

Impact du traitement de la maladie de Hodgkin sur la fertilité et la grossesse.

Alison Calvaruso

▶ **To cite this version:**

Alison Calvaruso. Impact du traitement de la maladie de Hodgkin sur la fertilité et la grossesse. : étude rétrospective sur 15 ans. Proposition de prise en charge de gestante ayant eu une maladie de Hodgkin. Médecine humaine et pathologie. 2011. hal-01881523

HAL Id: hal-01881523

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01881523

Submitted on 26 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Université Henri Poincaré, Nancy I

École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz

Impact du traitement de la maladie de Hodgkin sur la fertilité et la grossesse

Etude rétrospective sur 15 ans

Proposition de prise en charge de gestante ayant eu une maladie de Hodgkin

Mémoire présenté et soutenu par

Alison Calvaruso

Promotion 2011

Travail de recherche réalisé sous la direction de Madame M-T. Belgy, Sage-femme enseignante à l'école de Sages-femmes de Nancy, et sous l'expertise du Professeur P.Zuck, pneumologue au centre hospitalier Belle-Isle de Metz.

SOMMAIRE

Impact de la maladie de Hodgkin sur la fertilité et la grossesse

1. Sommaire 5

2. GLOSSAIRE 8

3. Introduction 10

4. 1. Présentation de la maladie 12

1.1 HISTORIQUE 12
1.1.1 La cellule de Reed-Sternberg 12
1.1.2 Clinique 14

5. 2 Traitement 16

2.1 La radiothérapie 16
2.1.1 Dose 16
2.1.2 Volumes irradiés donnant des troubles gonadiques 17
2.2 La chimiothérapie 18
2.2.1 Nombre de cycle 20
2.2.2 L'association Radio-chimiothérapie 20

6. 3 Complications iatrogènes des traitements de la maladie de Hodgkin pouvant avoir un impact sur la grossesse ou la fertilité 22

3.1 Complications thyroïdiennes 22
3.1.1 Influence de l'état gravidique sur la fonction thyroïdienne 23
3.1.2 Conséquences de l'hypothyroïdie durant la grossesse 24
3.2 Complications cardio-vasculaires 26
3.2.1 Influence des Modifications physiologiques et phénomènes de décompensation durant la grossesse 28
3.3 Complications pulmonaires 29
3.4 Séquelles gonadiques 30

7. 4 Forme particulière: Maladie de Hodgkin au cours de la grossesse 32

8. 1 Démarche de recherche 36

1.1 Objectifs de la recherche 36
1.2 Historique de la recherche 36
1.3 Méthodologie 37

9. 2 Étude 39

2.1 Critères d'inclusion 39
2.2 Critères d'exclusion 39
2.3 Variables étudiées 39
2.3.1 Patientes ayant eu une maladie de Hodgkin 39
2.3.2 Les caractéristiques du traitement de la maladie 40
2.3.3 Les antécédents 40
2.3.4 La grossesse 41
2.4 Difficultés rencontrées 41

2.4.1 Le choix des mots clés 41
2.4.2 Le manque d'informations dans les dossiers 42
2.4.3 La prévalence de la maladie 42
10. .....

3 Résultats 43

3.1 Patientes ayant eu une maladie de Hodgkin 43
3.1.1 Age 43
3.1.2 Parité 44
3.1.3 Caractéristiques du traitement de la maladie 45
3.1.4 Chimiothérapie 46
3.1.5 Radiothérapie 47
3.1.6 Délai entre la fin du traitement et le début d'une grossesse 48
3.2 Antécédents 49
3.2.1 Antécédents familiaux 49
3.2.2 Antécédents médicaux 49
3.2.3 Antécédents obstétricaux 50
3.2.4 Antécédents chirurgicaux 53
3.3 Grossesse(s) succédant la maladie de Hodgkin 53
3.3.1 Suivi de grossesse 54
3.3.2 Pathologies qui ont incidentés les grossesses après le traitement de la maladie de Hodgkin 57
3.3.3 Accouchement 62
3.3.4 Suite de couches 66
3.3.5 Suivi par Sage-femme ou Médecin ? 66
11. 3

Analyse de l'étude 68

3.3 Risques liés à l'irradiation en Y inversé 68
3.4 La grossesse raccourcit-elle le temps d'apparition des complications cardiaques? 69
3.5 Pathologies rencontrées dans notre étude : corrélation avec le traitement et les antécédents. 69
3.6 Influence de la temporalité sur l'apparition des pathologies 72
3.7 Cas clinique 73
3.7.4 Présentation de la patiente 73
3.7.5 Présentation de la maladie et du traitement 73
3.7.6 Antécédents 75
3.7.7 Déroulement des grossesses après traitement de la maladie de Hodgkin 76
3.7.8 Risques liés à la grossesse en fin de traitement 78
12. 4

Discussion 80

4.3 Prise en charge d'une patiente ayant eu une maladie de Hodgkin 80
4.3.4 Troubles psychiques de ces patientes 80
4.3.5 Peur des pathologies secondaires et des risques malformatifs 81
4.4 Quelle place pour la sage-femme 83
4.4.4 Rôle de la sage-femme dans le suivi de ces patientes 83
13. .....

Bibliographie 90

14. .....
TABLE DES MATIERES 94
15. .....
Annexe 1 97
Suivi du Lymphome Hodgkinien 101

GLOSSAIRE

- **AVB** Accouchement Voie Basse
- **ABVD** Adriamycine , Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine
- **DA** Délivrance artificielle
- **DDC** Délivrance Dirigée Compléte
- **FCS** Fausse Couche Spontanée
- **GEU** Grossesse Extra Utérine
- **HAS** Haute Autorité de Santé
- **IMC** Indice de Masse Corporelle
- **IMG** Interruption Médicale de Grossesse
- **IVG** Interruption Volontaire de Grossesse
- **MAP** Menace d'Accouchement Prématuré
- **MFIU** Mort Foetale In Utéro
- **MOPP** Mechlorethamine, Oncovin, Procarbazine et Prednisone
- **RPM** Rupture Prématurée des Membranes
- **RCIU** Retard de Croissance Intra Utérin
- **RU** Révision Utérine
- **SA** Semaine d'Aménorrhée

D'après le dictionnaire de médecine Flammarion

Lymphome:

Terme générique désignant les proliférations malignes des lignées lymphocytaires et/ou histiocytaires. Parmi les lymphomes , on distingue d'une part la malade de Hodgkin, d'autre part les lymphomes non hodgkiniens.

Hodgkin (maladie de):

Lymphome à prédominance ganglionnaire, d'étiologie inconnue, défini histologiquement par la présence de cellules dites réticulaires monstrueuses, les cellules de Sternberg, associés à un granulome cellulaire (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires).

Lymphocyte:

Cellule mononuclée de petite taille, à cytoplasme très réduit, présente dans le sang, la moelle et les tissus lymphoïdes, et qui joue un rôle très important dans l'élaboration de la réponse immunitaire.

Plasmocyte:

Cellule lymphoïde riche en mitochondries et en ergastoplasme, qui synthétise et excrète les immunoglobulines. Normalement absent du sang circulant, on le trouve en abondance dans le tissu lymphoïde et à un moindre degré dans la moelle osseuse. Le plasmocyte est actuellement considéré comme le terme de la différenciation du lymphocyte B.

Polynucléaire ou granulocyte (polynucléaire neutrophile):

Leucocyte caractérisé par son noyau plurilobé et ses granulations spécifiques.

Selon le caractère de ces granulations, on distingue le granulocyte neutrophile (3 000 à 7 000/mm3 de sang), éosinophile (moins de 500/mm3) et basophile (moins de 200/mm3). Ces cellules ont un transit de quelques heures dans le sang, qu'elles quittent pour les tissus. Elles ont des propriétés de phagocytose et de digestion des particules vivantes ingérées.

Les polynucléaires du sang sont répartis en parties égales dans le secteur marginal fait de cellules collées aux parois, mais pouvant repasser en circulation.

Granulome

Tissu inflammatoire caractérisé par le développement de néo vaisseaux, la mobilisation des fibroblastes qui se transforment en histiocytes (cellules appartenant au système mononuclée phagocytaire) et l'infiltration par des cellules blanches (granulocytes, lymphocytes et plasmocytes).

D'après *Hématologie* de S.CHOQUET

Lymphome:

Prolifération clonale, d'origine extra médullaire, de cellules lymphoïdes

Lymphome de Hodgkin:

Il est caractérisé par:

- Présence de cellule de Reed-Sternberg, grosses cellules à noyau multi lobulaire (parfois difficile à trouver, <5% de l'ensemble des cellules)
- Une désorganisation de la structure du ganglion
- Une réaction cellulaire, constituant l'essentiel de la tumeur.

INTRODUCTION

De tout temps les Hommes n'ont cessé de procréer.

Les pandémies, les maladies, et les guerres qui ont bousculé l'histoire n'ont pourtant jamais stoppé les femmes d'accoucher.

Aujourd'hui l'évolution fleurissante des techniques médicales permet d'améliorer les conditions dans lesquelles nous donnons la vie, dans lesquelles nos enfants grandissent, et dans lesquelles ils enfanteront à leur tour.

Ainsi l'espérance de vie se voit nettement augmentée.

Cette vie, parsemée d'embûches que sont les maladies, peut être endommagée malgré les progrès médicaux.

La maladie de Hodgkin, que l'on préfère appeler maintenant lymphome de Hodgkin, contribue à dénaturer ces femmes qui continueront d'enfanter comme toutes les femmes, tout au long de l'histoire.

Ce travail de fin d'études est l'occasion de faire le point sur les éventuels impacts du traitement du lymphome de Hodgkin sur le fondement de la procréation, que sont la fertilité et la grossesse.

Dans un premier temps, une présentation générale de la maladie et de son traitement sera effectuée, afin d'aborder ensuite l'étude de l'impact du traitement du lymphome de Hodgkin sur la fertilité et la grossesse.

L'objectif de ce mémoire consiste à comparer la littérature et notre étude portant sur 11 cas relevés à la Maternité Régionale de Nancy, sur les quinze dernières années.

Dans un dernier temps, nous tenterons de mettre en avant le rôle que peut jouer la sage-femme dans la prise en charge des grossesses après traitement du lymphome de Hodgkin, au moyen d'une conduite à tenir pratique.

La maladie de Hodgkin et son traitement

1. PRESENTATION DE LA MALADIE

Le lymphome de Hodgkin est une affection cancéreuse caractérisée par une prolifération cellulaire anormale dans un ou plusieurs ganglions lymphatiques, ces cellules atypiques sont appelées cellules de Reed-Stenberg.

Cette maladie est rare puisqu'en France elle a une incidence de 2,4 pour 100 000 habitants par an en 2000, son étiologie est encore à ce jour inconnue.

La maladie survient à n'importe quel âge, mais il existe un pic de fréquence chez l'adolescent et l'adulte jeune. Les très jeunes enfants sont épargnés.[1]

1.1 HISTORIQUE

La cellule de Reed-Sternberg a été décrite par Carl Sternberg en 1898 et Dorothy Reed en 1902, d'où leur nom de cellules de Sternberg ou de Reed-Sternberg. Thomas Hodgkin avait initié en 1832 la première description macroscopique de la maladie qui porte désormais son nom (augmentation de volume indolore des ganglions et de la rate).

Son mécanisme en a été longtemps discuté : inflammatoire, infectieux ou tumoral.

La première tentative de chimiothérapie date de 1947, le dérivé du gaz moutarde utilisé s'avéra inefficace. Le pronostic de la maladie en était effroyable puisque la durée de vie ne dépassait pas deux ans après le diagnostic.

Des progrès très significatifs ont été atteints avec la polychimiothérapie de type MOPP en 1967 (Mechlorethamine, Oncovin, Procarbazine et Prednisone) puis de type ABVD (Adriamycine , Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine) dans le milieu des années 1970.

Depuis les années 90, les recherches sur l'amélioration du traitement amènent aujourd'hui à un taux de guérison, tous stades confondus, supérieur à 80%.[2]

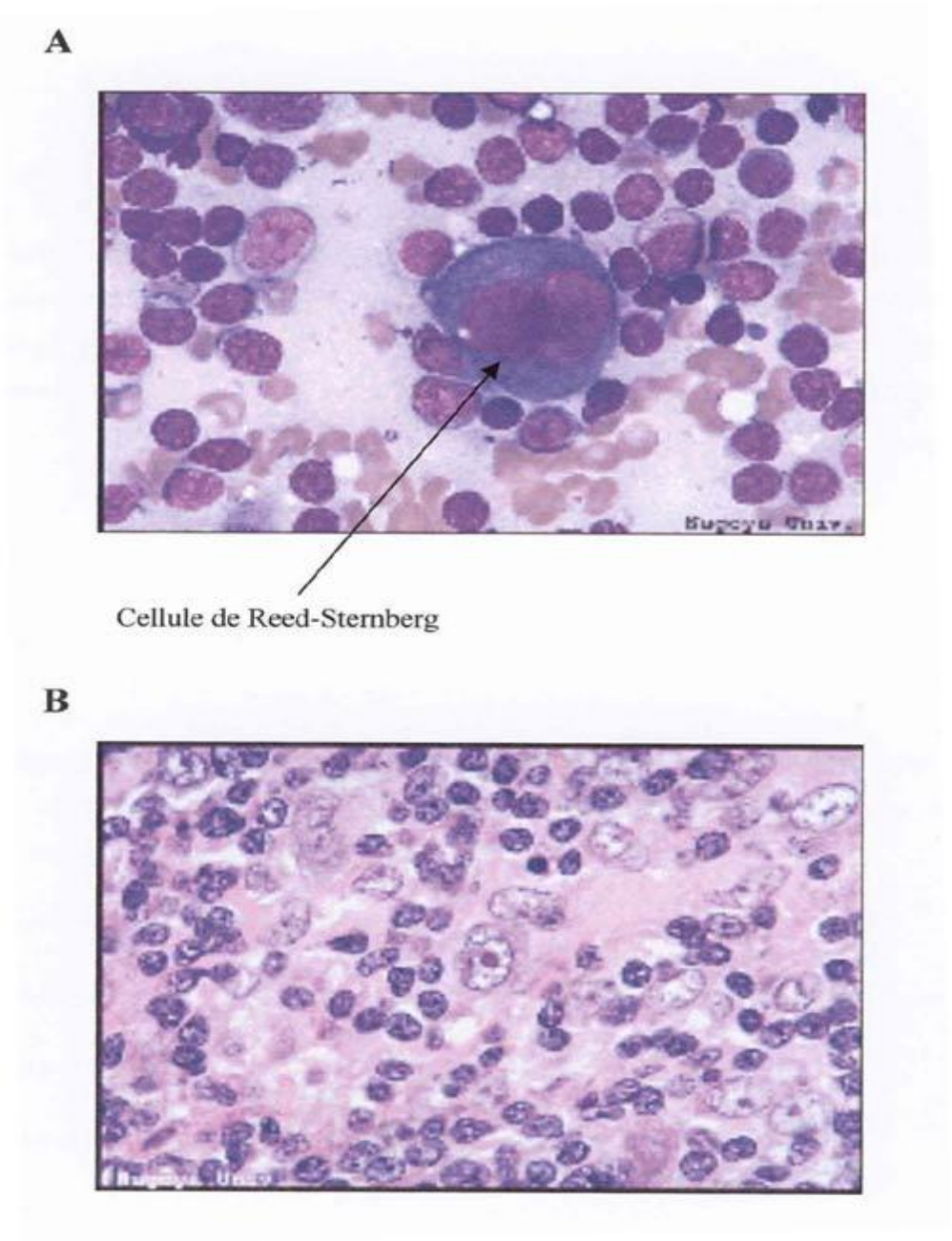
1.1.1 La cellule de Reed-Sternberg

Le lymphome de Hodgkin est caractérisé par une infiltration ganglionnaire des cellules de Reed-Sternberg présentes au sein d'un tissu réactionnel d'architecture

caractéristique qu'est le ganglion lymphatique. La maladie de Hodgkin associe une disparition de l'architecture ganglionnaire normale du ganglion lymphatique et la présence de cellules malignes de Reed-Sternberg peu nombreuses au milieu de cellules inflammatoires.

Ci dessous voici une coupe de ganglions d'un patient atteint d'une maladie de Hodgkin.

Coupe de ganglions



Lymphatiques de patients atteints de lymphome de Hodgkin.[3]

Comme le montre la figure, la cellule de Reed-Sternberg est une cellule très volumineuse comportant deux noyaux symétriques, bilobés, à chromatine lâche et nucléoles très basophiles. Ce sont ces critères qui permettent le diagnostic du lymphome de Hodgkin.

1.1.2 Clinique

La maladie de Hodgkin a été le premier syndrome lymphoprolifératif bien individualisé en raison de ses caractéristiques particulières: adénopathies parfois monstrueuses, le plus souvent sus-diaphragmatique (80% des cas contre 10% à 20% axillaire ou inguinale), et souvent associées à des signes généraux tel que la fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement. Ces signes généraux témoignent d'une évolutivité de la maladie.

Ils sont le plus souvent accompagnés de douleurs thoraciques, une toux, une dyspnée et plus rarement un syndrome de la cave supérieur.

Son étiopathogénie est inconnue, la responsabilité d'un virus potentiellement oncogène, le virus d'Epstein-Barr est l'hypothèse la plus étudiée dans les années 1990[4], elle atteint plus particulièrement de jeunes adultes, l'âge médian est de 30ans.

Les premiers traitements comprenant de la radiothérapie ont confirmé la singularité de la maladie de Hodgkin par sa remarquable radiosensibilité avec des possibilités de guérison à long terme non retrouvées dans d'autres pathologies lymphoïdes malignes.

Le lymphome de Hodgkin peut être classé en quatre sous-types histologiques en fonction des données de l'examen anatomopathologique.

Le classement établi par Rye en 1965 distingue quatre types[3] :

- le **type I** à prédominance lymphocytaire
- le **type II** avec sclérose nodulaire
- le **type III** à cellularité mixte
- le **type IV** à déplétion lymphocytaire

Ann Arbor définit en 1971, une classification de six stade[3]:

Tableau I. Classification anatomo-clinique de la maladie de Hodgkin, classification d'Ann-Arbor (pourcentages à titre indicatifs)

Stades	Définition	%
Stade I	Une seule aire ganglionnaire atteinte	16,00%
Stade II	≥ 2 aires ganglionnaires atteintes d'un même côté du diaphragme	60%
Stade III	Atteinte ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique	20,00%
Stade IV	Existence d'une atteinte viscérale :foie, poumon, moelle osseuse, os	14%

2 TRAITEMENT

Le traitement associe classiquement une chimiothérapie et une radiothérapie, la politique thérapeutique actuelle étant de limiter voire de supprimer la radiothérapie.

La durée du traitement est fonction des stades de la maladie, elle varie de 5 à 6 mois pour des stades I ou II, à 1 an pour des stades III et IV.[5]

2.1 La radiothérapie

Les rayons X ont été découverts en 1895, la première tentative connue d'utiliser des rayons X pour traiter la maladie de Hodgkin remonte à 1902 avec les travaux de Pusey. Le matériel disponible et le manque de connaissance sur l'évolution de la maladie limitent alors les possibilités de traitement.

Ce n'est qu'en 1966, qu'Henry Kaplan et son équipe de Stanford améliorent le traitement, et de même le taux de guérison.[5]

Dans les années 1980, d'après une publication d'Hancock, sont apparues les toxicités tardives des premiers patients guéris par la radiothérapie:[6]

- fibrose pulmonaire
- toxicité vasculaire et cardiaque en zone irradiée
- stérilité au cours des irradiations pelviennes

2.1.1 Dose

La dose de "référence" pour traiter l'adulte reste de 40 Gy (4*10Gy/sem) pour un traitement par radiothérapie exclusive.

La dose "préventive", c'est-à-dire pour la maladie infra clinique possiblement présente est de 35-36 Gy.

La dose de référence après régression complète des territoires envahis après chimiothérapie est 36 Gy, et de 40 Gy en cas de régression incomplète.[2]

Il semblerait que l'âge et la dose de radiothérapie influent sur le devenir gonadique.

En effet, la sensibilité des ovaires dépend essentiellement de l'âge de la patiente au moment du traitement pour les doses inférieures à 6Gy aux gonades.

Jusqu'à 30 ans, 5Gy n'empêchent pas le fonctionnement ovarien normal, alors qu'après 40 ans 4Gy entraînent une stérilité.[7]

2.1.2 Volumes irradiés donnant des troubles gonadiques

L'irradiation en sous-diaphragmatique dite en Y inversé concerne des cas rares et ne représentent que 3% à 4% des cas.[8]

Ce traitement amène à des aménorrhées, voire à des stérilités.

L'ovaire est aussi un organe très radiosensible. Le problème est d'autant plus complexe chez la femme que l'ovaire est situé à proximité de chaînes ganglionnaires lymphatiques importantes et il est donc souvent exposé directement dans le faisceau d'irradiation ou à proximité immédiate de part sa localisation anatomique. Au-delà de 150 cGy les aménorrhées sont fréquentes, et quasi constantes à partir de 600 à 700 cGy.[7]

L'âge est un facteur important puisque dans la maladie de Hodgkin, après irradiation lymphoïde totale, 70 % des femmes de moins de 20 ans gardent des cycles réguliers alors que seulement 20 % conservent une fonction ovarienne normale après 30ans.[9]

La toxicité de la radiothérapie sur l'ovaire peut être diminuée en utilisant l'oophoropexie qui consiste à déplacer chirurgicalement les ovaires avant une irradiation pelvienne permettant de réduire considérablement la dose ovarienne. Avant traitement pour la maladie de Hodgkin, il est souhaitable de les positionner sur la ligne médiane, derrière l'utérus. Une protection médiane de double épaisseur sera mise en place pour atténuer le plus possible le rayonnement transmis.

Une fois le traitement terminé, les ovaires sont repositionnés dans le pelvis sous Cœlioscopie.[9]

Compte tenu de la toxicité de la radiothérapie sur le long terme, elle est abandonnée de plus en plus.

Le traitement se base sur une stratégie thérapeutique classant les patients selon le pronostic de la maladie.

Aujourd'hui la radiothérapie peut accompagner une chimiothérapie, avec des précautions comme la réduction des champs ou une transposition chirurgicale des ovaires avant la mise en pratique du traitement.

