

# Maladie de Hodgkin, fertilité et grossesse

## *Hodgkin's disease, fertility and pregnancy*

**K. Larguèche, Z. Laârif et M. Ferchiou**

Service de Gynécologie-Obstétrique et de Médecine de la Reproduction,  
Hôpital Aziza-Othmana, La Kasba, Tunis, Tunisie

### RESUME

*La maladie de Hodgkin étant la pathologie maligne la plus fréquente entre 15 et 24 ans, elle pose deux problèmes chez la femme en âge de procréer : la préservation de la fertilité et la prise en charge au cours de la grossesse.*

*La chimiothérapie ainsi que la radiothérapie peuvent être à l'origine de graves lésions au niveau des ovaires avec une réduction du stock ovocytaire pouvant induire une insuffisance ovarienne précoce.*

*Plusieurs options sont disponibles aujourd'hui pour essayer de préserver la fertilité chez les patientes traitées pour une maladie de Hodgkin grâce au développement des techniques de procréation médicalement assistée.*

*La chimiothérapie et la radiothérapie au cours du premier trimestre de la grossesse sont associées à un risque accru de malformations congénitales et ce risque diminue à mesure que la grossesse avance.*

*La prise en charge de la maladie doit être étudiée au cas par cas.*

*Rev Med Brux 2009 ; 30 : 170-6*

### ABSTRACT

*Hodgkin's disease, the most common cancer between 15 and 24 years, raises two problems in women in reproductive age : the preservation of fertility and the care during pregnancy.*

*Chemotherapy and radiotherapy can destroy gonads and subsequently lead to a loss of fertility and premature ovarian failure.*

*Many options are available today to maintain fertility in female patients treated for Hodgkin's disease, thanks to advances in assisted-reproduction technology.*

*Chemotherapy and radiotherapy during the first trimester are associated with increased risk of congenital malformations and this risk diminishes as pregnancy advances.*

*The management of this disease during pregnancy must be examined case by case.*

*Rev Med Brux 2009 ; 30 : 170-6*

*Key words : Hodgkin's disease, fertility, pregnancy*

### INTRODUCTION

La maladie de Hodgkin, est la pathologie maligne la plus fréquente entre 15 et 24 ans<sup>1</sup>.

Depuis sa découverte en 1932 par Thomas Hodgkin, elle a vu son pronostic transformé surtout au cours des 20 dernières années par l'amélioration et le développement des différents protocoles théra-peutiques avec un taux de survie global dépassant les 90 % à 5 ans<sup>1,2</sup>.

Le traitement de la maladie, basé sur la chimiothérapie et/ou la radiothérapie, pose deux problèmes chez la femme en âge de procréer : la préservation de la fertilité et la prise en charge diagnostique et thérapeutique au cours de la grossesse.

### FERTILITE APRES TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HODGKIN

Les traitements basés sur la chimiothérapie et la radiothérapie ont considérablement amélioré le pronostic des jeunes patientes atteintes de maladie de Hodgkin, mais cette amélioration du pronostic vital s'accompagne souvent d'une altération de la fertilité et d'une insuffisance ovarienne précoce puisque ces traitements provoquent des lésions gonadiques induisant souvent une réduction du stock folliculaire<sup>3</sup>.

Les facteurs pronostiques de la fertilité post-thérapeutique sont l'âge de la patiente au moment du traitement, le protocole utilisé et les doses administrées<sup>4,5</sup>. L'âge est en effet un facteur capital puisqu'il détermine l'état initial de la réserve ovarienne.

Blumenfeld en 1999 trouve une fréquence d'aménorrhée secondaire définitive après chimiothérapie de 21 à 71 % avant 40 ans et de 49 à 100 % à partir de 40 ans<sup>6</sup>.

