

CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES

Le Centre de Référence des Maladies trophoblastiques a été créé en France en 1999 avec l'objectif premier d'optimiser la prise en charge des patientes atteintes de môle hydatiforme ou de tumeur trophoblastique.

Le succès rencontré à l'étranger par de tels centres et la nécessité d'informer patientes et médecins ont justifié l'ouverture de ce site.

Le public y trouvera un libre accès aussi bien à l'espace médecin qu'à l'espace patiente ou au forum patiente. L'information brute retrouvée ici ne saurait dispenser les patientes d'une information adaptée à leur propre cas par leur médecin.

Les praticiens trouveront des informations sur la prise en charge pratique des maladies trophoblastiques, sur le fonctionnement du Centre et sur les modalités de déclaration des cas au Centre de Référence des Maladies trophoblastiques. Ce site participe au souci permanent du Centre de faciliter la prise en charge des patientes par leur propre médecin.

L'Institut National du Cancer (INCa), la ligne Nationale Contre le Cancer (LNCC), la Fédération hospitalière de France (FHF) et le Ministère de la Santé doivent être remerciés à leur juste valeur pour leur soutien financier indispensable à cette démarche d'optimisation médicale et économique des soins.

SOMMAIRE

FONCTIONNEMENT DU CENTRE	Page 2
ACTIVITÉ DU CENTRE	Page 7
ESPACE MÉDECINS	Page 10
ESPACE PATIENTES	Page 35
CONTACTS	Page 51

FONCTIONNEMENT DU CENTRE

Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques

Centre Hospitalier Lyon Sud– 69495 Pierre Bénite

Le Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques a été créé avec le soutien du Collège National de Gynécologie Obstétrique. Il fonctionne grâce à divers financements incluant la Ligue Nationale Contre le Cancer, la Fédération Hospitalière de France et un Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2002.

Le principal objectif du centre est d'optimiser la prise en charge des tumeurs trophoblastiques. En effet, la rareté de cette affection fait qu'elle est souvent mal connue et nécessite la concertation de praticiens de diverses disciplines : gynécologues-obstétriciens, oncologues, radiologues, anatomopathologistes et biologistes.

I. Pourquoi un centre de référence ?

De nombreux arguments justifiaient la création d'un centre en France, à l'instar des centres existants déjà dans d'autres pays (Grande-Bretagne, Etats-Unis, Japon, Chine...).

Éviter les erreurs de diagnostic

Tout d'abord, les maladies trophoblastiques constituent une pathologie rare et mal connue de la grossesse, les erreurs de diagnostic sont donc plus fréquentes. Le diagnostic histologique (analyse du placenta sous microscope) des môles est difficile et les erreurs fréquentes nécessitent le recours à un pathologiste référent. Des môles étiquetées partielles peuvent correspondre à des fausses couches banales ne justifiant aucune surveillance tandis que d'autres peuvent correspondre à d'authentiques môles complètes nécessitant une surveillance plus longue avec un risque important de tumeur trophoblastique. Une étude anglaise a montré en relisant les préparations histologiques de 436 môles partielles que dans 23.2% des cas, les lames ne correspondaient pas à une pathologie molaire. La relecture des examens histologiques par un anatomopathologiste expert en la matière a permis à ces femmes d'éviter un traitement, une surveillance et donc un stress inutile [1].

Éviter de multiplier les aspirations :

La pratique raisonnée d'une ou deux aspirations sous contrôle échographique permet de minimiser le traumatisme utérin chez ces patientes souvent jeunes désireuses de maternité.

Éviter des erreurs dans le suivi et la surveillance de l'évolution

Le risque d'évolution vers une tumeur trophoblastique dans environ 10% des cas, justifie une surveillance systématique de tous les cas de môles, y compris des môles

partielles [2]. En effet, la surveillance permet, dans dépister au plus tôt ces rares cas d'évolution tumorale et ainsi de proposer le traitement efficace le moins lourd possible

Aider les médecins et les patientes dans la surveillance régulière de l'évolution

Cette surveillance est basée sur un test unique hautement spécifique, le dosage d'hCG [3], qui doit être répété toutes les semaines jusqu'à normalisation du taux.

Une demande de relecture des lames des patientes par un des référents anatomopathologistes du Centre est systématiquement faite lors de l'enregistrement du dossier.

- **Si le diagnostic de môle partielle est retenu par le référent**, la normalisation des hCG doit être confirmée sur au moins 3 dosages hebdomadaires. La surveillance des hCG pourra alors être arrêtée.
- **Si le diagnostic de môle complète est retenu par le référent**, la surveillance des hCG après normalisation du taux doit se poursuivre de manière mensuelle pendant 6 mois.

Pour les patientes enregistrées au centre, les attachées de recherche se chargent de faire la courbe semi-logarithmique des HCG et de la transmettre à leur médecin.

Coordonner le bilan d'extension

Une évolution secondaire impose la réalisation d'un bilan d'extension qui doit être harmonisé pour diminuer la quantité d'examens d'imagerie pratiqués [4].

Apporter l'aide d'une équipe expérimentée pluridisciplinaire pour le choix des traitements

En fonction du résultat de ce bilan, l'équipe pluridisciplinaire doit habituellement opter soit pour une monochimiothérapie simple, soit pour une polychimiothérapie lourde. Le choix de la thérapeutique nécessite un avis concerté et expert entre gynécologues, oncologues médicaux, anatomopathologistes et biologistes, et parfois, radiothérapeutes, chirurgiens viscéraux et neurochirurgiens.

Mieux connaître ces maladies pour mieux les prendre en charge

En France, on ne dispose d'aucune donnée sur le nombre de femmes atteintes de cette pathologie chaque année. Le faible nombre des patientes et leur dispersion sur le territoire rend également difficile les études de recherche clinique qui permettraient de mieux connaître les facteurs de risque de ces pathologies et les traitements les mieux adaptés. L'existence d'un centre de référence, et peut-être à terme d'autres centres en réseaux, devrait permettre de regrouper un plus grand nombre de femmes et de médecins et ainsi de mener des recherches plus valides.

Références bibliographiques

[1] Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, Foskett M, Bagshawe KD and Newlands E. A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology* 1996 ;28:101-10

[2] Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000 ;356:36-9

[3] Cole LA. hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1998 ;43:3-10

[4] Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease : description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001 ;11:73-7

II. Comment fonctionne le centre de référence ?

Le centre est opérationnel depuis novembre 1999 [1] ; son fonctionnement est le suivant :

■ Un médecin découvre une grossesse molaire, le plus souvent sur un produit de curetage. Il téléphone au centre, avec l'accord de la patiente, pour un avis, un conseil immédiat, ou tout simplement pour nous signaler le cas.

■ Un médecin du centre lui indique la conduite à tenir selon le stade de la maladie (surveillance de l'évolution des hCG, bilan d'extension à réaliser en cas d'évolution anormale, classification OMS et protocole de chimiothérapie éventuel pour les tumeurs trophoblastiques ...).

■ Le centre transmet au médecin un formulaire d'enregistrement, une lettre d'information pour la patiente, ainsi qu'un consentement de participation à faire signer par la patiente.

■ Dès réception du consentement de la patiente, cette dernière reçoit un dépliant sur sa maladie.

■ Le centre faxe une demande au laboratoire d'anatomopathologie initial, afin que les lames histologiques soient transmises à l'un des anatomopathologistes référents du Centre qui pratiquera une relecture afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

■ Dès l'obtention de quelques dosages consécutifs, une des attachées de recherche dressent la courbe d'évolution des hCG et la transmet au médecin du centre qui l'analyse, et informe le médecin qui a contacté le centre (figure 1).

■ Après le traitement initial, la surveillance post molaire est centrée sur le dosage des hCG. Elle se traduit par des contrôles réguliers du taux des hCG plasmatiques qui serviront à établir la courbe semi-logarithmique d'évolution des hCG des patientes.

■ En cas de négativation spontanée des hCG, dès normalisation du taux un courrier est envoyé au médecin de la patiente afin de lui préciser la durée de surveillance des hCG.

- **Si le diagnostic de môle partielle est retenu par la relecture anatomopathologique**, et que la normalisation des hCG est confirmée sur au moins 3 dosages hebdomadaires. La surveillance des hCG est alors arrêtée.
- **Si le diagnostic de môle complète est retenu par la relecture anatomopathologique**, la surveillance des hCG après normalisation du taux doit se poursuivre de manière mensuelle pendant 6 mois.

Le souci d'information du médecin et de sa patiente se traduit par des échanges d'informations réguliers. Le médecin de la patiente reçoit un courrier lors de la négativation des hCG, puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de la surveillance. La courbe semi-logarithmique actualisée des hCG est jointe à ces courriers. En cas d'évolution anormale, le médecin est contacté immédiatement par téléphone de façon à ce qu'une attitude concertée soit décidée. Le médecin contacte alors lui-même sa patiente pour l'informer. La patiente, elle, reçoit un courrier lors de son enregistrement dans le centre puis au moment de la négativation de ses hCG et tous les 6 mois jusqu'à la fin de sa surveillance. Le dépliant joint au premier courrier lui donne les coordonnées téléphoniques du centre qu'elle peut appeler quand elle le souhaite pour obtenir un résultat d'hCG ou toute autre information.

Références bibliographiques

[1] Golfier F, Frappart L, Schott AM and Raudrant D. [A plea for the creation of trophoblastic disease reference centers in France]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2000 ;29:538-47

III. Qui fait appel au centre de référence ?

Les médecins et/ou les patientes qui font appel au centre actuellement viennent de tout le territoire national (Figure 1) Ces cas spontanément déclarés illustrent le besoin ressenti d'information sur la prise en charge de ces maladies par le corps médical. A plus long terme, la création d'autres centres qui travailleront en réseau devrait permettre de couvrir plus facilement le territoire national.

La structure a également pour objectif la création d'une banque de données bibliographiques avec synthèse et hiérarchisation des données actuelles de la science, en vue de la création d'un centre d'information destiné à guider la prise en charge diagnostique et thérapeutique par les gynécologues en charge des patientes.

En bref :

Le centre de référence des maladies trophoblastiques propose aux médecins qui le souhaitent une conduite à tenir pratique pour leurs patientes atteintes de maladie trophoblastique. Cette aide sert à optimiser la prise en charge des patientes atteintes de ces pathologies rares, tant sur le plan individuel (confirmation anatomo-pathologique du diagnostic, courbe semi-logarithmique des hCG, choix du type de chimiothérapie...) [1]. L'enregistrement des femmes présentant ces pathologies par le centre permet de réunir des informations épidémiologiques non disponibles à ce jour en France et très importantes pour mieux connaître et mieux soigner ces affections.

Références bibliographiques

[1] Berkowitz RS, Goldstein DP. Recent advances in gestational trophoblastic disease. Curr Opin Obstet Gynecol 1998 ;10:61-4

ACTIVITÉS DU CENTRE

1. Nombre de femmes ayant bénéficié des services du centre

Depuis le 1er novembre 1999 et jusqu'au 04 avril 2013, **3681 dossiers**, de patientes prises en charge pour une maladie trophoblastique avant le 31/12/12, ont été enregistrés au centre. Ils correspondent à 3641 patientes. En effet 32 patientes ont présenté deux grossesses molaire et 4 autres patientes en ont présenté trois.

Parmi les 3681 dossiers recensés, on compte 2826 dossiers de môle hydatiforme, 855 dossiers de tumeur trophoblastique.

A noter que pour 166 autres dossiers, la relecture du prélèvement n'a pas confirmé le diagnostic de grossesse molaire. Pour ces patientes la surveillance des hCG a donc pu être interrompue.

Pour les 3681 dossiers de maladie trophoblastique, 896 déclarations émanaient de la région Rhône-Alpes élargie, 2770 d'autres départements français et 15 de pays étrangers (Arabie Saoudite, Italie, Gabon, Suisse, Egypte, Belgique) (figure 1)

2. Les relectures anatomo-pathologiques

Depuis la création du Centre, **3387 patientes ont bénéficié d'une 1ère lecture unique ou d'une double lecture par un pathologiste référent du Centre**. Certaines de ces 3387 patientes ayant eu plusieurs curetages, et/ou plusieurs épisodes de môle hydatiforme, on comptabilise 3880 prélèvements concernés dont 3479 doubles lectures.

En 2012, les pathologistes du Centre de Référence ont donné un avis pour 685 prélèvements, qui correspondaient à 639 patientes.

Il s'agissait d'une double lecture pour 610 prélèvements (correspondant à 574 patientes), par l'anatomopathologiste local dans un 1er temps puis par un anatomopathologiste référent dans le cadre des relectures systématiques organisées par le Centre. A noter qu'en plus de ces 610 prélèvements, 43 autres qui avaient été adressés pour relecture étaient revenus « grossesse non molaire ».