2.2 La chimiothérapie

C'est en 1963, que DeVita développe le premier protocole de polychimiothérapie, pour le traitement de la maladie de Hodgkin associant 4 drogues de classes différentes actives, le MOMP: Moutarde à l'azote, Oncovin, Methotrexate et Prednisone. Ce protocole peut guérir plus de 50% des patients avec 80% de rémission complète.[2]

En 1967, on remplace le Methotrexate reconnu comme étant toxique et peu efficace par la Procarbazine constituant ainsi le protocole MOPP. Il est devenu le traitement chimiothérapique de référence, mais il s'accompagne d'une toxicité gonadique souvent irréversible.

En effet, l'atteinte de la fertilité dépend des drogues utilisées, les Alkylants, agents utilisés dans le MOPP, sont des agents puissants gonadotoxiques.

A partir de 1973, Bonnadonna et le groupe de Milan ont utilisé l'ABVD :Adriamycine , Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine. La toxicité de l'ABVD est différente de celle du MOPP, la Bléomycine aurait un impact pulmonaire tandis que l'adriamycine serait responsable de toxicité cardiaque. L'association molécules et irradiation médiastinale serait responsable de la toxicité.[10][11]

Pour Bonnadonna, le protocole MOPP induit plus de complications sur fertilité que le protocole ABVD . Les publications sur la toxicité gonadique des antimitotiques de la classe des antibiotiques, mettent en cause l'adriamycine et la bléomycine. L'ancienneté et la fréquence de leur prescription majoreraient les problèmes de fertilité.

En monothérapie, ils ne semblent exercer aucune toxicité ovarienne significative.[10][11]

Depuis 1992, des équipes de chercheurs allemands mettent en place un protocole reprenant l'ABVD en ajoutant d'autres agents, ce protocole est le BEACOPP (Bléomycine, Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procabarzine, Prednisone). Ce protocole est souvent utilisé comme expérimentale dans certains pays, son coût est plus important, et son acceptabilité est plus lourde.

Une étude du National Cancer Institute portant sur 2 283 adultes américains des deux sexes traités dans leur enfance pour cancer a estimé le déficit de fertilité global à 15 % par rapport à une population témoin appariée.[12]

La fertilité était définie par la survenue d'au moins une grossesse après le mariage et l'étude ne tenait pas compte du type de chimiothérapie reçue.

La fertilité masculine était réduite de 24 % alors que celle des femmes était identique à celle de la population témoin. Les patients atteints de maladie de Hodgkin avaient une fertilité significativement diminuée par rapport au groupe contrôle, alors que celle des autres patients ne différait pas de celle de la population générale.[12]

Avant la puberté, les agents alkylants peuvent être responsables d'aménorrhée primaire par détériorations ovariennes massives. Chez la femme, même si la procréation reste possible, la fenêtre de fertilité peut être réduite par la diminution du stock folliculaire.

Dans une série portant sur le pronostic gynécologique de patientes traitées par alkylants et radiothérapie entre 13 et 19 ans, le risque de ménopause précoce était 27,4 fois plus élevé, lorsque ces patientes atteignaient la tranche d'âge 21-25 ans, par rapport à la population normale.

Ce risque diminuait à 4,6 fois pour la tranche d'âge 26-30 ans.

Par ailleurs, l'exposition aux alkylants seuls, conférait un risque relatif de ménopause précoce de 9,1 aux patientes de 21-25 ans, contre 3,7 en cas de radiothérapie exclusive et de 1,1 après chirurgie seule.[13]

Ce risque augmentait avec les doses administrées et avec l'âge des patientes.

2.2.1 Nombre de cycle

Dans une maladie aussi chimio sensible, le nombre de cures de chimiothérapie données peuvent modifier la durée de rémission. Mais, à l'inverse, pour éviter les toxicités cumulatives, il faut limiter le nombre de cycles.

Un traitement par chimiothérapie exclusive comporte un minimum de 6 cycles.

Pour les patients qui répondent moyennement à la chimiothérapie, il est recommandé d'administrer 2 cycles complémentaires après l'obtention d'une rémission complète.[1]

En résumé, le nombre de cycles de chimiothérapie dépend, avant tout, des facteurs pronostiques initiaux de la maladie et, secondairement, de la réponse à la chimiothérapie évaluée précocement après 3 à 4 cycles.

Le choix du protocole ABVD ou MOPP, ou ABVD/MOPP se fait en fonction de:

- La toxicité possible
- L'âge
- L'état cardio-pulmonaire
- L'importance de préserver la fertilité
- Le nombre de cycles de chimiothérapie
- Une éventuelle irradiation associée.

2.2.2 L'association Radio-chimiothérapie

Les premiers essais randomisés comprenant une association de radiothérapie et de chimiothérapie sont publiés par Bull et Kaplan[14]en 1968 et montrent une assez bonne tolérance hématologique de la chimiothérapie après radiothérapie.

DeVita au National Cancer Institute préfère utiliser en première intention la chimiothérapie en premier afin de supprimer les signes généraux, de réduire le volume tumoral à irradier et de traiter les localisations diffuses de la maladie.[1]

Depuis les années 1990, l'association ABVD/radiothérapie a permis de pratiquement abolir l'irradiation sous-diaphragmatique, donc de guérir la maladie de Hodgkin tout en préservant la fertilité.

3 COMPLICATIONS IATROGENES DES TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE HODGKIN POUVANT AVOIR UN IMPACT SUR LA GROSSESSE OU LA FERTILITE

Le pronostic, initialement mauvais, de la maladie de Hodgkin est devenu de plus en plus favorable même dans les formes étendues.

Les patients ainsi traités, jeunes pour la plupart, peuvent donc être suivis pendant longtemps, compte tenu du bon pronostic de leur maladie et de leur longue espérance de vie. Cette longue durée laisse tout le temps aux séquelles et aux complications tardives parfois mortelles ou invalidantes d'apparaître.

Ils existent des complications non tumorales que nous allons exposer ici, et d'autres tumorales.

En effet, malgré les avancées et la prise en charge de la toxicité des traitements il semblerait que le risque de récidive sous une autre forme de lymphome existe toujours, mais nous n'allons pas développer ce sujet dans ce travail.

3.1 Complications thyroïdiennes

Elles comptent parmi les complications les plus fréquentes après traitement d'une maladie de Hodgkin; de ce fait, elles ont très rapidement été reconnues et traitées. Il s'agit le plus souvent d'hypothyroïdie, avec élévation du taux de TSH, secondaire à une irradiation cervicale.

D'après certaines études[15][16][17], en général l'hypothyroïdie se développe de façon progressive, son incidence serait dépendante de la dose d'irradiation, de l'âge au moment du traitement de la maladie de Hodgkin, et du sexe[15]:

Dose d'irradiation	%	Âge au moment du traitement	%	Sexe	Risque
Pas d'irradiation	5,00%	Moins de 5 ans	17,00%	Femmes	x1,42
7,5 à 30Gy	30,00%	15 à 20 ans	30,00%		
>30Gy	45,00%	Plus de 70 ans	17,00%		

Pour les patients traités par chimiothérapie le risque est multiplié par 1,02 par Gy délivré à la thyroïde.[16]

Notons tout de même que la surcharge en iode peut être également liée aux examens tels que lymphographie ou tomodensitométrie abdominal, systématiquement réalisés au cours des bilans d'extension et de surveillance.

3.1.1 Influence de l'état gravidique sur la fonction thyroïdienne

Au cours de la grossesse il existe une adaptation physiologique de la fonction thyroïdienne avec une augmentation du fonctionnement de la glande.

Or un déroulement harmonieux de la grossesse nécessite une fonction thyroïdienne équilibrée.

En effet, il a été démontré que certaines dysfonctions thyroïdiennes pouvaient être responsables d'altérations du développement cérébral et accroître le risque de complications obstétricales telles que l'accouchement prématuré. [18]

3 facteurs sont essentiels :

Dès la 6° semaine de grossesse, **l'afflux des oestrogènes** entraîne une augmentation de la synthèse de la Thyroxin Binding Globulin (TBG) avec une augmentation de la tri-iodothyronine (T3) et de la thyroxine (T4) totales.

L'hCG sécrétée par le placenta stimule la thyroïde, en effet elle semble avoir une action analogue à celle de la TSH ce qui entraîne une augmentation de volume de la thyroïde, et peut abaisser la TSH pendant la première partie de la grossesse.

Enfin la perte urinaire d'iodure due à **l'augmentation de la filtration glomérulaire** doit être compensée par un niveau fonctionnel thyroïdien plus élevé.

Chez le fœtus, la T4 est sécrétée dès la 20° semaine et la T3 reste basse toute la grossesse.

Pour résumé, tous ces phénomènes amènent à l'observation suivante chez une femme enceinte au premier trimestre :

- une augmentation de la T3 et de la T4 totale ;
- une augmentation de la TBG ;
- la T3 et la T4 libre sont parfois un peu abaissées, tout en restant dans les

  Limites normales ;
- la TSH est parfois diminuée en début de grossesse en miroir avec l'augmentation de l'hCG.

Ce qui permet de conclure que l'état gravidique de début de grossesse amène plus fréquemment à une hyperthyroïdie.

Il est donc très important de surveiller et d'adapter précocement le traitement puisque le fœtus est totalement dépendant des hormones maternelles jusqu'à environ 15 SA, et partiellement dépendant au-delà, lorsque la thyroïde foetale devient fonctionnelle. La lévothyroxine doit être augmentée dès la 7^{e} SA, les besoins augmentent jusqu'à la 12-14 SA et se stabilisent ensuite. [19]

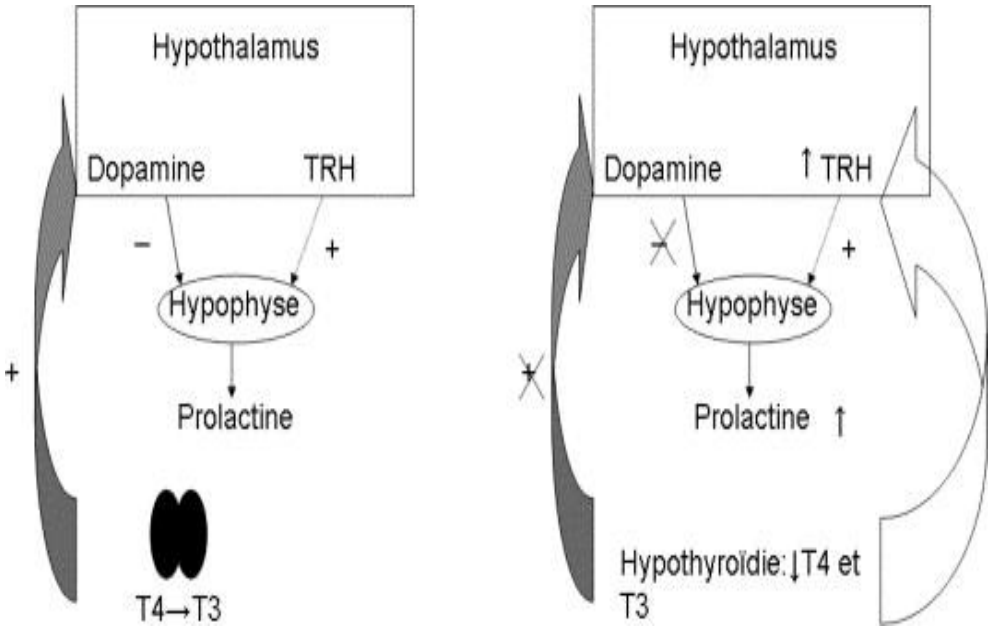
3.1.2 Conséquences de l'hypothyroïdie durant la grossesse

Par définition, l'hypothyroïdie acquise est l'apparition, au cours de la vie, d'un hypofonctionnement de la glande thyroïde ou d'un dysfonctionnement de l'axe hypophysothyroïdien ou thyréotrope, tous deux conduisant à une diminution de la production des hormones thyroïdiennes : thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3).[19]

Chez les femmes hypothyroïdiennes, les adaptations normalement physiologiques ne se font pas correctement en raison de l'inaptitude de la thyroïde à augmenter sa production. Le traitement doit donc être adapté dès le début de la grossesse.

Les patientes présentant une hypothyroïdie sembleraient davantage sujettes à des troubles du cycle et de l'ovulation, mais le rôle exact des hormones thyroïdiennes sur la fonction reproductive de la femme n'est pas encore parfaitement connu.

D'un point de vue physiologique, les troubles du cycle pourraient s'expliquer par une hyperprolactinémie modérée, secondaire à l'augmentation de la thyroid releasing hormone (TRH), par diminution du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes.[18]



Interactions entre axe thyréotrope et lactotrope. À gauche, régulation physiologique. À droite, modifications rencontrées en cas d'hypothyroïdie. ***[17]***

L'hypothyroïdie primaire est donc une urgence thérapeutique chez la femme enceinte, justifiée par l'augmentation des complications maternelles et fœtales associées à l'hypothyroïdie maternelle : **fausses couches précoces, anémie, hypertension artérielle, rupture prématurée des membranes, hémorragie de la délivrance.** **[19]**

Les enfants nés de mère hypothyroïdienne, surtout en début de gestation, ont une baisse de leurs capacités intellectuelles constatées quelques années plus tard. Ces complications diminuent avec un traitement approprié. Il convient donc de s'assurer d'une fonction thyroïdienne maternelle « normale » dès le tout début de la gestation, voir avant la conception (la TSH de la femme jeune en âge de procréer se situe entre 1 et2mUI/l.[19]

3.2 Complications cardio-vasculaires

Ces complications intéressent les trois enveloppes cardiaques, les pathologies qui en découlent dépendent de la dose délivrée, et du volume irradié.

Notons tout de même que les cardiopathies peuvent être soit de nature primitive, soit secondaire à une affection systémique.

En général, 25% à 50% des patients qui ont eu une irradiation présentent des séquelles myocardiques.[20]

Après irradiation cervico-médiastinale avec un volume englobant le péricarde en totalité, pour des doses totales supérieures à 40 Gy, avec une dose par fraction supérieure à 3 Gy, on retrouve ces complications :

- infarctus du myocarde
- insuffisance coronarienne
- arythmies
- myocardite, péricardite
- épanchement péricardique…

La radiothérapie des tumeurs thoraciques peut induire une toxicité cardiaque compte tenu de la proximité anatomique du cœur. Les effets des rayonnements ionisants en général et notamment sur le cœur dépendent du volume de cœur irradié, de la dose par fraction, et de la dose total

D'après certaines publications 70% de fibroses valvulaires sont la conséquence d'une dose supérieure à 35Gy, il s'agit plus d'une insuffisance que d'une sténose. Le délai de survenue des valvulopathies est en moyenne de 12 ans dans sa forme asymptomatique, et 16 ans dans sa forme symptomatique.[21]

Un autre facteur doit être pris en compte : L'utilisation d'anthracyclines, autrement dit de l'adriamicyne, en association à la radiothérapie augmente le risque de cardiotoxicité et d'insuffisance cardiaque.

Dans la plupart des protocoles classiques de chimiothérapies tels qu'ABVD, la dose cumulée d'adriamycine administrée sur 6 cycles est inférieure à 300 mg/m².

Toutefois, le groupe de l'EORTC[22] ne trouvent pas d'aggravation du risque cardiaque chez les malades recevant l'ABVD. Les études montrent des avis divergeant, mais l'adriamycine semblerait tout de même potentialiser le risque de myocardiopathie secondaire à une irradiation.

En résumé, l'association d'irradiation médiastinale à une dose totale de 40 Gy, cumulé à l'incorporation organique d'anthracyclines entraîne un risque de cardiopathie secondaire.

3.2.1 Influence des Modifications physiologiques et phénomènes de décompensation durant la grossesse

Par définition, la décompensation cardiaque est l'incapacité qu'a le cœur à fournir un apport sanguin suffisant pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme et est caractérisée par une diminution de la capacité cardiaque à l'effort.[21]

Durant la période de gestation, la demande métabolique placentaire et fœtale entraîne une augmentation du débit cardiaque maternel comprise entre 30 et 50%.

Cette adaptation débute dès la cinquième semaine d'aménorrhée et résulte d'une augmentation du volume d'éjection systolique et d'une tachycardie.

L'augmentation du volume d'éjection est secondaire à l'augmentation du volume plasmatique jusqu'à 45% et du nombre de globules rouges de 20 à 30%, maximale dès la 32^{e} SA.

La fréquence cardiaque augmente progressivement pour devenir maximale dès la 32^{e} SA également, autour de 15 à 20b/min supérieure à la fréquence basale, puis reste stable jusqu'à l'accouchement.

L'augmentation du travail myocardique est compensée par une diminution des résistances vasculaires systémiques de l'ordre de 20%, maximale entre 18 et 26SA, secondaire à la production de médiateurs (progestérone, prostaglandines, NO) et au développement d'une circulation placentaire à bas niveau de résistance.

L’augmentation de volume de l’utérus gravide induit une compression de la veine cave inférieure et de l’aorte abdominale maximale en décubitus dorsal, qui peut entraîner une diminution importante du débit cardiaque de 25 à 30%.[21]

Ce syndrome de compression cave est symptomatique chez environ 10% des patientes à terme mais peut avoir une traduction hémodynamique infraclinique dès le début du deuxième trimestre.

Ces modifications physiologiques lentes au cours de la grossesse permettent une adaptation cardiaque progressive mais accentuée de manière aiguë par l’épreuve du travail.

En effet, la stimulation sympathique brutale secondaire aux contractions utérines douloureuses induit une tachycardie qui majore encore le débit cardiaque de 12 à 50% et la consommation myocardique en oxygène. [23]

L'état gravidique semblerait alors favoriser la décompensation cardiaque, puisque les besoins métaboliques de l'organisme sont augmentés du fait de l'imprégnation hormonale en vue de la mise en place de la circulation materno-fœtale via l'unité fœto-placentaire.

Donc, comme il a été décrit, le site d'irradiation qui touche anatomiquement le cœur, ainsi que les molécules utilisés dans la chimiothérapie, amènent dans 25% des cas à une cardiopathie [21].

L'état gravidique accentue le risque thromboembolique chez la femme saine et plus encore chez la femme cardiaque. La conjonction d'une insuffisance veineuse avec stase sanguine et d'un état d'hypercoagulabilité fait le lit de l'embolie pulmonaire. Elle survient à toute période de la grossesse mais s'observe fréquemment dans le péripartum et surtout dans les suites de couches.

3.3 Complications pulmonaires

Le poumon subi les mêmes agressions que le cœur durant l'irradiation du médiastin par la technique dite en mantelet, mais il est beaucoup plus sensible que le myocarde.

Une dose supérieure à 20 Gy en traine une fibrose irréversible.[20] Cette complication peut apparaître tardivement, elle est en général asymptomatique ou les symptômes peuvent être du type:

- Dyspnée modérée accompagnée d'une toux sèche
- Un état fébrile

L'utilisation de la chimiothérapie avant l'irradiation permet de réduire les volumes irradiés. Cependant l'ABVD de la Bléomycine aurait peut être un risque d'aggravation de la fibrose pulmonaire, entraînant alors des pathologies secondaires comme des pneumothorax.

Les séquelles pulmonaires dépendent de la dose délivrée aux poumons, de la quantité du tissu irradié, et de la dose par fraction.

3.4 Séquelles gonadiques

Pour rappel le stock définitif d'ovocytes est établi au sixième mois de la vie intra-utérine, et est de l'ordre de 6 000 000 ovocytes. Dans cette période, et jusqu'à la ménopause, des follicules entrent sans cesse en activité et évoluent pratiquement toujours vers l'atrésie à un stade variable de leur croissance. A la puberté, ce stock n'est plus que de 400 000 à la puberté.

En prenant ces critères, on comprend bien que l'importance des anomalies secondaires à une chimiothérapie pour la maladie de Hodgkin varie en fonction du type de molécule, de l'association administrée, de la dose totale, de l'âge et de l'état pubertaire du patient au moment du traitement.

La dose d'irradiation délivrée aux ovaires par le champ pelvien éventuel est également à prendre en compte:

- Avant 25 ans, l'aménorrhée est exceptionnelle sauf si la dose d'irradiation délivrée aux ovaires dépassent 6 Gy

- Au-delà de 30 ans le risque de stérilité croit rapidement, surtout après 40 ans.

Contrairement au MOPP, l'ABVD est nettement moins toxique et n'entraîne pas toujours des aménorrhées avant 40 ans. [9]

Concernant la fertilité et la grossesse après traitement de la maladie:

- A des doses similaires de chimiothérapie, il y a davantage d'aménorrhée chez les femmes plus âgées comparativement aux femmes jeunes de plus de 40 ans.
- Les jeunes femmes sont moins sensibles aux conséquences ovariennes des radiations ionisantes en raison d'une plus grande réserve folliculaire. [22]

Toutefois, la situation anatomique de l'utérus et des ovaires entraînent, lors d'une irradiation pelvienne, une atteinte secondaire de l'utérus. En effet, il semblerait qu'il existe une diminution de l'élasticité, ainsi qu'une fibrose utérine post-radique accompagnés d'une incompétence cervicale. [24]

Cette modification morphologique de l'utérus après irradiation peut être l'étiologie principale de présentations dystociques amenant à un risque d'accouchement par voie instrumentale, un surisque de retard de croissance intra-utérin, ou encore de menace d'accouchement prématuré.

4 FORME PARTICULIERE: MALADIE DE HODGKIN AU COURS DE LA GROSSESSE

Comme il a été vu, la maladie survient surtout chez l'adulte jeune, donc elle touche des personnes en âge de procréer, il n'est donc pas exceptionnel de la découvrir au cours d'une grossesse.

Il se pose alors un problème thérapeutique puisqu'il faut traiter la mère efficacement tout en épargnant le fœtus. La décision doit être adaptée à chaque cas en fonction de la grossesse, en tenant compte de l'âge gestationnel, de l'avis de la patiente (désir ou non de garder l'enfant), du contexte (nombres d'enfants antérieurs), et du stade d'extension de la maladie.

Le traitement dépend de l'évolution de la grossesse:

- Au cours du premier trimestre ou au début du second trimestre l'interruption volontaire de grossesse est envisageable
- Au-delà de 20 semaines, une atteinte localisée peut conduire à différer le traitement après l'accouchement ou à délivrer une irradiation limitée avec complément de traitement après l'accouchement.

Dès que la maturation fœtale le permettra, on mettra un terme à la grossesse par césarienne ou déclenchement, puis la maladie pourra être traitée, sans oublier la réalisation d'un scanner complet qui n'a pu, en général, être fait pendant la grossesse.

