénopathies cervicales bilatérales associées à un syndrome d'irritation bronchique évoluant dans un contexte fébrile avec altération de l'état général.

La numération formule sanguine(NFS) montre une pancytopénie avec leuconeutropénie (globules blancs à 2300/mm³, 1100 polynucléaires neutrophiles /mm³), une anémie normochrome, normocytaire arégénérative (Hb 8,4g/dl) et une thrombopénie à 50 000 /mm³. Le bilan inflammatoire objective une vitesse de sédimentation accélérée à 100 mm à

la 1^{ère} heure et une CRP élevée à 82,8mg/l. Le taux de LDH est normal (279 UI/L).

Une radiographie thoracique, après radioprotection du fœtus par tablier de plomb, retrouve un élargissement médiastinal sans image parenchymateuse décelable.

L'IRM thoraco-abdomino-pelvienne objective une coulée ganglionnaire des deux creux sus-claviculaires et du médiastin supérieur et moyen avec effet de masse.

L'examen anatomo-pathologique de biopsie ganglionnaire confirme le diagnostic de lymphome non Hodgkinien type T anaplasique à grandes cellules CD30+ ; CD3+ ; CD20- ; CD15 - ; CD1a- ; CD68- .

Sur le plan obstétrical : le suivi est assuré par l'équipe de gynécologie-obstétrique de l'HMIMV. L'échographie obstétricale à 23SA ne montre pas d'anomalies : la grossesse est mono-fœtale évolutive, la biométrie est en rapport avec le terme, sans anomalies morphologiques notables et le placenta est normalement inséré.

La stratégie thérapeutique proposée est de débiter une chimiothérapie d'induction sans délai et de poursuivre la grossesse jusqu'à achèvement de la maturation fœtale *in utero*. Une réévaluation après 2 cures est envisagée.

La patiente reçoit une chimiothérapie d'induction à 23SA selon le protocole CHOP aux doses standards sans Endoxan avec corticothérapie à forte dose.

Le suivi obstétrical est marqué par la survenue d'un oligoamnios associé à un Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU).

Devant l'aggravation clinique, notamment respiratoire et obstétricale, la chimiothérapie est suspendue et la patiente reçoit 6 séances de radiothérapie cervicale après radioprotection du fœtus par tablier de plomb avec une dose cumulative de 11grays.

Une chimiothérapie de 2^{ème} ligne à base d'ESHAP aux doses standards est instaurée à 25SA. La 2^{ème} cure d'ESHAP est administrée à 29SA mais sans Aracytine® suite à la survenue d'une toxidermie cutanée. Les 3^{ème} et 4^{ème} cures ont lieu sans incident, la dernière étant reçue à 31SA.

Sur le plan obstétrical, l'aspect échographique reste stationnaire. Après maturation fœtale par administration de Celestène® à raison de 12mg en IM deux jours de suite. Une césarienne prophylactique sous rachianesthésie est réalisée à 34SA pour souffrance fœtale aigue (SFA). Une antibioprophylaxie à large spectre encadre le geste chirurgical. Le nouveau-né est de sexe masculin, Apgar 10/10, le poids de naissance est à 2100g et l'examen somatique est sans particularités. L'examen histopathologique du placenta est normal.

La patiente a reçu au total 8 cures d'ESHAP et elle est toujours en rémission complète avec un recul de 5 ans.

➤ Observation n° 3

Mme Z.H est primigeste de 18 ans, enceinte de 32 SA admise à pour prise en charge d'un LNH du cavum de haut grade de malignité à grandes cellules non clivées type B stade II.

Le diagnostic est évoqué devant la découverte d'une tumeur nasopharyngée révélée par une dysphagie et une dyspnée paroxystique.

La T.D.M du cavum révèle un volumineux processus tumoral nasopharyngé de densité tissulaire qui envahit les deux fosses pharyngo-maxillaires de façon plus marquée à droite. En arrière il comble l'espace rhinopharyngé, en avant il infiltre les orifices choanaux, et arrive en bas à la loge amygdalienne, sans image d'adénopathie.

L'étude histologique et immuno-histochimique de la biopsie tumorale confirme le diagnostic de LNH de haut grade de malignité à grandes cellules non clivées type B.

La T.D.M thoracique ainsi que l'échographie abdominale n'ont pas montré d'adénopathie médiastinale ou profonde.

Le bilan hématologique (NFS, Médullogramme, BOM) est normal.

Sur le plan obstétrical, l'échographie obstétricale à 32SA ne montre pas d'anomalies : la grossesse est mono-fœtale évolutive, la biométrie est en rapport avec le terme, sans anomalies morphologiques notables et le placenta est normalement inséré.

Etant donné que le processus tumoral paraît limité au nasopharynx et l'âge gestationnel avancé, une radiothérapie première centrée sur le cavum

et les aires ganglionnaires cervicales avec protection abdominale est débutée à la 33^{ème} SA avec une dose prévue de 50 Gy à l'Institut National d'Oncologie.

Devant l'évolution clinique favorable et la croissance fœtale échographique satisfaisante, on décide de poursuivre la grossesse jusqu' à terme.

La patiente accouche à la 39^{ème} SA par voie basse d'un nouveau-né de sexe féminin de 3000 g en bonne santé, les suites de couches sont simples. Les contrôles ultérieurs au post-partum au 15^{ème} jour, au 1^{er} mois, aux 2^{ème} et 3^{ème} mois sont satisfaisants avec un nouveau bilan d'extension qui ne montre qu'un épaissement de la paroi latérale droite du cavum .

La patiente présente une rechute à 18 mois du diagnostic. Une chimiothérapie selon le protocole CHOP aux doses standards est instaurée. Mais la malade décède à 24 mois dans un contexte de maladie réfractaire.

Tableau I : Observations

	Mme M.K	Mme N.M	Mme Z.H
L'âge au diagnostic.	28 ans	27 ans	18ans
Le type de l'hémopathie maligne	LAM2	LNH type T anaplasique à grandes cellules stade III	LNH type B à grandes cellules non clivées stadeII
L'âge gestationnel au début traitement	13 SA	23SA	33SA
La chimio-radiothérapie au cours de la grossesse.	Aucune au cours de la grossesse. Support transfusionnel.	Protocole CHOP sans Endoxan + Radiothérapie (dose cumulative de 11grays) puis ESHAP	Radiothérapie (dose cumulative à 50Gy)
Accouchement	Par Voie basse à 37SA révolues.	Par césarienne à 34SA pour oligoamnios+ SFA	Par voie basse à 39SA
Nouveau-né : (sexe ; poids de naissance ; Apgar)	De sexe féminin, de 3100g, Apgar 10/10, en bonne santé	Nouveau-né de sexe masculin de 2100g, Apgar 10/10, en bonne santé	Nouveau-né de sexe féminin de 3000g, Apgar 10/10, en bonne santé

Survie et Recul	3 ans après allogreffe	5ans après 8 cures d'ESHAP	Décès après 24 mois du diagnostic.
-----------------	------------------------	----------------------------	------------------------------------



RESULTATS ET DISCUSSION

I) Epidémiologie

1) Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

Les Leucémies Aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, les blastes.

Dans la population générale, la prévalence des LAM seules est d'environ 1/12 500.

L'incidence des leucémies pendant la grossesse serait de 1/75 000-100 000 dont les 2/3 sont des LAM. [1]

Plusieurs facteurs étiologiques sont identifiés : exposition aux toxiques (benzène...), à la chimiothérapie mutagène ou à la radiothérapie. Certaines hémopathies chroniques (syndrome myélodysplasique, syndrome myéloprolifératif...) peuvent évoluer de façon terminale vers une LAM secondaire.

2) Les lymphomes non hodgkiniens (LNH)

L'incidence estimée du LNH pendant la grossesse est de 0,8 cas pour 100.000 [4]. Sa prévalence exacte pendant la grossesse est cependant inconnue. Il survient en général à un âge moyen de 42 ans.

L'étiologie de la plupart des LNH n'est pas clairement définie, mais un certain nombre de facteurs de risque ont été signalés. On cite :

- ↳ Les agents viraux : le virus d'Epstein-Barr (EBV), virus humain T-lymphotrope, l'hépatite C et le VIH. [4,5]
- ↳ Certaines maladies auto-immunes : la maladie de Gougerot-Sjögren, le lupus érythémateux et la polyarthrite rhumatoïde [4,5].
- ↳ L'immunodépression [6].

II) Prise en charge multidisciplinaire et information du couple:

1) Prise en charge multidisciplinaire [7]

« De toute évidence, aucun praticien n'a une expérience suffisante vis-à-vis de ces hémopathies malignes au cours de la grossesse pour devenir un expert. » [7]

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

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

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

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

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

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

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

- ✓ Le regroupement des grossesses pathologiques au sein de centres référents.
- ✓ La concentration des moyens techniques nécessaires à la prise en charge multidisciplinaire.

- ✓ L'acquisition d'une expertise par la mise en place de protocoles de recherche et de soins.

2) Information éclairée du couple

L'équipe médicale multidisciplinaire ne saurait imposer au couple une prise en charge thérapeutique, même si celle-ci semble la plus adaptée aux vues de la situation et des risques théoriques encourus par la mère et le fœtus.

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

Le choix de maintenir la grossesse sera d'autant plus retenu que celle-ci a été difficile à concevoir. Le risque d'infertilité maternelle après exposition aux drogues de chimiothérapie est important et fait courir le risque que la grossesse en cours soit la dernière.

La patiente et son conjoint doivent bénéficier d'une information claire et complète sur les risques que les différentes stratégies thérapeutiques comportent pour la mère, la grossesse et le fœtus. L'équipe

médicale doit s'efforcer de délivrer une information accessible au niveau de la compréhension du couple.

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

L'établissement d'une relation de confiance entre le couple et l'équipe soignante est recommandé dans la gestion de ce type de situations critiques. La mise en place d'un soutien psychologique pour la patiente et sa famille paraît être un complément indispensable de la prise en charge thérapeutique.