Sur l'ensemble de ces 653 prélèvements transférés pour relecture le diagnostic initialement porté a été confirmé par l'anatomopathologiste référent dans 464 cas soit 71% des cas. **Dans 29% des cas, le diagnostic initial a donc été corrigé**. 43 patientes ont été reclassées en grossesse non molaire (6.6%). Parmi, les diagnostics erronés figurent des supposées môles partielles qui sont d'authentiques môles complètes (6.6%), des supposées grossesses non molaire qui sont d'authentiques môles (3%), ou des môles non affirmées qui sont confirmées (4.9%).

3. Les femmes présentant une môle hydatiforme à évolution favorable

2756 patientes ont eu une issue favorable (négativité persistante des hCG). L'âge moyen de ces patientes est 31 ans.

Parmi les 2756 patientes à évolution favorable, on compte 1808 môles complètes, 898 môles partielles, 36 grossesses gémellaires associant grossesse normale et môle hydatiforme, et 8 môles non affirmées ou dont le type n'est pas précisé. (6 dossiers sans examen anatomopathologique).

21 patientes sont encore en cours de suivi de décroissance de leurs hCG.

Si on exclut les patientes ayant eu une hystérectomie d'emblée, le risque de rétention après une première évacuation est illustré par la fréquence des deuxième évacuations qui s'élève à 16.05% des cas. 0.69% des patientes ont eu plus de 2 aspirations.

Le délai moyen de négativité des hCG est de 9.1 semaines. Il est de 9,3 semaines pour les môles complètes et de 8,5 semaines pour les môles partielles. Ce délai est de 11,05 semaines pour les grossesses gémellaires associant grossesse normale et môle hydatiforme.

Le délai de négativité est inférieur ou égal à 8 semaines dans 55.6% des cas. Ce pourcentage est de 60.5% pour les môles partielles. Il est de 53.9% pour les môles complètes.

4. La prise en charge des évolutions anormales

855 dossiers de tumeur trophoblastique ont été enregistrés. Parmi eux, on compte 20 tumeurs du site d'implantation et 10 tumeurs trophoblastiques épithélioïdes. 368 de ces dossiers nous ont été déclarés au stade de môles, les autres nous ont été signalés après le diagnostic de tumeur trophoblastique.

Dans 75% des cas, c'est principalement l'évolution anormale de la courbe semi-logarithmique des hCG qui a permis de faire le diagnostic de tumeur dans les suites d'une môle. Dans 4.5% des cas, la présence de métastases a permis de faire ce diagnostic. La survenue d'un hémopéritoine brutal a été le mode de révélation de la tumeur pour 2 patientes. L'une d'entre elle a dû avoir une hystérectomie en urgence. Le diagnostic s'est fait pour 2 autres patientes suite à des crachats hémoptoïques, et suite à un thrombus artériel pulmonaire dans un autre cas.

Plus rarement, c'est dans les suites d'un accouchement que le diagnostic de tumeur a pu être porté (métrorragies persistantes, détresse respiratoire, hémopéritoine...).

Les médecins du centre ont conseillé les médecins des patientes dans le bilan d'extension à réaliser. Le résultat de ce bilan a permis au centre d'établir le score FIGO et de guider ainsi le choix de la chimiothérapie.

La moyenne d'âge des patientes ayant développé une tumeur trophoblastique est de 35 ans.

491 patientes ont été traitées par monochimiothérapie à base de Méthotrexate, 63 par EMA-CO, 33 par Méthotrexate puis EMA-CO. 94 hystérectomies seules ont été effectuées dont 15 pour des tumeurs du site d'implantation et 3 pour des tumeurs trophoblastiques épithélioïdes. 8 patientes ont vu leurs hCG se négativer spontanément après le curetage.

Parmi les patientes ainsi traitées, plus de 95% ont été prises en charge directement par le médecin correspondant. Les autres ont été prises en charge par les oncologues des centres régionaux, à la demande des médecins correspondants.

CONCLUSION

Depuis janvier 2000, le nombre de cas annuels de maladies trophoblastiques enregistrés par le centre de référence ne cesse d'augmenter (figure 2). Face à une demande croissante de la part des gynécologues, en vue d'un conseil pour la conduite à tenir, le centre ne peut que se développer pour satisfaire la demande des gynécologues dans l'intérêt des patientes. L'harmonisation de la prise en charge devrait permettre d'éviter les retards au traitement des tumeurs trophoblastiques et de minimiser ainsi le risque de décès. Les sur- traitements inutiles, coûteux et potentiellement dangereux pourront également être éliminés par cette activité de conseil. Une évaluation de la prise en charge proposée par le centre, du point de vue des patientes, permettra d'améliorer la qualité du service apporté.

ESPACE MÉDECINS

L'espace médecins donne aux praticiens une information scientifique destinée à actualiser ses connaissances sur les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques.

Il aborde les points essentiels théoriques et pratiques de la prise en charge des patientes. Volontairement, un total libre accès est laissé au public. Les patientes et leur entourage y trouveront donc une information dénuée de toute explication. Un risque d'inquiétude inutile existe alors.

Une information scientifique ne remplacera jamais les explications adaptées à votre cas que vous délivrera votre médecin. Consultez-le ! Il connaît cette maladie et il vous connaît. Il saura vous conseiller

Déclaration de cas

PROCÉDURE LORS D'UN APPEL AU CENTRE DE REFERENCE POUR MALADIE TROPHOBLASTIQUE

Lors d'un appel pour avis ou pour déclaration d'un cas de môle ou de tumeur trophoblastique, un des gynécologues du centre rappelle sans délai le médecin. Il lui donne les informations souhaitées, lui précise les modalités du dosage des hCG et rassemble les renseignements sur la patiente, sur les laboratoires d'anatomopathologie et de biologie. Il lui transmet, par mail ou par fax, le jour même le formulaire de consentement, à faire signer par la patiente, et le formulaire d'enregistrement à compléter. Il demande au médecin de retourner par fax ces formulaires, aucune démarche ultérieure ne pouvant être effectuée sans au moins le formulaire de consentement signé par la patiente. Un mail récapitulatif des informations données est rédigé le même jour et adressé au médecin.

A réception du formulaire de consentement, une des attachées de recherche faxe une demande au laboratoire d'anatomopathologie pour qu'il transmette les lames à un des pathologistes référents du centre. Le résultat de la relecture sera systématiquement envoyé au médecin de la patiente.

Elle envoie à la patiente un dépliant sur les môles hydatiformes et au médecin une courbe semi-logarithmique dès que quelques dosages consécutifs sont disponibles. Au moment de la négativation des hCG puis tous les six mois, le gynécologue du centre envoie au médecin un courrier type avec la courbe d'évolution des hCG. Aux mêmes moments, la patiente reçoit un courrier l'informant de la bonne évolution de ses dosages.

En cas d'évolution anormale des hCG, le médecin de la patiente est immédiatement contacté. C'est lui qui contacte sa patiente et gère la réalisation du bilan d'extension après s'être assuré qu'il ne s'agit pas d'une grossesse normale survenant avant la fin prévue de la surveillance des hCG. Lorsque le bilan d'extension est terminé, le médecin

rappelle le gynécologue du centre pour calculer ensemble le score OMS et décider du type de traitement.

En cas d'évolution anormale d'une patiente en cours de chimiothérapie, le gynécologue du centre contacte le médecin et le met en relation avec un des oncologues du centre ou avec l'oncologue local de la patiente (Tableau 1).

Tableau 1 : Procédure lors d'un appel au Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques

Lors du contact avec le centre :

- 1- Rappel sans délai du médecin
- 2- Informations pratiques sur le cas de la patiente
- 3- Envoi immédiat du formulaire de consentement
- 4- Envoi immédiat du formulaire d'enregistrement
- 5- Mail récapitulatif des informations données

Dès réception du consentement de la patiente :

- 1- Demande des lames pour relecture histologique
- 2- Envoi d'un dépliant sur les môles hydatiformes à la patiente
- 3- Construction de la courbe semi-logarithmique des hCG

En cas d'évolution anormale :

- 1- Appel sans délai du médecin
- 2- Décision éventuelle de bilan d'extension
- 3- Calcul du stade FIGO 2000
- 4- Décision des modalités de traitement et de surveillance de la tumeur trophoblastique

Prise en charge

Auteurs : F. Golfier*, D. Raudrant*

* Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques – Hôtel-Dieu – 69002 Lyon

Les Centres de Référence des Maladies Trophoblastiques ont pour objectif d'aider les médecins en charge des patientes à optimiser le traitement et la surveillance en cas de maladie trophoblastique. La rareté de ces pathologies (1/1000 grossesses) fait que le traitement est souvent hors norme, soit insuffisant, soit au contraire inutilement agressif. La surveillance est fréquemment inadéquate voire absente, notamment dans les môles partielles. Le fonctionnement du centre français est directement adapté de celui du réputé centre londonien au Charing Cross Hospital. Il propose une conduite à tenir spécifique à la patiente sans qu'il lui soit besoin de venir dans le centre. Ainsi plus des 2/3 des évolutions anormales enregistrées par le centre français ont été prises en charge entièrement par leur médecin traitant dans leur ville d'origine. Le respect de la loi « informatique et libertés » passe par l'explication aux patientes du fonctionnement du centre et par la signature d'une lettre d'information. Un fascicule explicatif de sa maladie lui est envoyé, dans lequel elle trouve des réponses pratiques aux questions les plus fréquemment posées. Cet article se propose de présenter les recommandations

actuelles de prise en charge et de surveillance des môles et des tumeurs trophoblastiques et de situer l'apport du centre de référence des maladies trophoblastiques pour les patientes et leurs médecins.

I. Conduite à tenir devant une môle hydatiforme

La précocité du diagnostic et du traitement d'une môle hydatiforme n'influe pas sur la fréquence des évolutions anormales. Elle influe par contre sur la présentation clinique. Ainsi, le diagnostic de môle complète est souvent suspecté par l'échographie avant d'être confirmé par l'anatomopathologiste. Les môles complètes sont diagnostiquées vers 12 SA actuellement, contre 16-17 SA il y a 20 ans. Dans le même intervalle, la fréquence de l'anémie au moment du diagnostic est passée de 54 % à 5 %, la pré-éclampsie de 27 % à 1 % et l'hyperémésis de 26 % à 8 % [1].

1. Une môle complète ou partielle justifie une simple évacuation utérine par aspiration.

De préférence cette aspiration sera effectuée sous contrôle échographique car le risque de rétention est élevé. Ce risque ne justifie pas un curetage agressif qui exposerait aux synéchies des patientes souvent jeunes qui désirent une grossesse. De plus, le curetage expose à un risque accru de perforation dans ces utérus fragiles. Il n'y a pas de justification à réaliser une injection de Méthotrexate prophylactique lors de l'aspiration d'une môle. L'évacuation par prostaglandines semble augmenter le risque d'évolution secondaire anormale et doit donc être évitée [2]. L'administration d'ocytocine en fin d'aspiration n'a jamais été rapportée comme étant délétère. A noter que dans les môles partielles diagnostiquées tardivement, la taille du fœtus exclut généralement l'aspiration et nécessite de recourir à l'interruption par moyens médicaux pouvant inclure la mifepristone et le misoprostol.

2. Le recours à un anatomopathologiste référent est utile.

L'envoi en anatomopathologie est indispensable dans les môles suspectées par l'échographie bien sûr, mais aussi dans toutes les fausses couches spontanées « banales » car il s'agit d'un mode fréquent de diagnostic des môles partielles. Le recours à un anatomopathologiste référent est utile notamment dans les môles partielles où les difficultés de diagnostic sont les plus fréquentes. Le centre français propose systématiquement, pour les patientes déclarées, une relecture des lames et des blocs par les pathologistes référents du centre.

3. Le taux de rétention après aspiration d'une môle est élevé entre toutes les mains.

Cela justifie d'informer la patiente de ce risque et de demander un contrôle de la vacuité utérine systématiquement à 1 ou 2 semaines de distance. La patiente sera informée qu'une rétention amènerait à la réalisation d'une deuxième aspiration. Cette attitude permet de s'affranchir du difficile problème secondaire de diagnostic différentiel entre rétention molaire et tumeur trophoblastique vraie lorsqu'une évolution anormale des hCG survient ultérieurement. Par ailleurs, elle évite les 3ème

voire 4ème curetages parfois observés et qui n'ont pas lieu d'être. Accueil > Espace medecins > Prise en charge Haut de la page

4. Il persiste une petite place pour l'hystérectomie dans les môles hydatiformes.

C'est le cas lorsqu'elles surviennent chez des patientes de plus de 40 ans ne souhaitant plus d'enfant. Cette hystérectomie évite le risque de rétention, diminue mais ne supprime pas complètement le risque de tumeur trophoblastique et ne dispense donc jamais de la surveillance des hCG.