Concernant la chimiothérapie, les agents alkylants (cyclophosphamide, moutarde azotée, procarbazine, etc.) sont classiquement les plus délétères pour la fonction ovarienne car ils accélèrent l'atrésie des follicules primordiaux<sup>7</sup>. Byrne *et al.*<sup>8</sup> trouvent que 40 % des femmes traitées par les alkylants dans l'enfance et encore réglées à 21 ans sont définitivement aménorrhéiques avant l'âge de 30 ans. Meiorow a démontré que le risque de perdre totalement la fonction ovarienne est multiplié par 4,52 en utilisant les agents alkylants comparés aux autres médicaments dérivés des antimétaboliques ou des alcaloïdes. Dans sa série de 168 jeunes femmes traitées, il retrouve une insuffisance ovarienne dans 42,4 % en cas d'utilisation d'agents alkylants, et dans 14 % lorsqu'ils n'ont pas été utilisés<sup>4</sup>. L'effet est bien sûr proportionnel à la dose totale administrée et à l'âge de la patiente. Ainsi, pour le cyclophosphamide, une dose totale de 5 g entraîne une insuffisance ovarienne définitive chez les femmes âgées de plus de 40 ans, cet effet s'observe pour 9 g entre 30 et 40 ans, et pour 20 g entre 20 et 30 ans<sup>6</sup>.

Concernant la radiothérapie, la DL50 pour les ovocytes humains (dose tuant 50 % des ovocytes) est inférieure à 2 grays<sup>5</sup>. Chez l'enfant, l'utilisation d'une dose totale supérieure à 20 grays provoque toujours un impubérisme. Une dose totale délivrée entre 7 et 20 grays augmente le risque en fonction de la dose délivrée à la gonade. Une irradiation ovarienne de 8 grays provoque une ménopause chez toutes les adultes<sup>9</sup>. De plus, l'effet délétère varie avec l'âge : 80 % des femmes de moins de 30 ans restent normalement réglées jusqu'à 4 grays, tandis qu'1 gray peut induire la ménopause d'une patiente de 40 ans<sup>9,10</sup>. Il faut aussi souligner le fait que l'irradiation pelvienne peut nuire à la fonction utérine en induisant une réduction du volume de l'utérus et une altération de l'endomètre, ce qui pourrait interférer avec l'implantation de l'embryon<sup>5,11</sup>.

L'effet délétère des traitements anticancéreux est aussi plus important si on associe la chimiothérapie à la radiothérapie. Dans une étude multicentrique comparant 1.067 patientes traitées pour cancer au cours de l'enfance ou de l'adolescence, le risque de ménopause précoce était de 3,66 (CI : 1,34-9,99) pour la radiothérapie seule, de 9,17 (CI : 2,67-31,49) pour les agents alkylants seuls et de 27,39 (CI : 12,42-60,35) en combinant ces deux thérapeutiques<sup>12</sup>.

### **Les différents moyens disponibles pour préserver la fertilité des jeunes femmes atteintes de la maladie de Hodgkin**

- *Transposition ovarienne avant radiothérapie* : Elle se fait soit par laparotomie, soit par coelioscopie. Plusieurs techniques ont été décrites. Elle vise, en éloignant les ovaires du champ d'irradiation, à

diminuer la dose reçue par les gonades et limiter ainsi leur atteinte. L'efficacité de cette méthode varie selon les études de 16 à 90 % et ce en fonction des doses totales d'irradiations différentes selon les cas, mais aussi parfois, à cause de l'utilisation de la chimiothérapie en association avec la radiothérapie<sup>13</sup>.