III) Impact de la grossesse sur l'hémopathie maligne :

1) Dans les leucémies aigues myéloïdes [8]

La grossesse pourrait retarder le diagnostic de la leucémie aigue, ceci est dû aux changements hémodynamiques et aux signes sympathiques de la grossesse. D'où la nécessité de penser au diagnostic d'hémopathie maligne devant des signes persistants et évoluant dans un contexte évocateur (altération de l'état général, syndrome tumoral...).

Bien que certains auteurs évoquent une relation possible entre l'apparition de certaines hémopathies et une tolérance immunitaire supposée pendant la grossesse, le développement et l'évolution d'une LAM ne semble pas être influencée par cette dernière. Il a été rapporté un cas de rémission spontanée après avortement mais la patiente a rechuté rapidement.

Le taux de Rémission Complète (RC) obtenu sous chimiothérapie, la

médiane de survie et les facteurs pronostiques des LAM (le type cytologique, la blastose circulante et les anomalies chromosomiques associées) paraissent similaires à ceux retrouvés en dehors de la grossesse.

Dans notre série, le diagnostic de LAM2 est porté au 1^{er} trimestre devant un syndrome anémique profond. L'évolution de la LAM a été stationnaire. Actuellement, la patiente est toujours en rémission complète après allogreffe.

2) Dans les lymphomes non hodgkiniens [9]

Les avis sont partagés : certains considèrent que la grossesse n'influence ni le pronostic ni l'évolution d'un lymphome correctement traité. Une tendance au *statu quo* ou à l'amélioration pendant la grossesse a même parfois été notée. Globalement, le taux de survie à 5 ans et le taux de rechute serait similaire à celui retrouvé chez des patientes non enceintes. D'autres auteurs rapportent que le pronostic des lymphomes se dégrade, justifiant un traitement agressif et précoce. La croissance tumorale serait plus rapide en début de grossesse et dans le post-partum plus ou moins tardif.

De ce fait, la quasi-totalité des LNH survenant pendant la grossesse sont des formes graves, de haut grade histologique et de surcroît disséminées, en stade III ou IV. Ce qui explique en grande partie les craintes soulevées dès l'établissement du diagnostic. La fréquence des formes sévères pourrait s'expliquer par l'environnement hormonal, l'immunodépression gravidique et le retard diagnostique lié à la grossesse.

Dans notre série, l'une de nos patientes était résistante au protocole de référence (CHOP). La rémission complète n'a été obtenue qu'après radiothérapie associée au protocole ESHAP.

Une amélioration spectaculaire a été obtenue chez l'autre patiente après radiothérapie seule.

IV) Impact de l'hémopathie maligne sur la grossesse et sur la parturiente

1) Impact sur la grossesse :

1.1) Les risques de l'exposition fœtale au traitement:

Le traitement des hémopathies malignes repose essentiellement sur la chimiothérapie et la radiothérapie.

Cependant, les drogues anti-néoplasiques, de même que les radiations, sont potentiellement toxiques pour le fœtus et sont donc, en principe, contre-indiqués chez la femme enceinte.

Deux éventualités sont possibles:

- ⇒ soit interrompre la grossesse pour pouvoir débiter le traitement de l'hémopathie maternelle,
- ⇒ soit poursuivre la grossesse en différant le traitement à la période du post-partum ou encore le débiter en prenant le risque d'exposer le fœtus à ses effets toxiques.

1.1.1) La chimiothérapie

Lorsque la décision de poursuivre la grossesse et de débiter une chimiothérapie simultanément est prise, certaines modalités du traitement sont sujettes à des interrogations. En effet l'instauration de la chimiothérapie au cours de la grossesse dépend de :

- ↳ De la drogue utilisée, de son mécanisme d'action qui conditionne le choix de l'antinéoplasique.
- ↳ Du moment d'exposition du fœtus à la drogue
- ↳ De l'âge gestationnel.

a) Les antinéoplasiques: [10]

Le choix des agents de chimiothérapie au cours de la grossesse est une affaire de spécialiste qui relève des compétences de l'hématologue et de l'obstétricien.

Les différentes revues de la littérature émettent certaines recommandations portant sur le choix des agents de chimiothérapie au cours de la grossesse. Mais, compte tenu des réserves méthodologiques que suscite l'interprétation des données de la littérature, il paraît difficile d'établir un protocole de chimiothérapie qui ne comporterait aucun danger ni pour la mère ni pour le fœtus.

α) Les classes d'antinéoplasiques

↳ Les anti-métabolites

Il est déconseillé d'employer les agents de la classe des antimétabolites (Méthotrexate, 5-Fluoro-Uracyl, Cytarabine ou Cytosine-arabinosine, Tioguanine, etc.) au cours de la grossesse car ils interfèrent avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques qui constituent l'ADN et l'ARN. La Cytarabine (Aracytine®) doit être évitée au cours du premier trimestre [11] mais peut être employée au cours du restant de la grossesse [12].

L'utilisation du Méthotrexate (anti-folinique) au cours du 1^{er} semestre de la grossesse expose à de nombreuses malformations. Des effets indésirables graves sont notés tels l'accouchement prématuré, la MFIU et le RCIU.

↳ Les alkylants

Les agents alkylants (Cyclophosphamide ou Endoxan®, principalement) doivent être évités en début de grossesse, mais leur utilisation est possible après le premier trimestre [12]

↳ Les anthracyclines

Cardonick et coll. [12] préconisent l'utilisation des anthracyclines, au cours de la grossesse particulièrement la doxorubicine. Alors qu'ils déconseillent l'Idarubicine, qui diffère par une liposolubilité accrue favorisant le transfert transplacentaire. En plus elle est moins cardiotoxique

et plus active sur les localisations neuro-méningées que l'anthracycline de référence, la Doxorubicine.

Peccatori et coll. conseillent l'emploi de l'Epirubicine (stéréo-isomère de la Doxorubicine) dont les propriétés pharmacologiques semblent favoriser le transfert transplacentaire [13].

↳ **Les alcaloïdes de pervenche** : Vincristine, Vinblastine.

En fait, aucune malformation n'est rapportée après l'utilisation d'alcaloïdes de pervenche au cours de la grossesse. [12]

Au total, tous les auteurs [11, 12,14] recommandent l'utilisation préférentielle des anthracyclines et des alcaloïdes de pervenche pour élaborer les combinaisons de chimiothérapie au cours de la grossesse.

β) Les toxicités spécifiques :

↳ **Toxicité cardiaque :**

La classe des anthracyclines est la seule pour laquelle une toxicité spécifique fœtale a été identifiée. Cardonick et coll. [11] présentent trois cas cliniques de fœtus ayant présenté des complications cardiaques néonatales secondaires à une exposition aux anthracyclines au cours de la grossesse:

- ▲ Un de ces trois fœtus a développé une coronaire unique après exposition in utero à la Doxorubicine.
- ▲ Deux autres fœtus ont présenté une insuffisance cardiaque droite néo-natale transitoire après exposition à la Daunorubicine.

Une évaluation de la fonction cardiaque néo-natale après exposition in utero aux anthracyclines est par ailleurs recommandée.

Par contre, Avilès et coll [15] n'ont pas recensé de toxicité cardiaque tardive suite à l'utilisation d'anthracyclines pendant la grossesse.

Le 5-Fluoro-Uracyl et le Cyclophosphamide sont susceptibles d'induire une toxicité cardiaque fœtale.

↳ Toxicité hématologique :

La survenue de troubles de l'hématopoïèse néo-natale a été rapportée chez certains nouveau-nés exposés à la chimiothérapie *in utero*.

Cette toxicité hématologique est variable et ne semble pas spécifique. Des auteurs rapportent 5% de cytopénie transitoire après exposition à la Cytarabine [16]. Cardonick et coll. rapportent quatre « myélosuppressions » transitoires après exposition à la Daunorubicine [11].

Mais des effets secondaires plus graves sont rapportés par d'autres auteurs : un décès néo-natal par pancytopénie après exposition au Cyclophosphamide [17], 1 décès néo-natal secondaire à une pancytopénie à 3 semaines de vie secondaire à une exposition au Méthotrexate [18].

Ebert et coll. déconseillent l'utilisation de l'Etoposide et de la Cytarabine en raison de leurs effets myélo-suppresseurs importants capables d'induire des troubles de l'hématopoïèse du nouveau-né.

↳ Autres toxicités :

La toxicité digestive de la Cytarabine est impliquée dans la survenue d'entérocolite ulcéro-nécrosantes et de péritonites néonatales.

Les dérivées du platine : Cisplatine et l'Ifosfamide (agents alkylants) sont suspectés de toxicité rénale.

b) Le moment d'instauration de la chimiothérapie :

Au cours des hémopathies de haut grade de malignité, l'évolution spontanée de la maladie compromet la survie de la patiente en terme de semaines.

L'instauration rapide d'un traitement devient donc impérative pour la survie de la patiente, que la grossesse soit poursuivie ou non.

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

La leucémie aiguë pendant la grossesse exige un traitement immédiat indépendamment de l'âge gestationnel car tout retard ou modification de la thérapie peut affecter le pronostic maternel. Si la leucémie n'est pas traitée, la mortalité maternelle peut survenir dans les 2 mois. [2]

Les auteurs [11, 12,14] s'accordent pour considérer que le traitement doit être instauré dans un délai le plus court après le diagnostic et que l'attitude d'attendre la fin de la grossesse pour débiter la chimiothérapie est une stratégie illicite en cas d'hémopathie maligne agressive.

Dans le cas où la grossesse est interrompue immédiatement après le diagnostic, la chimiothérapie est débutée en post-partum, après l'accouchement ou après l'expulsion en cas d'ITG. Dès lors, la prise en charge hématologique est similaire à celle des hémopathies malignes découvertes en dehors de la grossesse.

c) L'adaptation de la posologie :

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

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

Cardonick et coll. [11] rapportent le cas de deux patientes traitées par une poly-chimiothérapie ABVD à des doses inférieures aux doses standards. Ce traitement sub-optimal expose les patientes au risque de rémission incomplète.