5. Une contraception doit être conseillée dans les suites de l'aspiration.

Elle peut faire appel aux oestroprogestatifs ou éventuellement au stérilet. Elle évitera qu'une grossesse ne vienne interférer avec la surveillance des hCG et avec le diagnostic de tumeur trophoblastique. Une étude anglaise avait suggéré que l'administration d'oestroprogestatifs pendant la phase de décroissance des hCG, avant leur négativation, pouvait ralentir la décroissance et augmenter le risque d'évolution anormale. Plusieurs études randomisées [3], [4] n'ont jamais pu confirmer ce risque et il n'y a donc pas de contre-indication à débiter la pilule immédiatement. En cas de grossesse survenant accidentellement pendant la période de surveillance, on peut être rassurant, après avoir éliminé une récurrence de grossesse molaire ou une tumeur trophoblastique par échographie. Le déroulement de ces grossesses est en effet généralement superposable à celui de toute grossesse [5], [6]

6. Le risque de 2ème grossesse molaire est de l'ordre de 1 %.

Les chiffres rapportés varient entre un risque de 0,6 et 4,3 % [7]. Après 2 grossesses molaires, le risque de môle à la grossesse suivante a été retrouvé à 23 % [8].

7. Les kystes de l'ovaire associés

Les kystes ovariens fonctionnels sont très fréquents en cas de môle hydatiforme avec hCG élevés. Leur volume peut être important (supérieur ou égal à 10 cm). L'expectative est presque toujours suffisante vis à vis de ces kystes. Il n'y a pratiquement pas d'indication opératoire, sauf en cas de torsion d'annexe suspectée. Ces kystes se résorbent spontanément avec la décroissance de l'hCG.

En pratique :

L'aspiration d'une môle se fait sous contrôle échographique. Le centre des môles propose un contrôle échographique systématique de la vacuité utérine 1 ou 2 semaines après la première aspiration. Les rétentions fréquentes justifient alors une 2ème aspiration. Une contraception doit être instaurée dès l'évacuation de la môle. Le centre propose et organise une relecture systématique des lames par un anatomo-pathologiste référent.

Références bibliographiques

[1] Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP and Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995 ;86:775-9

[2] Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE and Hancock BW. Gestational trophoblastic disease : a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000 ;78:309-12

[3] Berkowitz RS, Goldstein DP, Marean AR and Bernstein M. Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1981 ;58:474-7

[4] Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol* 1989 ;160:805-9 ; discussion 809-11

[5] Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, Lu KH and Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1999 ;94:588-90

[6] Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP and Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up in patients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1999 ;73:345-7

[7] Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR and Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* 1998 ;43:81-6

[8] Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR and Berkowitz RS. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2000 ;45:692-700

II. Surveillance après évacuation d'une môle hydatiforme

1. Le risque de tumeur trophoblastique est de 10 à 20 % après une môle hydatiforme complète et de l'ordre de 0,5 % après une môle hydatiforme partielle.

La nécessité de la surveillance après évacuation d'une môle tient au risque d'évolution anormale secondaire. Deux types d'évolutions anormales peuvent survenir : la banale rétention molaire qui justifie simplement une 2ème aspiration et la véritable tumeur trophoblastique (môle invasive, choriocarcinome ou rarement tumeur du site d'implantation) qui justifie une chimiothérapie le plus souvent. La distinction entre rétention et tumeur trophoblastique est impossible par la seule échographie. Le contrôle systématique de la vacuité utérine à l'échographie 1 à 2 semaines après l'aspiration initiale de la môle est indispensable. En effet, si la rétention a été éliminée précocement, toute évolution anormale sera nécessairement une tumeur trophoblastique. Ce risque de tumeur trophoblastique varie en fonction de la grossesse causale. Il est de 10 à 20 % après une môle hydatiforme complète. Il est de l'ordre de 0,5 % après une môle hydatiforme partielle. La transformation possible d'une môle partielle en choriocarcinome vient d'être démontrée récemment par M Seckl [1]. Ce risque existe également, mais à un degré moindre, après une fausse couche spontanée, une grossesse extra-utérine ou un accouchement normal. Dans ce dernier cas, le risque est extrêmement faible de l'ordre de 1/40000 [2]. Cette rareté exclut de toute surveillance particulière les grossesses normales.

2. La clinique est d'intérêt modeste dans la surveillance post-molaire,

sauf en cas d'hémorragies génitales, parfois graves, qui réapparaissent à distance de l'évacuation utérine. L'inspection du vagin au spéculum permet d'éliminer une métastase vaginale. Des saignements en provenance de l'utérus peuvent faire évoquer une rétention ou une localisation utérine tumorale (môle invasive ou choriocarcinome).

3. L'hCG est le seul marqueur qui doit être utilisé dans la surveillance post-molaire, à l'exclusion d'autres examens.

L'hCG est le seul marqueur spécifique des môles et des tumeurs trophoblastiques [3]. Il est parfaitement corrélé à la masse trophoblastique résiduelle. Tant que la décroissance de l'hCG se fait normalement, il n'y a pas lieu de prévoir d'autres examens. Le choix entre le dosage immunoenzymologique de l'hCG totale et le dosage immunoradiométrique de la chaîne Béta-Libre, plus confidentiel, dépend des taux d'hCG et de l'offre du laboratoire. Tant que les dosages d'hCG plasmatiques sont à des taux élevés le dosage immunoenzymologique est parfaitement adapté. En dessous de 500 UI/l, le dosage immunoradiométrique plasmatique de la chaîne bêta-libre et des autres sous fractions permettrait de mieux détecter les fluctuations faibles de sécrétion de la molécule d'hCG et de ses différents catabolites.

4. Le rythme de surveillance des hCG après évacuation d'une môle complète ou partielle.

Il est hebdomadaire jusqu'à négativation complète.

- **Si le diagnostic de môle partielle est retenu par la relecture anatomopathologique**, et que la normalisation des hCG est confirmée sur au moins 3 dosages hebdomadaires. Le Centre propose un arrêt de la surveillance.
- **Si le diagnostic de môle complète est retenu par la relecture anatomopathologique**, le Centre propose, après normalisation du taux, un suivi mensuel de 6 mois.

5. Le centre des môles construit et envoie régulièrement au médecin une courbe semi-logarithmique actualisée des hCG de sa patiente.

La courbe semi-logarithmique des hCG permet d'aider au diagnostic rapide d'évolution anormale et donc de tumeur trophoblastique. Elle permet d'avoir sur une même figure à la fois les taux très élevés d'hCG, proches du million et les taux très faibles, proches de l'unité. Toute évolution anormale sera ainsi rapidement visualisée. La rapidité d'instauration du traitement de ces tumeurs est en effet déterminante pour le pronostic. Plusieurs travaux ont montré que le risque de décès est proportionnel au délai entre l'évacuation de la môle et le début de la chimiothérapie [4]. Les attachées de recherche du Centre se chargent de collecter régulièrement les résultats d'hCG et de construire la courbe sur un logiciel spécifique (figure 1). Le Centre envoie au médecin une courbe semi-logarithmique actualisée des hCG de sa patiente au moment de la déclaration puis au moment de la négativation puis tous les six mois, jusqu'à la fin prévue de la surveillance.

En pratique :

La surveillance après évacuation d'une môle complète ou partielle se fait par dosage plasmatique des hCG une fois par semaine jusqu'à négativation complète. Ensuite, **Si le diagnostic de môle partielle est retenu par la relecture anatomopathologique**, et que la normalisation des hCG est confirmée sur au moins 3 dosages hebdomadaires. Le Centre propose un arrêt de la surveillance. **Si le diagnostic de môle complète est retenu par la relecture anatomopathologique**, le Centre propose, après normalisation du taux, un suivi mensuel de 6 mois. Le centre de Référence envoie régulièrement au médecin une courbe semi-logarithmique actualisée des hCG de sa patiente.

Références bibliographiques

[1] Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. Lancet 2000 ;356:36-9

[2] Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Guidelines. Practice guidelines : gestational trophoblastic disease. Oncology (Huntingt) 1998 ;12:455-8, 461

[3] Cole LA. hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. J Reprod Med 1998 ;43:3-10

[4] Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT—25 years experiences of KRI-TRD. Int J Gynaecol Obstet 1998 ;60 Suppl 1:S85-96

III. Critères diagnostiques de tumeur trophoblastique

1. L'évolution anormale des hCG induit le diagnostic de tumeur trophoblastique.

Ceci est vrai dans la mesure où une rétention a déjà été éliminée par l'échographie faite après l'évacuation initiale de la môle. La réascension du taux d'hCG va déclencher le bilan d'extension qui permettra de définir le type traitement, habituellement une chimiothérapie. Chez une patiente ayant présenté une môle hydatiforme, le délai moyen de survenue d'une tumeur trophoblastique est de 6 mois. Certaines tumeurs post-môlares peuvent se développer tardivement, même dans les suites d'une nouvelle grossesse normale. Ce risque justifie de conseiller, à toutes les patientes ayant présenté une môle, de faire un dosage d'hCG 3 mois après leur accouchement et de façon plus générale après l'issue de toute nouvelle grossesse.

2. Les critères d'évolution anormale des hCG.

L'unanimité sur la définition d'une évolution anormale s'est faite depuis le congrès de la FIGO, à Washington en septembre 2000, sur la base des critères suivants [1] :

■ Le premier critère d'évolution anormale est la ré-ascension de 10 % ou plus des hCG sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7 et 14) (figure 1).

■ Le deuxième critère d'évolution anormale est la stagnation des hCG sur au moins 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7, 14 et 21) (figure 2). Une stagnation est définie comme une variation de moins de 10 % du taux d'hCG. La pratique montre que la décroissance des hCG est rarement très régulière. L'attentisme pendant au moins trois semaines ne fait pas courir de risque à la patiente et évite des chimiothérapies inutiles chez nombre de patientes qui se négativent spontanément

ensuite [2].

■ Un troisième critère d'évolution anormale est la persistance d'hCG positifs 24 semaines après l'évacuation de la môle.

■ Il faut rajouter à ces critères biologiques un critère histologique. Le diagnostic de tumeur trophoblastique est retenu lorsque l'histologie affirme le choriocarcinome.

Figure 1 : Tumeur trophoblastique diagnostiquées sur hausse des hCG. Figure 2 : Tumeur trophoblastique diagnostiquées sur stagnation des hCG.

3. Les cas particuliers des tumeurs trophoblastiques survenant après un accouchement.

Dans ces cas, la surveillance des hCG n'est d'aucun recours, car non envisageable après tout accouchement. Il faut savoir évoquer ce diagnostic en post-partum en cas de métrorragies persistantes parfois très abondantes, et de façon plus générale, chez une femme jeune présentant des signes d'hyperthyroïdie ou une détresse respiratoire avec métastases pulmonaires inexpliquées, ou une hémorragie d'un site métastatique (figure 3). Un dosage d'hCG permet alors de faire le diagnostic de tumeur trophoblastique.

4. Les sites métastatiques.

La localisation tumorale la plus fréquente est la paroi de l'utérus. La tumeur peut migrer à distance. Les sites métastatiques sont par ordre décroissant, les poumons (figure 3) (80 % des patientes métastatiques), le vagin (30 %), le pelvis (20 %), le cerveau (20 %) et le foie (10 %) [3].

En pratique : Une tumeur trophoblastique est affirmée :

■ lorsque les hCG ré-ascensionnent sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7 et 14) à condition que le diagnostic de rétention molaire ait été éliminé.

■ lorsque les hCG stagnent sur au moins 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7, 14 et 21).

■ lorsque les hCG restent positifs 24 semaines après l'évacuation de la môle.

■ lorsqu'un choriocarcinome est affirmé par l'histologie d'un curetage.

Références bibliographiques

[1] FIGO Committee Report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. Int J Gynecol Obstet 2002 ; 77:285-287

[2] Kohorn EI. Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. Gynecol Oncol 1993 ;48:139-47

[3] Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. N Engl J Med 1996 ;335:1740-8

IV. Bilan initial des tumeurs trophoblastiques

Le centre des maladies trophoblastiques propose une harmonisation du bilan d'extension.

1. L'échographie endovaginale avec doppler couleur et/ou l'IRM pelvienne.

Elle évalue la localisation utérine et l'extension dans l'épaisseur du myomètre. Une infiltration jusqu'à la séreuse peut être à l'origine d'un hémopéritoine cataclysmique mettant en jeu le pronostic vital. L'hospitalisation de la patiente est alors préférable. L'IRM pelvienne est facultative mais elle tend à devenir systématique car elle donne également une excellente information sur la pénétration du myomètre.