- *Congélation d'ovocytes* : L'ovocyte mature (en métaphase II) est très sensible, il résiste mal au processus de congélation (lésions du cytosquelette, aneuploïdie, etc.). Selon les dernières études, le taux de grossesses ne dépasse pas les 1,8 % en utilisant cette technique. Les ovocytes au stade diplotène en prophase I et au stade de vésicule germinale, résistent mieux à la cryoconservation. Ils peuvent être utilisés après maturation *in vitro* mais cette technique doit être mieux développée afin d'améliorer les résultats<sup>11</sup>.
- *Cryoconservation puis autogreffe du tissu ovarien*<sup>7,14,15</sup> : Quelques succès ont été récemment enregistrés avec des grossesses et des naissances d'enfants en bonne santé apparente après autotransplantation de tissu ovarien à la fin du traitement anticancéreux<sup>16,17</sup>. Mais ces techniques restent encore du domaine de la recherche et certaines études retrouvent une élévation du nombre d'aberrations chromosomiques et d'anomalies géniques lors de l'utilisation de la cryoconservation<sup>18</sup>.
- *Mise au repos de l'axe hypothalamohypophysio-ovarien avant et pendant une cure de radiochimiothérapie par les agonistes de la GnRH*<sup>9,20</sup> : L'ovaire infantile est traditionnellement considéré comme moins sensible que l'ovaire adulte en raison de l'état quiescent des follicules ; ceci a suggéré que ce traitement était susceptible de conférer une certaine protection pour la fertilité à venir. Elle consiste en une injection mensuelle ou trimestrielle de triptoréline (forme à libération prolongée) débutée avant le début du traitement et poursuivie jusqu'à la fin des cures. En utilisant les agonistes de la GnRH, on obtient une diminution du nombre de follicules primordiaux qui entrent en phase de différenciation et qui deviennent ainsi plus sensibles aux effets délétères de la chimiothérapie. De plus, le statut hypo-œstrogénique diminue la perfusion gonadique et ainsi la dose délivrée aux ovaires. Blumenfeld<sup>19</sup> montre le bénéfice de ce protocole dans le cadre d'une chimiothérapie avec une fréquence d'aménorrhée secondaire hypergonadotrope définitive inférieure à 7 % dans le groupe traité par agoniste de la GnRH *versus* 53 % dans le groupe témoin non traité. Cette technique serait particulièrement efficace en cas d'utilisation des agents alkylants : protocoles MOPP/ABV(D) ou bien protocole BEACOPP (bleomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisolone). L'intérêt de cette méthode préventive en cas de chimiothérapie demande, néanmoins, à être confirmé par des études sur de grandes séries. Mais, devant l'innocuité de ce traitement et l'utilité de son effet contraceptif, il paraît licite de l'utiliser de parti pris

avant et pendant la chimiothérapie. Concernant la radiothérapie, les modèles expérimentaux sur les rats et les singes rhésus ne retrouvent pas de réel bénéfice au blocage ovarien pour prévenir l'atteinte des gonades.

- *Utilisation des protocoles les moins agressifs pour la fonction ovarienne* : En effet, le protocole MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine et prednisolone) entraîne une aménorrhée dans 80 % des cas et un taux élevé de ménopause précoce<sup>21</sup>. Ce risque est moindre avec le protocole ABVD (doxorubicine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine)<sup>22</sup>.
- *Congélation d'embryons obtenus par fécondation in vitro et pouvant être utilisés après la fin du traitement de la maladie de Hodgkin* : Elle représente une bonne solution à ce problème de fertilité surtout si un traitement agressif est prévu. Mais cette technique n'est pas réalisable chez les patientes célibataires et les patientes très jeunes encore impubères, sans oublier qu'elle risque de retarder la mise en place de la thérapeutique<sup>18</sup>.
- *Protection des ovaires* par un gilet de plomb lors des séances de radiothérapie sus-diaphragmatique pour diminuer la dose délivrée aux gonades. Il faut éviter la radiothérapie en cas d'atteinte sous-diaphragmatique.
- D'autres options restent disponibles dans certains pays comme le don d'ovocytes ou le don d'embryons, etc.

#### **EMBRYOPATHIES ET FŒTOPATHIES APRES TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HODGKIN**

Les risques des traitements anticancéreux sur le produit de conception à venir, par altérations des ovocytes, sont également à prendre en considération puisqu'elles amènent des altérations chromosomiques ou géniques des gamètes avec les conséquences sur le produit de conception : pertes embryonnaires, morts fœtales *in utero*, retard de croissance, malformations congénitales, maladies génétiques à expression retardée. Dans l'espèce humaine, plusieurs études portant sur les spermatozoïdes montrent la présence d'altérations de l'ADN persistant plusieurs mois après la fin de la chimiothérapie<sup>23</sup>. Des données similaires pour les ovocytes humains ne sont pas disponibles. D'une façon générale, il est recommandé de respecter une période d'attente de six mois à un an après l'exposition aux irradiations ou après l'élimination des produits cytotoxiques afin que la fécondation n'ait pas lieu avec des gamètes ayant subi leur maturation au cours de la période d'exposition. Il convient donc d'informer les patientes sur le risque malformatif et sur l'intérêt de respecter ce délai minimum, ainsi que sur l'importance d'une surveillance morphologique échographique en cas de grossesse et éventuellement sur l'intérêt de pratiquer une amniocentèse.