	Facteurs pharmacocinétiques	Effet
do:	Volume de distribution	Augmenté
	Pic de concentration de la drogue	Diminué
d'i:	Demi-vie	Augmentée ou diminuée
	Concentration x temps (AUC)	Augmentée ou diminuée
cet	Absorption du médicament	Augmentée ou diminuée
	Passage entérohépatique	Augmentée ou diminuée
	Fixation protéique	Augmentée
	Clairance rénale	Augmentée
	Clairance hépatique	Augmentée ou diminuée

Les modifications physiologiques au cours de la grossesse influencent la pharmacocinétique des médicaments (tableau II) et sont ainsi en faveur

d'une augmentation des doses. Cependant, cette stratégie thérapeutique exposerait le fœtus à la toxicité accrue et dose-dépendante de ces agents anti-néoplasiques. En effet, Germann a montré qu'une dose de Doxorubicine supérieure à 70 mg/m² par cycle de chimiothérapie augmente le risque de toxicité fœtale par 30. [21]

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

Dans notre série, la 2^{ème} patiente a reçu une cure d'induction selon le protocole de référence (CHOP) et aux doses standards recommandées. Le Cyclophosphamide n'a pas été associé au protocole suivant des recommandations de la littérature.

En l'absence de réponse à cette chimiothérapie de 1^{ère} ligne, la patiente a bénéficié d'une radiothérapie associée à une chimiothérapie de

Tableau II : Influence des facteurs pharmacocinétiques pendant la grossesse. [22]

2^{ème} ligne selon le protocole ESHAP. L'évolution a été marquée par l'obtention d'une rémission complète.

d) Les risques en fonction de l'âge gestationnel :

L'action des antinéoplasiques est pour partie dépendante de leur capacité à inhiber les cellules en division. Le moment d'exposition est donc critique. C'est pourquoi le fœtus est particulièrement sensible aux antinéoplasiques, tout spécialement pendant le premier trimestre, moment où les cellules se divisent très rapidement.

↳ Première semaine : [22]

Les anticancéreux administrés au cours de la première semaine de conception produisent probablement une réaction de « tout ou rien », avortement spontané ou poursuite du développement fœtal sans anomalie.

↳ Premier trimestre :

Le fœtus semble particulièrement vulnérable aux effets tératogènes des agents anti-néoplasiques au cours de l'organogenèse embryonnaire. Cette période se déroule de la 2^{ème} à la 8^{ème} semaine après la conception.

Durant cette période précoce, le développement du cœur, du tube neural et des membres peut être altéré. Passée cette période, les malformations atteignent la voûte du palais et les oreilles, puis les yeux et les organes génitaux ainsi que le système hématopoïétique et le système nerveux.

Les stades du développement fœtal et les malformations secondaires à l'exposition à un tératogène au cours du premier semestre sont rappelés par le tableau III.

Ainsi, Cardonick et coll. [11] ont répertorié 41 cas de leucémies aiguës traitées au cours du 1^{er} trimestre. Tous les cas présentant une anomalie ont été exposés à cytarabine seule ou associée à une anthracycline au cours du 1^{er} trimestre.

En plus des malformations identifiées, l'exposition aux agents cytotoxiques durant le premier trimestre est probablement responsable de fausses couches spontanées et de morts fœtales *in utero*. [23]

Period of dividing zygote, implantation, and bilaminar embryo (weeks)		Main Embryonic Period (weeks)						Fetal Period (weeks)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	32	38
											
		Neural-tube defects						Mental retardation		CNS	
		TA, ASD, and VSD				Heart					
		Amelia, meromelia			Upper limb						
		Amelia, meromelia			Lower limb						
		Cleft lip				Upper lip					
		Low-set malformed ears and deafness							Ears		
		Microphthalmia, cataracts, glaucoma						Eyes			
		Enamel hypoplasia and staining					Teeth				
		Cleft palate					Palate				
		Masculinisation of female genitalia					External genitalia				
Death of embryo and spontaneous abortion common		Major congenital anomalies						Functional defects and minor anomalies			

© Elsevier Ltd

Tableau III : Les stades du développement fœtal et les malformations secondaires à l'exposition à un tératogène au cours du premier semestre [11].

Cependant, l'apparition de malformation n'est pas obligatoire. Il existe de nombreux cas de grossesses exposées à une chimiothérapie au cours du premier semestre dont l'issue a été normale. Ainsi, Cardonick et coll. [11] ont rapporté 35 cas de LNH traités par des protocoles associant doxorubicine, cyclophosphamide et vincristine. Ils n'ont constaté aucune malformation même avec un traitement au cours du 1^{er} trimestre chez 11cas.

Ces études sont méthodologiquement très discutables et aucune conclusion ne peut être établie de façon formelle.

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

↳ Deuxième et troisième trimestre :

De nombreux auteurs affirment que l'exposition du fœtus à la chimiothérapie au cours de la deuxième partie de la grossesse est sans danger compte tenu du faible pourcentage de malformations rapportées (1,3%) [19].

Cependant, il peut se produire un retard de croissance fœtale et du développement fonctionnel, décelables tardivement. Il s'agit en particulier de la croissance neuronale cérébrale qui se poursuit durant cette période ; des dommages après le premier trimestre peuvent induire des microcéphalies, des retards mentaux, un défaut d'apprentissage et du comportement.

↳ Période néonatale :

L'exposition fœtale à la chimiothérapie au cours de la dernière partie de la grossesse semble être responsable de complications néonatales spécifiques.

Des épisodes de myélo-suppression néonatale ont été décrits [11]. Le plus souvent, ils sont transitoires mais plusieurs cas de décès néonatal semblent être rattachés à la toxicité de la chimiothérapie maternelle sur l'hématopoïèse fœtale et néonatale.

La survenue de complications cardiaques néonatales ont été décrites après exposition aux anthracyclines au cours de la seconde partie de la grossesse [11].

Des entérocrites particulièrement sévères ont aussi été rattachées à l'administration de Cytarabine en fin de grossesse [24].

Il est donc déconseillé par de nombreux auteurs [11, 14, 25] de réaliser la chimiothérapie au cours des trois semaines qui précèdent le terme théorique de la grossesse, c'est à dire après 34 SA, car il existe de forts risques pour que l'accouchement survienne au cours de la période d'aplasie médullaire maternelle.

De plus, une période supérieure à trois semaines entre la dernière chimiothérapie et l'accouchement permettrait au fœtus d'éliminer les drogues de chimiothérapie par voie transplacentaire et de récupérer d'une éventuelle myélo-suppression fœtale post-chimiothérapie.

Dans notre série, les trois hémopathies malignes que nous avons pris en charge ont été découvertes au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre à 13, 23 et 32 SA.

La patiente présentant une LAM2 non proliférative a bénéficié de transfusions itératives jusqu'à l'accouchement. Après, une chimiothérapie standard à base d'anthracycline associée à la Cytarabine est instaurée avant de proposer la patiente à l'allogreffe. Le nouveau-né ne présente pas d'anomalie particulière.

La deuxième patiente présentant un LNH type T, est mise sous le protocole CHOP sans Endoxan®. L'évolution obstétricale est marquée par la survenue d'un oligoamnios associé à un RCIU imputables à l'utilisation d'anthracyclines. Une deuxième ligne à base d'ESHAP a été instaurée à 25SA. La parturiente développe une toxidermie médicamenteuse imputable à l'Aracytine® d'où son exclusion du protocole. Le nouveau-né est hypotrophe sans autre anomalie décelable.

Points forts :

- ⇒ La chimiothérapie doit être instaurée sans délai si hémopathie maligne agressive.
- ⇒ L'utilisation de la chimiothérapie est déconseillée au cours de la première partie grossesse.
- ⇒ Risques d'accouchement prématuré, de MFIU et de RCIU si la chimiothérapie est instaurée à la deuxième partie de la grossesse.
- ⇒ Doxorubicine ou l'Epirubicine et alcaloïdes de pervenue sont recommandés pour les combinaisons de chimiothérapie.
- ⇒ Méthotrexate est très fortement déconseillé. La Cytarabine peut-être utilisée.
- ⇒ Ne pas diminuer les posologies afin d'en limiter les effets toxiques.

1.1.2) La radiothérapie [26]

La radiothérapie représente, sous réserve d'une planification rigoureuse et d'utilisation de dispositifs de radio-protection, une option thérapeutique dès le second trimestre de la grossesse pour les atteintes sus-diaphragmatiques.

En fait, l'irradiation sus-diaphragmatique doit être impérativement évitée au 1^{er} trimestre en période d'organogenèse et à la fin du 3^{ème} trimestre car la tête fœtale est plus près du champ d'irradiation.

Quant à la radiothérapie sous-diaphragmatique, elle est formellement contre-indiquée pendant la grossesse. [27]

L'exposition fœtale dépend de plusieurs facteurs: la taille des faisceaux, la dose totale, la distance de l'embryon ou du fœtus du bord des faisceaux, des caractéristiques spécifiques de la machine et du rayonnement transmis par le collimateur multilame ou des blocks [28]. En effet, l'irradiation est considérée potentiellement délétère si la dose reçue estimée est $>5\text{cGy}$.

Au 1^{er} trimestre, il existe un risque abortif et malformatif.

Entre 8 et 25 semaines d'aménorrhée, le système nerveux central est sensible aux irradiations, des atteintes neurologiques avec retard mental peuvent se voir à des doses de $0,1\text{Gy}$. L'incidence des anomalies du système nerveux central est de 20 % pour une irradiation à 18cGy et de 100 % pour une exposition à 200cGy . [29]

Après 30 semaines d'aménorrhée, les déficits congénitaux radio induits sont rarissimes.

Les cancers et les leucémies développés dans l'enfance peuvent –être secondaires à une irradiation à n'importe quelle période de la grossesse.

A la lumière de ces données, il est donc plus prudent de différer toute radiothérapie à la période du post-partum [30]. Sinon, il serait souhaitable de privilégier les champs restreints avec une protection abdominale renforcée par l'utilisation de boucliers de plomb et une dose cumulative $<40\text{Gy}$. (Figures 1 et 2)



Figure 1: Simulation de la géométrie de la patiente et mesure de la dose totale et la distance du fœtus des bords des champs d'irradiation. [31]



Figure 2: Protection de l'utérus gravide par des boucliers de plomb [31]

Dans notre série, les deux patientes présentant un LHN de haut grade de localisation sus diaphragmatique ont bénéficié d'une radiothérapie à 24 et 33SA avec une bonne évolution clinique.