2. Le scanner thoracique.

Sur le plan pulmonaire, la radiographie est avantageusement remplacée par le scanner thoracique pour détecter les métastases (figure 3). On sait en effet que 40 % des métastases pulmonaires ne sont pas vues à la radiographie. En cas de métastases, le dénombrement doit continuer à être effectué sur la radiographie pulmonaire simple pour le calcul du score FIGO [1].

3. Le scanner abdominal.

Il est associé dans le bilan initial. 94 % des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires. La présence de métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif si bien que, même s'il n'y a pas de métastases pulmonaires, l'exploration abdominale est nécessaire pour ne pas sous-traiter de patientes.

4. Le scanner cérébral ou l'IRM cérébrale.

La TDM ou l'IRM cérébrale remplace avantageusement la ponction lombaire avec le calcul du rapport hCG du liquide céphalorachidien sur hCG sérique. (Normalement inférieur à 1/60). L'IRM serait supérieure au scanner [1].

5. Le bilan d'extension permet le calcul du score FIGO 2000 et ainsi la distinction entre tumeur à bas risque et tumeur à haut risque.

La classification OMS a servi à la constitution de la classification FIGO (tableau 1 et 2) adoptée en 2000 suite au congrès de la FIGO de Washington [1]. Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO. A chaque patiente doit être alloué un chiffre romain de I à IV correspondant au stade anatomique (tableau 1) et un chiffre arabe de 1 à 25 correspondant au score FIGO (tableau 2). A titre d'exemple, une patiente peut être classée IV:12 ou III :4. C'est le score FIGO qui est prépondérant pour le choix du traitement [1].

Si ce score est inférieur ou égal à 6, la patiente est à faible risque d'échec du traitement et une monochimiothérapie par méthotrexate pourra généralement lui être proposée. Si ce score est supérieur ou égal à 7, la patiente est à haut risque d'échec du traitement et une polychimiothérapie sera instaurée d'emblée. Le protocole EMA-CO reste le traitement de choix, à l'origine d'une réponse complète dans 80 % des cas.

En cas de résistance à ce traitement, le protocole EP-EMA guérit encore 75 % des patientes.

D'autres protocoles efficaces mais moins validés dans le monde peuvent vous être proposés.

La chirurgie peut garder une place dans le traitement des tumeurs trophoblastiques. Les tumeurs trophoblastiques localisées à l'utérus chez des femmes de plus de 40 ans peuvent justifier une hystérectomie. L'hystérectomie ne dispense pas de la chimiothérapie ; elle diminue par contre le nombre de cures nécessaires pour négativer complètement les hCG. Dans certains cas résistants à la polychimiothérapie, même chez des femmes jeunes, des hystérectomies peuvent être décidées après avis pluridisciplinaire. Enfin, les tumeurs du site d'implantation sont très peu chimiosensibles et relèvent habituellement d'une hystérectomie, complétée d'une chimiothérapie dans les rares formes métastatiques [2].

En pratique :

Le bilan initial d'un tumeur trophoblastique comporte une IRM pelvienne et cérébrale, un scanner thoraco-abdominal avec radiographie pulmonaire en cas de métastases pulmonaires. Il permet l'établissement du stade FIGO 2000 et le classement en haut risque ou bas risque. Le plus souvent, les patientes à bas risque pourront être traitées par monochimiothérapie de type méthotrexate et les patientes à haut risque par une polychimiothérapie de type EMA-CO

Le centre de référence des maladies trophoblastiques propose une aide à la conduite à tenir pratique au médecin d'une patiente atteinte de maladie trophoblastique. Cette aide sert à optimiser la prise en charge des patientes atteintes de ces pathologies rares. L'enregistrement des cas par le centre permet de réunir des informations épidémiologiques non disponibles à ce jour en France.

Références bibliographiques

[1] FIGO Committee Report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. Int J Gynecol Obstet 2002 ; 77:285-287

[2] Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. J Reprod Med 2002 ;47:460-4

Anatomopathologie

Auteurs : L. Ghabreau, L. Frappart. La Maladie Trophoblastique Gestationnelle - Anatomie Pathologique

La Maladie Trophoblastique Gestationnelle (MTG) correspond à un ensemble de lésions placentaires caractérisées par une prolifération et une maturation anormale du trophoblaste et aux cancers dérivés du trophoblaste.

Classification de la Maladie Trophoblastique Gestationnelle (OMS, 1983) :

■ 1. La Mole Hydatiforme.

- Complète
- Partielle.

- 2. La Mole Invasive
- 3. Le Choriocarcinome.
- 4. La Tumeur Trophoblastique du Site d'Implantation.
- 5. Tumeurs Trophoblastiques diverses.

Site d'Implantation Hyperplasique.

Nodule du Site d'Implantation.

ANATOMOPATHOLOGIE

La Môle hydatiforme complète ou partielle est caractérisée par des villosités de très grande taille comportant un œdème central, une hyperplasie variable du trophoblaste périvillositaire.

Caractères Anatomopathologiques :

1. Mole Hydatiforme Complète :

Macroscopie : (fig : 1)

Le matériel obtenu dans le cadre d'une môle hydatiforme complète est abondant (au moins 500 ml), hémorragique composé de vésicules de 10 à 15 mm de diamètre environ, avec un aspect en grains de cassis, en grappe. Aucun fœtus n'est observé (sauf en cas de grossesse gémellaire).

Microscopie optique : (fig:2)

Il existe un hydrops de l'ensemble des villosités avec phénomène de kystisation et hyperplasie du trophoblaste périvillositaire composé de syncytiotrophoblaste, de cytotrophoblaste et de cellules intermédiaires comportant des atypies cytonucléaires.

Ces villosités sont très rarement vascularisés, quelques rares vaisseaux ne contenant pas d'hématies nucléés sont parfois observés dans les segments villositaires non ou peu œdémateux.

Caryotype :

Le caryotype est diploïde, dans 75% à 85% de type 46 XX, dans les autres cas 46 XY. Il s'agit de deux jeux de chromosomes d'origine paternelle (Lawler et coll, 1991-Lage et coll, 1995-Berkowitz et coll, 1996).

2. Mole Hydatiforme Partielle :

Macroscopie : (fig : 3)

Le matériel est généralement moins abondant que dans la mole hydatiforme complète avec un mélange de villosités molaïres et non molaïres. Fréquemment une cavité amniotique est visible avec parfois un fœtus généralement en voie de lyse, fœtus comportant des anomalies, en particulier un hygroma cervical.

Microscopie optique : (fig : 4)

Il existe un mélange de villosités molaïres et non molaïres avec parfois hyperplasie discrète du trophoblaste périvillositaire. Le revêtement villositaire forme des invaginations et kystes à double revêtement cytotrophoblastique et syncytiotrophoblastique.

Les villosités sont vascularisées et les vaisseaux peuvent contenir des hématies nucléées. Une cavité amniotique associée à des débris fœtaux est fréquemment observée. Du cytotrophoblaste récurrent intravillositaire est présent dans l'axe villositaire.

Caryotype :

La môle partielle est généralement triploïde avec un caryotype 69 XXX, 69 XXY ou 69 XYY (Lawler et coll, 1991-Lage et coll, 1995-Berkowitz et coll, 1996)

L'équipement chromosomique des embryons triploïdes comprend généralement deux lots de chromosomes d'origine paternelle et un lot d'origine maternelle (triploïdie diandrique) ; on retrouve le rôle des chromosomes paternels dans le développement hyperplasique du placenta (môle embryonnée) ; le fœtus comporte des anomalies (omphalocèle, syndactylies). Plus rarement on observe deux lots de chromosomes maternels (triploïdie digynique) avec arrêt précoce de l'embryogenèse en rapport avec un arrêt de développement précoce du placenta.

Diagnostic différentiel : (tableau 1)

Le placenta de décès in utero :

- Soit celui de grossesse très précoce qui comporte une prolifération trophoblastique à distinguer de l'hyperplasie du trophoblaste de la mole hydatiforme.
- Soit celui de rétention intra-utérine plus ou moins prolongée avec hydrops villositaire à distinguer de la kystisation des moles complètes.
- L'étude immunohistochimique à l'aide d'anticorps anti-Phosphatase Alcaline placentaire permet d'objectiver de petits foyers marqués dans le placenta de décès in utero alors que ce marquage est plus diffus dans la mole partielle.

3. Mole invasive :

La mole invasive est observée dans les suites d'une mole hydatiforme complète ou partielle. Des villosités molaïres sont dans ce cas observées dans le myomètre ou le ligament large.

Macroscopie : (fig : 5)

De volumineuses villosités molaires sont visibles au sein du myomètre ou dans le ligament large.

Microscopie optique : (fig : 6)

Les villosités molaires sont présentes au sein du myomètre le plus souvent dans la lumière de volumineux vaisseaux utérins, au contact direct de l'endothélium vasculaire.

Corrélations Anatomocliniques :

Un taux élevé de β HCG est en faveur d'une maladie trophoblastique persistante.

Diagnostic différentiel :

La mole invasive doit être distinguée de la môle complète et du placenta accreta ou percreta. La présence de villosités molaires au sein du myomètre dans la lumière de vaisseaux permet d'éliminer la mole hydatiforme complète. Le placenta accreta ou percreta est caractérisé par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre.

4. Le Choriocarcinome gestationnel :

Il s'agit d'une tumeur agressive, correspondante à une allogreffe tumorale chez la mère, cette tumeur dérivée de cellules fœtales.

Macroscopie : (fig : 7)

Au point de vue macroscopique cette tumeur est constituée de lésions nodulaires hémorragiques, à développement intra cavitaire et/ou intra mural, le centre de ces lésions est le plus souvent nécrotique. Les lésions sont mal limitées, aucune villosité n'est observée.

Microscopie optique : (fig : 8)

Aucune villosité placentaire n'est observée au sein des différentes lésions (excepté l'exceptionnelle observation de choriocarcinome développé à partir d'un placenta normal). La lésion microscopique de base est constituée par des lacs sanguins bordés de syncytiotrophoblaste et plus en dehors de cytotrophoblaste associé à des cellules intermédiaires. La proportion de ces différents éléments : syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste et cellules intermédiaires est variable. Les anomalies cytonucléaires, les figures mitotiques typiques et atypiques sont fréquentes. Les caractères morphologiques et immunohistochimiques permettent de caractériser les différentes cellules trophoblastiques. (tableau 2)

Diagnostic différentiel :

La présence de villosités placentaires permet dans la grande majorité des cas d'éliminer un choriocarcinome.

La présence de trophoblaste dans un produit de curetage dépourvu de villosités placentaire peut parfois poser problème, nécessitant un bilan et une surveillance clinico-biologique précise.

Évolution Anatomopathologique :

Le choriocarcinome se développe le plus souvent à la suite d'une grossesse ou d'une maladie gestationnelle. Il dissémine par voie hématogène avec métastases pulmonaires et cérébrales. Actuellement, les traitements modernes, en particulier la chimiothérapie ont permis d'améliorer de façon très nette la survie de ces patientes.

Caryotype :

Parmi les caryotypes de choriocarcinomes étudiés en cytométrie en flux, 15 sont d'une façon prédominante diploïdes et ne sont pas nécessairement précédés par une gestation diploïde, un est tétraploïde, un est d'interprétation difficile (Wolf et coll, 1995).

Dans une étude récente, un choriocarcinome diploïde a été précédé par une môle complète tétraploïde, tandis que trois autres cas ont été précédés par une môle partielle triploïde. On a prouvé l'origine androgénique de plusieurs choriocarcinomes précédés par une môle hydatiforme complète.

Le choriocarcinome et la TTSI étant dans la plupart des études diploïde, l'analyse de ploïdie ne permet pas de distinguer les deux entités.

5. La tumeur trophoblastique du site d'implantation :

Il s'agit d'une tumeur rare du placenta qui envahit le myomètre et les vaisseaux utérins, composée principalement de cellules intermédiaires, ces éléments sont fréquemment HPL positifs plus rarement, β HCG positifs. Cette tumeur est généralement bien limitée (Kurman, 1991).

Macroscopie : (fig:9)

Cette tumeur peut correspondre à un volumineux polype endocavitaire ou à une volumineuse tumeur nodulaire intra myométriale. Ces tumeurs ne comportent aucune fasciculation, elles sont de couleur blanchâtre ou jaunâtre. Ces tumeurs peuvent infiltrer le corps et le col utérin.