En cas d'atteintes sous-diaphragmatique ou disséminée dont le traitement ne peut être différé, une chimiothérapie doit être envisagée, mais la radiothérapie est contre-indiquée.

Toutefois, certaines publications [23] montrent que l'utilisation de la radiothérapie pendant la grossesse n'est pas formellement contre-indiquée notamment après la fin du premier trimestre. La décision doit être bien entendu prise en fonction du stade de la grossesse et du risque carcinologique.

Des protections plombées efficaces peuvent être mises en place et un monitorage exact de la dose délivrée au fœtus doit être fait.

Il est habituel de considérer que, lorsque la dose délivrée entre la 8e et la 15e semaine de gestation dépasse 100 rads, le risque de malformation du système nerveux central est important. [24]

Dans le cadre du traitement de la maladie de Hodgkin une radiothérapie sus-diaphragmatique peut être effectuée à la dose de 30 à 35 Gy avec une protection fœtale efficace.

A partir du septième mois, la chimiothérapie peut être utilisée mais avec une grande prudence car, s'il n'y a pas d'effet tératogène, on ne connaît pas tous les risques de la chimiothérapie in utéro. [23]

Rappelons que la radiothérapie est à toxicité tardive, d'après certaines publications il est conseillé d'avoir une grossesse entre 2 ans et 3 ans après la fin du traitement afin d'éliminer au mieux les effets de la chimiothérapie, tandis que les effets de la radiothérapie ne sont pas simultanés. [23]

Dans le cas d'une interruption de grossesse ou de la mise en place d'une chimiothérapie en conservant l'enfant, place la patiente dans un contexte obstétrical et psychologique très important dans ce choix.

Enfin, la notion que la maladie de Hodgkin est aggravée par la grossesse a été largement infirmée par plusieurs études. [20][23]

En ce qui concerne les complications relatives au traitement, les modifications physiologiques de la grossesse peuvent amener à des phénomènes de décompensation, notamment cardiaque, comme décrit plus haut.

Une grossesse normale peut être associée à des modifications des examens cliniques et paracliniques.

En échocardiographie, on observe un élargissement physiologique de l'ordre de 20% pour les cavités droites et 6 à 12% à gauche, persistant parfois plusieurs mois après l'accouchement. La dilatation des anneaux mitraux, tricuspides et pulmonaires est

responsable de fuites valvulaires modérées. Un épanchement péricardique de faible abondance est courant en fin de grossesse. [21]

Avec le développement de traitements performants les avancées thérapeutiques visent non seulement à améliorer le contrôle de la maladie mais également à minimiser la toxicité, en particulier la gonadotoxicité.

A efficacité égale, on préférera le traitement le moins toxique.

La prise en charge d'une grossesse après chimiothérapie et/ou radiothérapie nécessite une bonne information du couple, un dossier préalable sur la thérapeutique et un suivi correct de la grossesse. Il peut être parfois possible d'envisager des méthodes de conservation des gamètes ou d'embryon avant toute thérapeutique anticancéreuse avec des chances d'obtenir des grossesses ultérieures.

Comme il a été présenté, le cas particulier d'une grossesse durant la maladie amène à des questions d'ordre éthique puisqu'il faut évaluer le bénéfice pour la mère de recevoir ou non le traitement, mais également d'évaluer le risque pour le fœtus.

Le fait que le site d'irradiation soit pelvien apporte un risque pour le fœtus, car en effet la dose d'irradiation est majorée sur le site d'exposition, c'est-à-dire pour une patiente qui reçoit une irradiation pelvienne, les ovaires, mais également l'utérus se retrouve exposé aux rayons.

Différentes études [23] [24] expliquent qu'il existe un risque malformatif pour le fœtus en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'irradiation, il semblerait que le risque est maximal en début de grossesse, autrement dit durant la période d'organogénèse. Ce qui est en accord avec le principe qu'une exposition fœtale à 0,2Gy peut se traduire par une malformation d'organes ou encore un retard mental.

Etude

1 DEMARCHE DE RECHERCHE

1.1 Objectifs de la recherche

L'objectif premier est d'étudier l'éventuel impact du traitement sur la grossesse et plus ou moins, sur la fertilité.

L'identification de l'impact permet en parallèle de comprendre les effets de la pathologie.

Dès lors, le premier objectif ciblé est de mettre en avant les effets secondaires possibles après un traitement de la maladie d'Hodgkin et l'impact sur la grossesse, notamment son suivi.

Le deuxième objectif est de pallier aux manques d'informations sur la prise en charge d'une patiente ayant comme antécédent cette maladie, il s'agit de prendre en compte les phénomènes de décompensation lié à l'état gravidique, et les facteurs de risques liés au traitement de la maladie.

Enfin, le dernier objectif est de constituer un ouvrage de référence pour les collègues sages-femmes au regard de la pathologie dans une maternité de niveau 3.

1.2 Historique de la recherche

Les études ont permis de cibler le sujet: **le traitement de la maladie peut amener à une infertilité ou à une altération des ovocytes**.

Par la suite, en étudiant les dossiers et en approfondissant mes recherches, j'ai mis en évidence des effets secondaires du traitement au long cours qui pouvait avoir un impact sur la grossesse. C'est alors que la réflexion a évolué vers les effets secondaires eu traitement au long cours, et leur impact sur la grossesse

Je me suis intéressée plus particulièrement **aux conséquences du traitement de la maladie d'Hodgkin sur la fertilité mais également sur la grossesse.**

En ce qui concerne le mode d'étude, une enquête cas-témoin demandent un certain nombre de patients, ainsi qu'un un recrutement assez conséquent, j'ai donc décidé de faire un travail en deux dimensions: enquête rétrospective s'appuyant sur l'étude de cas clinique, et mise en relation avec la littérature.

Les dossiers recensés concernent le service de gynécologie-obstétrical de la Maternité Régionale, ainsi que le pôle de procréation médicale assistée.

1.3 Méthodologie

J'ai choisi de réaliser une enquête rétrospective sur 15 ans.

Une enquête sur cette période permet de recenser des patientes ayant eu comme traitement le protocole ABVD puisque le protocole MOPP a été aboli, sauf cas rare, depuis environ quelques années.

Ce qui me permet d'évaluer le risque du traitement sur toutes les femmes ayant eu une maladie de Hodgkin et une ou plusieurs grossesses suivant la maladie, sans limite d'intervalle entre les deux, dans une maternité de niveau 3, donc susceptible de suivre ces pathologies.

Pour des raisons de praticabilité, le choix de la Maternité Régionale de Nancy a été fait.

L'étude s'est déroulée en plusieurs étapes:

- Tout d'abord l'autorisation de consulter les dossiers médicaux de la Maternité a été donné par les docteurs Miton et Koebelé.
- La demande d'exploitation des données médicales a été déposée auprès du service DIM (Département d'Informatique Médicale).
- Ensuite un isolement des dossiers de patientes concernées par cette étude a été réalisé.

- Enfin le recueil et le traitement des données a été effectué à l'aide du tableur Excel.

Le mode de recherche incluait toutes les patientes de la Maternité Régionale avec un antécédent de maladie de Hodgkin ancien ou récent et maladie en cours.

Les dossiers présélectionnés ont été les dossiers obstétricaux contenant les cotations "*Antécédents personnels de tumeurs maligne des tissus lymphoïdes, hématopoïetique et apparentés*"

2 ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective qui aura dans un premier temps pour but de recenser les pathologies éventuelles qui peuvent incidenter la grossesse, secondaires ou non au traitement de la maladie de Hodgkin, et qui permettra dans un second temps de comparer les résultats et leur analyse au vu des études issues de la littérature.

2.1 Critères d'inclusion

Je me suis intéressée à des femmes de tout âge confondus, et à tout les stades de la maladie.

15 dossiers ont été recensés.

Parmi ces dossiers, une patiente n'a pas effectué son suivi de grossesse à la Maternité Régionale de Nancy, mais les informations apportées par le suivi gynécologique réalisé dans l'établissement ont permis de l'inclure dans l'étude.

2.2 Critères d'exclusion

Sur les 15 dossiers 4 patientes ont été exclues de l'étude.

Trois dossiers ne présentaient pas d'antécédents de maladie et Hodgkin, et un dossier sans suivi gynécologique dans l'établissement.

Il reste donc 11 cas dans notre population.

2.3 Variables étudiées

Pour évaluer l'impact du traitement de la maladie de Hodgkin sur la fertilité et la grossesse, plusieurs critères ont été retenus.

2.3.1 Patientes ayant eu une maladie de Hodgkin

L'âge et la parité au moment de la maladie, et au moment de la grossesse qui succède la maladie, sont deux variables que j'ai choisie d'étudier.

L'âge est une variable à prendre en compte comme il a été démontré, la fertilité diminue inversement à l'âge lors d'exposition au traitement de la maladie.

Quant à la parité, et notamment pour les multipares, il est intéressant de comparer les grossesses antérieures au déroulement d'une grossesse après le traitement.

2.3.2 Les caractéristiques du traitement de la maladie

Le mode de traitement choisi pour chaque patiente est étudié:

La chimiothérapie, les produits utilisés, le nombre de cure seront recherchés, pour évaluer leur degré de toxicité.

La radiothérapie, et en particulier le site d'irradiation

Pour l'irradiation en mantelet, les complications pulmonaires et cardiaques seront recherchées; pour l'irradiation en Y inversé, les modifications morphologiques utérines et leur impact sur la grossesse seront mises en évidence.

Le cumul des chimiothérapies et radiothérapie est une autre variable étudiée, dans le but de mettre en évidence l'existence ou non d'une corrélation entre le cumul des 2 traitements et les surisques éventuels secondaire à ce choix de traitement.

L'étude recherchera le **temps écoulé entre la fin du traitement et le début d'une grossesse.**

2.3.3 Les antécédents

L'étude des antécédents permettent d'éliminer un terrain familial, ou personnel.

Les critères retenus dans la recherche des **antécédents familiaux** sont l'Hyper Tension Artérielle (HTA), les cardiopathies, les risques thrombo-embolique, pulmonaires, et thyroïdiens.

En ce qui concerne les **antécédents médicaux**, nous retrouvons l'HTA, les cardiopathies, le risque thrombo-embolique, pulmonaire, et l'hypothyroïdie.

Pour de ce qui est des **antécédents obstétricaux**, nous retenons la Mort Fœtale In Utéro (MFIU), mort-né, le Retard de Croissance Intra-utérin (RCIU), la toxémie gravidique, les Fausses Couches Spontanées (FCS), l'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG), la stimulation et/ou le transfert ovarien, les grossesses extra-utérines (GEU).

Enfin la recherche des **antécédents chirurgicaux** se fera dans les conditions habituelles d'examen.

La recherche de ces antécédents concerne la période avant, et après le traitement de la maladie de Hodgkin, ce qui permet ainsi de différencier les facteurs de risques liés à ces antécédents, et ceux liés à l'impact du traitement.

2.3.4 La grossesse

Le **mode d'accouchement**, qu'il soit voie basse instrumentale ou non, césarienne itérative ou en urgence.

Le **suivi de grossesse**, et donc tous les critères relatifs à un suivi habituel.

Et le **type de professionnel**, Sage-femme ou Médecin, en charge de ce suivi.

Ces variables vont permettre de mettre en évidence si la population choisie se différencie de celle que l'on rencontre habituellement.

2.4 Difficultés rencontrées

Des difficultés ont été rencontrées surtout lors de l'analyse des dossiers, et le recueil de donnée afin d'établir les variables à étudier.

2.4.1 Le choix des mots clés

Le choix des mots clés utilisés pour la recherche de dossier au sein de la Maternité Régionale n'ont pas ciblé la population attendue, toutefois la prévalence d'une maladie rare amène plus facilement à élargir la recherche.

Les mots clés « Maladie de Hodgkin » et « grossesse » concernaient des dossiers de patientes tant dans le service de procréation médicale assistée, des consultations gynécologiques et obstétricales, du bloc obstétrical, mais aussi des suites de couches.

La population attendue était les femmes ayant eu une maladie de Hodgkin et une grossesse ou une tentative de grossesse après leur traitement, avec ou sans grossesse précédant la maladie, suivie à la Maternité Régionale.

La population retrouvée a été des femmes ayant eu une maladie de Hodgkin, ou un autre lymphome, ou encore le virus immunodéficient humain; mais également des patientes ayant bénéficié de l'aide à la procréation au sein de la Maternité Régionale, mais dont le suivi a été réalisé dans une maternité plus proche de leur lieux d'habitat.

2.4.2 Le manque d'informations dans les dossiers

En effet, le manque de donnée relatif aux antécédents, et notamment sur le traitement utilisé a été délétère pour l'étude.

Les dossiers étaient parfois imprécis sur la traitement, la nature, le nombre de cycle de chimiothérapie et d'irradiation, , les délais entre la fin du traitement et le début de la grossesse.

Malheureusement nombre de dossiers n'ont pas recensés ces informations.

2.4.3 La prévalence de la maladie

La faible prévalence de la maladie, vis à vis des autres lymphomes, a été un facteur limitant quant à la recherche de cas clinique.

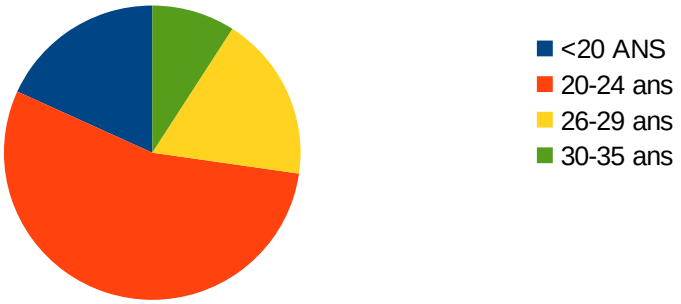
Il a été difficile d'établir une recherche fructueuse de publications, ou d'articles traitants du déroulement des grossesses après un traitement de la maladie de Hodgkin, et notamment la mise en évidence des conséquences possibles ou non de ce traitement lors de l'état gravidique.

Ces difficultés s'expliquent tout à fait dans le cadre d'une maladie « rare », car en effet les études sont faites sur moins de patients car ils sont moins touchés.

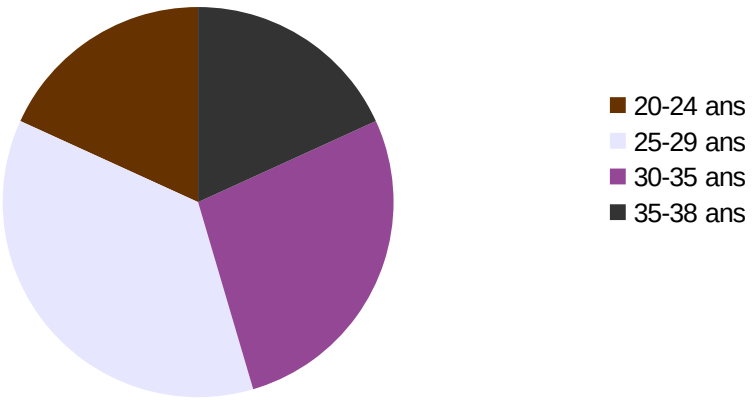
3 RESULTATS

3.1 Patientes ayant eu une maladie de Hodgkin

3.1.1 Age



L'étude de ces cas recense une majorité de patientes de 20 à 24 ans, 2 patientes seulement ont reçu leur traitement à moins de 20 ans, et il n'y a pas eu de recensement de patientes dont l'âge est supérieur à 35 ans.



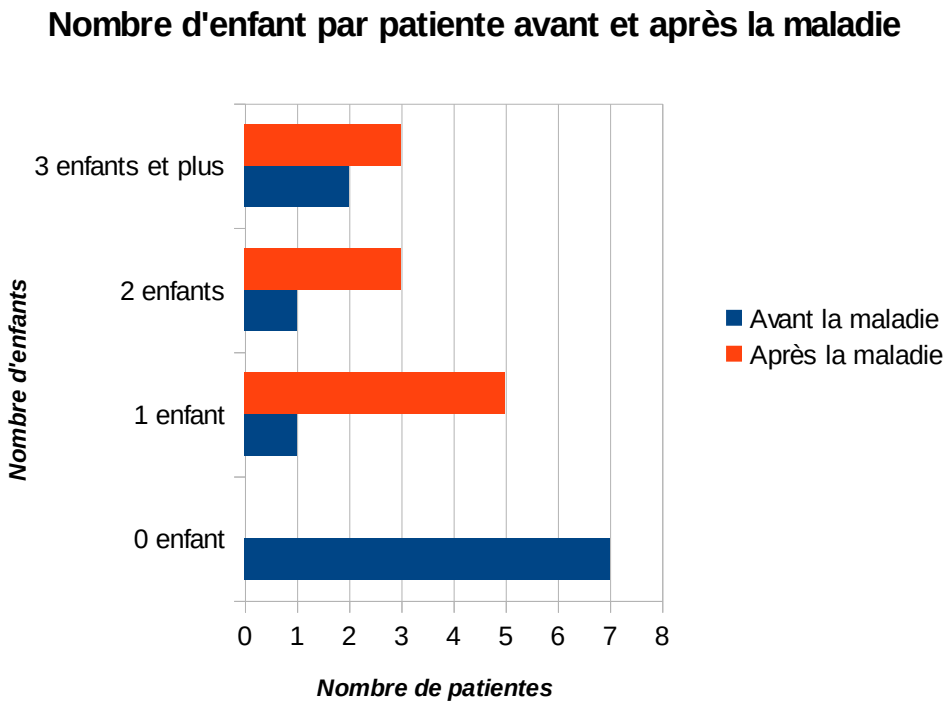
Nous remarquons une majorité de patiente dont l'âge est aux alentours de 25-29 ans au moment de leur grossesse qui succède la maladie;

Un quart des patientes ont plus de 35 ans.

Ces résultats seront à corréler avec l'intervalle de la maladie et des complications. Comparativement à ces données, l'âge de cette population n'est pas un facteur de risque pour une probable infertilité radio-induite.

Toutefois, nous recensons 2 patientes qui ont entre 35 et 38 ans au moment de leur grossesse, ce qui réglementairement ne les placent pas dans une population où l'amniocentèse à la recherche d'anomalie chromosomique est recommandée.

3.1.2 Parité



La plupart de ces patientes, sont nullipares avant leur traitement.

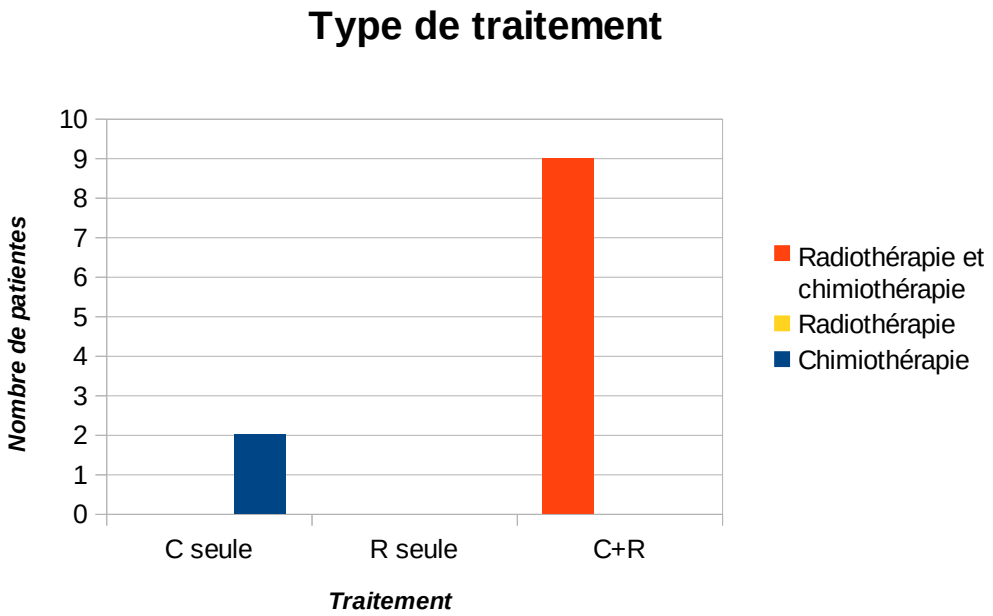
Mais elles ont toutes eu au moins un enfant après leur traitement.

4 patientes ont au moins un enfant avant le traitement.

En résumé, cette étude touche plus particulièrement des femmes en âge de procréer au moment de leur traitement, et qui ont accouché au moins une fois ensuite.

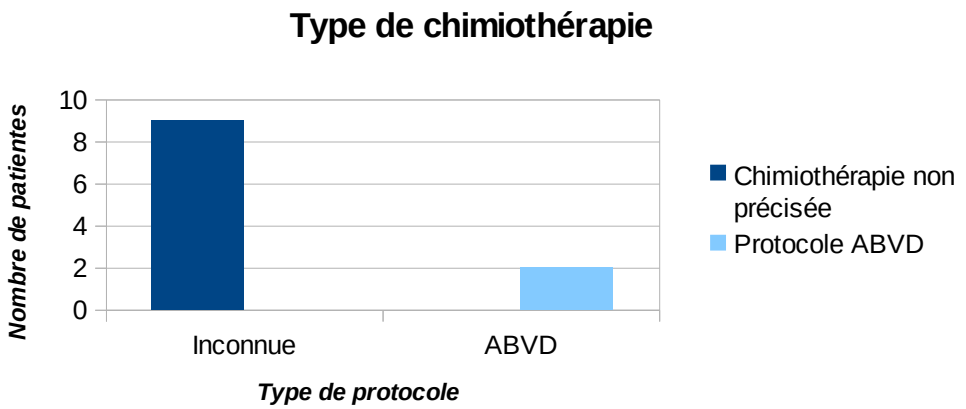
3.1.3 Caractéristiques du traitement de la maladie

Toutes les patientes ont reçu de la chimiothérapie, 9 d'entre elles ont bénéficiés également de radiothérapie, certains dossiers et courriers retrouvés ont permi de cibler le traitement, le nombre de cure, et le délai entre la fin du traitement et la grossesse suivante.