Aucun cas de malformation fœtale n'a été décelé à la naissance.

1.2) la gestion des complications post-chimiothérapie.

Les complications pouvant survenir au cours d'une chimiothérapie instaurée pendant la grossesse sont multiples. Nous développerons deux types de complications les plus fréquemment rencontrées, l'aplasie médullaire et les troubles métaboliques secondaires au syndrome de lyse tumoral. Puis, nous aborderons deux complications obstétricales, la menace d'accouchement prématuré et la souffrance fœtale.

1.2.1) Les complications hématologiques et métaboliques :

a) L'aplasie médullaire spontanée ou induite :

L'invasion de la moelle osseuse par le clone tumoral peut conduire à une insuffisance médullaire à laquelle la toxicité hématologique de la chimiothérapie vient s'ajouter. Elle associe une anémie d'origine centrale, une thrombopénie exposant aux complications hémorragiques et une neutropénie qui favorise les complications infectieuses.

↳ L'anémie :

Classiquement en cas de chimiothérapie, les patientes sont transfusées pour le même seuil si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8g/dL [32]. Ce seuil transfusionnel est donc retenu mais peut être modulé à la hausse en fonction du contexte clinique et de la tolérance maternelle et fœtale de l'anémie.

Les règles de transfusion érythrocytaire chez les patientes immunodéprimées, susceptible d'être polytransfusée et de bénéficier d'une greffe de moelle osseuse, doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Les patientes doivent être transfusées avec des concentrés de globules rouges phénotypés pour les antigènes Rhésus (C, c, E, e).

L'utilisation de produits sanguins déleucocytés ou CMV négatif est impérative car l'infection par le CMV en cas de greffe de moelle est particulièrement redoutable et souvent mortelle chez les patientes immunodéprimées.

Le traitement par irradiation des produits sanguins pour prévenir la GVH (Graft Versus Host, réaction du greffon contre le receveur) n'est pas nécessaire à ce stade de la prise en charge hématologique.

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

N.B: L'érythropoïétine ne traverse pas la barrière placentaire et son utilisation est jugée sans danger pendant la grossesse [33]

↳ La thrombopénie :

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

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

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

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

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

➤ La neutropénie :

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

- ⇒ Isolement, hospitalisation en chambre individuelle, stérile, voire sous flux laminaire.
- ⇒ Limitation des visites et des contacts aux examens et aux soins.
- ⇒ Port d'un masque, d'une surblouse, de gants pour le personnel et les visites.

⇒ Décontamination digestive, bains de bouches anti-septique, nourriture stérile.

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

L'amoxicilline protégée est fréquemment utilisée chez les patientes porteuses d'hémopathie maligne, mais elle est associée à une incidence accrue d'entéocolites nécrotiques, donc vaut mieux l'éviter [34, 35]. Pour les femmes enceintes allergiques à la pénicilline, la clarithromycine pourrait être proposée comme alternative. Les céphalosporines et le métronidazole peuvent être utilisés en toute sécurité au cours de la grossesse. D'autre part, les aminosides, les quinolones, triméthoprim et les tétracyclines doivent être évités. [36]

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

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

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

Ces données, bien que limitée, n'ont pas révélé une augmentation significative des anomalies congénitales ou de mort fœtale par rapport aux patientes enceintes qui n'ont pas reçu le médicament. [37]

b) Les complications métaboliques liées au syndrome de lyse tumorale [38] :

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

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

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

Le traitement des leucémies aiguës et surtout des LNH de haut grade est très souvent associé à un syndrome de lyse important. La mortalité secondaire à syndrome est estimée à 30% [38].

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

alcalinisation afin d'assurer une hyperdiurèse alcaline. L'insuffisance rénale associée à des troubles métaboliques menaçants peut imposer la mise en place d'une épuration extra-rénale. La récupération de la fonction rénale est la règle.

Le dosage de la LDH sérique permet la surveillance biologique du syndrome.

Compte tenu de la spécificité et de la gravité potentielle du syndrome de lyse, il paraît adapté de réaliser la chimiothérapie d'induction en milieu spécialisée en soins intensifs d'hématologie ou d'encadrer le début de la chimiothérapie par une hospitalisation en service de réanimation.

1.2.2) Les complications obstétricales

a) La menace d'accouchement prématuré (MAP) [39]:

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

La mise en route d'une tocolyse semble licite avant 32 SA. Elle repose sur l'emploi de β_2 agonistes, essentiellement le Salbutamol par voie entérale et sur les inhibiteurs calciques, principalement la Nicardipine (Loxen®) per os ou par voie parentérale.

Certaines circonstances contre-indiquent de façon absolue la tocolyse :

- ⇒ La mise en évidence de malformation fœtale léthale.
- ⇒ La souffrance fœtale.
- ⇒ L'infection ovulaire, chorioamniotite.
- ⇒ La MFIU.
- ⇒ Une pathologie maternelle grave surajoutée imposant l'arrêt de la grossesse.

Au cours de la période d'aplasie médullaire, la patiente est particulièrement exposée au risque infectieux. Une rupture prématurée fébrile des membranes doit faire suspecter une chorio-amniotite et contre-indique la tocolyse.

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

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

b) La souffrance fœtale :

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

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

Dans notre série, une seule des trois patientes a été césarisée après 3 semaines de sa dernière cure de chimiothérapie. Elle a bénéficié d'une transfusion globulaire préalable dans le but de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 8g/dL et des plaquettes supérieurs à 50.000/mm³ au cours de l'intervention et du suivi post-opératoire. La patiente n'a pas présenté de complications hémorragiques.

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

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

Nous n'avons pas été confrontés à des MAP sévères. Les patientes que nous avons pris en charge à 13 et 32 SA, ne sont entrées en travail qu'à partir de 37SA révolues et la troisième patiente a bénéficié d'une césarienne prophylactique. Nous n'avons donc pas eu recours à la tocolyse.

Nous avons été confrontés à une souffrance fœtale pour laquelle une césarienne en urgence a été réalisée à 34SA.

1.3) Le risque de la prématurité induite [40]:

L'arrêt de la grossesse est le moyen le plus efficace d'éviter les effets délétères de l'exposition in utero aux agents de chimiothérapie. Toutefois, cette attitude thérapeutique exposerait le fœtus aux risques de la prématurité induite.

L'expérience a bien montré que même si d'importants progrès ont été réalisés au cours des dernières décennies, la mortalité et de la morbidité néonatales sont inversement corrélées à l'âge gestationnel et au poids de naissance [41].

Il existe une limite biologique de viabilité fœtale en dessous de laquelle la survie néonatale est impossible ou très faible. A l'opposé, il existe un âge gestationnel pour lequel la poursuite de la maturation fœtale in utero n'apporte plus de bénéfices en terme de réduction de la mortalité et de la morbidité néonatales car une maturation fœtale artificielle peut être obtenu par la corticothérapie anténatale.

Ces deux limites constituent les éléments essentiels de la détermination de la stratégie de prise en charge thérapeutique en fonction de l'âge gestationnel.

En effet, la prématurité est à l'origine de complications néonatales essentiellement respiratoires et neurologiques qui compromettent la survie et le développement sans séquelles de l'enfant.

Les complications respiratoires sont dominées par les pathologies respiratoires, principalement la dysplasie broncho-pulmonaire induite par l'immaturité pulmonaire. Les séquelles respiratoires exposent à une

sensibilité accrue aux infections pulmonaires bactériennes et surtout virales ainsi qu'à une évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique. La survenue de complications respiratoires augmente l'incidence et la gravité des séquelles neurologiques par le biais de l'hypoxie cérébrale.

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

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

L'étude prospective EPICUR [41] a montré qu'en dessous de 26 SA, plus de la moitié des prématurés présentaient des séquelles neurologiques graves.

La corticothérapie anténatale par administration IM ou IV de Bétaméthasone (Celestène® 12mg par jour pendant deux jours de suite) permet la maturation pulmonaire fœtale et prévient des complications neurologiques de la prématurité.[42]

1.4) L'hypotrophie fœtale:

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

Vingt (20) à 30% des grands prématurés présentent un retard de croissance intra utérin. Le faible poids à la naissance est identifié comme un facteur de risque de mortalité et de morbidité néonatales ainsi que de séquelles neurosensorielles et de troubles du développement psychomoteur au même titre qu'un âge gestationnel peu important [41]. Dans l'étude Bottoms et coll. [43], un poids de naissance de 700-750 grammes apparaît comme une limite à partir de laquelle la mortalité et la morbidité liée à la prématurité diminuent de façon importante.

1.5) Le risque de métastases placentaires et fœtales

La poursuite de la grossesse au cours d'une hémopathie maligne maternelle expose le fœtus au risque théorique de métastase tumorale.

Il est clairement établi qu'au cours d'une grossesse normale, les cellules maternelles pénètrent la circulation fœtale. [44- 45]

La transmission verticale des cellules malignes au placenta ou au fœtus est rare [46]. La dissémination fœto-placentaire se fait essentiellement par voie hématogène, moins fréquemment par voie lymphatique ou par contiguïté. [1]

Les leucémies et lymphomes occupent la 2^{ème} place en matière de métastases fœto-placentaires (15% des cas) après les mélanomes (32% des cas). [47]

Le placenta, organe d'origine embryonnaire, est le plus souvent le siège des localisations secondaires. Cinquante (50) cas ont été décrits [47].

De nombreuses métastases placentaires passent inaperçues en l'absence d'un examen anatomopathologique systématique.

Dans trois observations décrites dans la littérature [48, 49, 50], la coexistence d'une leucémie ou d'un lymphome de haut grade chez la mère et l'enfant évoque la possibilité d'une transmission transplacentaire avec une greffe de cellules tumorales sur le fœtus.

En présence de métastases foeto-placentaires, des études immunohistochimiques des dépôts malins ainsi que l'étude du caryotype, l'étude cytogénétique et le typage HLA de la mère et l'embryon est conseillé pour une identification plus précise du clone malin. [51]

Nous retenons donc que le risque de métastase tumorale au niveau du placenta semble faible et celui de métastase au fœtus encore plus exceptionnel dans la littérature.