Microscopie optique : (fig : 10)

Cette lésion est composée principalement de cellules intermédiaires le plus souvent mononuclées, de forme polyédriques, isolées ou en groupes au cytoplasme faiblement éosinophile, ces cellules infiltrer le myomètre et les vaisseaux utérins. Ces éléments possèdent les caractères immunohistochimiques des cellules intermédiaires. Des dépôts de substances fibrinoïde et une invasion de la paroi vasculaire, de la lumière vers la

périphérie des vaisseaux, sont observés. Les formes malignes de TTSI possèdent des critères cytologiques de malignité, associés à de la nécrose, et à une activité mitotique importante.

Caryotype :

De rares études concernent le caryotype de la TTSI. La plus part des TTSI étudiées en analyse cytogénétique conventionnelle ou par cytométrie en flux, sont diploïdes avec quelque cas tétraploïdes (Lage et coll, 1997). Dans l'étude de Wolf et coll, 1995 : 10 cas sont diploïdes, et un seul cas est tétraploïde.

Fisher et coll, 1989 en utilisant l'analyse RFLP (fragment length polymorphisms), montre que les TTSI apparues dans les suites d'une grossesse normale ont deux contributions, une maternelle et une paternelle, alors que le seul cas précédé par une mole hydatiforme complète a une origine androgénique et plus probablement dérive de la même grossesse que la môle.

Ramadi en 1997, a cité 2 cas de TTSI : 1 cas avec une composition génomique diploïde et un autre tétraploïde. Par ailleurs, l'analyse d'ADN a été réalisée dans huit TTSI ; dans sept cas l'histogramme de l'ADN montre une diploïdie.

Récemment, Xue et coll, 2002 ont analysé la composition génétique de 2 cas de TTSI malignes avec métastases pulmonaires et ovariennes par la technique CGH (comparative genomic hybridization), les 2 cas sont diploïdes et ne montrent aucune modification du nombre de copies d'ADN

Diagnostic différentiel :

■ **Le choriocarcinome :** La TTSI est composé principalement de cellules intermédiaires. Le syncytiotrophoblaste est présent dans le choriocarcinome et la TTSI, mais les cellules qui composent la TTSI sont principalement HPL positives et plus rarement β HCG positives, contrairement au choriocarcinome dont les cellules sont surtout β HCG positives.

■ **Site d'implantation exagéré :** Ce diagnostic peut être difficile sur un produit de curetage, et une surveillance clinique et biologique (β HCG) est nécessaire. Durant l'implantation, les cellules intermédiaires infiltrent le myomètre mais elles ne prolifèrent pas, l'activité mitotique appréciée à l'aide de l'anticorps Ki-67 est dans cas nulle ou très réduite ce qui permet de distinguer le site d'implantation hyperplasique de la tumeur du site d'implantation (Shih et Kurman, 1998).

■ **Le nodule du site d'implantation :** (fig : 11, 12) Il est observé sur des produits de curetage ou des pièces d'hystérectomie chez des patientes en période d'activité génitale. Cette découverte microscopique est le plus souvent fortuite chez des patientes sans antécédents particuliers ou ayant présenté une grossesse.

De point de vue microscopique, les nodules du site d'implantation sont de tailles réduites, éosinophiles, avec présence de cellules de type intermédiaire au sein d'un tissu conjonctif hyalinisé, les noyaux des cellules sont augmentés de volume,

hyperchromatiques, les mitoses rares. Les cellules sont HLP positives et kératine positives.

Évolution de la TTSI et facteurs pronostiques :

La plupart des patientes présentant des TTSI sont traitées par hystérectomie simple. Le taux de récurrence varie entre 10-20% dans l'étude de Mazure et coll, 1994 et 45% dans l'étude de Feilmate et coll, 2001.

Plusieurs facteurs pronostiques ont été étudiés (Shih et kurman, 2001) :

■ Dans l'étude de Feilmate et coll, 2001, l'index mitotique est un important facteur prédictif en ce qui concerne l'agressivité de tumeur (risque de récurrence élevé). Toutes les tumeurs qui développent une métastase ont un index mitotique supérieur à 5 mitoses / 10 champs au fort grossissement.

■ Pour Newland et coll, 1998, un facteur pronostique significatif en ce qui concerne l'agressivité tumorale est constitué par l'intervalle entre la grossesse précédente et le début du traitement. Dans cette étude, les 12 patientes avec un intervalle de plus de 2 ans survivent, par contre 4 des 5 patients avec un intervalle de moins de 2 ans sont décédées de leur maladie.

■ Les taux sériques de β HCG chez une patiente porteuse de TTSI ne constituent pas un facteur prédictif même si ils sont utiles pour le suivi cette affection.

■ La chimiothérapie préopératoire peut être considérée comme facteur prédictif de l'agressivité tumorale. Les patientes porteuses de TTSI qui ont reçu une chimiothérapie immédiatement après l'hystérectomie ont un moindre risque de récurrence. La chimiothérapie préopératoire peut jouer un rôle dans la prévention de la récurrence et de métastases tardives.

Références bibliographiques :

Arima T, Imamura T, Amada S, Tsuneyoshi M, Wake N. Genetic origin of malignant trophoblastic neoplasms. *Cancer Genet Cytogenet.* (73) : 95-102, 1994.

1- Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *New Engl J Med.* 335 (23) : 1740-1747, 1996.

2- Feilmate CM, Genest DR, Wise, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor : A 17-year Experience at the New England trophoblastic disease center. *Gynecol Oncol* 82 : 415-419, 2001.

3- Fisher RA, Newlands ES. Rapid diagnosis and classification of hydatiform moles with polymerase chains reaction. *Am J Obstet Gynecol* 168 : 563-569, 1993.

4- Kurman JR, The morphology, biology, and pathology of intermediate trophoblast : a look back to the present. *Hum Pathol* 22 : 847-855, 1991.

5- Lage JM, Sheikh SS. Genetic aspects of gestational trophoblastic diseases : a general overview with emphasis on new approaches in determining genetic composition. *Gen Diagn Pathol* 143 ; 109-115, 1997.

- 6- Lawler DL, Fisher RA, Dent J. A prospective study of complete and partial hydatiform moles. Am J Obstet Gynecol 164 (5):1270-1277,1991.
- 7- Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. J Reprod Med 43 : 53-53, 1988.
- 8- Mazur MT, Kurman RJ Gestational trophoblastic disease. In Kurman RJ, editor. Blaustein's Pathology of the female genital tract. New York Springer Verlag : 1049 –1093, 1994.
- 9- Remadi S , Lifschitz-Mercer B, Ben-Hur H, Dgani R, Czernobilsky B. Metastasizing placental site trophoblastic tumor : immunohistochemical and DNA analysis. 2 cas reports and a review of literature. Arch Gynecol Obstet (259) : 97-103 ; 1997.
- 10- Shih IeM, Kurman R. Placental site trophoblastic tumor- past as prologue. Gynecol Oncol 82, 413-414, 2001.
- 11- Shih IeM, Kurman RJ. Ki-67 labelling index in differential diagnosis of exaggerated placental site trphoblastic tumor, and chriocarcinoma a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-cam atibodies. Hum Pathol 29 : 27-33. 1998.
- World Health Organisation scientific group : gestational trophoblastic disease. Technical report series 692, WHO, Geneva. 1983.
- 12- Wolf NG, Lage JM. Genetic analysis of gestational trophoplastic disease : A Review Semin Oncol (22) 2 : 113-112 ; 1995.
- 13- Xue WC, Guan XY, Shen DH, Khoo US, Cheung, AN. Malignant placental site trophoblastic tumor. A cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome in situ hybridization. Cancer (94) 8 : 2289-2294, 2002.

RECOMMANDATION DE BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Le document ci dessous est extrait de l'argumentaire des recommandations de bonnes pratiques cliniques faites par le Centre de Référence des maladies trophoblastiques

Oncologie

Auteurs : Dr Michel PAVIC, Dr Blandine LIGNEAU, Dr Jean-Paul GUASTALLA
Chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont des maladies rares, remarquables par leur grande chimiosensibilité. La rémission passe parfois par des protocoles lourds qui ne sont pas tous consensuels. Le but actuel est de guérir toutes les patientes tout en conservant intactes leurs possibilités ultérieures de maternité. Plusieurs études ont mis en évidence des facteurs pronostiques permettant ainsi d'adapter le traitement à la gravité de chaque cas.

L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformé le pronostic des TTG. Les taux de survie sont passés de 19% lorsque le traitement n'était que chirurgical à plus de 90% depuis la chimiothérapie. Cependant, les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les unes des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas.

Descriptif des différentes chimiothérapies

- 1) [Méthotrexate](#) (Espacement des J1 : 14 jours)
- 2) [Actinomycine D](#) (Espacement des J1 : 14 jours)
- 3) [EMA-CO](#) (Cycles alternés toutes les semaines)
- 4) [EP- EMA](#) (Cycles alternés toutes les semaines)
- 5) [BEP](#) (Espacement des J1 : 21 jours)

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les tumeurs trophoblastiques furent le méthotrexate [1] et l'actinomycine D [2], utilisées en monothérapie. Depuis, plusieurs polychimiothérapies se sont développées, à base de méthotrexate, d'actinomycine D, d'étoposide, de cisplatine, de cyclophosphamide, de vincristine, et de bléomycine.

Un bilan avant traitement est systématiquement réalisé :

- Examen gynécologique et clinique complet
- Ionogramme plasmatique avec créatininémie
- Bilan biologique hépatique avec bilirubinémie
- Dosage d'hCG plasmatique et de sa sous-unité beta
- Scanner thoracique
- Echographie pelvienne avec doppler couleur
- Examens nécessaires à la prescription de la contraception
- Scanner abdomino-pelvien, thoracique et cérébral

1. TTG de faible risque

(voir classification FIGO dans article de F. Golfier)

Après le curetage initial, le traitement des TTG de risque faible est relativement consensuel sur le fait qu'il faille réaliser une monothérapie de première intention. Le taux de réponses complètes dans ce groupe est voisin de 100% lorsqu'une monochimiothérapie de première intention est réalisée, au besoin complétée par une polychimiothérapie de seconde intention. Cinq schémas différents ont été étudiés : le méthotrexate seul (0,4 mg/kg IV/j pendant 5 jours tous les 14 jours), le méthotrexate associé à l'acide folinique, l'actinomycine D seule, le méthotrexate et l'actinomycine en traitement séquentiel, l'étoposide oral. La plupart de ces traitements montre une efficacité supérieure à 70% (tableau 1). Les chiffres varient beaucoup d'une étude à l'autre. Ces variations sont en partie dues à des classifications différentes (score OMS/FIGO, métastatique / non-métastatique, avant / après l'utilisation du scanner thoracique). Pour les patientes non-métastatiques, l'ensemble de ces chimiothérapies montre des taux de réponse supérieurs à 90%. Pour les patientes métastatiques de bon pronostic, ils varient entre 65 et 100%. Aucune étude randomisée n'a comparé l'efficacité de ces différentes chimiothérapies. Cependant l'adjonction de l'acide folinique

au méthotrexate réduit le nombre de cures nécessaires pour induire une réponse complète par rapport au méthotrexate seul ou à l'actinomycine D [3] [4]. Un taux de réponses complètes de 88% a été rapporté dès la première cure de méthotrexate et acide folinique [5]. L'augmentation des doses de méthotrexate dans cette même étude s'est révélée peu efficace et plus toxique.

Les toxicités de ces traitements ont été bien étudiées. Le risque à long terme de seconds cancers augmente avec l'étoposide, et non avec le méthotrexate ou l'actinomycine D utilisés seuls [6]. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser l'étoposide en première intention dans ce groupe de patientes qui peuvent être en majorité guéries par le méthotrexate ou l'actinomycine D. Une étude randomisée a été réalisée pour comparer la toxicité à court terme du méthotrexate seul, du méthotrexate avec acide folinique et de l'actinomycine D chez 75 patientes non métastatiques [7]. Le schéma méthotrexate avec acide folinique s'est montré le mieux toléré, avec le moins de toxicité hématologique, moins de rash et de stomatite, et aucune alopecie par rapport à l'actinomycine D. Pour toutes ces raisons le schéma méthotrexate avec acide folinique est le plus utilisé. Cependant le méthotrexate peut exceptionnellement provoquer des pneumopathies interstitielles ou une hépatite toxique, et l'actinomycine D reste une alternative en cas d'intolérance au méthotrexate ou s'il existe une insuffisance rénale.

Tous les protocoles utilisés en rattrapage ont abouti à une réponse complète. Dans la plupart des études il s'agissait de polychimiothérapie. L'actinomycine D seule a permis d'obtenir une réponse complète chez 91/92 patientes après échec du méthotrexate sans recours à une polychimiothérapie [8] mais une autre étude a rapporté une efficacité moins nette : 6 réponse complète sur 13 patientes [2].