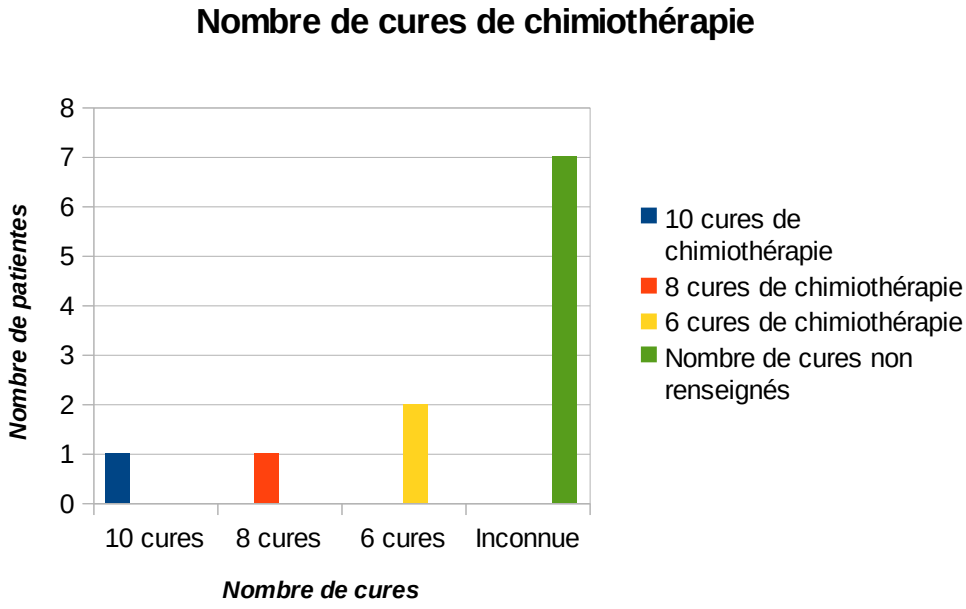


Ce diagramme reflète le type de traitement que la population étudiée a reçu, par conséquence notre étude s'appuie sur une majorité de patientes ayant eu un cumul de chimiothérapie et de radiothérapie. Seulement 2 d'entre elles ont reçu uniquement de la chimiothérapie.

3.1.4 Chimiothérapie



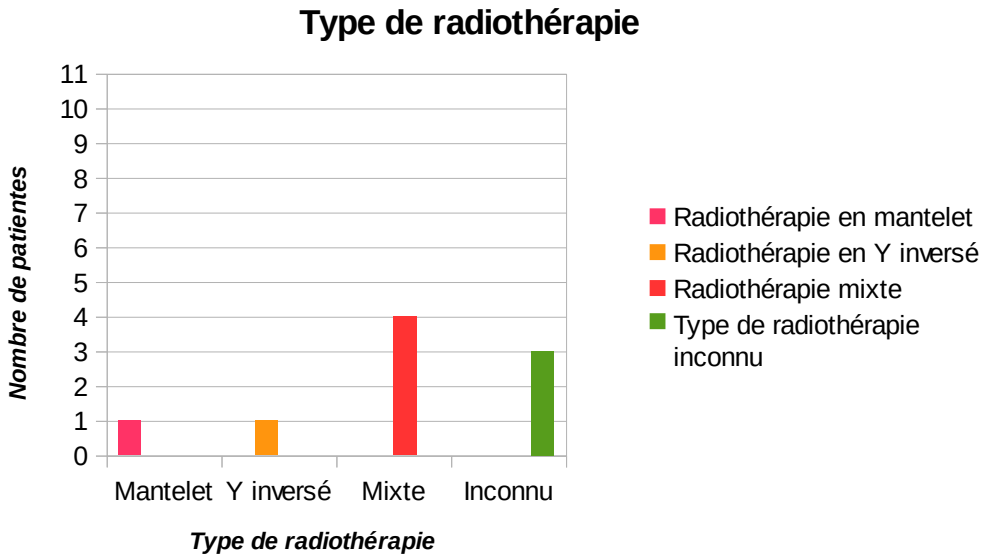
Donc 2 patientes ont reçu le traitement par le protocole ABVD, les dossiers des 9 autres patientes n'ont pas pu nous permettre d'identifier le protocole utilisé.



Malheureusement nous ne pouvons évaluer l'incidence du nombre de cycles du fait du manque d'information des dossiers.

Nous remarquons pour les autres patientes qu'une seule a reçu 10 cures, une autre 8, et 2 ont reçu 6 cures de chimiothérapie.

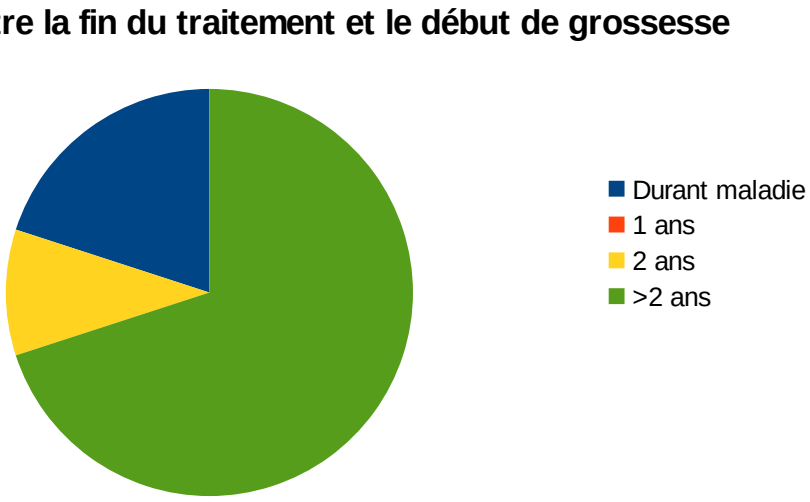
3.1.5 Radiothérapie



On retrouve donc parmi le type de radiothérapie utilisée, une majorité d'irradiation mixte en mantelet et en Y inversé. Une patiente a bénéficié uniquement d'une radiothérapie en mantelet, et une seule en Y inversé. Par contre nous retrouvons 3 patientes dont le type de radiothérapie est inconnu.

On retrouve donc 9 patientes ayant eu comme traitement de la maladie de Hodgkin, une chimiothérapie couplée à une radiothérapie, et pour la majorité des cas, une irradiation de la région cervico-médiastinale et pelvienne.

3.1.6 Délai entre la fin du traitement et le début d'une grossesse



Le délai entre la fin du traitement et le début d'une grossesse est variable:

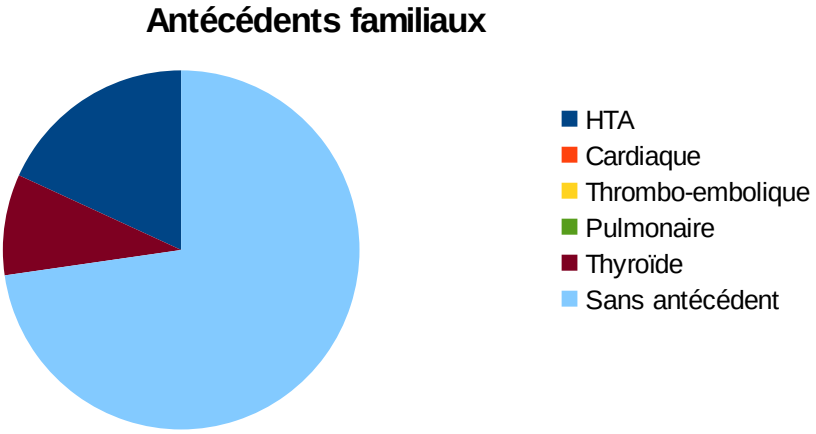
- 7 patientes ont attendu plus de 2 ans
- 1 seule est enceinte au bout de 2ans
- 2 patientes de cette étude ont découvert leur grossesse durant la maladie.

Donc la majorité des dossiers étudiés concernent des patientes dont le délai entre la fin de leur traitement et le début de leur grossesse est supérieur à 2 ans. Rappelons qu'il est conseillé d'attendre 2 voire 3 ans après la fin du traitement pour envisager une grossesse. [23]

Nous pouvons en déduire que la population étudiée dépasse le délai de 2 ans recommandé, puisque nous retrouvons des grossesses succédant à la maladie entre 3 ans après la fin du traitement, jusqu'à 9 ans pour la limite maximale.

3.2 Antécédents

3.2.1 Antécédents familiaux

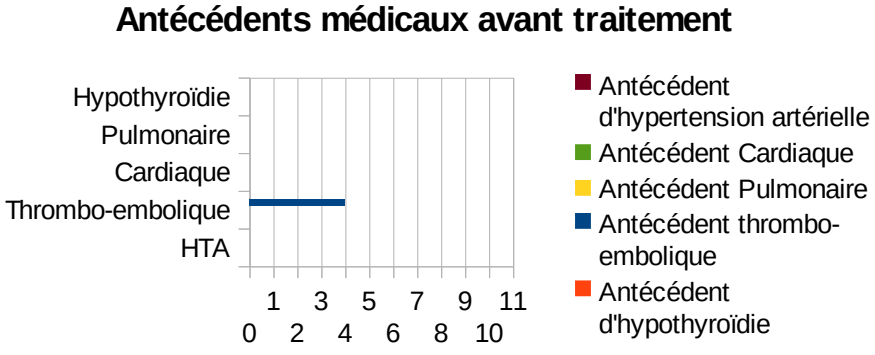


D'après les critères d'inclusion, une majorité des résultats ne témoignent pas d'antécédents familiaux particuliers.

Sur les11 dossiers recensés, on retrouve un antécédent d'Hypertension Artérielle pour une patiente, et un antécédent familial d'hypothyroïdie, couplé à de l'hypertension artérielle familiale chez une autre.

3.2.2 Antécédents médicaux

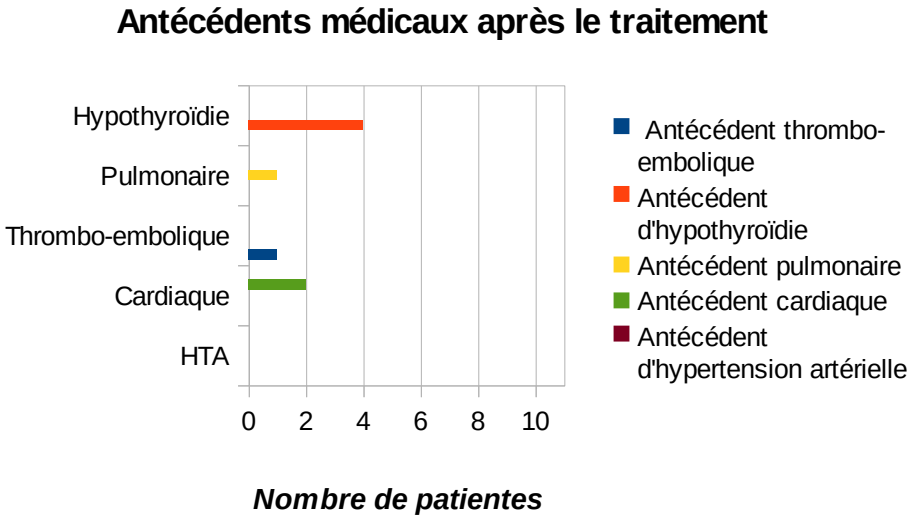
Avant traitement



Une majorité des patientes étudiées ne présentent pas d'antécédents médicaux répondant aux critères d'inclusion.

Néanmoins, 4 patientes présentent un antécédent thrombo-embolique. Parmi elles, on retrouve 2 patientes avec un antécédent de facteur V de Leiden, et les 2 autres ont un indice de masse corporelle supérieure à 30, les plaçant donc dans une population à risque thrombo-embolique.

Après traitement



Au regard de ce diagramme, nous remarquons que 4 patientes sur 11 ont développé une hypothyroïdie après le traitement de la maladie de Hodgkin.

Notons tout de même, que les antécédents cardiaques sont des valvulopathies qui ont été développé durant la grossesse suivant la maladie, donnant lieu respectivement à une hypertension artérielle pulmonaire à l'origine d'oedème aigu pulmonaire, pour les 2 cas. Nous retrouvons une minorité de patientes développant une pathologie de type thrombo-embolique ou pulmonaire après le traitement.

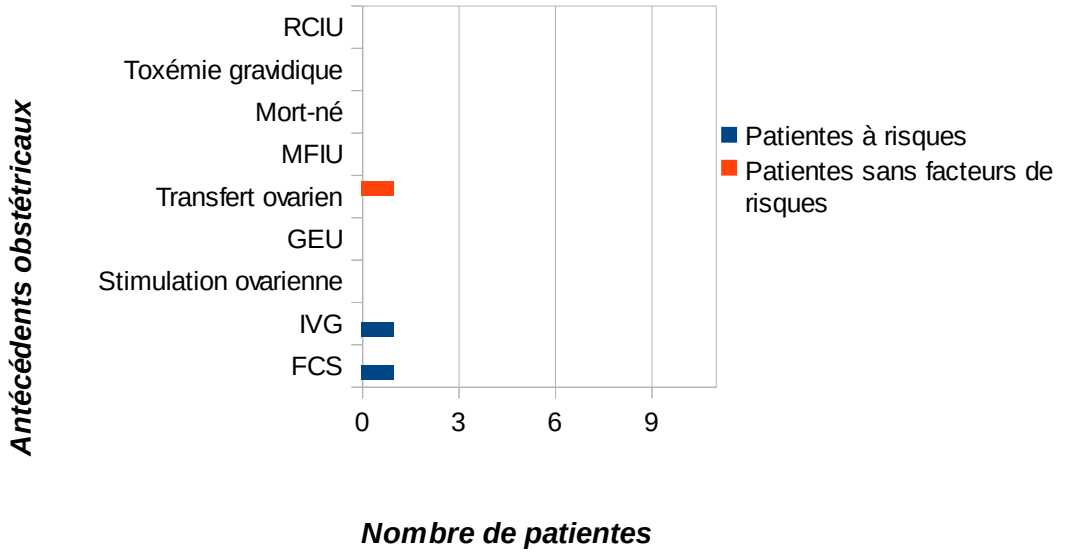
3.2.3 Antécédents obstétricaux

Avant traitement

Les diagrammes ci-dessous différencient les patientes à risques des autres.

Les facteurs de risque pris en compte ici sont les facteurs médicaux à risque obstétricaux. Comme nous l'avons vu, dans notre étude il s'agit plus particulièrement de patientes ayant un indice de masse corporelle supérieure à 30, et celles présentant un caractère héréditaire du facteur V de leiden.

Antécédents obstétricaux des patientes avant traitement de la maladie



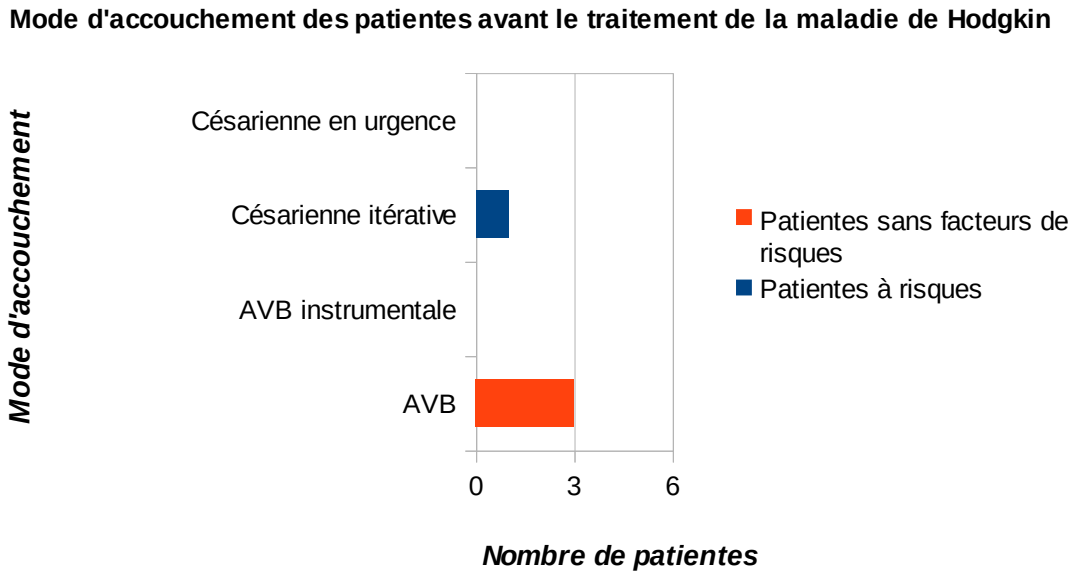
Nous retrouvons une patiente ayant eu recours à une interruption volontaire de grossesse, une d'entre elles a un antécédent de fausse couche spontanée et une seule a bénéficié d'une transposition ovarienne avant de commencer le traitement.

Une minorité des patientes seulement semblent avoir des antécédents

pré-conceptionels.

Nous retenons dans les antécédents obstétricaux le mode d'accouchement des 4 patientes ayant eu au moins un enfant avant la maladie.

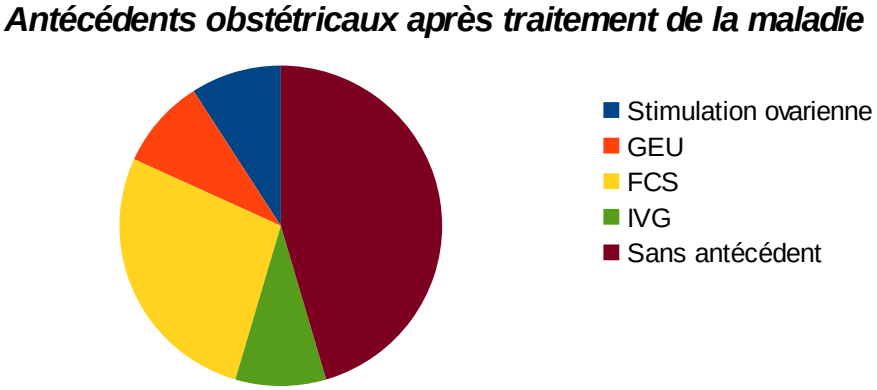
L'objectif étant de comparer si le mode d'accouchement de ces patientes a subi les conséquences des complications du traitement.



Une patiente a eu une césarienne itérative à 35 semaines d'Aménorrhée pour motif de découverte de la maladie de Hodgkin durant sa grossesse. Les 3 autres ont eu un accouchement par voie basse normal.

Après traitement

Le graphique suivant évoque les incidents de fertilité et les pathologies du 1er trimestre qui ont abouti à l'arrêt précoce de la grossesse.



Nous retrouvons une majorité de patientes sans antécédent. La deuxième tendance mise en évidence est le risque de fausse couche spontané, ici il ne concerne que des patientes à risque thrombo-embolique. Une patiente à risque thrombo-embolique a eu une grossesse extra-utérine. Une patiente a bénéficié d'une stimulation

ovarienne après son oophoropexie. Une seule a effectué une interruption volontaire de grossesse quelques mois après la fin de son traitement.

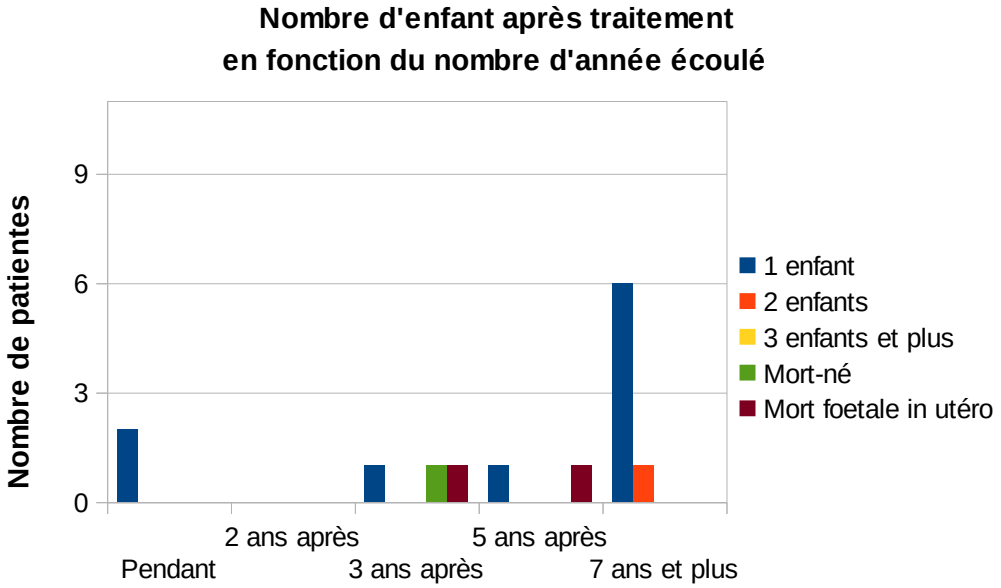
3.2.4 Antécédents chirurgicaux

Nous ne notons aucuns antécédents chirurgicaux dans notre étude.

3.3 Grossesse(s) succédant la maladie de Hodgkin

La majorité des patientes ont eu une ou plusieurs grossesses spontanées après leur maladie de Hodgkin, avec un délai de 2 ans minimum entre le traitement et le début de grossesse. Une d'elle a bénéficié d'une stimulation ovarienne, suite à un transfert ovarien préalablement réalisé au traitement de la maladie.

Il n'existe qu'un seul cas de découverte de la maladie durant une grossesse, et un cas de grossesse déclarée en fin de traitement de la maladie de Hodgkin. Nous détaillerons ce cas plus en détail plus tard.



Délai entre fin traitement et grossesse

Dans cette étude nous retrouvons six femmes qui ont eu leur premier enfant plus de 7 ans après le traitement, deux ont eu un enfant entre 3 et 5 ans après le traitement.

Deux autres ont eu une mort-fœtale in utéro entre 3 et 5 ans après le traitement, et une a eu un mort né 3 ans après.

Et enfin deux patientes étaient enceintes pendant leur maladie de Hodgkin.