Dans notre série, un examen anatomopathologique systématique du placenta a été pratiqué chez les trois patientes après l'accouchement. Aucune anomalie histologique n'a été détectée. De plus, aucune localisation métastatique n'a été mise en évidence chez les nouveau-nés.

2) Impact sur la parturiente

L'état général maternel est altéré à la fois par l'hémopathie maligne et par la chimiothérapie.

La dénutrition est particulièrement importante et semble secondaire à 3 phénomènes:

- ↳ Une anorexie, probablement médiée par les cytokines inflammatoires sécrétées par la tumeur.
- ↳ Une activité de synthèse majeure nécessitant de grandes quantités d'énergie. Le métabolisme et l'utilisation des réserves énergétiques de l'organisme sont détournées au profit du développement de l'hémopathie. La perte de poids est souvent importante et constitue un bon reflet de l'index de prolifération tumorale.
- ↳ Des troubles digestifs, nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, associés à une mucite oropharyngée, gênent l'alimentation et aggravent la dénutrition maternelle.

Les conséquences de cette malnutrition peuvent être importantes et sont à l'origine de carences maternelles, de trouble du développement *in utero*:

- ↳ Troubles de l'organogenèse (trouble de la fermeture du tube neurale au cours des carences en acide folique) et du développement squelettique,
- ↳ Retard de croissance *in utero*,
- ↳ Troubles du développement neurologique.

Les carences en fer et en acide folique peuvent aggraver l'anémie maternelle multifactorielle secondaire à l'hémodilution physiologique de la grossesse, au syndrome inflammatoire et à l'insuffisance médullaire. L'anémie chronique est responsable de retard de croissance *in utero*, d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance [52].

L'existence ou l'aggravation d'une altération de l'état général maternel constitue un argument supplémentaire en faveur de l'arrêt de la grossesse.

V) L'accouchement:

1) Les modalités de l'accouchement :

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

1.1) L'accouchement par voie basse :

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

Certains auteurs rapportant le suivi de grossesses associées à des hémopathies malignes recommandent l'accouchement par voie basse [53].

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

De plus, il a été prouvé que l'accouchement par voie basse est associé à une mortalité et une morbidité maternelle, inférieures à celles de l'accouchement par césarienne [54,55].

Sous couvert d'une thérapie substitutive (transfusion plaquettaire en cas de thrombopénie et de PFC en cas de CIVD) mise en place de façon préventive avant l'accouchement par voie basse, ces auteurs ne signalent aucune complication hémorragique.

En revanche, le risque infectieux demeure important puisque quatre des sept accouchements qu'ils rapportent se sont compliqués d'abcès périnéal [53].

En outre, le transfert en milieu obstétrical pour l'accouchement ne permet pas la poursuite des mesures d'isolement mise en place en milieu hématologique spécialisé en cas de neutropénie et la durée de l'accouchement par voie basse est imprévisible tout en sachant que l'interruption prolongée de ces mesures d'isolement expose la patiente à un risque théorique de contamination.

La tentative d'accouchement par voie basse après maturation cervicale peut se révéler difficile du fait de l'âge gestationnel réduit. Par ailleurs, le déclenchement du travail et son entretien par perfusion d'analogue de l'ocytocine (Syntocinon®) est souvent mal toléré par le fœtus prématuré.

1.2) La césarienne :

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

Une étude prospective de grand effectif a montré que la césarienne était associée à un plus grand nombre de détresse respiratoire transitoire et de maladie des membranes hyalines, et ce d'autant plus que l'accouchement est prématuré. [56]

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

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

Dans notre série, deux naissances ont eu lieu par voie basse, à terme chez les patientes porteuses de LAM2 et de LNH. D'autre part, une césarienne prophylactique a été réalisée à 34SA chez la patiente présentant un LNH type T anaplasique.

2) L'anesthésie et l'analgésie obstétricale:

En l'absence de recommandation spécifique pour les patientes atteintes d'hémopathie maligne au cours de la grossesse, les

recommandations encadrant l'anesthésie et l'analgésie obstétricale sont appliquées en tenant compte des contre-indications générées par cette situation rare.

2.1) Bénéfice de l'anesthésie locorégionale:

Les techniques d'anesthésie péridurale et de rachianesthésie se sont largement développées en milieu obstétrical. Elles ont montré leur supériorité sur l'anesthésie générale pour la réalisation d'une césarienne. Elles améliorent la sécurité maternelle en diminuant les risques liés à l'anesthésie générale de la femme enceinte.

Elles permettent aussi une amélioration du pronostic néonatal en s'affranchissant des effets secondaires liés au passage transplacentaire des agents de l'anesthésie.

2.2) Contre-indication de l'anesthésie locorégionale:

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

2.3) Anesthésie obstétricale au cours de l'aplasie médullaire:

L'anesthésie générale pour la césarienne est la technique de choix au cours de la période d'aplasie. Toutefois, elle expose à des complications sévères sur ce terrain particulier ce qui constitue un facteur de risque de décès en réanimation [57, 58, 59].

L'anesthésie locorégionale et **l'analgésie** exposent au cours de la phase d'aplasie médullaire aux risques hémorragiques et aux risques

infectieux. En plus, il existe un risque théorique d'inoculation tumorale aux structures neuro-méningées pendant le geste.

2.4) Anesthésie et analgésie obstétricale en dehors de la période d'aplasie :

En dehors de l'aplasie médullaire et en absence de contre- indication générale aux techniques d'anesthésie locorégionale, la rachianesthésie peut être proposée pour une césarienne. Il en est de même pour l'analgésie péridurale qui peut être proposée pour un accouchement par voie basse. En cas d'urgence extrême (procidence du cordon), de césarienne potentiellement hémorragique (hématome rétro-placentaire) ou de chirurgie associée à la césarienne prolongeant le temps opératoire, une anesthésie générale doit être réalisée.

Dans notre série, une césarienne a été réalisée sous rachianesthésie en dehors de la période d'aplasie médullaire.

2.5) Anesthésie et toxicité des chimiothérapies :

Les chimiothérapies peuvent induire des pathologies (insuffisance respiratoire, cardiaque, insuffisance rénale, trouble métabolique...) susceptibles de modifier la prise en charge anesthésique.

Lors de l'évaluation pré-anesthésique, il est recommandé de s'informer de la nature des drogues cytotoxiques auxquelles la patiente a été exposée et d'évaluer le retentissement de leur toxicité potentielle (cardiaque et pulmonaire)

La fonction cardiaque doit être évalué par échographie cardiaque avant l'acte anesthésique. Le plus souvent une échographie cardiaque est réalisée au cours du bilan pré-thérapeutique. Une modification de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est un bon indicateur du développement de la myocardiopathie. [60]

VI) Post-partum

1) L'allaitement au cours de la chimiothérapie:

L'accouchement supprime les limitations thérapeutiques liées à l'exposition fœtale aux agents cytotoxiques. La prise en charge hématologique maternelle par chimiothérapie est débutée immédiatement après l'accouchement. Cette chimiothérapie suit les protocoles classiquement utilisés.

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

Les données disponibles sont le plus souvent issues de l'expérimentation animale. Et il n'existe pas d'étude de pharmacologie humaine concernant le passage des agents cytotoxiques au lait maternel.

En plus, l'expérience clinique est très réduite. Seul Durodola et coll. ont rapporté un cas de neutropénie néo-natale développée par un enfant allaité au cours d'une chimiothérapie maternelle à base de Cyclophosphamide [61].

Bien qu'on ignore l'ampleur de la toxicité attribuée à ces médicaments pendant l'allaitement, la plupart d'auteurs estiment que la chimiothérapie est incompatible avec l'allaitement. [62,63]

En conséquence, l'allaitement maternel est contre-indiqué pendant la chimiothérapie.

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a allaité en répondant ainsi aux recommandations de la littérature.

2) Le risque de cancer induit chez le nouveau-né:

Les adultes et les enfants qui ont reçu une chimiothérapie pour un lymphome risquent de développer une leucémie aiguë dans un intervalle de 10 ans suivant l'exposition [64]. Le risque d'une néoplasie secondaire après une exposition *in utero* est inconnu. Aucun cas de leucémie secondaire à une exposition *in utero* n'a été rapporté.

Avilés et collaborateurs [65] ont effectué un suivi de longue durée de 84 enfants dont les mères avaient reçu une chimiothérapie pendant la grossesse pour des hémopathies malignes ; et ils n'ont pas constaté de cas

de leucémie aigue ou de cancer secondaire à l'exposition *in utéro* à la chimiothérapie

A l'heure actuelle, le risque de carcinogenèse induite par l'exposition *in utero* n'est pas documenté.

3) La possibilité d'une grossesse ultérieure:

La chimiothérapie ainsi que la radiothérapie peuvent être à l'origine de graves lésions au niveau des ovaires entraînant une réduction de leur fonction hormonale et du stock ovocytaire [66]. Cette toxicité se traduit par une aménorrhée transitoire pouvant se poursuivre pendant quelques mois à quelques années. Une infertilité peut également résulter de l'atteinte ovarienne et une ménopause précoce peut survenir. Celle-ci sera d'autant plus fréquente que l'âge au moment du traitement est avancé.

L'effet dépend de la dose cumulée de la chimiothérapie indépendamment du rythme d'administration [67] et les associations contenant des alkylants sont considérées comme les plus dangereuses pour la fertilité ultérieure. [68]

L'effet des radiations dépend de la dose reçue, du fractionnement et de la durée du traitement mais aussi de l'âge de la patiente. Selon l'étude d'Ogilvy-Stuart [69], une dose-ovaire de 4 Gy cause 30 % de stérilité chez les femmes jeunes et 100 % au-delà de 40 ans.

Il existe des possibilités de survenue de grossesse spontanée malgré une exposition à des traitements réputés stérilisants. L'information

prudente de cette possibilité paraît nécessaire, de même que la mise en place d'une contraception si une grossesse n'est pas souhaitée.

En cas de grossesse, il paraît essentiel de rassurer le couple sur le risque mutagène résiduel, qui pour n'être sans doute pas nul, est probablement limité. Une surveillance toute particulière de ces grossesses est indispensable.