En pratique :

le traitement des TTG de faible risque vise 100% de rémission complète. Une monochimiothérapie est réalisée par l'association de méthotrexate et d'acide folinique. Une alternative est représentée par l'actinomycine D mais ce traitement comporte plus d'effets secondaires. En cas de non réponse au traitement initial, une polychimiothérapie en remplacement du méthotrexate ou de l'actinomycine D permet presque toujours d'obtenir une réponse complète.

2. TTG de risque élevé

Pour les TTG de risque élevé, la nécessité d'une polychimiothérapie est reconnue par tous les auteurs. Plusieurs protocoles ont été proposés. Les protocoles MAC et CHAMOCA se sont révélés toxiques et moins efficaces que l'EMA-CO [9]. La plus grande série publiée évaluant l'EMA-CO est celle du Charing Cross Hospital, de 1979 à 1995, qui a traité 272 patientes de mauvais pronostic et intermédiaire [10]. Le taux de réponses complètes a été de 78%, mais 20 patientes ont rechuté après rémission, avec une médiane de 4 mois. Les patientes résistantes à l'EMA-CO ont été traitées par chimiothérapie à base de cisplatine, généralement EP-EMA, plus ou moins chirurgie avec un taux de réponse voisin de 70%. La survie cumulée à 5 ans a été de 86%. La toxicité hématologique grade 3-4 du protocole a été importante avec 21% d'anémie, 68% de leucopénie, 40% de thrombopénie [11]. L'attitude de ce centre est maintenant de n'utiliser l'EP-EMA en première intention que dans les tumeurs du site d'implantation.

D'autres protocoles à base de cisplatine ont été proposés : dans l'expérience de l'Institut Gustave-Roussy [12], 22 patientes à haut risque ont reçu des chimiothérapies à base de cisplatine et d'étoposide : 16 patientes de l'APE et 6 patientes de l'EP (APE sans actinomycine D). Quatorze patientes étaient prétraitées. Une réponse complète a été obtenue chez 19 patientes (86%). Toutes les patientes non prétraitées ont été guéries et 11 des 14 patientes prétraitées ont été guéries (78%). La toxicité hématologique a été la suivante : 61% de neutropénie grade 3-4 dont 1 neutropénie fébrile sur 68 cycles, 20% de thrombopénie grade 3-4 [13].

Des protocoles à base de bléomycine ont été proposés. Le POMB a été proposé. Le PVB a donné des résultats mais a été controversé [14]. Le BEP, qui a prouvé son efficacité dans les tumeurs germinales, est probablement une meilleure association. Une équipe brésilienne [15], a testé cette chimiothérapie chez 15 patientes ayant un score > 9 de première intention. Six patientes avaient des métastases cérébrales, et ont reçu une irradiation et 4 avaient des métastases hépatiques. Une réponse complète a été obtenue chez 86,6% des patientes, et une réponse partielle chez 13,4% des patientes, avec une tolérance acceptable. Trois patientes sont décédées de leur maladie dans les 7 à 12 mois. La survie à 6 ans est de 80%.

Pour les patientes résistantes à une chimiothérapie à base de cisplatine, une chimiothérapie intensive avec greffe de moelle osseuse de type ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) a été étudiée [16]. Cinq patientes suivies pour maladie trophoblastique métastatique résistantes au cisplatine ont été traitées. Il a été observé 2 réponses complètes sur 5. Le paclitaxel s'est montré efficace chez deux patientes résistantes, dont une est restée en vie et en rémission [17]. Lorsqu'une chirurgie de sauvetage est envisagée, il est nécessaire de faire un bilan complet avec scanner thoraco-abdomino-pelvien, IRM cérébrale et ponction lombaire.

En pratique :

le traitement de première intention des TTG à risque élevé est une polychimiothérapie de type EMA-CO dont la toxicité est acceptable. Les polychimiothérapies à base de cisplatine sont réservées aux rechutes. Grâce à ces polychimiothérapies, le taux de survie à 5 ans atteint 86%.

3. Métastases cérébrales : traitement et prophylaxie :

Environ 10% des patientes traitées pour TTG développent des métastases cérébrales. La moitié de ces métastases apparaissent d'emblée, l'autre moitié apparaît en cours de chimiothérapie ou après réponse initiale [18]. La survie des patientes avec métastases d'emblée a été améliorée à partir de 1974, date à partir de laquelle une chimiothérapie intrathécale a été réalisée systématiquement pour les patientes au Charing Cross Hospital [18]. La survie à 5 ans a pu ainsi passer de 40% à 80%. La majorité des décès survenait dans les 15 premiers jours (hémorragie). Sur une série de 18 patientes porteuses d'un choriocarcinome avec métastases cérébrales, une réponse complète durable a pu être obtenue chez 72% des patientes avec un protocole EMA-CO à fortes doses de méthotrexate (1g/m²) associé à du méthotrexate intrathécal [19]. La radiothérapie associée à la chimiothérapie a montré une efficacité de 75% chez 16 patientes [20].

Les patientes chez qui apparaissent des métastases cérébrales en cours ou après chimiothérapie ont un pronostic beaucoup plus réservé. La survie à 5 ans est passée de 0% avant 1974 à 25% à 5 ans dans l'étude d'Athanassiou et al [18]. Le délai d'apparition des métastases cérébrales après diagnostic était de 14 mois en moyenne (1 à 49 mois). Treize des 36 patientes avaient reçu du méthotrexate intrathécal prophylactique, dont 8 s'étaient montrées résistantes à la chimiothérapie systémique. Ces 13 patientes ont développé aussi des métastases pulmonaires. Sur les 23 autres patientes, 12 avaient été initialement sensibles au traitement.

Sur les résultats de cette étude, au Charing Cross Hospital, une chimiothérapie intrathécale prophylactique est réalisée chez toutes les patientes avec métastases pulmonaires ou appartenant au groupe de haut risque : méthotrexate 12,5 mg à chaque cycle des risques faibles et à chaque « CO » des EMA-CO.

Cependant l'étude d'Athanassiou et al [18] a été réalisée de 1957 à 1981, or jusqu'en 1974 la chimiothérapie systémique de référence était le méthotrexate, et la polychimiothérapie n'est devenue systématique dans les hauts risques que depuis 1979. On ne sait pas si la survenue de métastases cérébrales a été réduite par la chimiothérapie intrathécale, ou plutôt par l'utilisation de la polychimiothérapie.

En pratique :

le taux de survie à 5 ans des patientes porteuses de métastases cérébrales est différent selon que celles-ci existent d'emblée (moitié des cas, taux de survie = 80%) ou apparaissent secondairement (taux de survie = 25%). Lorsque les métastases sont présentes d'emblée, c'est l'association d'une polychimiothérapie par EMA-CO à fortes doses et de méthotrexate administré en intrathécal qui permet ces bons résultats.

4. Tumeur du site d'implantation :

Il s'agit d'une tumeur du trophoblaste invasive lymphophile, ayant pour particularités d'être peu sécrétante en hCG et peu chimiosensible. Elle est très rare : elle a représenté 17 patientes sur 1351 patientes traitées pour TTG au Charing Cross Hospital de 1975 à 1995 [21].

Sur 17 patientes, 8 tumeurs étaient localisées à l'utérus, 3 au pelvis, et 6 présentaient des métastases pulmonaires. La survie à 5 ans a été de 80%, et de 69% à 10 ans. Pour les formes localisées, le traitement de référence est la chirurgie (hystérectomie). Lorsque le caractère complet de la résection est incertain, les auteurs proposent une chimiothérapie adjuvante de type EP-EMA, car cette tumeur est résistante à l'EMA-CO. L'équipe du Charing Cross Hospital réalise 4 à 6 cures d'EP-EMA en post-opératoire, en débutant 2 à 3 semaines après la chirurgie [10].

Pour les formes locorégionales et/ou métastatiques résécables, on réalise une chimiothérapie initiale de type EP-EMA puis une chirurgie en cas de réponse. Pour les formes métastatiques, le schéma de référence est actuellement l'EP-EMA.

En pratique :

une polychimiothérapie de type EP-EMA est justifiée dans le traitement des tumeurs du site d'implantation, dès lors que la résection chirurgicale n'est pas complète et/ou la maladie présente une diffusion loco-régionale ou métastatique.

Références bibliographiques

- [1] Li MC, Hertz R, Spencer DB. Effects of méthotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. Proc Soc Exp Biol Med 1956 ; 93 : 361-6.
- [2] Ross GT, Stolbach LL, Hertz R. Actinomycin D in the treatment of methotrexate resistant trophoblastic disease in women. Cancer Res 1962 ; 22 : 1015-7.
- [3] Hammond CG, Hertz R, Ross GT, et al. Primary chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. Am J Obstet Gynecol 1967 ;98 : 71-8.
- [4] Osathanondh R, Godstein DP, Pastorfide GB. Actinomycine D as the primary agent for gestational trophoblastic disease : a reevaluation. Obstet gynecol 1972 ; 39 : 341-5.
- [5] Berkowitz RS, Goldstein DP. Methotrexate with citrovorum factor rescue for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. Obstet Gynecol 1979 ; 54 : 725-8.
- [6] Rustin GJS, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshave KD, Hiscox JG, Foskett M, Fuller S, Short D. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 2769-73.
- [7] Berkowitz RS, Godstein DP, Jones MA, Marean AR, Bernstein MR. Methotrexate with citrovorum factor rescue. Reduced chemotherapy toxicity in the management of gestational trophoblastic neoplasms. Cancer 1980 ; 45 : 423-6.
- [8] Roberts JP, Lurain JR. Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 174 : 1917-24.
- [9] Kim JS, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, Jung JK. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT – 25 years experiences of KRI-TRD. Int J Gynecol Obst 1998 ; 60 : S85-S96.
- [10] Newlands ES, Bower M, Holden L, Short D, Seckl MJ, Rustin GJS, Begent RHJ, Bagshave KD. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. J Reprod Med 1998 ; 43 : 111-8.
- [11] Newlands ES, Seckl MJ, Holden L, Rustin GJS. Results and toxicity using the EP-EMA schedule in patients with gestational trophoblastic tumours. Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 365A : A1412.
- [12] Theodore C, Azab M, Droz JP, Assouline A, George M, Piot G, Bellet D, Michel G, Amiel JL. Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease with chemotherapy combinations containing cisplatin and etoposide. Cancer 1989 ; 64 : 1824-8.
- [13] Lhomme C, Droz JP, Azab M, Théodore C, Duvillard P, Chazard M, Leclere J, Bellet D, Michel G. Phase II trial of combination of actinomycin, cisplatin and etoposide in poor risk trophoblastic disease. Proc Am Soc Clin Oncol 1991(10) ; 186 : A608.
- [14] Azab M, Droz JP, Theodore C, Wolff JP, Amiel JL. Cisplatin, vinblastin, and bleomycin combination in the treatment of resistant high-risk gestational trophoblastic tumors. Cancer 1989 ; 64 : 1829-32.

[15] Guimares RC, Murad AM, Aragao BC, Scalabrini-Neto AO. Phase II trial of the use of modified BEP as a first line treatment of ultra-high-risk gestational trophoblastic tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 1998 (17) ; 353a : A1363.

[16] Lotz JP, André T, Donsimoni R, Firmin C, Bouleuc C, Bonnack H, Merad Z, Estes A, Gerota J, Izrael V. High dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatine, and etoposide combined with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor-prognosis germ cell tumors and metastatic trophoblastic disease in adults. Cancer 1995 ; 75 : 874-85.

[17] Jones WB, Schneider J, Shapiro F, et al. Treatment of resistant gestational choriocarcinoma with Taxol : a report of two cases. Gynecol Oncol 1996 ; 61 :126.

[18] Athanassiou A, Begent RHJ, Newlands ES, Parker D, Rustin JS, Bagshave KD. Central nervous system metastases of choriocarcinoma. 23 years' experience at Charing Cross Hospital. Cancer 1983 ; 52 : 1728-35.

[19] Rustin GJS, Newlands ES, Begent HJ, Dent J, Bagshave KD. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 900-3.

[20] Evans AC, Soper JT, Clarke-Pearson DL, et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. Gynecol Oncol 1995 ; 59 : 226-30.

[21] Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. J Reprod Med 1998 ; 43 : 53-9.

2. Surveillance

La surveillance est basée sur des dosages répétés d'hCG et des b-hCG sériques, par méthode immuno-radiométrique spécifique, au rythme suivant :

- Une fois par semaine pendant la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes
- Tous les 15 jours les 8 semaines suivantes
- Puis tous les mois, jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bon pronostic, et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de mauvais pronostic.