#### **TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HODGKIN DECOUVERTE AU COURS DE LA GROSSESSE**

La maladie de Hodgkin au cours de la grossesse

est rare : 1/1.000 à 1/6.000 accouchements<sup>24</sup>.

La grossesse n'affecte pas l'évolution de la maladie ; en effet, la survie à 20 ans est la même pour les patientes ayant et n'ayant pas eu de grossesse<sup>25</sup>.

#### **Diagnostic et bilan d'extension au cours de la grossesse<sup>26</sup>**

La grossesse ne gêne en rien le diagnostic d'une maladie de Hodgkin, puisque la preuve en est histologique (biopsies ganglionnaires).

Le type histologique le plus fréquent est, comme en dehors de la grossesse, le type 2 (scléro-nodulaire).

Le bilan d'extension doit être adapté à l'âge de la grossesse. Les radiographies thoraciques sont utilisables, moyennant quelques précautions (gilet de plomb sur la région abdomino-pelvienne). L'échographie et la résonance magnétique ne comportent pas de risque ; elles remplacent en fait la tomographie thoracique et abdomino-pelvienne surtout au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, le PET-scan ne pouvant être utilisé en raison des doses importantes de radiations ionisantes nuisibles pour le produit de conception. Les marqueurs biologiques de l'inflammation, nécessaires pour la stadification de la maladie, ne sont pas interprétables en cours de grossesse.

#### **Chimiothérapie et radiothérapie au cours de la grossesse**

La décision de débiter une chimiothérapie ou une radiothérapie chez la femme enceinte est souvent difficile à prendre. On doit en effet tenir compte des effets délétères sur le fœtus, sans compromettre ni la vie, ni la santé de la mère. Ces effets dépendent de l'âge gestationnel, de la durée d'exposition fœtale, de la drogue utilisée, de son mécanisme d'action et de l'association des médicaments, de la dose de radiation totale utilisée et de la zone irradiée.

Le retentissement des expositions intra-utérines à ce type de traitement peut entraîner quatre types de risques<sup>27</sup> :

- Un risque malformatif (tératogène) : si l'exposition se produit pendant la période embryonnaire (ou d'organogenèse), c'est-à-dire au cours des deux premiers mois (13<sup>ème</sup> - 56<sup>ème</sup> jour de vie post-conceptionnelle).
- Un risque fœtal : si l'exposition a lieu au cours des 7 derniers mois. Par exemple, dans le système nerveux central, les migrations cellulaires se poursuivent jusqu'à 20 à 22 semaines d'aménorrhée et la myélinisation se poursuit durant les deux premières années de vie. La conséquence d'une agression à ce stade du développement intra-utérin sera plus d'ordre fonctionnel que morphologique.
- Un risque néonatal : il s'agit d'un effet pharmacologique direct objectivé chez le nouveau-né, dû au traitement pris par la mère. Le nouveau-né peut, dans certains cas, être encore imprégné

par le médicament pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines en raison de l'imaturité de ses fonctions d'élimination (hépatiques et rénales).

- Un risque retardé : il correspond à l'éventuelle survenue d'une pathologie à distance de la naissance. Il peut s'agir d'effets fonctionnels (sur les fonctions cognitives et psychomotrices par exemple) ou d'effets mutagènes ou cancérogènes.

### Chimiothérapie et grossesse

L'action des antinéoplasiques est en partie dépendante de leur capacité à inhiber les cellules en division. Le moment d'exposition par rapport à l'âge gestationnel est donc critique.