Un délai minimum de six mois à une année après la fin du traitement doit être respecté avant la conception afin de limiter les risques d'anomalies chromosomiques ou géniques. [67]

Nos patientes ont bénéficié d'une contraception locale et ont été bien informées sur la possibilité d'une grossesse ultérieure.

Les possibilités de préservation de la fertilité restent limitées et très expérimentales (cryopréservation des fragments ovariens).

De plus, la réimplantation de cellules prélevées avant traitement anti-néoplasique est sujette à la discussion, surtout en cas de lymphome dont les localisations ovariennes sont possibles.

L'assistance médicale à la procréation (AMP) fait appel au don d'ovocytes dont la procédure est très lourde, surtout pour les donneuses, et reste marginale.

En ce qui concerne la fertilité après exposition in utero à la chimiothérapie, Avilès et Coll. [70] rapportent le suivi à long terme d'enfants dont les mères ont été traitées pour une hémopathie maligne au cours de la grossesse. Deux filles ont atteint l'âge adulte, et ont présenté des

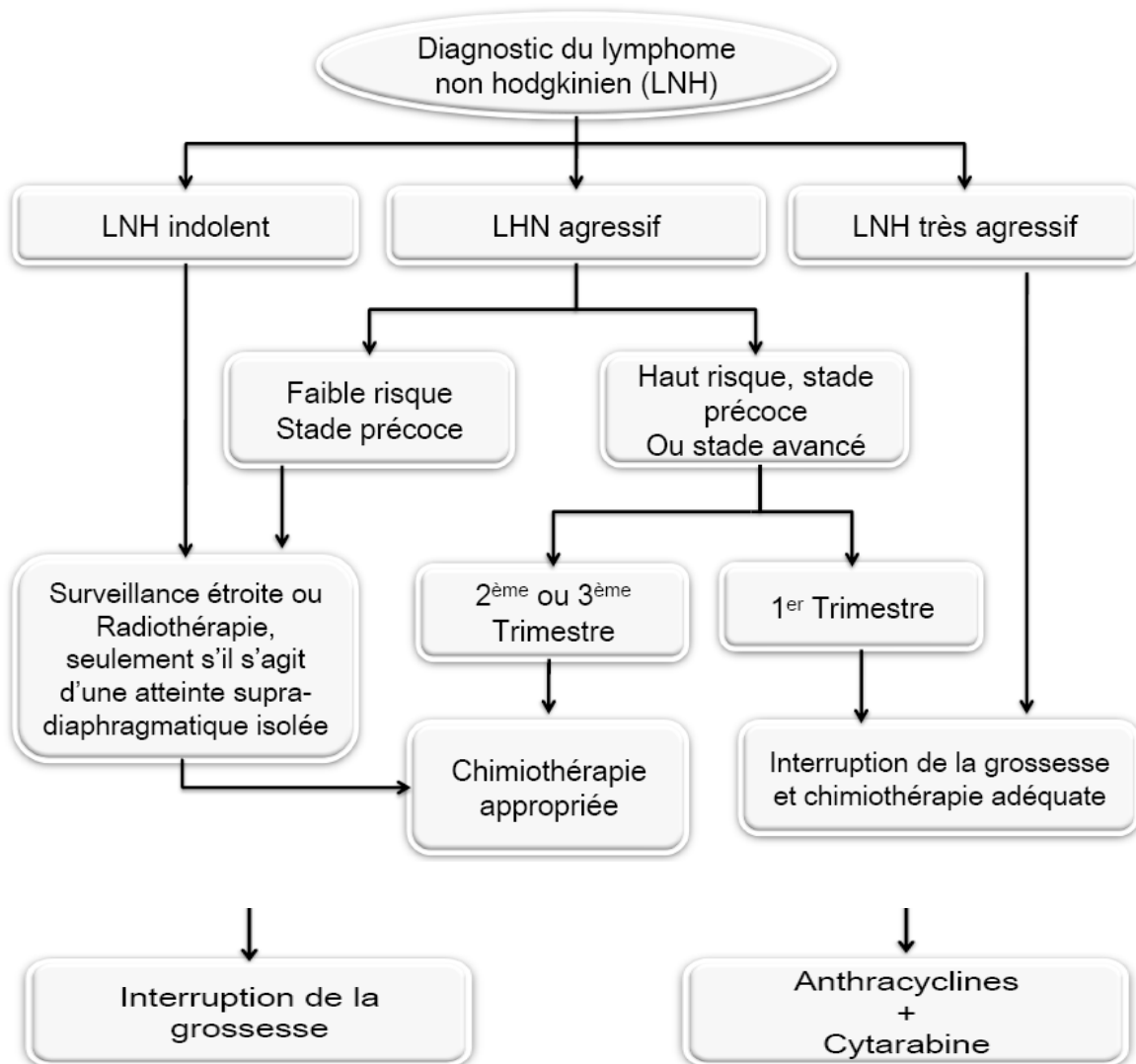
cycles menstruels normaux. L'une d'elle a donné naissance à une petite fille normale.

VII) Algorithmes de prise en charge

A l'issu des différentes données exposées précédemment, une stratégie tenant compte du stade et du retentissement général de la maladie, de son évolutivité et de l'âge gestationnel peut être proposée. Néanmoins, Cette stratégie est discutée au cas par cas.

- ✓ **Avant 26 SA**, la grossesse n'est pas poursuivie et une ITG est proposé.
- ✓ **Entre 26 SA et 31-32 SA**, la grossesse peut être prolongée et une chimiothérapie est débutée simultanément.

- ✓ **Après 31-32 SA**, la grossesse est interrompue par l'accouchement et la chimiothérapie est débutée en post-partum.



Stratégie proposée de prise en charge d'une leucémie aigue myéloïde pendant la grossesse [2]

Stratégie proposée de prise en charge du lymphome non-hodgkinien(LNH) pendant la grossesse [\[2\]](#)

CONCLUSION

La prise en charge d'une hémopathie maligne chez la femme enceinte doit être individualisée.

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

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

En effet, le protocole de chimiothérapie au cours de la grossesse devra s'efforcer d'utiliser les agents cytotoxiques reconnus comme étant les moins pourvoyeurs d'effets délétères sur le fœtus :

- ↳ L'emploi d'agent de la classe des anthracyclines, surtout de la Doxorubicine, est recommandé. Il en est de même pour les agents de la classe des alcaloïdes de la pervenche.
- ↳ L'utilisation des anti-métabolites est fortement déconseillée.
- ↳ L'utilisation des agents alkylants est déconseillée surtout au cours du premier trimestre de la grossesse.
- ↳ L'utilisation d'un schéma subthérapeutique ne réduit pas le risque de foeto-toxicité et expose au risque d'inefficacité de la chimiothérapie et de rechute. Son emploi n'est pas recommandé.

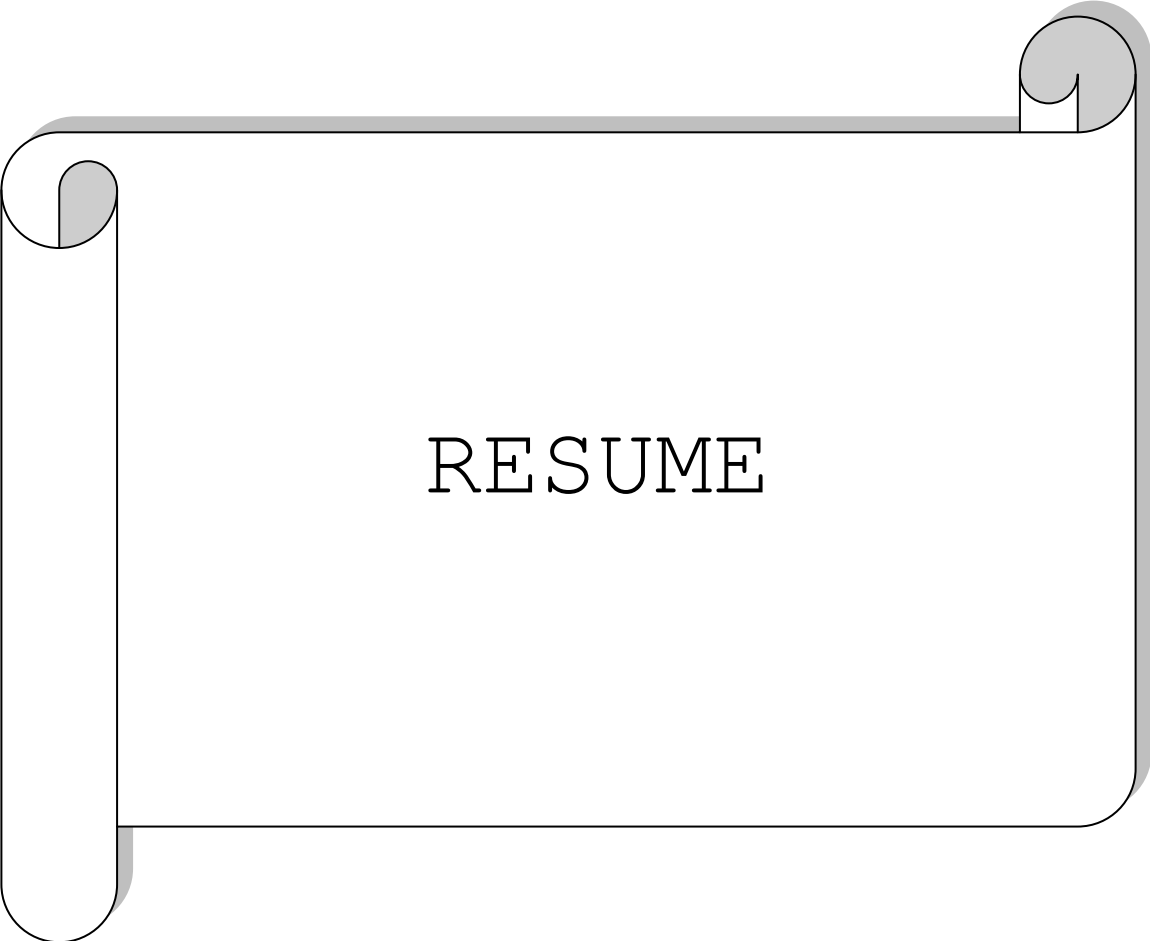
La chimiothérapie est susceptible d'entraîner des complications (hémorragiques et infectieuses de l'aplasie, syndrome de lyse) qui doivent être prévenues et surveillées dans une unité de soins intensifs ou en réanimation.