L'examen gynécologique permet de suivre l'évolution des localisations vaginales et d'évaluer dans certains cas la régression du volume utérin. C'est l'échographie pelvienne qui permet de suivre au mieux l'évolution au niveau utérin. Un bilan radiologique est réalisé 2 semaines après la normalisation des hCG et des b-hCG pendant la chimiothérapie. Ce bilan n'intéresse que les sites pathologiques mis en évidence avant le début de la chimiothérapie.

3. Effets secondaires à long terme des traitements

1. Apparition de seconds cancers :

Sur 1377 patientes traitées au Charing Cross Hospital par chimiothérapie de 1958 à 1990 [1], la durée moyenne de suivi a été de 11 ans.

L'apparition de tumeurs secondaires a été observée chez 39 patientes (RR = 1,51). Le risque relatif de seconds cancers est augmenté pour les leucémies myéloïdes entre 1 et 4 ans après traitement (RR = 64,81 ; p < 0,0001), pour les cancers coliques entre 5 et 9 ans

(RR = 9,5 ; p = 0,019), pour les mélanomes entre 10 et 14 ans (RR = 11,24 ; p = 0,003), et pour les cancers du sein après 25 ans (RR = 5,79 ; p = 0,016).

Toutes les patientes avaient reçu du méthotrexate. Aucun second cancer n'est apparu après monochimiothérapie par méthotrexate ou actinomycine D dans le groupe à risque faible.

Toutes les patientes ayant développé un second cancer avaient reçu de l'étoposide, du méthotrexate et de l'actinomycine D. La conclusion est que l'étoposide augmente de façon significative le risque de cancers secondaires.

En pratique :

les TTG traitées par chimiothérapie à base d'étoposide, ont un risque significativement augmenté de développer un second cancer.

2. Fertilité et grossesse :

Les patientes traitées pour TTG sont généralement jeunes d'où l'importance de préserver au maximum les possibilités de grossesse et de limiter les hystérectomies aux tumeurs du site d'implantation et aux tumeurs résistantes à la chimiothérapie. Généralement la grossesse est autorisée un an après la fin du traitement. En effet, une grossesse débutée avant ce délai empêcherait une surveillance correcte par les hCG.

Il faut aussi éviter une tératogénicité éventuelle, en particulier si une chimiothérapie doit être reprise pour récurrence. Cependant, au cas où une grossesse survient moins de un an avant la fin du traitement, l'interruption de grossesse ne doit pas être proposée mais cette grossesse doit être étroitement surveillée [2]. L'avenir obstétrical des patientes traitées par chimiothérapie pour TTG a été bien étudié. Le New England Trophoblastic Disease Center (NETDC) a fait une revue de littérature, collectant ainsi 1291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie [3]. Plus de 77% des grossesses ont abouti à la naissance d'un enfant normal, dont 74,5% à terme et 4,2% prématurés.

Des avortements spontanés ont eu lieu dans 13% des cas, et une malformation congénitale dans 2 à 3% des cas, ce qui ne diffère pas de la population générale. Il est à noter que, pour une patiente aux antécédents de grossesse molaire, le risque de récurrence de môle lors d'une grossesse ultérieure est augmenté à 1%. C'est pourquoi il est important de réaliser rapidement dès l'aménorrhée un dosage des hCG sériques et une échographie afin de diagnostiquer une grossesse normale.

Références bibliographiques

[1] Rustin GJS, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshave KD, Hiscox JG, Foskett M, Fuller S, Short D. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2769-73.

[2] Lan Z, Hongzhao S, Xiuyu, Yang X. Pregnancy outcomes of patients who conceived within 1 year after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor : a clinical report of 22 patients. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 146-8.

[3] Berkowitz RS, Bernstein MR, Laborde O, Goldstein DP. Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1994 ; 39(3) : 228-32

Espace Patientes

L'espace patientes donne une information générale sur les môles hydatiformes et sur les tumeurs trophoblastiques.

Les môles hydatiformes sont une variété rare de fausses-couches spontanées et guérissent définitivement dans 85 à 99 % des cas selon le type de môle.

Le mot « tumeur » inquiète souvent mais ne doit pas faire oublier que l'immense majorité des patientes guérit définitivement, sans retentissement ultérieur sur la capacité à faire des enfants, au prix d'un traitement médical adapté.

Les explications de votre médecin sont plus adaptées à votre cas particulier que les informations générales de cet espace. Consultez le ! Il connaît cette maladie et il vous connaît. Il saura vous conseiller.

Les môles hydatiformes

Les informations suivantes sont destinées à vous expliquer les raisons de la surveillance que vous a proposé votre médecin.

1. Qu'est-ce qu'une môle ?

En France, on estime la fréquence des môles à environ 1 pour 1000 grossesses. Elles sont dues à des anomalies dans la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde pour une raison indéterminée. Le placenta se développe alors de façon anormale.

Il y a 2 types de môles.

Il peut s'agir d'une môle "complète" dans laquelle il n'y a jamais d'embryon ou de fœtus identifiable. Le placenta forme des kystes multiples et prend un aspect en "grappe de raisin". Il peut s'agir d'une môle partielle dans laquelle un embryon peut généralement se développer sans pouvoir survivre. Le placenta grossit également de façon anormale.

2. Pourquoi dois-je être surveillée ?

Après l'évacuation de la môle, par aspiration ou par un procédé similaire, il existe un risque de persistance de tissu molaire dans votre utérus et un risque de prolifération et d'extension de ce tissu. Ce risque justifie la surveillance par le test simple qu'est le dosage régulier de l'hormone de grossesse (hCG) après l'évacuation de la môle.

Chez 90% des femmes ce test va se négativer complètement et définitivement sans aucun problème ultérieur. Vous devez donc effectuer une prise de sang dans votre laboratoire habituel toutes les semaines.

Une fois négative, la prise de sang doit continuer à être effectuée 1 fois par mois pour les patientes ayant présenté une môle complète. Les prises de sang pourront être stoppées

chez les patientes ayant présenté une môle partielle dès la négativation confirmée sur au moins 3 dosages hebdomadaires consécutifs, **sous réserve qu'une relecture par un anatomopathologiste référent du Centre ait eu lieu.**

Chez environ 1 femme sur 10, le test va permettre de montrer que la môle ne disparaît pas de façon spontanée ou réapparaît après une disparition apparente.

La maladie devient alors une tumeur trophoblastique et peut prendre les noms de môle invasive ou de choriocarcinome. Ces femmes vont nécessiter une prise en charge spécialisée qui aboutit normalement à la guérison complète sans altération de la fertilité, au prix d'un traitement chimiothérapeutique adapté.

3. Quelle est la durée de ce suivi ?

Ces dosages d'hCG sont réalisés toutes les semaines, jusqu'à négativation, pour les môles partielles confirmées par un anatomopathologiste référent. Pour les môles complètes, elle se poursuit après la négativation de façon mensuelle pendant 6 mois. Les résultats de ces tests seront transmis à votre médecin régulièrement pendant toute la durée du suivi.

4. Quelle contraception ?

La prise de pilule est autorisée et même conseillée (en l'absence d'une contre-indication classique) dans les suites immédiates de l'évacuation, et pour toute la période de surveillance des hCG. Un stérilet peut également être mis en place mais au moins 6 semaines après l'évacuation de la môle ou après la fin du traitement.

5. Quand mes règles reviendront-elles ?

Après l'évacuation de la môle, vous allez saigner quelques jours pendant lesquels il est conseillé de ne pas utiliser de tampon pour éviter le risque d'infection. Les règles reviennent en général dans le mois et demi qui suit mais personne ne peut prédire exactement quand. Vous n'aurez certainement pas un cycle menstruel normal si vous devez être sous traitement chimiothérapeutique : dans ce cas, vos règles redeviendront normales dans les quelques semaines suivantes. L'apparition de saignements anormaux en dehors des règles impose que vous en parliez à votre médecin.

6. Et ma prochaine grossesse ?

Dès que votre suivi est terminé vous pouvez essayer d'initier une grossesse ; c'est à dire 6 mois après la négativation du test dans une môle complète et dès négativation confirmée dans une môle partielle. Il est préférable dans tous les cas d'en parler avec votre médecin. Le délai pour initier une nouvelle grossesse est plus long si vous avez dû avoir un traitement chimiothérapeutique.

Le risque de môle pour cette nouvelle grossesse est très faible et estimé aux alentours de 0,5 à 1 %. Il n'y a pas de risque augmenté d'enfant anormal chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie.

Il est également important que vous effectuiez une nouvelle prise de sang pour dosage de l'hCG 3 mois après chaque nouvelle grossesse parce qu'il existe un petit risque de voir apparaître ou réapparaître la maladie à ce moment. Ce test sert à s'assurer que tout va bien. Il doit être fait, que votre grossesse aille à son terme ou non.

7. Qui peut répondre à mes autres questions ?

Votre entourage peut vous donner sans mauvaises intentions des informations inquiétantes souvent inexactes. Il est important d'obtenir des renseignements émanant de médecins ou d'autres personnes spécialisés dans la prise en charge de ce type de problème. Vous avez la possibilité de nous contacter si vous souhaitez un conseil ou des renseignements sur votre surveillance.

Votre médecin peut nous contacter s'il le souhaite, donnez-lui nos coordonnées.

Les complications des môles hydatiformes

1. Quel type de complications peut survenir après évacuation d'une môle hydatiforme.

■ La rétention de tissu molaire dans l'utérus.

Cette complication est fréquente, précoce et banale. Elle peut être diagnostiquée par une échographie systématique de l'utérus 1 à 2 semaines après la première aspiration. La rétention peut expliquer des taux persistants élevés d'hCG. Elle se traite par une nouvelle aspiration-curetage. Il n'est par contre pas logique de réaliser plus de deux aspirations-curetages chez la même patiente sans augmenter notablement le risque de synéchie (accolement des parois de l'utérus)

■ La môle invasive ou le choriocarcinome.

Cette évolution « tumorale » est plus fréquente après une môle complète (de l'ordre de 10%) qu'après une môle partielle (< 1%). Elle survient le plus souvent avant que la courbe des hCG se soit complètement négativée.

On la suspecte devant la réascension des taux sur plus de 3 dosages consécutifs. C'est pour cette raison que la surveillance des hCG est capitale. Il s'agit d'une transformation du tissu de la môle en un tissu tumoral plus ou moins agressif. Ce tissu peut envahir les parois de l'utérus mais également migrer à distance.

Les localisations à distance sont par ordre de fréquence décroissante les poumons, le vagin, le petit bassin, le cerveau puis le foie. C'est la raison pour laquelle en cas de réascension des taux d'hCG, un bilan d'extension vous sera proposé (différents scanners ou IRM).

2. Quel sera mon traitement si j'ai un choriocarcinome ou une môle invasive ?

■ Si les hCG ne se négativent pas complètement et spontanément, vous devrez avoir différents examens, tels qu'une radiographie pulmonaire, une échographie, un scanner ou une IRM et différentes prises de sang pour décider de votre traitement. Nous pourrons alors vous dire quel traitement vous devrez avoir selon la classification en "risque bas" ou "risque élevé".

■ La plupart des patientes n'ont besoin que d'un seul type de médicament, mais d'autres peuvent en nécessiter plusieurs. Ces traitements chimiothérapeutiques sont généralement administrés par injection intramusculaire ou par perfusion intraveineuse et peuvent nécessiter votre hospitalisation.

■ Environ 20% des patientes ainsi traitées devront changer de traitement soit en raison d'une réponse insuffisante, soit en raison d'une intolérance à ce traitement. Les explications les plus détaillées vous seront fournies à propos de ces traitements ; n'hésitez en aucun cas à poser des questions.

3. Quelle durée de traitement ?

■ La durée est variable selon les patientes, de l'ordre de quelques semaines et dépend de la vitesse à laquelle la môle ou le choriocarcinome répondent à votre traitement. En général, le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le taux d'hCG devienne indétectable et à partir de là pendant encore 1 à 3 cycles.

4 . Retentissement psychologique ?

■ Il est habituel de se sentir un peu déprimée et triste du fait d'un taux d'hCG élevé, de réactions au diagnostic et au traitement ainsi que du fait de l'évolution anormale. Ces sentiments peuvent varier dans le temps et selon chaque individu. Votre conjoint peut également se sentir déprimé.

5. Changements de l'image corporelle ?

■ La chimiothérapie peut donner le sentiment à de nombreuses patientes d'une altération de l'image de leur corps. Ceci est particulièrement ressenti pour les patientes recevant des chimiothérapies pour risque élevé et qui peuvent présenter une chute partielle ou complète des cheveux.

■ Les patientes à bas risque ont des modifications moins marquées mais peuvent ressentir un changement dans l'image de leur corps lié au diagnostic et au traitement.

6 . Puis-je m'exposer au soleil pendant et après le traitement ?