La 1<sup>ère</sup> semaine après la conception, le risque répond à la loi du "tout ou rien" : avortement spontané ou enfant normal.

Au 1<sup>er</sup> trimestre, le fœtus est particulièrement sensible car c'est la période de l'organogenèse où les cellules se divisent rapidement. Il y a un risque accru d'avortements (6 à 11 %) et/ou de malformations congénitales (6 à 24 %). Tous les types de malformations ont été rapportés, avec une prédominance d'anomalies crânio-faciales et squelettiques. Le risque serait plus important en cas de polychimiothérapie<sup>28</sup>.

Pour éviter le risque tératogène, le traitement doit être évité surtout durant le 1<sup>er</sup> trimestre ; si une chimiothérapie est prescrite, il faut éviter l'utilisation des antifolates et de la procarbazine (utilisation de l'ABVD plutôt que du MOPP dans les maladies de Hodgkin).

Durant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres, il n'y a pas de malformations significatives, mais il y a un risque plus important de mort fœtale *in utero*, de mort néonatale, de microcéphalies, de retard mental, d'accouchement prématuré. Un retard de croissance *in utero* est observé dans 40 % des cas, quels que soient l'agent et la posologie. De façon générale, les nouveau-nés, même non hypotrophes, seraient de poids inférieur à la moyenne (58 % en dessous du 20<sup>ème</sup> percentile)<sup>29</sup>.

Une mauvaise tolérance maternelle au traitement peut aussi avoir des conséquences : une aplasie, une septicémie, des troubles digestifs majeurs et une perte de poids chez la mère peuvent entraîner un retentissement sur la croissance fœtale (mort *in utero*, retard de croissance intra-utérin, prématurité, etc.).

Il peut aussi y avoir une toxicité directe de la chimiothérapie chez l'enfant exposé *in utero*. Des atteintes hématologiques à type de pancytopenie ou d'aplasie médullaire ont été observées. Le risque est d'autant plus grand que l'accouchement survient à moins de 3 semaines après l'arrêt d'une cure.

Effets et risques des différents antinéoplasiques<sup>30,31</sup> :

- Le risque abortif du cyclophosphamide avoisinerait

1/6 mais la plupart des auteurs ne relatent aucune malformation quand il est utilisé seul.

- La procarbazine et les moutardes azotées (méchloroéthamine) sont à haut risque malformatif.
- Les alcaloïdes de la pervenche aggravent la constipation habituelle de la femme enceinte. Ils sont très tératogènes chez l'animal. Un cas d'hydrocéphalie a été recensé lors de l'utilisation de la vinblastine au premier trimestre. Son effet délétère n'a pas été démontré chez l'homme et de nombreux auteurs l'autorisent au premier trimestre. Les données concernant la vincristine au premier trimestre sont insuffisantes : les malformations sont rares et ne sont jamais survenues en cas de monochimiothérapie. Le risque malformatif de la bleomycine serait nul.
- La corticothérapie (prednisolone) est sans danger pour le fœtus, hormis une possible insuffisance surrénalienne néonatale transitoire. A doses élevées et prolongées, elle accroît chez la mère l'incidence de complications métaboliques et infectieuses.

### Radiothérapie et grossesse

La tératogénicité de la radiothérapie est établie. Les malformations fœtales les plus fréquentes associent microcéphalie, retard mental et troubles oculaires. Un retard de croissance, une hypoplasie génitale, des fentes palatines, et des malformations des oreilles et des orteils sont également observés<sup>24</sup>.

Le risque malformatif varie en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'irradiation, maximal en début de grossesse après les huit premiers jours jusqu'à la huitième semaine après la conception, autrement dit pendant la période de l'organogenèse.

Durant la phase de pré-implantation, les cellules sont complètement indifférenciées et interchangeable, de sorte qu'une cellule détruite peut être compensée par une mitose sans aucune conséquence, les atteintes graves aboutissent, elles, à un avortement spontané précoce par défaut de nidation<sup>32</sup>.