La radiothérapie devrait être différée à la période du post-partum. Cependant, la radiothérapie sus-diaphragmatique est envisageable. Quant à la sous-diaphragmatique, elle est formellement interdite au cours de la grossesse.

Au cours de la période de l'aplasie, le mode d'accouchement, par césarienne ou par voie basse, est discuté au cas par cas. Quand une césarienne est décidée, l'anesthésie générale est préférée vu le risque hémorragique secondaire à la thrombopénie et le risque infectieux secondaire à la neutropénie.

À long terme, le suivi des enfants exposés à la chimiothérapie *in utero* est nécessaire, notamment en matière de tumeurs malignes secondaires et de fertilité.

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



RESUME

Résumé :

Les hémopathies malignes représentent 25% des cancers compliquant la grossesse : les lymphomes et les leucémies sont les plus fréquents.

Cette situation est extrêmement délicate car la prise en charge doit être réfléchie sur les deux versants : mère et fœtus.

Nous rapportons trois cas d'hémopathies malignes diagnostiquées et traitées au cours de la grossesse.

En général, la grossesse n'affecte pas l'évolution naturelle des hémopathies malignes : l'issue de la grossesse est favorable et leur pronostic ne diffère pas de façon significative des femmes non-enceintes.

La stratégie obstétricale dépend de l'âge gestationnel. Une interruption thérapeutique de la grossesse est proposée avant 26 semaines d'aménorrhée. Entre 26 et 32 semaines, la grossesse est poursuivie le plus longtemps possible, et une chimiothérapie est débutée simultanément. Après 32 semaines, l'accouchement semble préférable à la poursuite de la grossesse, et une chimiothérapie est débutée en post-partum.

Lorsque la chimiothérapie est indiquée, il est conseillé d'utiliser des agents appartenant à la classe des anthracyclines, dont la Doxorubicine, et à la classe des alcaloïdes de pervenche. A l'inverse la classe des antimétabolites doit être évitée.

Il est préférable de différer toute radiothérapie au post-partum. Cependant, la radiothérapie sus-diaphragmatique est envisageable. Quant à la sous-diaphragmatique, elle est formellement interdite au cours de la grossesse.

Le mode d'accouchement est discuté au cas par cas. La tentative d'accouchement par voie basse est possible mais une césarienne est le plus souvent réalisée compte tenu des difficultés de maturation cervicale lorsque l'accouchement est indiqué prématurément.

Au cours de la période d'aplasie médullaire, l'anesthésie générale est préférée aux techniques d'analgésie et d'anesthésie locorégionales.

La prise en charge des hémopathies malignes au cours de la grossesse doit être multidisciplinaire et adaptée au cas par cas.

Mots clés : Hémopathie maligne / Grossesse / Chimiothérapie / Radiothérapie/ Accouchement / Anesthésie.

Abstract :

Hematological malignancies account for 25% of cancers complicating pregnancy: lymphomas and leukemias are the most frequently diagnosed.

This situation is extremely delicate because the management must be reflected on both sides: mother and fetus.

We report three cases of malignancies diagnosed and treated during pregnancy.

In general, the majority of pregnant women diagnosed with a malignancy have good pregnancy outcomes and their prognosis does not differ significantly from nonpregnant women.

Obstetrical strategy is determined by the gestational age at the time of diagnosis of the malignant hemopathy. A therapeutic abortion is proposed before 26 weeks of gestation. Between 26 and 32 weeks of amenorrhea, pregnancy is continued as long as possible, and chemotherapy is initiated simultaneously. After 32 weeks of gestation, delivery is preferable to the continuation of pregnancy, and chemotherapy is undertaken in postpartum.

When chemotherapy is indicated, it is advisable to use agents belonging to the category of anthracyclines, including doxorubicin, and Vinca alkaloids category; though antimetabolites should be avoided.

It is advised to delay radiotherapy until after delivery. However, supradiaphragmatic radiotherapy is possible, but not the sub-diaphragmatic which is strictly prohibited during pregnancy.

The mode of delivery should be discussed individually for each patient. Vaginal delivery is possible but a caesarean section is most often performed because of difficulties of cervical ripening at early gestational age.

During the period of myelosuppression, general anesthesia is preferred to regional techniques of analgesia and anesthesia.

The management of hematological malignancies during pregnancy must be multidisciplinary and adapted on case by case basis.

Keywords: Hematological malignancy/ Pregnancy / Chemotherapy / Radiotherapy / Delivery/ Anesthesia.

ملخص:

تمثل الأورام الدموية الخبيثة 25 ٪ من السرطانات التي تتزامن و الحمل : اللوكيميا والليمفوما هي الأكثر تشخيصا في غالب الأحيان.

هذا الوضع حساس للغاية لأنه يجب الأخذ بعين الاعتبار سلامة كل من الأم والجنين.

نعرض في هذه الدراسة ثلاث حالات سريرية للأورام الدموية الخبيثة التي تم تشخيصها و علاجها أثناء الحمل.

إن الحمل لا يؤثر على التطور الطبيعي للأورام الدموية الخبيثة، والنتائج المحصل عليها مشابهة عند فئة النساء غير الحوامل.

يتم تحديد إستراتيجية التوليد حسب سن الحمل الذي تم فيه تشخيص الورم الدموي الخبيث.

يقترح إجراء الإجهاض الطبي قبل 26 أسبوعا من الحمل. بين 26 و 32 أسبوعا من الحمل، يفضل استمرار الحمل أطول فترة ممكنة، وبدئ العلاج الكيميائي في آن واحد.

بعد 32 أسبوعا من الحمل ، من الأفضل الحث على المخاض والبدء في العلاج الكيميائي بعد الولادة.

فيما يخص العلاج الكيميائي ، فإنه من المستحسن استخدام فئة الانتراسايكلين ، بما في ذلك دوكسوروبيسين ، وفئة قلويدات. في حين أنه ينبغي تجنب فئة مضادات الأيض.

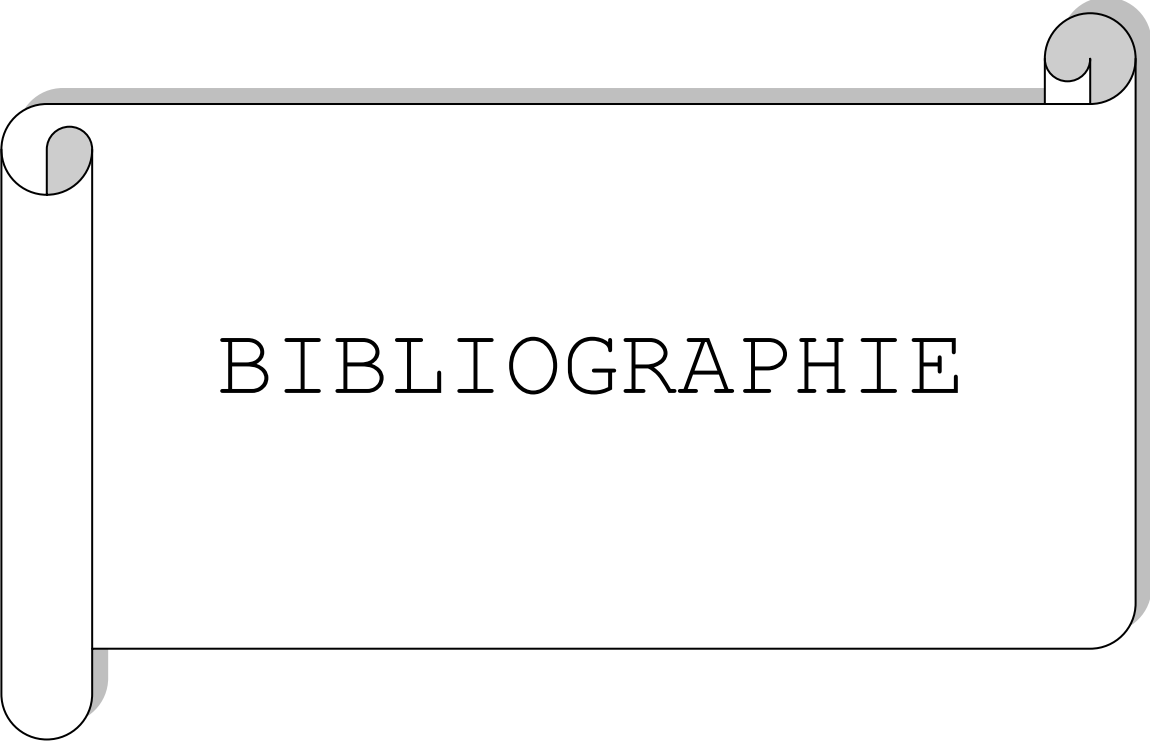
ينصح بتأخير العلاج الإشعاعي حتى بعد الولادة. ومع ذلك، العلاج بالأشعة فوق الحجاب الحاجز ممكن. أما بالنسبة لحجابي الفرعي، يمنع منعاً باتاً أثناء الحمل.

إن الولادة الطبيعية ممكنة ولكن غالبا ما يتم إجراء عملية قيصرية بسبب صعوبات نضج عنق الرحم أثناء سن مبكر للحمل.

أثناء فترة نقي العظم، يستحسن استعمال تقنيات التخدير العام أثناء الولادة.

لا بد من طاقم متعدد التخصصات ليتخذ القرار الملائم من أجل علاج الأورام الدموية الخبيثة في فترة الحمل حسب كل حالة على حدة.