3.3.1 Suivi de grossesse

Renseignements concernant les patientes

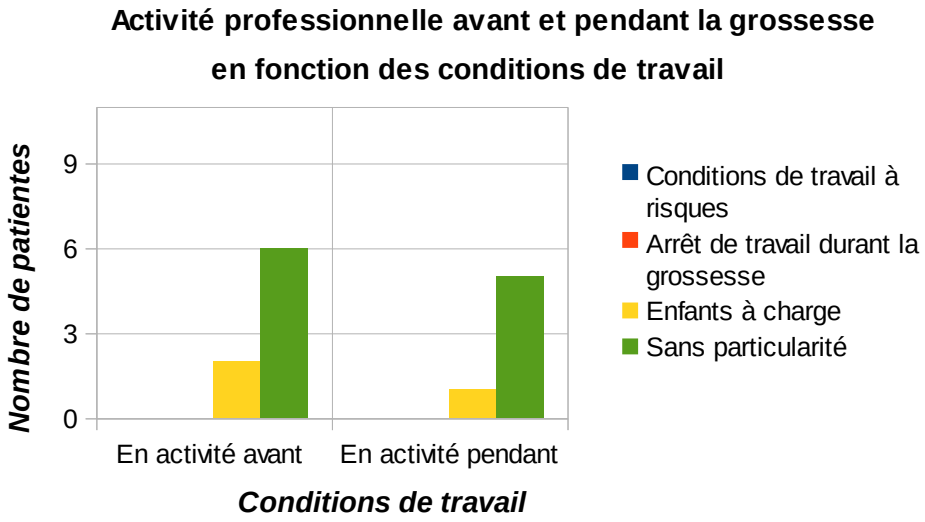
Âge

Comme nous l'avons vu, l'âge de la population varie de 20 à 35 ans, avec une majorité de patientes entre 24 et 29 ans. Seulement un quart des patientes ont 35 ans.

Situation maritale

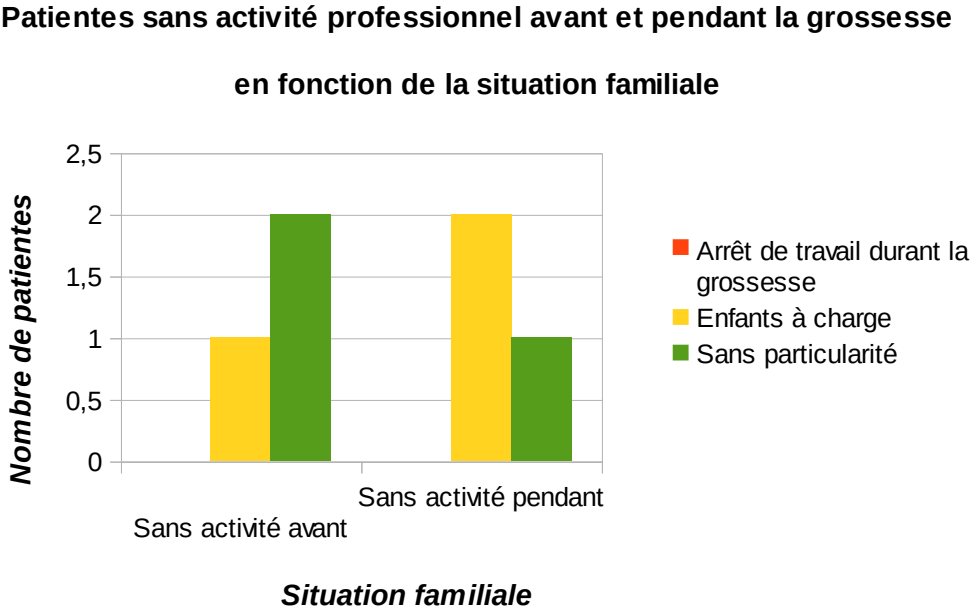
Cette étude concerne des patientes mariées, ou en couple, et une seulement se retrouvant seule lors de sa première grossesse.

Situation professionnelle



Nous recensons 8 patientes exerçant une activité professionnelle avant leur grossesse, 6 de ces patientes décident de continuer leur activité durant la grossesse.

Ces professions ne demandent pas d'efforts physiques particuliers, ou encore de kilométrage conséquent effectué par les patientes. Parmi ces patientes, 3 ont des enfants à charge, mais aucune n'a eu d'arrêt de travail durant leur grossesse.



Parmi les patientes sans activité professionnel pendant la grossesse, nous notons une majorité de patientes ayant un ou des enfants à charges. Nous retrouvons un tiers des patientes n'ayant pas d'enfant, et aucune n'a eu d'arrêt de travail.

Ces diagrammes reflètent une population en activité durant leur grossesse, activité qui n'a pas nécessité d'arrêt de travail.

Addiction

Trois patientes sont déclarées tabagiques, avec une consommation entre 5 et 15 cigarettes par jour, pendant leur grossesse.

La majorité des patientes de cette étude ne présentent aucune addiction.

Période anténatal

Consultations

Toutes les patientes ont déclaré leur grossesse à la Maternité Régionale, et ont bénéficié des 7 consultations réglementaires.

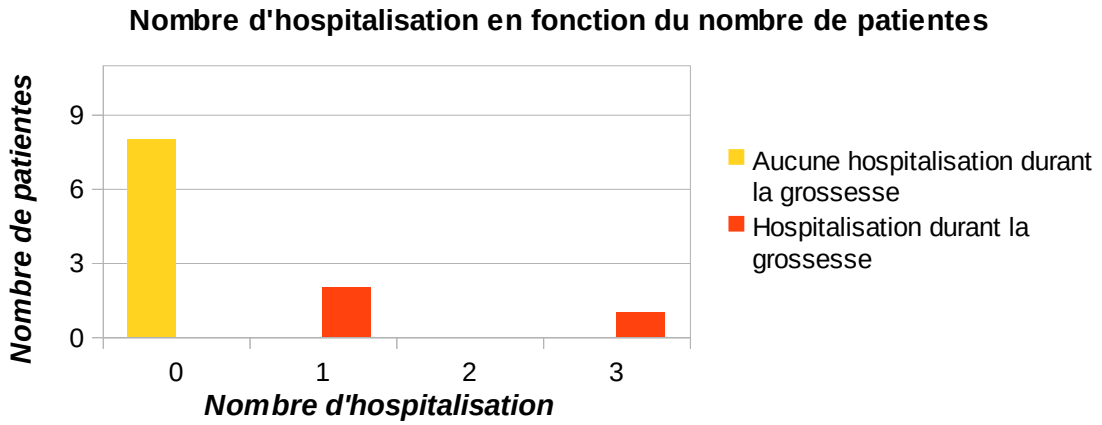
Aucune consultation prénatale supplémentaire au 4° mois de grossesse, ainsi que de préparation à la naissance n'a été retrouvée durant le recueil de donnée.

Comme nous l'avons vu, au vue d'antécédent de maladie de Hodgkin pour ces patientes, la première consultation doit être précédée si possible du courrier du spécialiste oncologique et/ou radiothérapeute ayant réalisé la thérapeutique initiale. A défaut de document, l'interrogatoire doit débuter comme pour une grossesse normale.

Dans notre étude, pour une grossesse débutant trois ans ou plus après la maladie, nous ne retrouvons pas toujours ce document. Néanmoins, l'interrogatoire est plus ou moins orienté vers le type de traitement utilisé lors de la maladie de Hodgkin.

Hospitalisation

Nous ne tenons pas compte des hospitalisations de jour pour le dépistage du diabète gestationnel.



Il apparaît donc clairement qu'une minorité de patiente ait été hospitalisé durant leur grossesse, ces données sont à mettre en corrélation avec les pathologies qui ont incidentés la grossesse.

Le motif de ces hospitalisations ont été la suspicion d'OAP pour 2 des patientes, et un autre pour doppler pathologique.

Ce diagramme n'exprime pas l'aspect inopiné de certains phénomènes rencontrés lors de la grossesse, notamment l'urgence de certains cas de réaliser une extraction du fœtus pour sauvetage maternel ou fœtal.

Echographies

- Croissance fœtale:

Chez les patientes à l'indice de masse corporelle évoquant une obésité, une macrosomie avec une courbe de croissance au 90° percentile est retrouvée. Cela concerne 2 patientes.

A l'inverse, chez 2 patientes souffrant de toxémie gravidique, nous retrouvons un retard de croissance au 10° percentile pour le fœtus, ainsi que des doppler pathologiques pour l'une d'entre elles.

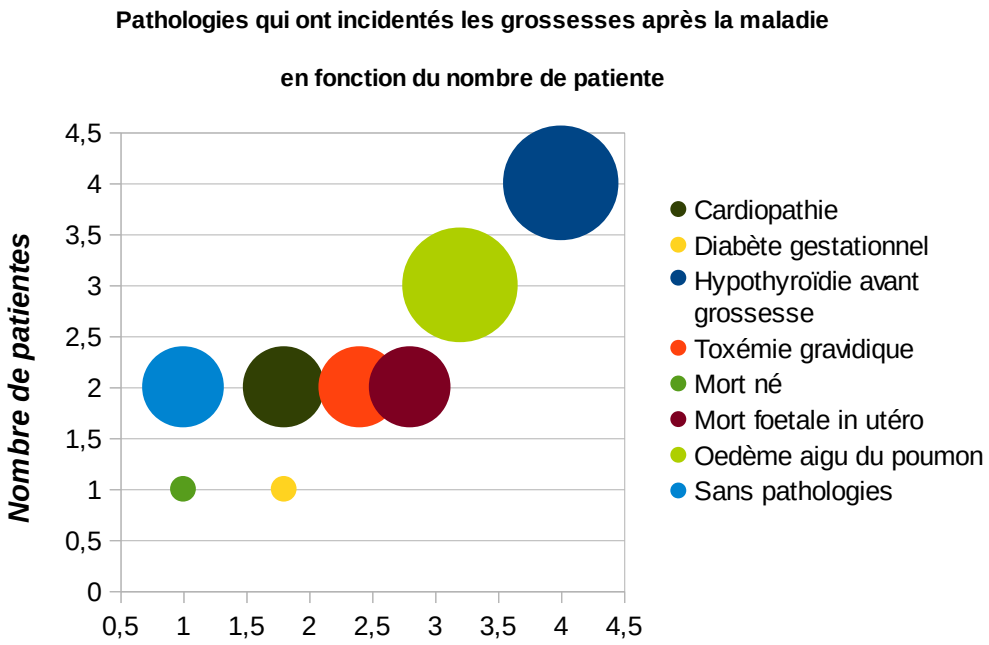
- Liquide amniotique :

Le volume du liquide amniotique est dans tous les cas en quantité normal.

- Placenta :

Aucune patiente ne présente d'anomalie d'insertion du placenta, ils sont de grade II-III, et fundique, pour cette population.

3.3.2 Pathologies qui ont incidentés les grossesses après le traitement de la maladie de Hodgkin



Nous retrouvons une majorité d'hypothyroïdies déclarées avant les grossesses, pour des patientes sans antécédents familiaux pour cette pathologie, et ayant subi une radiothérapie en mantelet.

La deuxième tendance de ce diagramme retrouve une atteinte pulmonaire chez des patientes sans antécédents notables pour cette pathologie, mais ayant reçu également un traitement par radiothérapie en mantelet.

Aussi, nous remarquons 2 fœtus sont décédés in utéro, et un mort né sur une population de 11 patientes.

L'étiologie diffère d'une patiente à l'autre :

- L'une des 2 patientes ne présente aucun antécédent notable, pourtant une infection materno-fœtale suite à une rupture prématuré des membranes à 25 semaines d'aménorrhée eu raison du fœtus encore in utéro.
- L'autre patiente possède une anomalie constitutionnelle du facteur V Leiden. Elle cumule un mort-né, suite à un hématome rétro-placentaire à 22 semaines d'aménorrhée, à une mort fœtale in-utéro ,pour toxémie gravidique sévère à 35 semaines d'aménorrhée, sur deux grossesses différentes.

En comparaison à une cohorte basée sur environ 29 000 naissances d'évolution physiologique:

- 20% des mort-fœtale in utéro ont été observés entre 24 et 27SA
- Dans 40% des cas il y a une mort en per ou en post-partum immédiat, entre 22 et 25SA. [25]

Pathologies qui ont incidentés les grossesses pendant la maladie de Hodgkin

Rappelons que notre étude ne comporte que 2 patientes ayant eu une grossesse durant leur maladie, l'une pendant le traitement, l'autre a bénéficié de son traitement après son accouchement.

Ces deux cas sont très différents:

- D'une part nous retrouvons le cas d'une patiente découvrant sa maladie de Hodgkin durant sa grossesse qui s'est bien déroulée malgré la maladie.

La patiente eu une césarienne itérative à 35 semaines d'aménorrhées pour présentation de l'enfant en siège, et indication maternelle (début du traitement de la maladie).

- D'autre part nous avons une patiente qui eu état de sa grossesse à la fin de son traitement, avec suspicion de récidive durant la grossesse.

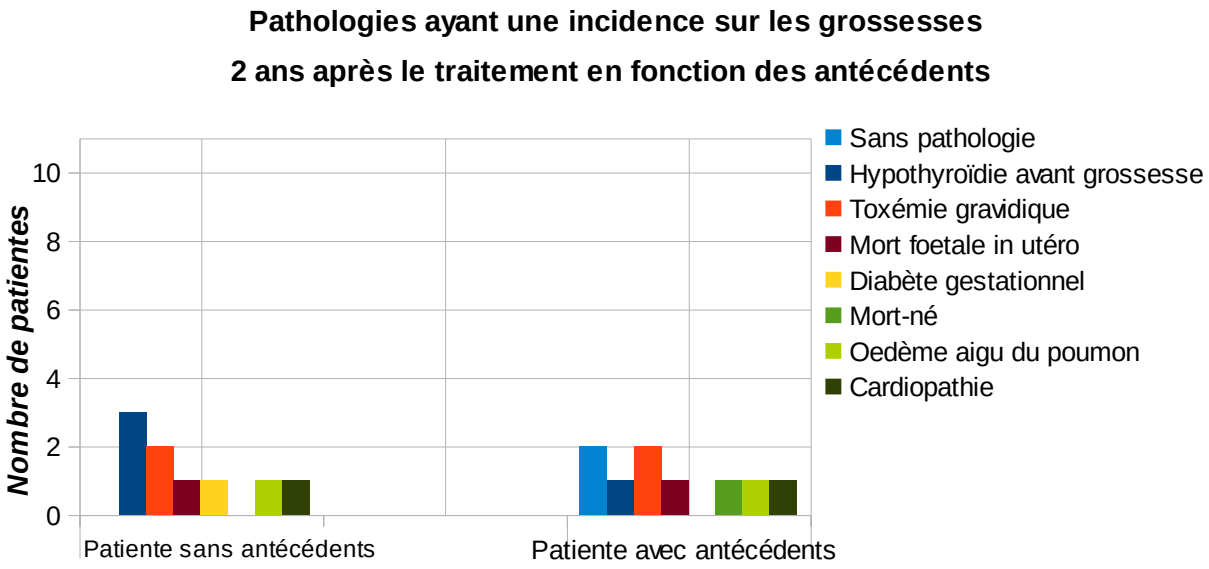
En résumé, ces grossesses n'ont pas été incidentés par le traitement ou la maladie de Hodgkin.

Pathologies qui ont incidentés les grossesses 2 ans après le traitement de la maladie de Hodgkin

Rappelons que cette situation s'applique à une seule patiente seulement de notre étude. Cette patiente ne rencontre pas de problème particulier durant l'unique grossesse qui suivra la maladie.

Pathologies qui ont incidentés la grossesse plus de 2 ans après le traitement de la maladie de Hodgkin

Les antécédents pris en compte pour ce graphique sont médicaux, familiaux, et existence ou non d'une consommation tabagique constituant un terrain familial et personnel pour ces pathologies.



- Pour les patientes possédant des antécédents pour les pathologies nous retrouvons 2 patientes ayant eu une toxémie gravidique, 2 qui ne contractent aucune pathologie, contre une cumulant une mort-fœtale in utéro et un mort-né. Et enfin une seule patiente tabagique présente une hypothyroïdie, et une cardiopathie à l'origine de son œdème aigu pulmonaire.
- Pour les patientes sans antécédents, il apparaît clairement une majorité d'hypothyroïdie qui touche 4 patientes, suivi de la toxémie gravidique pour 2 d'entre elles, et 1 patiente atteinte d'une cardiopathie aussi à l'origine de son œdème aigu pulmonaire. Il n'y a qu'un seul diabète gestationnel dépisté chez une patiente sans antécédents.

Pour résumé, ce graphique met en évidence l'accumulation de plusieurs pathologies pour certaines patientes.

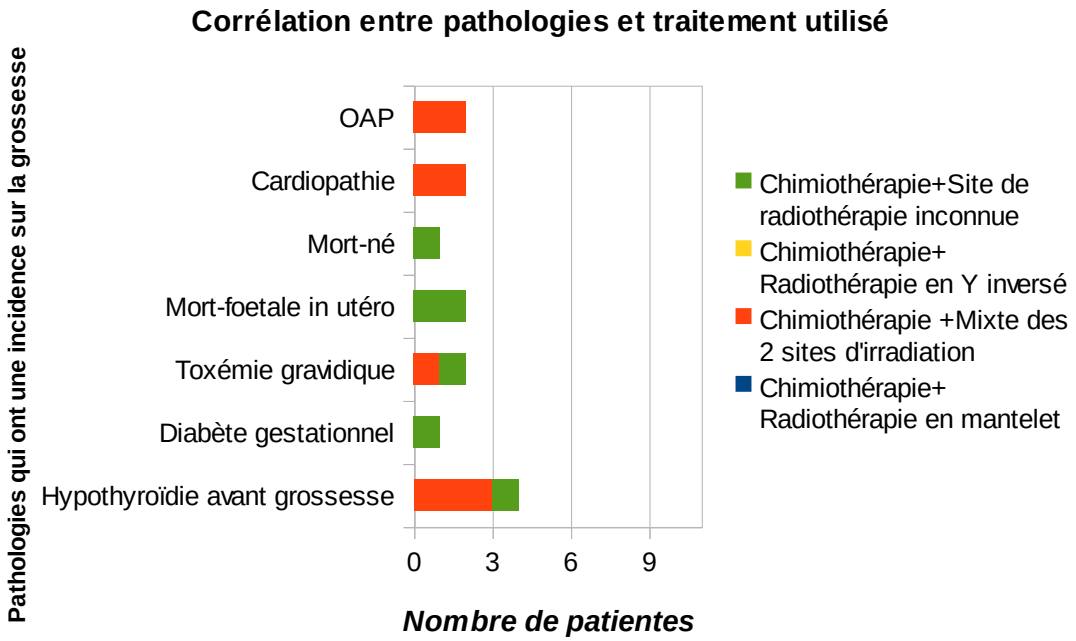
Nous remarquons dès lors une majorité de pathologies pour des grossesses plus de 2 ans après le traitement de la maladie de Hodgkin, contre 2 patientes seulement n'ayant pas eu de soucis durant leur grossesse.

Notons toutefois que la majorité de notre population est enceinte plus de 2 ans après.

Corrélation entre le type de traitement et les pathologies qui ont incidentées les grossesses suivantes

Toutes les patientes qui ont eu des pathologies durant leur grossesse, ou des pathologies pouvant avoir une incidence sur la grossesse, ont eu comme traitement un cumul de chimiothérapie et de radiothérapie.

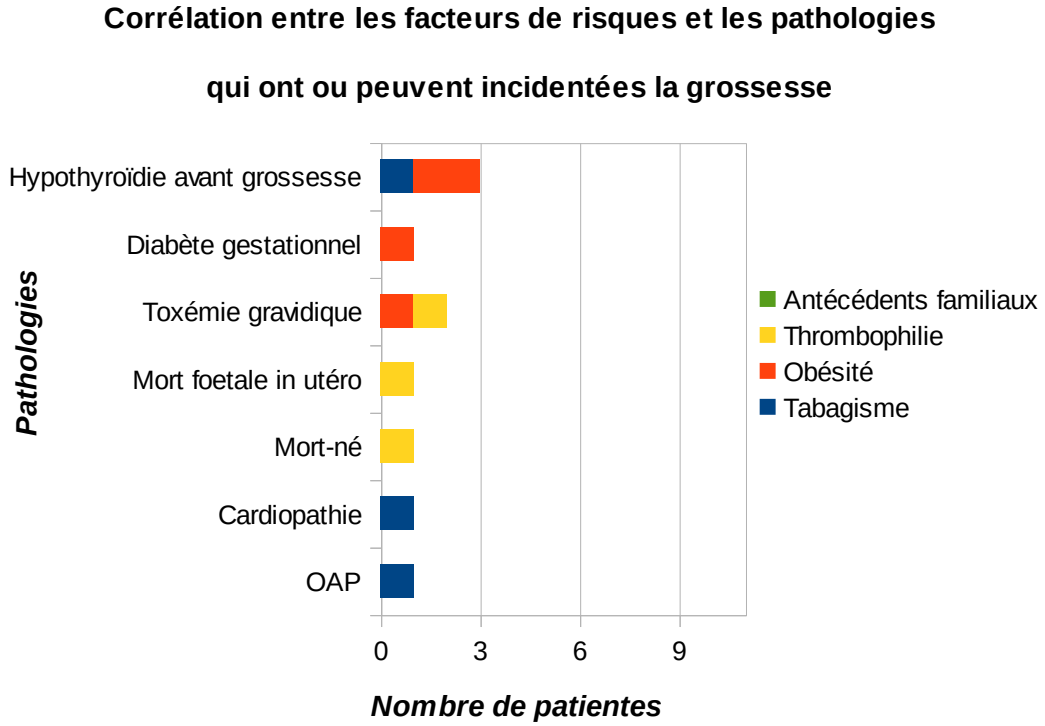
Comme nous l'avons vu, le nombre de cure et le type de protocole utilisé pour la chimiothérapie n'est pas renseigné pour une forte majorité de notre population. C'est pourquoi le graphique représenté ici ne détail pas les données relatifs à la chimiothérapie.



Pour un cumul de chimiothérapie et une mixité des 2 sites d'irradiation, nous distinguons qu'une majorité des patientes présentent une hypothyroïdie.

Le manque d'information sur le détail des traitements utilisés concernant le type de protocole de chimiothérapie, et le site d'irradiation ne nous permet pas réellement de mettre en avant s'il existe un lien ou non entre le traitement et les pathologies rencontrées.

Corrélation entre les terrains prédisposant des patientes, et les pathologies qui peuvent ou ont incidentés leur(s) grossesse(s)



Ce graphique témoigne qu'une partie des patientes souffrant d'une hypothyroïdie, sont également obèse, contre une seule étant tabagique. Chez ces patientes obèses, nous notons également la présence d'une patiente ayant eu une toxémie gravidique.

Il est toutefois intéressant de voir que la moitié des cardiopathies et OAP rencontrés dans notre étude sont en corrélation avec le tabagisme. Il démontre aussi que trois événements venant perturber une naissance que sont la toxémie gravidique, la mort fœtale in utéro, et la mort du nouveau-né, peuvent être liés à une thrombophilie.