Une relation effet-dose est probable au-delà de 20 centigrays (cGy) ; aucun effet n'a été décrit en dessous de ce seuil. La dose totale admissible n'est pas clairement définie, cependant et par sécurité, certains proposent des limites à 5 voire 3 cGy avant la 8<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA)<sup>24</sup>.

Du 9<sup>ème</sup> jour à la 9<sup>ème</sup> SA, l'embryon est très radiosensible du fait d'une rapidité de division des cellules : le risque de malformation majeure d'un organe ou d'un membre est important au-delà de 0,2 Gy ; de la 9<sup>ème</sup> semaine au 9<sup>ème</sup> mois d'aménorrhée, l'organogenèse étant terminée, on ne peut voir que des anomalies mineures (par exemple une hypothyroïdie), sauf au niveau du cerveau où il persiste un possible risque de retard mental ou petit périmètre crânien au-delà de 0,5 Gy. Si l'irradiation intervient entre la 8<sup>ème</sup> et la 15<sup>ème</sup> SA, la dose seuil retenue pour observer un retard mental est de 0,06 Gy, avec une

réelle diminution du QI (quotient intellectuel) pour des doses supérieures à 0,1 Gy. Si l'irradiation intervient entre la 16<sup>ème</sup> et la 25<sup>ème</sup> SA, la dose seuil retenue pour observer un retard mental est de l'ordre de 0,25 Gy<sup>32</sup>.

Un risque néoplasique (cancers de l'enfance), existe pour une irradiation intervenant dès la conception jusqu'à l'accouchement même pour des doses faibles, de l'ordre de 1 ou 2 cGy. Il augmente avec la dose reçue et l'atteinte d'une seule cellule peut suffire à engendrer des clones anormaux. L'incidence des néoplasies (tumeurs solides et leucémies) entre 0 et 15 ans est plus élevée que dans la population générale chez les enfants exposés *in utero* à la radiothérapie. Spontanément, l'incidence des tumeurs solides et hématologiques entre 0 et 15 ans est de 0,2 à 0,3 % alors qu'une dose reçue de 0,01 Gy *in utero* ferait augmenter ce taux à 0,3 à 0,4 %, soit une augmentation du risque de 40 %<sup>32</sup>.

La radiothérapie sous-diaphragmatique est donc totalement inenvisageable avant la naissance. Une radiothérapie sus-diaphragmatique per gravidique implique une protection abdominale et des modifications des champs et des doses. Une analyse de la dose délivrée au fœtus doit être effectuée en fonction des modalités, de la dose, de la distance à l'utérus et de l'âge gestationnel. Elle atteindrait 1,2 % à 7,1 % de la dose totale<sup>24</sup>.

### **Conduite pratique pour le traitement au cours de la grossesse**

La stratégie thérapeutique doit être définie de manière pluridisciplinaire (hématologues, obstétriciens, pédiatres, anesthésistes-réanimateurs). Elle dépend du terme de la grossesse lors du diagnostic, du stade et du retentissement général de la maladie, de l'âge et la parité de la patiente et du choix éclairé du couple.

Les maladies stables et localisées peuvent faire l'objet d'un traitement différé. (débuter le traitement à un âge plus avancé de la grossesse voire, au mieux, après l'accouchement)<sup>33</sup>.

D. Pereg *et al.*<sup>26</sup> ainsi que l'Institut National Américain de cancer (NCI) proposent la conduite qui suit en fonction de l'âge gestationnel :

#### **- 1<sup>er</sup> trimestre**

Si la maladie est à un stade avancé, l'interruption thérapeutique de la grossesse représente la meilleure option thérapeutique car le traitement doit être débuté le plus tôt possible afin de ne pas compromettre le pronostic vital maternel.

Si la maladie est à un stade précoce sans signes cliniques d'évolutivité, même si l'interruption thérapeutique de la grossesse peut être conseillée (en fonction du contexte), d'autres options restent possibles : reporter le traitement à un âge plus avancé de la grossesse moyennant une surveillance rapprochée, monochimiothérapie à base de vinblastine puis ABVD ou enfin radiothérapie si atteinte cervicale ou axillaire isolée.