الكلمات الأساسية: الأورام الدموية الخبيثة / الحمل / العلاج الكيميائي / العلاج الإشعاعي /
الولادة / التخدير



BIBLIOGRAPHIE

- [1] George Pentheroudakis, Nicholas Pavlidis. Cancer and pregnancy: Poena magna, not anymore. *European Journal Of Cancer* 42 (2006) 126 –140
- [2] Tina Rizack, Anthony Mega, Robert Legare, and Jorge Castillo. Management of hematological malignancies during pregnancy; *Am. J. Hematol.* 84:830–841, 2009.
- [3] Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1128– 35.
- [4] Kuzel TM, Benson AB. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Gleicher N, editor. *Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. 2nd edition. East Norwalk (CT) 7 Appleton and Lang; 1992. p. 1078–81.
- [5] Weinshel EL, Peterson BA. Hodgkin's disease. *CA Cancer J Clin* 1993;43:327–45.
- [6] Hoover RN. Lymphoma risks in populations with altered immunity: a search for mechanisms. *Cancer Res* 1992;52:5477– 8.
- [7] Timothy J. Hurley, MD, T, James V. McKinnell, MD, Mehraboon S. Irani, MD. Hematologic Malignancies in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 32 (2005) 595– 614.
- [8] Ingrid Charles. *Maladies rares et grossesse: quarante maladies hématologiques rares* ; 2006.
- [9] C.Drevet et collaborateurs. Prise en charge des lymphomes lymphoblastique au cours de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000 ; 29 : 22-27.
- [10] Base de données:
http://www.motherisk.org/women/cancerCategory.jsp?category_id=27

- [11] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5(5):283-91
- [12] Maloisel L. Prise en charge des hémopathies malignes survenant au cours de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25:602-607.
- [13] Peccatori F, Martinelli G, Gentilini O, Goldhirsch A. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? *Lancet Oncol* 2004;5(7):398.
- [14] Ebert U LH, Kirch W. Cytotoxic Therapy and Pregnancy. *Pharmacol.Ther.* 1997;74(2):207-220.
- [15] A. Avilès, N. Neri & M. J. Nambo. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Annals of Oncology* 17: 286–288, 2006
- [16] Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27(6):618-22.]
- [17] Peres RM, Sanseverino MT, Guimaraes JL, Coser V, Giuliani L, Moreira RK, et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(12):1551-9.
- [18] Aviles A, Niz J. Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med Pediatr Oncol* 1988;16(1):3-6.
- [19] Doll RC, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Onc* 1989;16:337-45.
- [20] Requena A, Velasco JG, Pinilla J, Gonzalez-Gonzalez A. Acute leukemia during pregnancy: obstetric management and perinatal outcome of two cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 139–41.
- [21] Germann N, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy:embryo-fetal outcome in 160 patients. *Annales of Oncology* 2004;15:146_150.

- [22] P. Pautier et collaborateurs. Cancer et grossesse : chimiothérapie pendant la grossesse, J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 (suppl. au n° 1) : 1S23-1S28.
- [23] Agustin Avilés : Hematological Malignancies and Pregnancy. A Brief Review /Reviews on Recent Clinical Trials, 2009, 4, 131-139.
- [24] Bavoux F. Cancer et grossesse: Risque des médicaments. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2004;33 (suppl.n°1):S29-S32.
- [25] Pautier P, Lhomme C, Morice P. Cancer and pregnancy: the point of view of the chemotherapy oncologist. Bull Cancer 2002;89(9):779-85.
- [26] Henk B Kal, Henk Struikmans : Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol 2005; 6: 328-33.
- [27] David Pereg ,Gideon Koren, Michael Lishner : Cancer in pregnancy: Gaps, challenges and solutions. Cancer Treatment Reviews (2008) 34, 302- 312
- [28] David Pereg, Gideon Koren, Michael Lishner. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. Haematologica 2007; 92:1230-1237. DOI: 10.3324/haematol.11097
- [29] Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. Cancer Treat Rev 2001;27:1-7.
- [30] C. Schusterbauer A. Cairoli N. Ketterer : Lymphome et grossesse : quelle prise en charge?. Revue Médicale Suisse 2009 ; 204.
- [31] Shiao Y. Woo et al.: Radiotherapy During Pregnancy For Clinical Stages Ia-IIa Hodgkin's Disease.. J. Radiation Oncology - Biology - Physics Volume 23, Number 2, 1992
- [32] Dreyfus M VA, Lambert T, Blot I, Tchernia G. Hématologie et grossesse. Traité d'Obstétrique. Médecine Sciences; Flammarion; Paris 2003. p. 617-34.
- [33] H.A. Azim Jr. et al. : Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors/ Cancer Treatment Reviews 36 (2010) 110-121

- [34] Dhanjal MK, Mitrou S. The obstetric care of the pregnant woman with cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:195–201.
- [35] Base de données Reprotox. Reproductive Toxicology center, Bethesda. 2004
- [36] Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotics use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic effects. *Obstet Gynecol* 2006;107:1120–38.
- [37] Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, et al. Severe chronic neutropenia: Treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia. International Registry. *Am J Hematol* 2003;72:82–93.
- [38] Baeksgaard L, Sorensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors--a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51(3):187-92.
- [39] Kayem G GF, Tsatsaris V, Cabrol D. Menace d'accouchement prématuré:diagnostic et prise en charge. Tocolyse. *Traité d'Obstétrique. Médecine Sciences; Flammarion; Paris* 2003. p. 422-51.
- [40] Desfrere L, Pons JC, Goffinet F. Devenir des prématurés. *Traité d'Obstétrique.: Médecine Science; Flammarion; Paris* 2003. p. 1004-14.
- [41] Wood N MN, Costeloe K. Neurologic and developpement disability after extremely preterm birth. *NEJM* 2000; 343(August 10):378-84.
- [42] Merrill JD, Ballard RA. Clinical use of antenatal corticosteroids: benefits and risks. *Pediatr Rev* 2000;1(5):E91-8.
- [43] Bottoms SF, Paul IJ. Obstetric determinant of neonatal survival: influence of willingness to perform cesarean delivery on survival of extremely low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:960-6.
- [44] Pollack MS, Kirkpatrick D, Kapoor N, Dupont B, O'Reilly RJ. Identification by HLA typing of intrauterine-derived maternal T cells in four patients with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1982;307(11):662-6.

- [45] Hutchinson DL, Turner JH, Schlesinger ER. Persistence of donor cells in neonates after fetal and exchange transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109(2):281-4.
- [46] Jackisch C, Louwen F, Schwenkagen A, et al. Lung cancer during pregnancy involving the products of conception and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:69-77.
- [47] Dildy GA, Carpenter RJ Jr, Kilma. Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:535-40.
- [48] Catlin EA, Roberts JD, Jr., Erana R, Preffer FI, Ferry JA, Kelliher AS, et al. Transplacental transmission of natural-killer-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1999;341(2):85-91.
- [49] Osada S, Horibe K, Oiwa K, Yoshida J, Iwamura H, Matsuoka H, et al. A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leukemic cells. *Cancer* 1990;65(5):1146-9.
- [50] Cramblett FJ, Najjar S, Leukemia in infant born of a mother with leukemia. *NEJM* 1958;259:727-9.
- [51] Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: Risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003;21:2179-86.
- [52] Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr* 2000;130(2S Suppl):443S-447S.
- [53] Juarez S CPM. Association of leukemia and pregnancy: clinical aspects. *Am J Clin Oncol* 1988;11(2):159-165.
- [54] Hall MH, Bewley S. Maternal mortality and mode of delivery. *Lancet* 1999;354(9180):776.
- [55] Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *Bmj* 2001;322(7294):1089-93; discussion 1093-4.

- [56] Morrison JJ RJ, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *BrJ Obstet Gynaecol* 1995;102(2):101-106.
- [57] Ewig S TA, Riquelme R. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur respir J*. 1998;12(1)(July):116-22.
- [58] Estopa R, Torres Marti A, Kastanos N, Rives A, Agusti-Vidal A, Rozman C. Acute respiratory failure in severe hematologic disorders. *Crit Care Med* 1984;12(1):26-8.
- [59] Keenan SP, Brake D. An evidence-based approach to noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Clin* 1998; 14(3):359-72.
- [60] Pawan K. Doxorubicin-induced Cardiomyopathy. *NEJM* 1998; 339 (September 24) :900-904.
- [61] Durodola JI. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979;71:165-6.
- [62] Tal Shapira , David Pereg , Michael Lishner .How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Reviews* (2008) 22, 247–259.
- [63] Koren G, Lishner M, Santiago S. *The Motherisk Guide to Cancer in Pregnancy and Lactation* (Second edition). Toronto, Canada. Motherisk program; 2005
- [64] Rosner. Acute leukemia as a delayed consequence of cancer chemotherapy. *Cancer* 1976; 37:1003.
- [65] Hematological Malignancies and Pregnancy: A Final Report of 84 Children Who Received Chemotherapy In Utero. Agustin Avilés and Natividad Neri. *Clinical Lymphoma*, Vol. 2, No. 3, 173-177, 2001.
- [66] K. Larguèche, Z. Laârif et M. Ferchiou : Maladie de Hodgkin, fertilité et grossesse. *Rev Med Brux* 2009 ; 30 : 170-6.
- [67] Meistrich ML Vassilopoulou-Sellin, Lipshultz LI. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction. In : De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S, ed. *Cancer*:

principles and practice of oncology, 5th Edition. Raven Lippincott-Philadelphia publishers, 1997.

[68] Bokemeyer C, Schmoll HJ, Van Rhee J, Kuczyk M, Schuppert F, Poliwoda H. Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 1994 ; 68 : 105-10.

[69] Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. Environ Health Perspect 1993 ; 101 (suppl. 2) : 109-16.

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

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dûs.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

باسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
- ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد

الأورام الدموية الخبيثة أثناء الحمل عن ثلاث حالات ومراجعة للأدبيات.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: والصور سلمى

المزادة في: 24 يونيو 1986 بتمارة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام الدموية الخبيثة الحمل العلاج الكيميائي العلاج الإشعاعي الولادة
التخدير

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : موساوي الرحالي إدريس
أستاذ في طب النساء و التوليد

مشرفة

السيدة : مسعودي نزهة
أستاذة في علم الدمويات

أعضاء



السيد : بلمكي عبد القادر
أستاذ في علم الدمويات

السيد : الدغمي كمال
أستاذ في علم الدمويات السريرية