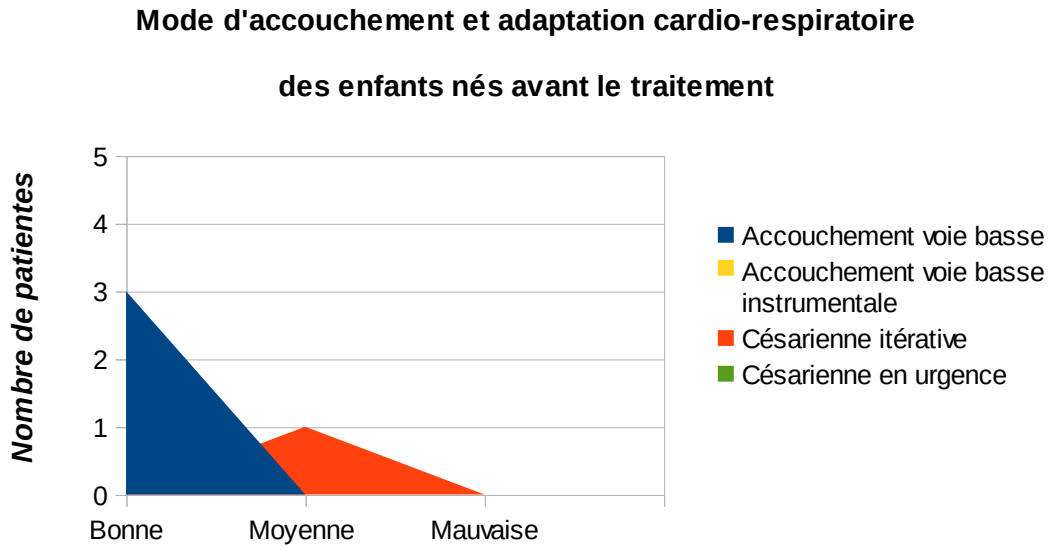
3.3.3 Accouchement

Mode d'accouchement

Nous allons comparer le mode d'accouchement avant et après traitement.

Avant traitement

Cela concerne 4 patientes de notre étude.



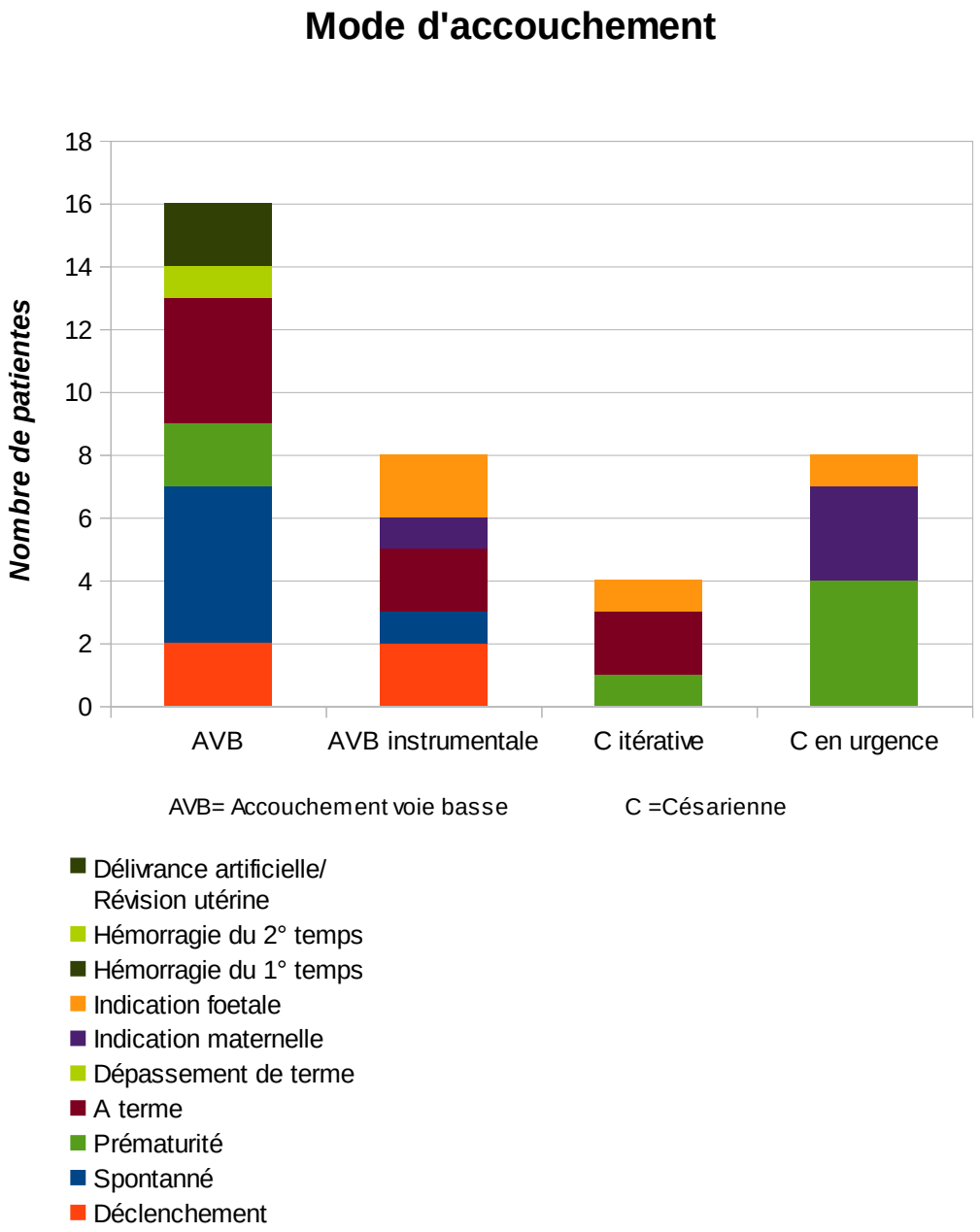
Comme nous le montre ce graphique, il y a une majorité d'accouchements voie basse, et plus précisément à terme, pour ces patientes. Et une césarienne itérative à 35SA pour découverte et traitement de la maladie. Les enfants à la naissance présentent:

- Des scores d'Apgar oscillant entre 8 à 1 minute de vie, et 10 à 5 minutes de vie
- Des pH artériels oscillant entre 7,20 et 7,30

Donc dans l'ensemble présentant une bonne adaptation cardio-respiratoire à la naissance.

Après traitement

Nous avons repris ici les modes d'accouchement des différentes grossesses, après le traitement de la maladie de Hodgkin.



- Nous remarquons une plus grande probabilité de césarienne en urgence d'enfants prématurés pour cette population, avec des indications maternelles la plupart du temps, contre une seule indication fœtale:

- 2 pour indication maternelle aux environs de 35 semaines d'aménorrhée.

- 1 pour indication maternelle à 26 semaines d'aménorrhée avec mort fœtale in utéro suite à une infection materno-fœtale par rupture prématurée des membranes.

- 1 pour indication fœtale, avec altération du rythme cardiaque foetale et retard de croissance intra-utérin en rapport avec une toxémie gravidique.

- 3 patientes ont eu une césarienne itérative, la majorité d'entre elles pour terme atteint, une autre prématurée pour indication maternelle, et une autre pour utérus bi-cicatriciel.
- Nous retrouvons 4 déclenchements :

  - Une patiente déclenchée à 38 semaines d'aménorrhée pour macrosomie fœtale.
  - Les autres ont été déclenchées pour terme atteint.

Avec à l'issue une moitié des patientes ayant eu un accouchement voie basse, et une autre moitié un accouchement voie basse instrumentale.

- Parmi les extractions instrumentales, il n'y a pas de notion de prématurité. Mais on retrouve une indication maternelle et une indication fœtale :

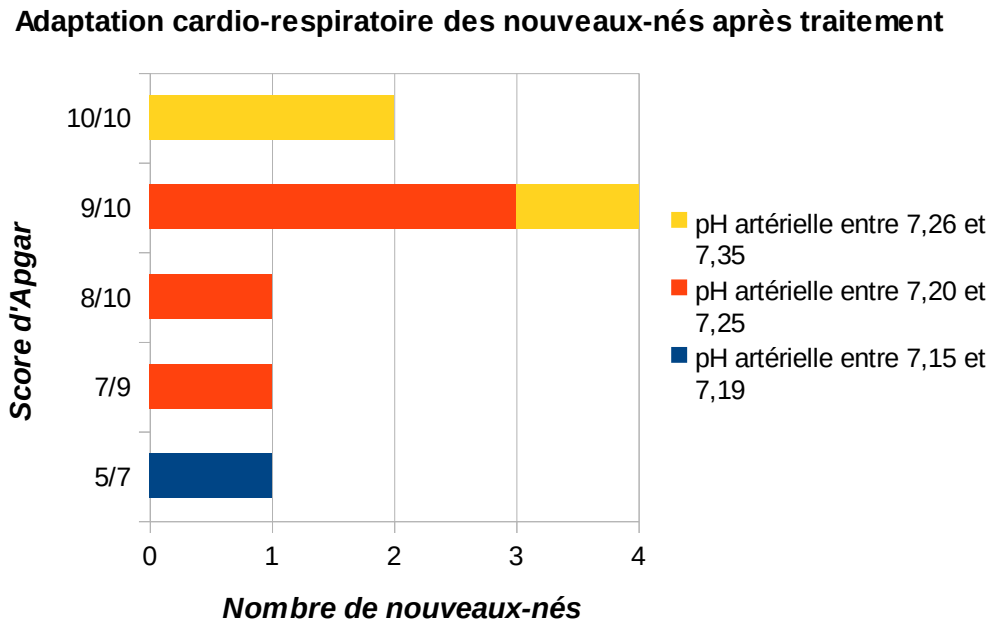
  - 1 pour contre indication absolue d'efforts expulsifs
  - 1 pour altération du rythme cardiaque fœtale

- Parmi les accouchements voie basse:

  - Une majorité des enfants sont nés à terme
  - 2 enfants naissent prématurément (entre 35 et 36 SA)
  - Et un seul dépasse le terme.

Toutefois, chez ces patientes, nous constatons une hémorragie du 1° temps, et une délivrance artificielle avec révision utérine.

Nous avons ensuite repris les modalités d'adaptation cardio-respiratoire des nouveau-nés après le traitement de la maladie de Hodgkin.



Nous retrouvons, en moyenne, des pH artériel à la naissance compris entre 7,20 et 7,25.

De manière générale un score d'Apgar compris entre 9 à 1 minute de vie / 10 à 5 minutes de vie.

Il n'y a qu'un seul nouveau-né qui présente un pH artériel à 7,17, et un score d'Apgar à 5/7 à la naissance.

En résumé, nous constatons une bonne adaptation cardio-respiratoire pour ces nouveau-nés de patientes en rémission de la maladie de Hodgkin, excepté pour un cas particulier.

3.3.4 Suite de couches

Les suites de couches simples, excepté pour une seule patiente présentant un œdème aigu du poumon 72 heures après son accouchement.

3.3.5 Suivi par Sage-femme ou Médecin ?

Une seule grossesse a été suivie en relation avec un médecin par une sage-femme.

Le reste des patientes ont toutes eu un suivi assuré par un Médecin.

3 patientes seulement ont eu un suivi en parallèle avec un hématologue.

Pour conclure, cette étude nous montre une population de femme en âge de procréer, active, mariée ou en couple, avec un désir, ou ayant déjà des enfants.

Malgré cet aspect de “banalité” de la population vis à vis de celle rencontrée tous les jours, ces patientes ont la particularité d'avoir eu une maladie de Hodgkin, avec des traitements lourds en conséquence.

Conséquences qui, probablement, amènent à certaines pathologies qui peuvent ou ont incidentées le(s) grossesse(s) de ces patientes.

Néanmoins, la pathologie n'empêche pas les femmes de procréer, comme le démontre cette étude, de nos jours des patientes ayant eu un traitement de la maladie de Hodgkin n'ont pas forcément recours à l'assistance médicale à la procréation.

Analyse de l'étude, et discussion

1 ANALYSE DE L'ETUDE

1.1 Risques liés à l'irradiation en Y inversé

Dans notre étude nous avons vu que sur 11 patientes d'une maternité de niveau 3, au total 5 ont eu une radiothérapie en Y inversé, ce qui signifie que l'irradiation pelvienne est une technique de traitement encore utilisée.

Comme nous l'avons vu, la situation anatomique de l'utérus et des ovaires les exposent aux rayonnements de la radiothérapie en Y inversé.

La majorité des ces patientes cumulent le risque d'irradiation de ce site, à une chimiothérapie, de nos jours, moins délétère.[4]

Les mesures prises de nos jours [7][9][24] permettent de préserver la fertilité des femmes.

Dans cette étude, la moitié des patientes ont été traitées par rayonnements pelviens sans que cette irradiation ait eu un impact sur la fertilité, puisqu'elles n'ont pas eu de difficulté à être enceinte. Toutefois 3 patientes ont présenté une altération de leurs cycles menstruels, sans conséquences sur la qualité de l'ovulation.

Par ailleurs, les graphiques précédents sur le mode d'accouchement, témoignent d'une égalité du mode d'accouchement par voie basse non instrumentale et instrumentale.

Il semblerait que cette étude mette en évidence une altération de la qualité de l'utérus post-radique.

En effet, la moitié des femmes de cette étude ont présenté des accouchements avec extraction instrumentale.

Ce taux important (plus du double de la population) est à mettre en lien avec une diminution de l'élasticité, de la fibrose utérine post-radique et l'incompétence cervicale. [24]

1.2 La grossesse raccourcit-elle le temps d'apparition des complications cardiaques?

Dans notre étude nous retrouvons 2 cas de cardiopathie se déclarant durant une grossesse par un phénomène de décompensation. plus de 2 ans après le traitement.

Ces 2 patientes ont eu un traitement par de la chimiothérapie couplé à une radiothérapie en mantelet, et en Y inversé.

D'après les études [2] [20][21], la cardiopathie secondaire survient en moyenne 12 ans, voire 16 ans après la fin du traitement.

Nous l'avons vu, pour la population étudiée, le temps écoulé entre la fin du traitement, et la survenue de cardiopathies secondaires est inférieure à 12 ans pour des formes symptomatiques.

Elles se traduisent dans par des crises de dyspnées, avec un risque d'œdème aigu du poumon, à partir du premier trimestre.

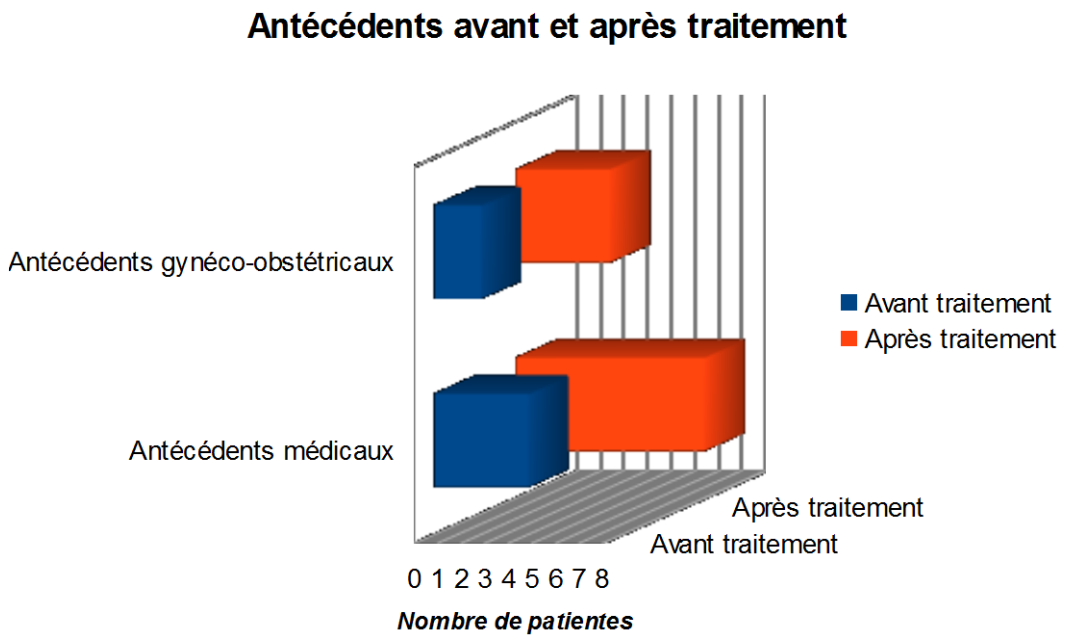
Période durant laquelle la modification physiologique de la femme enceinte est la plus marquante.

Dès lors l'état gravidique semblerait avoir une influence sur le temps de survenue de cardiopathie secondaire à une irradiation.

1.3 Pathologies rencontrées dans notre étude : corrélation avec le traitement et les antécédents.

Nous allons résumer la situation sous la forme de graphiques.

Tout d'abord, nous allons voir la différence avant et après traitement :



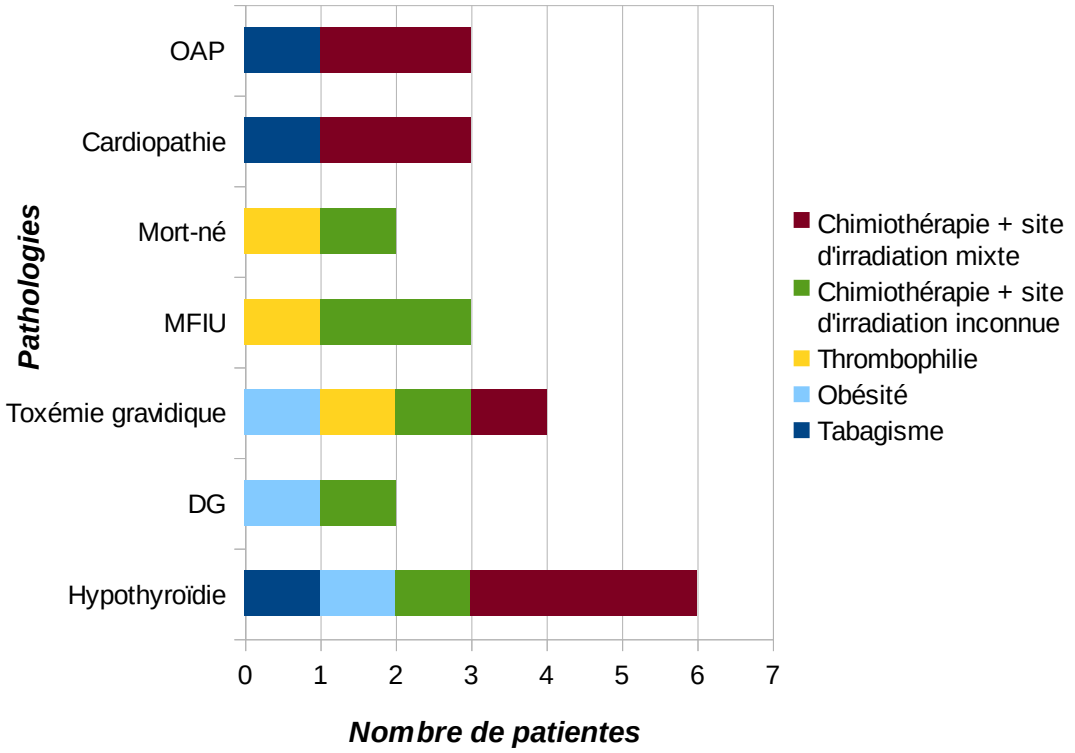
Nous remarquons que le nombre de patientes présentant une pathologie doublent après le traitement

Nous allons maintenant comparer les pathologies en fonction du traitement et des facteurs de risques.

Deux traitements seront étudiés :

- Chimiothérapie et site d'irradiation inconnu
- Chimiothérapie et mixité du site d'irradiation (cervico-médiastinale et pelvien)

Pathologies en fonction du traitement et facteurs de risques



Il apparaît clairement que l'étiologie des pathologies diffère de l'une à l'autre.

- L'hypothyroïdie est la première pathologie mise en évidence : Il semblerait d'après ce graphique qu'il existe une forte corrélation avec le choix du traitement utilisé.
- Les cardiopathies et les OAP viennent se placés en second : Il existe une forte cohérence entre les pathologies en question, le traitement et le tabagisme.
- La toxémie gravidique : Le terrain familial et personnel est en corrélation parfaite avec la pathologie, et nous n'avons pas retrouvé de facteurs de risques liés au traitement dans les études.
- La mortalité: En comparant les données des études [22][22], et de celles retrouvées dans le recueil, il est clairement démontré que pour le même cas qui a connu une mort fœtale in utéro, et un mort-né, l'étiologie proviendrait d'une thrombophilie héréditaire. Toutefois, l'étiologie de la deuxième patiente qui présente également une mort-fœtale in utéro n'a pas été retrouvée.
- Le diabète gestationnel : Cette pathologie est fréquemment rencontrée au cours des grossesses, l'obésité étant un facteur très favorable à son développement.

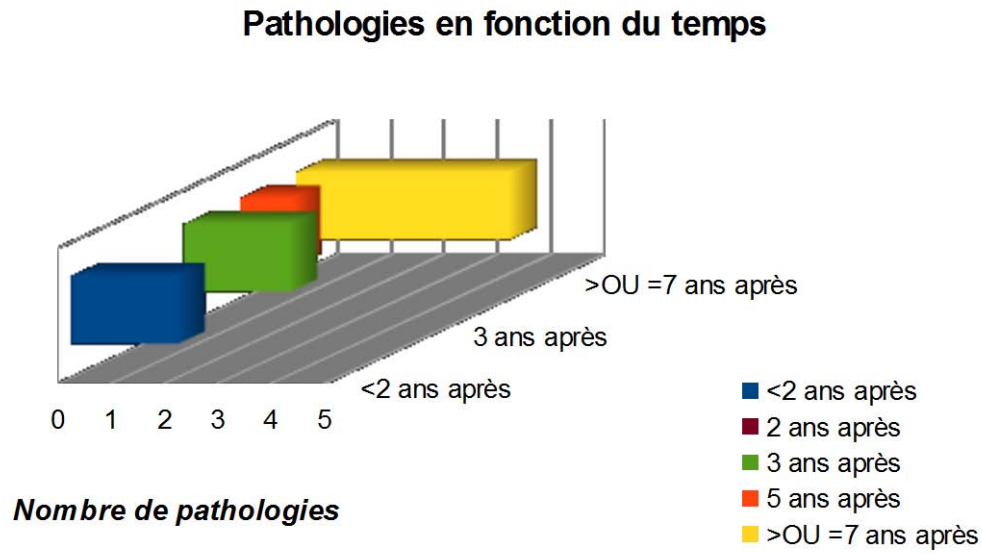
Il semblerait que dans cette étude, l'association grossesse et maladie de Hodgkin accélèrerait l'apparition de pathologies liées au terrain familial et ou héréditaire, et majorerait l'expression clinique de ces pathologies.