#### **- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres**

La chimiothérapie selon le protocole ABVD représente la meilleure option thérapeutique quel que soit le stade de la maladie.

Si la maladie est à un stade peu avancé, on peut reporter le traitement avec surveillance étroite puis chimiothérapie (ABVD) ou radiothérapie (si atteinte cervicale ou axillaire isolée).

En définitive, il faut savoir que la conduite thérapeutique doit être étudiée au cas par cas.

### **Prise en charge sur le plan obstétrical<sup>34</sup>**

Au 1<sup>er</sup> trimestre, si on décide de poursuivre la grossesse, il faut pratiquer des échographies répétées afin de s'assurer de la vitalité embryonnaire et de l'absence de malformations dépistables à ce terme.

Dès la période de vitalité fœtale, une surveillance materno-fœtale est instaurée : échographies obstétricales morphologiques et biométriques répétées pour dépister précocement une éventuelle malformation, un retard de croissance *in utero*, un *oligoamnios* ou une altération du bien-être fœtal (Doppler fœtal notamment).

En fin de grossesse, le déclenchement du travail est souvent nécessaire. Si la naissance est programmée avant 34 SA, une corticothérapie (bêtaméthasone) visant à accélérer la maturation pulmonaire fœtale doit être administrée.

L'accouchement se fait par voie vaginale ou par césarienne selon les antécédents obstétricaux, les conditions locales et l'urgence de l'accouchement. Après un cycle de chimiothérapie préalable lorsqu'il a été indispensable, la date de l'extraction ou du déclenchement doit être déterminée en concertation afin de limiter les complications maternelles et/ou néonatales d'une cytopénie.

### **Le post-partum**

L'allaitement est le plus souvent déconseillé, voire contre-indiqué en raison du passage des cytotoxiques dans le lait maternel ; des cas de cytopénies au cyclophosphamide ont été décrits<sup>30</sup>.

En *post-partum*, une contraception efficace et adaptée doit être instituée rapidement.

Par ailleurs, en ce qui concerne l'enfant, si le traitement de la maladie de Hodgkin a été débuté en prénatal, il est impératif d'effectuer un examen physique complet et un contrôle de la numération sanguine. Il faudrait aussi envisager une surveillance pédiatrique adaptée, en particulier sur le plan psychomoteur.

### **CONCLUSION**

Au cours du traitement de la maladie de Hodgkin, il est nécessaire d'informer les patientes du risque de

survenue d'une insuffisance ovarienne consécutive à la chimiothérapie et à la radiothérapie. L'ovaire doit être protégé du champ d'irradiation. Le blocage de l'axe hypothalamohypophysio-ovarien par analogues de la GnRH pourrait permettre une certaine protection avant chimiothérapie. L'avenir réside dans la maturation *in vitro* ou cryopréservation ovarienne avec autogreffe.

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.

Concernant le traitement de la maladie de Hodgkin découverte au cours de la grossesse, le traitement doit être évité pendant le 1<sup>er</sup> trimestre en raison du risque tératogène. En cas d'urgence thérapeutique, une interruption médicale de la grossesse devrait être proposée. La chimiothérapie peut être utilisée sans risque tératogène important durant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres mais il ne faut pas oublier les autres effets des antinéoplasiques qui existent même après la période de l'organogenèse. Il faut informer les patientes des risques immédiats et retardés de la chimiothérapie et une surveillance rigoureuse materno-fœtale doit être entreprise afin de détecter et de prendre en charge rapidement une éventuelle complication.