De part ce fait, les grossesses de patientes ayant eu une maladie de Hodgkin, restent hautement pathologiques.

1.4 Influence de la temporalité sur l'apparition des pathologies

Nous avons vu qu'il est recommandé d'avoir une grossesse 2 ans, voire 3 ans après la maladie de Hodgkin.

Nous allons voir ici quel est l'influence du facteur temps dans notre étude, sur les pathologies recensées après traitement.



Le nombre de pathologies n'augmente pas entre 2 ans ou moins, et 3 ans après le traitement. Par contre, 7 ans ou plus après le traitement, nous constatons que le nombre de pathologies comparé au départ, a doublé.

Il semblerait que notre étude mette en évidence une augmentation des pathologies avec le temps.

1.5 Cas clinique

Nous allons nous intéresser plus particulièrement à un exemple d'une patiente où le diagnostic de grossesse a été réalisé en fin d'irradiation, c'est ce qui l'individualise des 10 autres cas étudiés.

Les cas d'irradiation chez la femme enceinte restent rare, lorsque le diagnostic de grossesse est réalisé, la balance bénéfice/risque sur le développement psychomoteur fœtal amène souvent à la proposition d'interruption de grossesse.

Compte tenu des objectifs de l'étude préalablement décris, nous allons tenter d'y répondre en analysant ce cas.

1.5.1 Présentation de la patiente

Mme X, née en 1982, à ce jour 2° geste, 2° pare, de groupe sanguin 0+, tabagique depuis l'âge de 14 ans (>10 cigarettes/j), sans activité professionnel, vivant en couple, rubéole à 167 UI/ml, non immunisée contre la toxoplasmose.

Elle contracte la maladie de Hodgkin en 2001, soit à l'âge de 19 ans.

Au moment du diagnostic elle est célibataire et sans enfant.

La maladie est de type IV avec une atteinte initiale médiastinale, illiaque et osseuse.

1.5.2 Présentation de la maladie et du traitement

Mme X souffrait en août 2001 de douleurs lombaires dans un contexte d'état général altéré (amaigrissement de 5 kg, sueurs nocturnes).

Le diagnostic porté sur une biopsie médiastinale était un lymphome hodgkinien scléronodulaire.

Le bilan d'extension a montré des adénopathies sus- et sous-diaphragmatiques, et une lésion de la cinquième vertèbre lombaire avec épidurite; il s'agissait donc d'une maladie de stade IV osseux.

Clinique

La maladie de Hodgkin peut se révéler de deux manières [1]:

- Un syndrome tumoral : apparition de ganglions situés souvent au niveau cervical mais aussi axillaire et/ou inguinal. Ce ganglion est souvent indolore et dur. S'il y en a plusieurs, ils sont asymétriques. On peut

également retrouver une splénomégalie (hypertrophie de la rate) ou, plus rarement, une hépatomégalie (hypertrophie du foie).

- Des signes généraux : fièvre prolongée non liée à une infection, sueurs nocturnes, altération de l'état général (amaigrissement, anorexie, asthénie).

Le diagnostic se fera par une biopsie ganglionnaire.

Paraclinique

Pour savoir si la maladie de Hodgkin est localisée ou disséminée (donc plus agressive), différents examens sont réalisés, c'est le bilan d'extension :

- Radiographie du thorax (examen systématique mais peu précis) ;
- Scanner thoraco-abdominal ;
- Pet-scanner (plus précis que le scanner pour détecter les cellules tumorales) ;
- Biopsie ostéo-médullaire : analyse de la moelle osseuse, pour savoir si celle-ci envahie par des cellules de Reed-Sternberg ;
- Bilan sanguin :

Numération formule sanguine : VS élevée (anémie)

Lymphopénie

Albunémie basse...[26][27]

Traitement choisi

Nous allons voir le traitement utilisé pour Mme X:

8 cures d'ABVD	2 cures d'ABVD Supplémentaires	Radiothérapie cervico-médiastinale + splénique + lombo-aortique
Septembre 2001 à Juin 2002	*Juillet 2002 à Août 2002*	*Octobre 2002 à Janvier 3003*
Mauvaise Observance: =Réponse de 50% au traitement	Masse résiduelle médiastinale et sous-diaphragmatique	Grossesse de 6 SA

Le protocole choisi est le protocole ABVD (Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine), cumulé à une radiothérapie en raison d'une réponse moyenne au traitement.

L'équipe médicale remarque au cours du traitement un fort désir de la part de la patiente de grossesse. Il semblerait qu'il y ait eu plusieurs fausses alertes durant la chimiothérapie, avec une mauvaise observance de la contraception.

En fin de radiothérapie la patiente annonce un retard de règle, elle a alors reçu 36Gy de rayons, répartis en 5 séances/semaine de 1,8 Gy par séance.

L'évaluation de la dose reçue par le fœtus est de 5Gy, ce qui semblerait représenter un fort risque malformatif.

Après discussion avec le médecin et les hématologues, Mme X est informée des risques radio-induits, l'Interruption Médicale de Grossesse est prévue au 4 février mais elle ne vient pas.

On apprend que Mme X a peur de la douleur que peut entraîner une intervention comme celle ci.

1.5.3 Antécédents

Ci-dessous un tableau récapitulatif des antécédents de Mme X, avant et après traitement de la maladie de Hodgkin.

Antécédents	Avant traitement	Après traitement
Renseignements généraux		
Âge	19 ans	27 ans
Situation maritale	Seule, contexte sociale difficile, s'est séparée du père car problèmes psychiatriques	
Activité professionnelle	Sans profession	Sans profession
Addiction	Tabagisme >10 cigarettes/j Arrêt au 3éme trimestre	Tabagisme >10 cigarettes/j Tabac <5 cigarettes/j
Indice de masse corporelle	En surpoids IMC>26	En surpoids IMC> 26
Antécédents familiaux		
1998	Père décédé d'un lymphome	
Antécédents médicaux précédant la grossesse		
2001	Lymphome de Hodgkin	
2003		Hypothyroïdie traitée par Lévothyrox
2004		Cytolyse hépatique (inexpliquée et isolée en l'abscence d'infection virale récente)
2009		Cardiopathie traitée par coversyl 5mg/j
Antécédents chirurgicaux		
Dans l'enfance	Amydalectomie	
Antécédents gynécologiques		
A 13 ans	Réglée, cycles réguliers	Cycles irréguliers de 56 jours
2005		Papillomavirus traité par conisation
2008		Conisation sous anesthésie générale bien supportée
Antécédents obstétricaux		
2003		Forceps de Tarnier après un déclenchement à 41SA à la Maternité Régionale de Nancy, garçon de 3200g, Apgar 6/10, suite de couches simples
2008		Extraction foetale par forceps et ventouse après un déclenchement à 36SA pour indication maternelle, fille de 22510g, Apgar 5/7, suite de couches compliquées par un OAP

1.5.4 Déroulement des grossesses après traitement de la maladie de Hodgkin

Pour plus de lisibilité nous allons présenter les 2 grossesses qui ont succédées le lymphome sous forme de tableau.

Variables étudiés	Grossesse de 2003	Grossesse de 2009
Suivi des grossesses		
Gynécologue obstétricien	7 réglementaires	7 réglementaires
Marqueurs sériques	Dosage marqueurs sériques>1/400	Dosage marqueurs sériques 1/164,Amniocentèse
Prise de poids	Prise de poids excessive (+20 Kg)	Pas de prise de poids excessive
Echographies	croissance harmonieuse au 50°percentile LA en quantité normal Placenta de grade II, fundique	Croissance harmonieuse au 50° percentile LA en quantité normal Placenta de grade II, fundique
Pathologie médicale associée	Intolérance au glucose	Hypothyroïdie traitée Dyspnées dès 18SA Cardiopathie, Sub-OAP Suivi par une sage-femme libérale pour cardiopathie
Pathologie obstétricale	Suspicion de prééclampsie, albuminurie isolée, suivi par sage-femme libérale	TA aux alentours de 10/8 PV du 9° mois normal
Suivi de la maladie de Hodgkin	Hématologue au CHU de Brabois Douleurs rachidiennes et dyspnées Perte de poids à 4mois et demi avec dégradation de l'état générale, et tabagisme à ½ paquet/J, dyspnées Anémie modérée à 10,8g/dl d'hg => suspiscion réévolution de la maladie Amélioration de l'état générale vers 6 mois, dyspnée a disparu, tabagisme modéré => Doute concernant la rémission persiste, exploration impossible jusqu'à fin grossesse	Cardiologue au CHU de Brabois après hospitalisation pour décompensation cardiaque dès le 1° trimestre Décompensation cardiaque gauche sur valvulopathie et insuffisance mitrale => HTA pulmonaire Surveillance échographique par un cardiologue Traitement diurétique avec contrôle créatinémie et kaliémie Risque d'OAP
Hospitalisation	37,5SA :Céphalées et OMI apparues Pas d'HTA gravidique	18SA :Décompensation cardiaque 35SA : sub-OAP sur insuffisance mitrale modéré
Accouchement	Déclenchement pour terme à 41SA Forceps de Tarnier sous APD pour ARCF en OS Délivrance dirigée complète Histologie : discrètes lésions de chorio-amniotite à caractères non spécifiques Rupture des membranes<12 heures avec liquide amniotique clair	Déclenchement à 36SA pour risque d'OAP Forceps de Tarnier et ventouse sous APD pour contre indication maternelle aux efforts de poussées au vue des risques d'OAP Délivrance dirigée complète Rupture des membranes<12 heures avec liquide amniotique clair tout au long du travail
Adaptation du nouveau-né à la naissance	Garçon de 3200g Apgar 6/10, pH artériel=7,31 Bonne adaptation cardio-respiratoire Echographie transfontanelle et abdominale normales mais suivi rapproché nécessaire en raison des risques d'irradiation	Fille de 2510g Apgar 5/7,pH artériel=7,17 Adaptation cardio-respiratoire moyenne avec détresse respiratoire immédiate nécessitant une surveillance en service de néonatologie durant 3 jours
Suites de couches	Allaitement artificiel Suites de couches simples	Allaitement artificiel Suites de couches compliquées par un OAP après une tentative de diminution des diurétiques Surveillance de 24 heures en soins continus pour remise sous diurétiques
Post-natale	Rémission de sa maladie	Pas de lésion coronarienne Traitement par coversyl 5mg/j

Donc pour cette patiente, malgré une première grossesse en fin de traitement nous ne décelons pas d'anomalie chez le fœtus, du nouveau-né à la naissance, et il ne semble pas il y avoir de séquelles chez l'enfant.

D'après les dires de la patiente, et les courriers des hématologues, son fils semblait avoir un développement psychomoteur normal et n'a jamais nécessité de suivi spécialisé en pédiatrie hospitalière. Il était uniquement suivi par le médecin traitant.

En ce qui concerne sa deuxième grossesse 7 ans après la fin de son traitement, nous remarquons l'apparition de pathologie cardio-vasculaire comportant des risques pour la mère, et l'enfant.

Malgré des échographies normales, le nouveau-né a présenté une adaptation cardio-respiratoire moyenne à la naissance suite à une détresse respiratoire.

Quant à la patiente elle a une fois de plus décompensée en suite de couche, ce qui l'a conduit à une surveillance de son état en soin continu.

1.5.5 Risques liés à la grossesse en fin de traitement

Ce cas clinique témoigne d'une grossesse inopinée en fin de traitement, donc avec des enjeux éthiques et médicaux important.

Enjeux éthiques d'une part, comme décrit dans l'histoire de la patiente, malgré le caractère inattendue de la grossesse.

La patiente a souvent émis le désir de grossesse durant le traitement.

Au dernier jour du traitement la patiente était enceinte d'environ 6 SA, la dose calculée reçu par le fœtus est estimé à 5Gy ce qui est largement au dessus de la dose seuil de 0,2Gy où une atteinte fœtale est possible. [24]

Néanmoins, le risque malformatif pour l'enfant n'a pas été démontré dans ce cas précis.

L'atteinte initiale de la maladie de Mme X était médiastinale.

Cette atteinte médiastinale s'est vu conservée malgré les cures de chimiothérapies, que l'on comptabilise à 10 séances d'ABVD.

Le recours, en seconde intention, à une radiothérapie cervico- médiastinale a été effectué.

Mme X a reçu 40 Gy de radiothérapie en mantelet, à cette dose les risques d'atteinte des tissus sont réels. D'après certaines études70% de fibroses valvulaires sont la conséquence d'une dose supérieure à 35Gy [28] [29], il s'agit plus d'une insuffisance que d'une sténose.[21]

Dans notre observation nous avons noté une forme symptomatique de cardiopathie se traduisant par des crises de dyspnées environ 7 ans après la fn du traitement.

Cette observation met en évidence l'impact et les risques de contracter une cardiopathie durant la période de gestation.

Au vue de cette analyse, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il existe un lien entre les pathologies incidentant la grossesse, et le traitement de la maladie de Hodgkin.

Ces pathologies dépendent d'un facteur temps, qui semblerait être influencé par les modifications physiologiques de l'état gestationnel.

2 DISCUSSION

2.2 Prise en charge d'une patiente ayant eu une maladie de Hodgkin

La grossesse nécessite un suivi particulier tant sur le plan médical, que sur le plan psychosocial.

Les patientes de notre étude font parties d'une population active, ayant comme toutes les autres femmes une famille, des enfants, avec une espérance de vie de nos jours égale au reste de la population.

En résumé, les patientes ayant eu une maladie de Hodgkin représentent une partie de la population que nous rencontrons chaque jour dans notre métier.

Malgré cet aspect de « banalité » de cette population, leur grossesse reste tout de même dans la plupart des cas pathologiques.

C'est pourquoi il est intéressant d'adapter les moyens mis en place de nos jours au suivi des femmes enceintes.

2.2.1 Troubles psychiques de ces patientes

A plusieurs reprises nous avons évoqué la peur de ces patientes.

Cette peur repose surtout sur la récidive éventuelle de la maladie, mais aussi sur l'impact que pourrait avoir le traitement sur leur grossesse ou sur l'enfant à venir.

Durant la grossesse, les modifications physiologiques du corps, et des humeurs peuvent accroître cette peur.

Peur de la récidive

Nous allons tout d'abord établir les différents caractéristiques de la survenue d'une grossesse et ceux de la maladie.

	Caractéristiques de la grossesse	Caractéristiques de la maladie
Sur le plan morphologique	Augmentation du poids maternel	Amaigrissement
	Articulations pelviennens plus lâches entraînant des douleurs lombaires	Induration des sites occupés par les adénopathies (cervicale, axillaire, et/ou inguinal) +/- douleurs des sites occupés
	Seins tendus, aréoles plus foncés, apparition des tubercules de Montgomery	
Sur le plan hématologique	VS augmentée => anémie (dyspnées possibles)	VS augmentée => anémie (dyspnées possibles)
Signes cliniques	Fatigue	Asthénie
	Nausées, vomissements	Fièvre
	Aménorrhée	Hypersudation nocturne
	Hypersialorhées	Prurit chronique
	Polakyurie	

Notons toutefois qu'il est possible d'avoir une perte de poids en début de grossesse due aux vomissements.

Ce tableau exprime de nombreuses différences entre les caractéristiques de la maladie et de la grossesse.

Néanmoins, des signes comme la dyspnée, ou l'asthénie se retrouvent dans les deux cas, et peut constituer une inquiétude chez les patientes.

Autre critère très important : la prise de poids et le changement morphologique de l'état gestationnel.

Pour les nullipares, ces changements peuvent être déroutant : elles voient leur corps amaigri par la maladie et les traitements, puis remanier dans le sens contraire au cours de leur grossesse.

2.2.2 Peur des pathologies secondaires et des risques malformatifs

Nous avons vu dans notre étude que les pathologies secondaires pouvaient influencer le déroulement d'une grossesse, et d'après les études [23][24]les risques de malformations fœtales existent.

Ces conséquences font de ces patientes des personnes fragiles, avec un degré d'anxiété peut être plus élevé que dans la population générale.

Les différents phénomènes psychologiques évoluent avec la grossesse, et la naissance de l'enfant. (cf. annexe 1 et 2)

Le premier trimestre semé du phénomène de transparence psychique est un terrain favorable à l'angoisse, il faut alors être plus vigilant lors des premières consultations.

L'entretien prénatal individuel a toute son importance dans ce cadre.

En effet, le dépistage des facteurs de vulnérabilité dès le début de la grossesse permet de mettre en place différents moyens avec la patiente, dans le but d'apaiser les angoisses de celles-ci tout au long de la grossesse.

Au deuxième trimestre, l'anxiété diminue avec l'attachement de la femme au fœtus, notamment grâce à l'échographie fœtale.

C'est aussi un examen qui peut devenir anxiogène, dans le sens où le diagnostic peut à tout moment révéler une anomalie.

Aussi, il est du rôle du professionnel de santé de rassurer la patiente à chaque consultation et à chaque examen, toujours dans le but d'assurer un déroulement de la grossesse dans un cadre sécurisant.

Au troisième trimestre, c'est la peur de l'accouchement et la préoccupation maternelle primaire qui priment.

Ainsi, la plupart des grossesses de notre étude évoluant vers une pathologie entraînent une surmédicalisation du suivi.

Surmédicalisation largement expliquée, mais l'encadrement ne doit pas être oublié.

La peur du déroulement de la fin de la grossesse, la peur de la douleur ou des complications de l'accouchement, la peur de « ne pas savoir s'occuper de son enfant »...toutes ces peurs doivent faire l'objet d'un accompagnement.

Accompagnement de la famille d'une part, d'où l'importance de connaître la situation familiale et sociale de la patiente.

Et un suivi rapproché des professionnels de santé d'autre part.

Dans ce contexte, il semblerait favorable de mettre en place une préparation à la naissance, afin de répondre aux angoisses, et aux peurs.

Il est préférable d'évaluer le degré anxiogène de la patiente, à l'occasion de l'entretien prénatal individuel, afin de se positionner en faveur d'une préparation à la naissance en groupe, ou individuelle.

La préparation à la naissance implique des échanges entre les mères, pas le biais de ces échanges, les peurs de la mère peuvent être ressenties par le reste du groupe.

Autrement dit, malgré des femmes « comme les autres », elles n'en restent pas moins fragiles, c'est pourquoi il est important d'accompagner particulièrement ces patientes.

2.3 Quelle place pour la sage-femme

Nous avons vu tout au long de l'étude que le suivi de ces patientes a été fait pour la majorité par un médecin, nous allons ici voir quel est le rôle de la sage-femme face à ce type d'antécédent.

2.3.1 Rôle de la sage-femme dans le suivi de ces patientes

Rôle de la sage-femme au premier trimestre

Tout d'abord, comme nous l'avons vu , ces patientes sont plus à même d'acquérir des facteurs de vulnérabilité durant leur grossesse.

Pour y remédier, il faut mettre en place des moyens de suivi pluridisciplinaires.

Si la patiente se présente à une sage-femme pour sa première consultation

Les grossesses de patientes ayant eu un antécédent de maladie de Hodgkin sont considérées comme étant pathologiques, le rôle de la sage-femme est de suivre des femmes dans le respect de ses compétences.

D'après l'article L.21222-1 du code de la santé publique, « la déclaration de grossesse peut être effectuée par une sage-femme. Lorsque, à l'issue du premier examen prénatal, la sage-femme constate une situation ou des antécédents pathologiques, elle adresse la femme enceinte à un médecin. »

Dès lors, elle devra rediriger la patiente vers un médecin.

En attendant, elle pourra recenser les informations nécessaires avec la patiente afin d'établir un dossier :

- Programmer éventuellement un rendez-vous avec un hématologue si le cas semble indispensable.
- A défaut elle pourra contacter le service qui a pris en charge la patiente pour son lymphome et ajouter au dossier un courrier résumant le traitement reçu par la patiente, ainsi que son dernier bilan.
- Elle orientera son anamnèse à la recherche d'antécédents et de facteurs de risques pour cette grossesse.
- Elle prescrira les examens et les rendez-vous avec les différents spécialistes relatifs aux facteurs de risques retrouvés (bilan thyroïdien dans le cadre d'une hypothyroïdie par exemple)
- Elle prescrira l'échographie de datation qui devra se réaliser entre 12 et 14 SA.
- Elle informera la patiente des différents moyens mis à disposition dans le cadre d'un suivi pluridisplinaire

Entretien prénatal individuel

Au 4° mois de grossesse, elle pourra réalisée l'entretien prénatal individuel avec la patiente.

- Elle orientera cet entretien vers la connaissance de la situation géographique, familiale et professionnelle de la patiente
- Elle recherchera les facteurs de vulnérabilité et les facteurs anxiogènes éventuels
- Elle mettra en place avec la patiente un projet de naissance
- Elle coordonnera les séances de préparation à la naissance selon les désirs de la patiente (type de préparation à la naissance, réalisation au sein d'une structure proche de son lieu d'habitation, ou avec une sage-femme libérale)

- Elle évaluera le degré d'anxiété de la patiente, et décidera du mode de préparation à la naissance (séances en groupe, individuelle, ou d'abord individuelle puis en groupe)
- Elle préconisera un suivi particulier ou non avec un psychologue, une assistante sociale, ou une sage-femme de PMI si le contexte psychosocial le sollicite
- Elle transmettra les informations de cet entretien au professionnel de santé en charge du suivi de la grossesse

Rôle de la sage-femme au second et au troisième trimestre

Le gynécologue-obstétricien prendra la décision ou non d'assurer un suivi en collaboration avec une sage-femme.

Nous avons vu qu'à partir de 36 SA un suivi tous les 15 jours est recommandé.

Les pathologies récurrentes au traitement incidentant la grossesse devront conduire à une surveillance accrue du rythme cardiaque fœtale.

Devant ces éléments, un suivi en relai avec une sage-femme libérale pourra être effectué.