## BIBLIOGRAPHIE

- Glaser SL, Clarke CA, Nugent RA, Stearns CB, Dorfman RF : Reproductive factors in Hodgkin's disease in women. *Am J Epidemiol* 2003 ; 158 : 553-63
- Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R, Rowe JM : Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002 ; 13 (Suppl 1) : 138-47
- Kreuser ED, Xiros N, Hetzel WD, Heimpel H : Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987 ; 113 : 260-6
- Meirow D : Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000 ; 169 : 123-31
- Davis VJ : Female gamete preservation. *Cancer* 2006 ; 107 (7 Suppl) : 1690-4
- Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, Rowe JM : Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Investig* 1999 ; 6 : 229-39
- Meirow D, Epstein M, Lewis H, Nugent D, Gosden RG : Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice : effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 632-7
- Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH *et al.* : Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1315-21
- Thibaud E, Ramirez M, Brauner R *et al.* : Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J Pediatr* 1992 ; 121 : 880-4
- Marmor D : Fertilité féminine après traitement anticancéreux. *Contracept Fertil Sex* 1999 ; 27 : 417-22
- Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM : Ovarian tissue cryopreservation and transplantation : a review. *Hum Reprod Update* 2006 ; 12 : 519-35
- Byrne J, Fears TR, Gail MH *et al.* : Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 788-93
- Maltaris T, Koelbl H, Seufert R *et al.* : Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors. *Asian J Androl* 2006 ; 8 : 515-33
- Zorn JR, Guibert J : Préservation de la fertilité par congélation de tissu ovarien. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000 ; 29 : 319-22
- Schmidt KL, Andersen CY, Loft A, Byskov AG, Ernst E, Andersen AN : Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 3539-46
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D *et al.* : Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004 ; 364 : 1405-10
- Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y : Fertility preservation : successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007 ; 12 : 1437-42
- Arav A, Yavin S, Zeron Y, Natan D, Dekel I, Gacitua H : New trends in gamete's cryopreservation. *Mol Cell Endocrinol* 2002 ; 187 : 77-81
- Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ : Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008 ; 89 : 166-73
- Castelo-Branco C, Nomdedeu B, Camus A, Mercadal S, Martínez de Osaba MJ, Balasch J : Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with Hodgkin's disease for preservation of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy. *Fertil Steril* 2007 ; 87 : 702-5
- Fermé C, Reman O : Lymphome de Hodgkin de l'adulte. Paris, EMC, Elsevier SAS, Hématologie 2004 : 13-016-A-05
- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M *et al.* : German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2386-95
- Chatterjee R, Haines GA, Perera DM, Goldstone A, Morris ID : Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 762-6
- Ward FT, Weiss RB : Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 1989 ; 16 : 397-409
- Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G : Maternal and fetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992 ; 65 : 114-7
- Pereg D, Koren G, Lishner M : The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007 ; 92 : 1230-7
- Bavoux F, Elefant E : Cancer et grossesse : Risques des médicaments. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004 ; 33 (1 Suppl) : S29-32

28. Delmer A, Bauduer F, Ajchenbaum-Cymbalista F *et al.* : Hémopathies malignes et grossesse : approche thérapeutique. Bull Cancer 1994 ; 81 : 277-86
29. Cardonick E, Iacobucci A : Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004 ; 5 : 283-91
30. Wiebe VJ, Sipila PE : Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. Crit Rev Oncol Hematol 1994 ; 16 : 75-112
31. Drevet C, Rosenau L, François S *et al.* : Prise en charge des lymphomes lymphoblastiques au cours de la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2000 ; 29 : 22-7
32. Moreau MV, Brunaud C, Bologna S, Marchesi V, Hoffstetter S, Peiffert D : Irradiation fœtale élevée : à propos d'une femme dont la grossesse était méconnue irradiée en sous-diaphragmatique pour un lymphome hodgkinien. Cancer Radiother 2007 ; 11 : 495-9
33. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M : Pregnancy and radiation. Cancer Treat Rev 2001 ; 27 : 1-7
34. Pautier P, Lhommé C, Morice P : Cancer et grossesse : chimiothérapie pendant la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2004 ; 33 (1 Suppl) : S23-8

**Correspondance et tirés à part :**

K. LARGUECHE  
Hôpital Aziza-Othmana  
Service de Gynécologie-Obstétrique  
26 rue 7145 El Manar 4  
Tunis 2092  
Tunisie  
E-mail : kamel\_l80@hotmail.com

Travail reçu 18 septembre 2008 ; accepté dans sa version définitive le 22 décembre 2008.