Rôle de la sage-femme libérale

- La sage-femme libérale devra effectuer le contrôle du rythme cardiaque fœtale, et les paramètres cliniques relatifs à la pathologie de la grossesse.
- Elle pourra, si la patiente le demande, organiser des séances de préparation à la naissance en groupe ou individuel selon la patiente, et la pathologie rencontrée (exemple de pathologie nécessitant un repos à domicile)
- Elle devra faire acte des remarques, et soins effectués auprès du gynécologue-obstétricien

Rôle de la sage-femme au sein d'une structure

- La sage-femme pourra de la même manière que la sage-femme libérale assurer un contrôle du rythme cardiaque fœtale et des paramètres cliniques prescrits par le médecin.
- Elle devra transmettre ses remarques et ses informations au professionnel de santé en charge du suivi de la grossesse

- Elle pourra effectuer la préparation à la naissance
- La préparation à la naissance pourra s'effectuer dans une structure plus proche du lieu d'habitation de la patiente
- Le choix du type de préparation à la naissance (piscine, hypnose, classique, sophrologie...) sera dépendant de la patiente, et des contre indications éventuelles du médecin (exemple de la préparation à la piscine)
- La préparation à la naissance pourra avoir lieu même si la patiente est hospitalisée, par le biais de préparation individuelle dans la chambre de la patiente.

Rôle de la sage-femme à l'accouchement et dans le post-partum

D'après l'article L.4151-3 du code de la santé publique, en cas de pathologie maternelle ou fœtale pendant l'accouchement, ou les suites de couches, et en cas d'accouchement dystocique, la sage-femme doit faire appel à un médecin.

Elle pourra cependant pratiquer les soins prescrits par ce dernier.

Par ailleurs, elle pratiquera les actes nécessaires à la surveillance et à la pratique de l'accouchement eutocique.

A la suite, elle pourra pratiquer les soins post-nataux en ce qui concerne la mère et l'enfant.

Quant à la visite post-natale, elle s'effectuera par un gynécologue-obstétricien.

Conclusion

D'anciennes études montrent que le traitement du lymphome de Hodgkin induit des altérations gonadiques voire des infertilités.

De nos jours, les études sont d'accord sur le fait que l'association chimiothérapie et radiothérapie est assez contrôlée pour ne pas endommager ce terrain.

Aujourd'hui les femmes ayant eu un lymphome de Hodgkin deviennent mère comme la plupart des femmes dans le monde. L'âge médian de la maladie est de 30 ans.

Même si la prévalence de leur lymphome est faible, il n'est pas impossible de les rencontrer.

Cette étude a recensée 11 cas de lymphome de Hodgkin uniquement au sein de la Maternité Régionale de Nancy, sur les 15 dernières années.

Les possibilités de guérison de ce lymphome à long terme nous ont permis de retrouver une population de femme en âge de procréer, active, mariée ou en couple, avec un désir ou ayant déjà des enfants. Mais cette longue durée laisse tout le temps aux séquelles et aux complications tardives parfois d'apparaître. Les complications thyroïdiennes comptent parmi les complications les plus fréquentes.

Malgré une espérance de vie de nos jours comme les autres, nous avons vu que leurs grossesses n'en sont pas moins pathologiques.

Ces pathologies semblent dépendre d'un facteur temps, lui même influencer par les modifications physiologiques de l'état gestationnel.

Il pourrait alors exister un lien entre les pathologies incidentant la grossesse et le traitement.

Il était donc intéressant de rechercher les interactions possibles du traitement sur la grossesse.

Ces femmes travaillent, forment une famille, et pourtant leur histoire est chargée en émotion.

Cette émotion, dirigée par la peur, peur de la maladie, peur des conséquences du traitement , font de ces femmes des personnes fragiles.

Elles sont donc plus à même d'acquérir des facteurs de vulnérabilité durant leur grossesse. Pour y remédier, il est du rôle du professionnel de santé de mettre en place des moyens de suivi pluridisciplinaire.

Nous pouvons donc conclure que cette étude met en évidence l'impact et les risques du traitement par radiothérapie et chimiothérapie sur la grossesse.

Or, bien souvent des cancers ou lymphomes sont traités de manière semblable au lymphome de Hodgkin.

Depuis ces 15 dernières années, ces tumeurs ne cessent d'augmenter. Elles touchent, à leur tour, des femmes en âge de procréer.

Force est de constater que, dès lors, les professionnels de santé devront faire face de plus en plus à des grossesses incidentées par un traitement oncologique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] C.Fermé, O.Reman, *Lymphome de Hodgkin de l'adulte*, Encyclopédie médico-chirurgicale ,Elsevier, Paris,p.1, 13-016-A-05, 2004

[2] (21 : Allavena C, *Les séquelles des traitements de la maladie de Hodgkin chez l'adulte*. Thèse Docteur en Médecine, Interne des Hôpitaux de Nancy, 104, 1988

[3] Pr. C. BERTHOU, (page consultée le 23/09/10 et le 15/10/2010)*www.leucemie-espoir.org/IMG/pdf/**hodgkin**.pdf* , maladie de Hodgkin, C40 ECN, item 64, 2006

[4] JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, *Cancers : évaluation, traitement et surveillance,* Paris 1997

[5] Kaplan HS, *Hodgkin disease*, 2nd Ed Cambridge, Harvard Presse, 1980

[6] Bookman MA, Longo DL, *Concomitant illness in patients treated for Hodgkin's disease.* Cancer Treat Rev 13 : 77-111, 1986

[7] Horning S.J., Hoppe R.T., Kaplan H.S., Rosenberg S.A.: *Female reproductive potential after treatment for hodgkin's disease.* N. Eng.J.Med.;304:1377, 1987

[8] Mauch P, Greenberg H, Lewin A et coll., *Prognostic factors in patients with subdiaphragmatic Hodgkin's disease: experience of a rare clinical presenatation at St Bartholomew's Hospital.* Hemato/Oncol 2: 348-358, 1984

[9] T. Gauthier, F.Leperlier, L.Donadel, L-M. Durand, P.Piver, Y. Aubard *Fertilité et grossesse après chimiothérapie et radiothérapie,*EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-049-C-15,2010

[10] Bonnadonna G, *Modern treatment of malignant lymphomas: A multidisciplinary approach? The Kaplan Memorial Lecture*. Ann Oncol 5 (Suppl 2):S5-S16, 1994

[11] Brusamolino E, Baio A, Orlandi E, Arcaini L, Passamonti F, Griva V, Casagrande W, Pascutto C, Franchini P, Lazzarino M. *Long-term Events in Adult Patients with Clinical Stage IA-IIA Nonbulky Hodgkin's Lymphoma Treated with Four Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine and Adjuvant Radiotherapy: A Single-Institution 15-Year Follow-up* Clin Cancer Res.1;12(21):6487-93, 2006

[12] Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH *Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer*. *N Engl J Med* ; 317 : 1315-1381, 1987

[13] Byrne J, Fears FR, Gail MG, Pee D, Connelly RR, Austin DF. *Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence.* Am J Obstet Gynecol ; 166 : 788-793, 1992

[14] Bull J.M., De Kiewiet J.W.C., Rosenberg S.A., Kaplan H.S. *Cyclic chemotherapy (MOPP) combinated with extended field radiotherapy for Hodgkin's disease.* Clin. Res. Abstr., 18, 189, 1970

[15] Peerboom PF, Hassink EAM, Melkert R, et coll., *Thyroid function 10-18 years after mantle field irradiation for Hodgkin's disease.* Eur J Cancer 28A: 1716-1718, 1992

[16]Abalovich M., Amino N., Barbour L.A., Cobin R.H., De Groot L.J., Glinoer D. , et al. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline* *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 92 (suppl8) : S1-S47 , 2007

[17] S.Ouzounian, S.Bringer-Deutsch, C.Jablonski, L.Théron-Gérard, E.Snaifer, I. Cédrin-Durnerin, J-N.Hugues *Hypothyroïdie: du désir de grossesse à l'accouchement*, Gynécologie Obstétrique & Fertilité; 35 : 240-248, 2007

[18] Ducarme G, Bertherat J, Vuillard E. *Pathologies thyroïdiennes et grossesse.* Rev Med Interne ; 28 : 314-21, 2007

[19] Luton D, Ducarme G, Vuillard E. *Intérêt d'une prise en charge spécifique des patientes enceintes présentant un trouble de la fonction thyroïdienne*. Gynécologie, Obstétrique et Fertilité ; 35 : 60-5, 2007

[20] Morgan GW, Freeman AP, Mclean RG, et coll, *Late cariac, thyroid, and pulmonary sequlae of mantle radiotherapy for Hodgkin's disease*. Int J Radiat Oncol Bio Phys Vol 11: p 1925-1931, 1985.

[21] J. Faivre, N. Verroust, S. Ghiglione, A. Mignon ,*Cardiopathies et grossesse,* Réanimation, volume 18, numéro 3, p 215-222, 2009

[22] Hayat M, Carde P, Henry-Amar M, Dupouy N : *EORTC clinical trials H6 on CS I-II Hodgkin's disease.* Sous presse, 1987

[23] *Grossesse après chimiothérapie et radiothérapie* ,Alain Fignon,Claude Linassier,Gilles Calais ,Jacques Lansac, Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Obstétrique [5-049-C-17] , 1997

[24] Cordoliani Y. *Grossesse et exposition médicale* : Masson , 2003

[25] *La mortalité fœtale et néonatale à partir de 22 semaines d'aménorrhée en Pays de la Loire* Journal de gynécologie obstétrique et de biologie de la reproduction; 28: 373, Masson, Paris, 1999

[26]: F. Drouet, X. Cahu, Y. Pointreau , F. Denis , M.A. Mahé ,*Lymphome Hodgkin* Cancer / Radiothérapie Vol14, numéro S1 :198-209 , novembre 2010

[27] S.Choquet, *Hématologie ,* Editions Ellipses, nouvelle édition; 327:190, ISBN:978-2-7298-3446-3, 2007

[28] Pusey W.A: *Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays; a premilmynary report.* J.A.M.A.,388:166, 1902

[29] Hancock SL, Hoppe RT. *Long-term complications of treatment and causes of mortality after hodgkin's disease.* Semin Radiat Oncol;6:225-42, 1996

TABLE DES MATIERES

16. .....

Sommaire 5

17. .....

GLOSSAIRE..... 8

18. .....

Introduction 10

19. 1

. Présentation de la maladie..... 12

1.1 HISTORIQUE..... 12
1.1.1 La cellule de Reed-Sternberg 12
1.1.2 Clinique..... 14

20. .....

2 Traitement..... 16

2.1 La radiothérapie 16
2.1.1 Dose 16
2.1.2 Volumes irradiés donnant des troubles gonadiques..... 17
2.2 La chimiothérapie..... 18
2.2.1 Nombre de cycle 20
2.2.2 L'association Radio-chimiothérapie..... 20

21. .....

3 Complications iatrogènes des traitements de la maladie de Hodgkin pouvant avoir un impact sur la grossesse ou la fertilité..... 22

3.1 Complications thyroïdiennes..... 22
3.1.1 Influence de l'état gravidique sur la fonction thyroïdienne..... 23
3.1.2 Conséquences de l'hypothyroïdie durant la grossesse..... 24
3.2 Complications cardio-vasculaires 26
3.2.1 Influence des Modifications physiologiques et phénomènes de décompensation durant la grossesse..... 28
3.3 Complications pulmonaires..... 29
3.4 Séquelles gonadiques 30

22. .....

4 Forme particulière: Maladie de Hodgkin au cours de la grossesse 32

23. .....

1 Démarche de recherche..... 36

1.1 Objectifs de la recherche..... 36
1.2 Historique de la recherche..... 36

1.3 Méthodologie 37
24. .....
2 Étude 39
2.1 Critères d'inclusion 39
2.2 Critères d'exclusion 39
2.3 Variables étudiées 39
2.3.1 Patientes ayant eu une maladie de Hodgkin 39
2.3.2 Les caractéristiques du traitement de la maladie 40
2.3.3 Les antécédents 40
2.3.4 La grossesse 41
2.4 Difficultés rencontrées 41
2.4.1 Le choix des mots clés 41
2.4.2 Le manque d'informations dans les dossiers 42
2.4.3 La prévalence de la maladie 42
25. .....
3 Résultats 43
3.1 Patientes ayant eu une maladie de Hodgkin 43
3.1.1 Age 43
3.1.2 Parité 44
3.1.3 Caractéristiques du traitement de la maladie 45
3.1.4 Chimiothérapie 46
3.1.5 Radiothérapie 47
3.1.6 Délai entre la fin du traitement et le début d'une grossesse 48
3.2 Antécédents 49
3.2.1 Antécédents familiaux 49
3.2.2 Antécédents médicaux 49
3.2.3 Antécédents obstétricaux 50
3.2.4 Antécédents chirurgicaux 53
3.3 Grossesse(s) succédant la maladie de Hodgkin 53
3.3.1 Suivi de grossesse 54
3.3.2 Pathologies qui ont incidentés les grossesses après le traitement de la maladie de Hodgkin 57
3.3.3 Accouchement 62
3.3.4 Suite de couches 66
3.3.5 Suivi par Sage-femme ou Médecin ? 66
26. 3
Analyse de l'étude 68
3.3 Risques liés à l'irradiation en Y inversé 68
3.4 La grossesse raccourcit-elle le temps d'apparition des complications cardiaques?69
3.5 Pathologies rencontrées dans notre étude : corrélation avec le traitement et les antécédents. 69
3.6 Influence de la temporalité sur l'apparition des pathologies 72
3.7 Cas clinique 73
3.7.4 Présentation de la patiente 73
3.7.5 Présentation de la maladie et du traitement 73

3.7.6 Antécédents 75
3.7.7 Déroulement des grossesses après traitement de la maladie de Hodgkin 76
3.7.8 Risques liés à la grossesse en fin de traitement 78
27. 4
Discussion 80
4.3 Prise en charge d'une patiente ayant eu une maladie de Hodgkin 80
4.3.4 Troubles psychiques de ces patientes 80
4.3.5 Peur des pathologies secondaires et des risques malformatifs 81
4.4 Quelle place pour la sage-femme 83
4.4.4 Rôle de la sage-femme dans le suivi de ces patientes 83
28. .....
Bibliographie 90
29. .....
TABLE DES MATIERES 94
30. .....
Annexe 1 97
Suivi du Lymphome Hodgkinien 101

ANNEXE 1

D'après les recommandations de décembre 2009 de l'Haute Autorité de Santé, dans *Grossesses à risque : orientation des femmes enceintes entre les maternités en vue de l'accouchement*

Lors de toute orientation, il est recommandé de faire le point avec la femme enceinte sur:

- Sa situation socioprofessionnelle
- Sa situation familiale, le nombre d'enfants à sa charge
- Les complications pratiques et d'organisation engendrées par cette orientation.

Il est important de donner à toute femme enceinte une information sur l'offre de soins et de prévention existant dans le cadre du réseau périnatal, régional et de proximité.

Cette information précoce nécessite que le professionnel de santé se renseigne sur les professionnels de santé par lesquels elle est suivie pour une affection ou un risque connu:

- Le lieu d'accouchement qu'elle envisage
- Ses lieux de domicile et de travail
- Les possibilités qu'elle a de suivre une préparation à la naissance

Ces informations sont à transmettre aux professionnels de santé ou aux établissements auxquels elle peut être amenée à s'adresser, notamment en urgence.

En cas de maladie rare, les associations de parents dont une liste est disponible sur le site www.Orphanet.net , sont une ressource pour une aide parentale.

Des Espaces de Rencontres et d'Information (ERI) sont disponibles dans toutes la France .

En ce qui concerne la région Lorraine, l'ERI se trouve au Centre Alexis Vautrin.

Les patients pourront également trouver des informations sur le site de la Ligue Contre le Cancer (LCC) www.ligue-cancer.net .

Il est recommandé de proposer systématiquement à toute femme tout au long de sa grossesse (entretien précoce, consultations de suivi) une éducation :

- A la physiologie de la grossesse ;
- Au repérage de symptômes d'alerte.

Il est recommandé d'instaurer un dialogue avec la femme enceinte afin de :

- S'assurer qu'elle peut s'organiser si la maternité est éloignée de son domicile, avec l'aide éventuelle de son entourage (conjoint, personne référent, proche) ;
- Susciter des questions de sa part ;
- Détecter son besoin d'aide.

Il est recommandé d'identifier le plus tôt possible les femmes enceintes présentant notamment (liste non exhaustive) :

- Un risque social ;
- Une précarité ;
- Des difficultés de couple ;
- Une addiction.

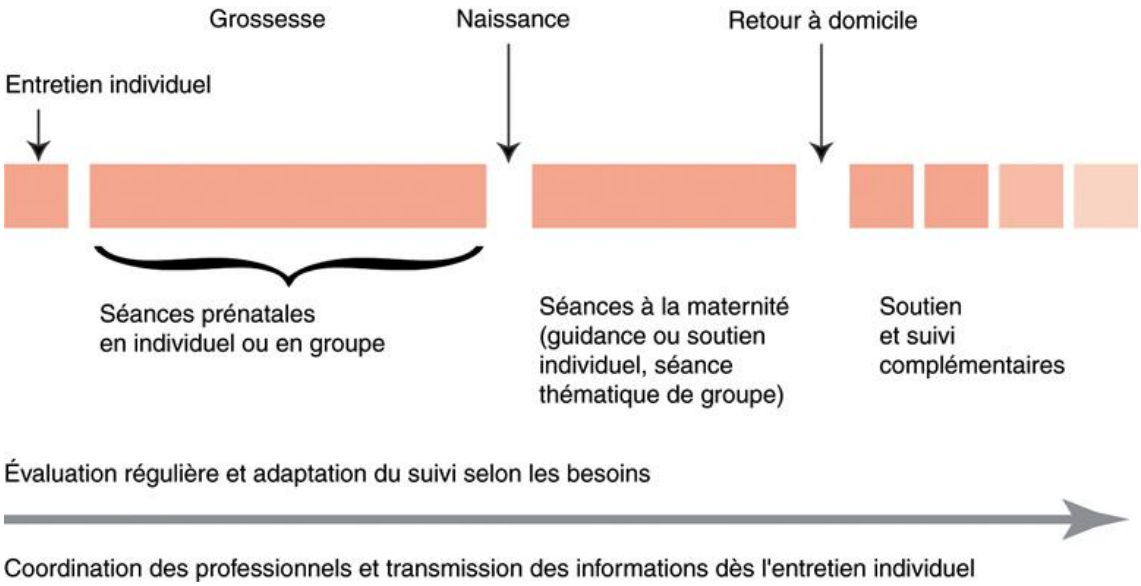
Il est recommandé que ces femmes enceintes, avec leur accord puissent bénéficier si besoin de l'intervention d'une assistante sociale, du personnel de la PMI, d'un psychologue ou d'un psychiatre.

Autrement dit une prise en charge par une équipe multidisciplinaire structurée.

Au vue de ces recommandations, et du caractère pathologique de ces grossesses, la patiente doit être redirigé vers un gynécologue-obstétricien pour son suivi.

ANNEXE 2

Recommandations professionnelles de la HAS parues en novembre 2005



Planification des séances de préparation à la naissance et à la parentalité. D'après la Haute autorité de santé (HAS), novembre 2005.

ANNEXE 3

D'après les recommandations de l'HAS de 2004, tableau récapitulatif des grands principes de l'entretien prénatal individuel

Connaître sa patiente	Facteurs de vulnérabilité
qui est la femme enceinte, le couple	problèmes de type relationnel
ce que la femme vit et a vécu	antécédents obstétricaux mal vécus
ce qu'elle ressent	violence domestique
ce qu'elle fait	stress, anxiété, troubles du sommeil
ce qu'elle sait	épisode dépressif
ce qu'elle croit	addictions
se sent-elle menacée et par quoi	précarité, risque social (maladie, chômage, changement de la composition familiale : enfants, parent isolé ou rupture conjugale)
ce dont elle a envie	
ce qu'elle veut connaître et apprendre	naissance à haut risque psychoaffectif (maladie, malformation ou handicap)
ce qu'elle souhaite, accepte et veut faire	

Annexe 4

Suivi du Lymphome Hodgkinien

Le suivi de la rémission du lymphome hodgkinien, d'après l'encyclopédie medico-chirurgicale, *Lymphome de Hodgkin chez l'adulte*, 2004

Les objectifs de la surveillance sont de contrôler le maintien de la rémission complète et de déceler de possibles complications liées au traitement.

L'évaluation de la qualité de vie des patients après traitement doit désormais s'intégrer dans la surveillance.

Rythme recommandé pour la surveillance

- Examen tous les 3 mois durant les deux premières années
- Examen tous les 4 mois durant la troisième année
- Examen tous les 6 mois jusqu'à cinq ans
- Examen une fois par an.

La surveillance doit être prolongée toute la vie, mais ses modalités varient avec le temps.

- Au cours des cinq premières années le risque de survenue d'une rechute justifie la réalisation d'examens systématiques (radiographie thoracique, numération-formule sanguine, VS) ; la Tomo-densitométrie est utile chez les patients ayant des localisations thoraciques ou sous-diaphragmatiques et en cas de suspicion d'évolution.

  C'est pourquoi nous ne parlons pas de rémission « complète » avant 5 ans.
- Au-delà de 5 ans, la surveillance est orientée vers la prévention et la détection de complications, en particulier cardiaques, thyroïdiennes, gonadiques et des tumeurs secondaires.

RESUME

Malgré une prévalence insignifiante comparée aux autres lymphomes et cancers, nous avons recensé 11 cas de lymphome de Hodgkin à la Maternité Régionale de Nancy sur les 15 dernières années.

Ce travail de fin d'études était l'occasion de faire le point sur les éventuels impacts du traitement du lymphome de Hodgkin sur le fondement de la procréation, que sont la fertilité et la grossesse.

En général, les études sont d'accord sur le fait qu'aujourd'hui la fertilité des femmes n'est pas ou peu altérée par les traitements du lymphome de Hodgkin, mais que des séquelles secondaires peuvent se déclarer quelques années plus tard, et notamment lors d'une grossesse.

La programmation de la conception, et l'accompagnement de la grossesse et de la naissance, sont les clés d'une prise en charge réussie.

In spite of insignificant prevalence compared with the other lymphomas and the cancers, we listed 11 cases of lymphoma of Hodgkin in the Regional maternity of Nancy over the last 15 years.

This work of the end of studies was the opportunity to review the possible impacts of the treatment of the lymphoma of Hodgkin on the foundation of the reproduction that are the fertility and the pregnancy.

Generally, the studies agree on the fact that today the fertility of the women is not or little distorted by the treatments of the lymphoma of Hodgkin, but that secondary aftereffects can declare themselves some years later, in particular during a pregnancy.

The programmings of the conception, and the accompaniment of the pregnancy and the birth, are the keys of a successful coverage.