■ Vous devriez éviter l'exposition au soleil et aux lampes UV parce que votre peau peut être plus sensible que d'habitude. Utilisez un écran total sur les zones exposées. Ceci pour quelques mois après la fin du traitement.

7. Quel suivi après mon traitement ?

■ Si vous devez avoir un traitement chimiothérapeutique, une surveillance vous sera conseillée après la fin du traitement. Cette surveillance peut se faire par une prise de sang, une fois par mois généralement, pour dosage de l'hormone de grossesse hCG. Ces dosages sont généralement réalisés pendant 12 à 18 mois. Les résultats de ces tests seront transmis à votre médecin régulièrement pendant toute la durée du suivi.

8. Dois-je vraiment attendre pour une nouvelle grossesse ?

■ La réponse est "normalement oui", pour laisser le temps à toute cellule de môle "cachée" de réapparaître. Ne prenez pas le risque d'être enceinte sans l'accord de votre médecin.

9. Et ma prochaine grossesse ?

■ En cas de môle invasive ou de choriocarcinome, le traitement aboutit normalement à la guérison complète sans altération de la fertilité. Dès que votre suivi est terminé, vous pouvez essayer d'initier une grossesse. C'est-à-dire 12 à 18 mois après la négativation du test si vous avez du avoir un traitement chimiothérapique.

■ Il est préférable dans tous les cas d'en parler avec votre médecin. Le risque de môle pour cette nouvelle grossesse est très faible et estimé aux alentours de 1/74 grossesses. Il n'y a pas de risque augmenté d'enfant anormal chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie.

■ Il est également important d'effectuer une nouvelle prise de sang pour dosage de l'hCG après chaque nouvelle grossesse parce qu'il existe un petit risque de voir apparaître ou réapparaître la maladie à ce moment. Ce test sert à s'assurer que tout va bien. Il doit être fait, que votre grossesse aille à son terme ou non.

10. Ai-je un cancer ?

■ Si vous avez simplement une môle complète ou partielle ou une môle invasive, vous n'avez pas de cancer. Cependant, une petite proportion de môles peut se transformer en choriocarcinome, qui est une forme de cancer. Fort heureusement, il s'agit d'un cancer avec un taux de guérison voisin de 100%.

11. Vais-je mourir ?

■ Non, catégoriquement. On ne meurt pas de nos jours d'une môle et un choriocarcinome guérit pratiquement toujours avec un traitement adapté.

12. Ai-je plus de risque de fausse-couche ?

■ Nous n'en sommes pas certains mais la réponse est "probablement non".

13. Qui peut répondre à mes autres questions ?

■ Votre entourage peut vous donner sans mauvaises intentions des informations inquiétantes souvent inexactes. Il est important d'obtenir des renseignements émanant de médecins ou d'autres personnes spécialisés dans la prise en charge de ce type de problème.

■ Vous avez la possibilité de nous contacter si vous souhaitez un conseil ou des renseignements sur votre surveillance.

BIOLOGIE

Auteurs : Ashita Waterstone* BSc, MRCP, Michael J Seckl* PhD, FRCP Surveillance du taux d'hCG après môle partielle : Pourquoi et comment ?

* Gestational Trophoblastic Disease Unit, Charing Cross Hospital Campus of Imperial College, Fulham Palace Rd, London W6 8RF, UK.

1. Traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

INTRODUCTION

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MT) comprennent un large spectre de pathologies allant des lésions précancéreuses bénignes, môle hydatiforme partielle et complète (respectivement MP et MC), aux lésions malignes, môles invasives, choriocarcinomes et tumeurs du site d'implantation [1]

Les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles sont globalement dénommées tumeurs gestationnelles trophoblastiques (TT). Pendant la grossesse, le trophoblaste normal envahit l'endomètre et les vaisseaux utérins pour former une zone d'échange entre le sang maternel et le sang fœtal : c'est le placenta. Dans les TT, les mécanismes régulant cette prolifération et cette invasion du trophoblaste sont défectueux et les tumeurs qui en résultent sont en général richement vascularisées et, dans le cas des choriocarcinomes, métastasent rapidement à l'ensemble de l'organisme. Ceci peut entraîner rapidement la mort par extension tumorale majeure ou par hémorragie massive. De ce fait, la reconnaissance rapide de la transformation maligne est fondamentale pour instaurer une chimiothérapie efficace pour presque toutes les patientes. Heureusement, l'hormone chorionique gonadotrophine (hCG) est produite par toutes les formes de MT et la surveillance régulière de cette hormone permet d'identifier rapidement une évolution anormale après môle partielle ou complète.

L'incidence de la MC est de une pour 1000 grossesses et de la MP de trois pour 1000 grossesses [2] Seules 16 % des MC et 0,5 % des MP présenteront une transformation maligne justifiant une chimiothérapie. Dans la mesure où la transformation en choriocarcinome des MP était considérée comme impossible, certains ont pu affirmer l'inutilité de la surveillance des hCG après MP. Cet article étudiera la génétique, l'anatomopathologie, la surveillance des hCG dans les MP ainsi que nos résultats qui ont démontré que les MP pouvaient évoluer vers un choriocarcinome justifiant ainsi la surveillance des hCG.

Références bibliographiques

[1] WHO Gestational trophoblastic diseases, Technical Report Series 692., pp. 7-81. Geneva : WHO, 1983..

[2] Jacobs, P. A., Hunt, P. A., Matsuura, J. S., Wilson, C. C., and Szulman, A. E. Complete and partial hydatidiform mole in Hawaii : cytogenetics, morphology and epidemiology, Br J Obstet Gynaecol. 89 : 258-66., 1982..

II. GÉNÉTIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIE DES MP ET DES MC.

Les MP sont génétiquement triploïdes avec deux jeux de chromosomes paternels et un seul jeu maternel [1] Il est à noter que 20 % des fausses couches spontanées ont des chromosomes triploïdes mais qu'une MP ne se développe qu'en cas de ratio chromosomique paternel sur maternel de 2:1. Ceci distingue les MP des avortements hydropiques non molaire où le ratio est généralement de 2 jeux maternels pour un jeu paternel [2 - 4] [2] [3] Les MC comprennent seulement des gènes paternels, du fait qu'un seul spermatozoïde féconde un ovocyte qui a perdu son jeu chromosomique 23X et que ce jeu paternel se duplique [4] [5] Dans 25% des MC cependant, deux spermatozoïdes peuvent fertiliser un ovocyte en donnant une formule 46XX ou 46XY [6] [7]. Rarement, une MC peut découler de la fécondation d'un ovocyte qui a conservé son ADN maternel [8].

Histologiquement, l'œdème villositaire est moins marqué dans les MP que dans les MC, certaines villosités seulement étant affectées. De plus, une hyperplasie trophoblastique focale légère peut être présente. Les deux types de môles peuvent contenir des tissus fœtaux dont des globules rouges fœtaux [11-12]. Du fait des techniques échographiques performantes actuelles, de telles grossesses sont souvent détectées précocement. Cependant, il peut être très difficile pour l'anatomopathologiste de distinguer une MP d'une fausse couche banale sur les produits d'évacuation de tels avortements précoces. Un examen de référence dans un laboratoire central peut alors être d'une grande aide.

Références bibliographiques

- [1] Genest, D. R., Ruiz, R. E., Weremowicz, S., Berkowitz, R. S., Goldstein, D. P., and Dorfman, D. M. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? A histologic and flow cytometric reevaluation of nontriploid specimens, *J Reprod Med.* 47 : 363-8., 2002..
- [2] Jacobs, P. A., Hunt, P. A., Matsuura, J. S., Wilson, C. C., and Szulman, A. E. Complete and partial hydatidiform mole in Hawaii : cytogenetics, morphology and epidemiology, *Br J Obstet Gynaecol.* 89 : 258-66., 1982.
- [3] Lawler, S. D., Fisher, R. A., Pickthall, V. J., Povey, S., and Evans, M. W. Genetic studies on hydatidiform moles. I. The origin of partial moles, *Cancer Genet Cytogenet.* 5 : 309-20., 1982..
- [4] Kajii, T. and Ohama, K. Androgenetic origin of hydatidiform mole, *Nature.* 268 : 633-4., 1977.
- [5] Lawler, S. D., Pickthall, V. J., Fisher, R. A., Povey, S., Evans, M. W., and Szulman, A. E. Genetic studies of complete and partial hydatidiform moles, *Lancet.* 2 : 580., 1979..
- [6] Ohama, K., Kajii, T., Okamoto, E., Fukuda, Y., Imaizumi, K., Tsukahara, M., Kobayashi, K., and Hagiwara, K. Dispermic origin of XY hydatidiform moles, *Nature.* 292 : 551-2., 1981.

[7] Fisher, R. A., Povey, S., Jeffreys, A. J., Martin, C. A., Patel, I., and Lawler, S. D. Frequency of heterozygous complete hydatidiform moles, estimated by locus-specific minisatellite and Y chromosome-specific probes, Hum Genet. 82 : 259-63., 1989.

[8] Fisher, R. A. and Newlands, E. S. Gestational trophoblastic disease. Molecular and genetic studies, J Reprod Med. 43 : 87-97., 1998.

III. SURVEILLANCE DES HCG DANS LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

Toutes les maladies gestationnelles trophoblastiques sécrètent de l'hCG, faisant de ce test un marqueur très sensible pour surveiller l'évolution de la maladie. Dans la majorité des cas, après évacuation d'une môle, l'hCG se négative mais dans quelques cas une maladie gestationnelle trophoblastique persistante, également appelée TT, peut se développer et nécessiter une chimiothérapie complémentaire. L'apparition d'une TT peut être détectée par une stagnation ou une ascension du taux sérique ou urinaire des hCG.

Au Royaume-Uni, les patientes atteintes de môles sont enregistrées dans le fichier central des maladies trophoblastiques et doivent régulièrement envoyer des échantillons de sang et d'urine pour dosage des hCG. Cette organisation est centralisé sur trois sites : à Londres au Charing Cross Hospital, à Sheffield au Weston Park Hospital et à Dundee.

Pour toutes les môles suivies au Charing Cross Hospital, on demande aux patientes d'envoyer un échantillon de sang et d'urine tous les 15 jours jusqu'à ce que les taux sériques soient normaux (< 5 UI/l) puis un échantillon d'urine tous les mois ensuite. Si le taux d'hCG se négative en moins de 56 jours, le suivi est limité à 6 mois depuis l'évacuation et elle peuvent ensuite tenter une nouvelle grossesse. Cependant, si les hCG mettent plus que 56 jours pour se normaliser, le suivi est prolongé pendant deux ans avec des échantillons d'urine demandés tous les trois mois pendant la deuxième année de suivi. On conseille à ce groupe de patientes d'attendre que les valeurs d'hCG soient normales pendant au moins six mois avant d'envisager une nouvelle grossesse.

Si on constate une stagnation ou une augmentation des hCG après évacuation, une deuxième aspiration peut être proposée pourvu qu'il existe une rétention manifeste au sein de la cavité utérine. Idéalement, l'évacuation devrait être effectuée sous contrôle échographique après discussion avec le centre des maladies trophoblastiques.

Par contre, si les hCG stagnent ou ré-ascensionnent après une deuxième aspiration, les patientes sont hospitalisées dans l'un des deux centres habilités pour les chimiothérapies au Royaume-Uni, soit au Weston Park Hospital à Sheffield, soit au Charing Cross Hospital à Londres. Le développement de protocoles de chimiothérapie efficaces pour les TT permet d'obtenir actuellement des taux de guérison extrêmement élevés. Ainsi, pratiquement toutes les patientes présentant une TT dans les suites d'une MC ou d'une MP peuvent s'attendre à être guéries. Ce résultat est largement dû au suivi centralisé et à la surveillance rapprochée des hCG des patientes présentant une MC ou

une MP, qui permettent la détection précoce d'une évolution maligne, réduisant ainsi le risque d'extension métastatique majeure et d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital. Une fois traitées, on conseille à ces patientes d'attendre un an avant d'envisager une nouvelle grossesse.

IV. NÉCESSITE DE SURVEILLER LES HCG APRÈS MOLE PARTIELLE

La nécessité d'une surveillance aussi intense des MP que des MC a longuement été débattue. Certains arguaient que seules les MC et non les MP pouvaient se transformer en choriocarcinome. Cependant, Bagshawe et al dans une série ancienne ont retrouvé que 15 % des MC et 0,5 % des MP pouvaient développer une lésion maligne nécessitant une chimiothérapie [1]. En fait, c'est eux qui ont suggéré que les MP pouvaient devenir des choriocarcinomes même si la preuve formelle manquait. En clair, si les MP peuvent se transformer en choriocarcinome, il est essentiel de les détecter précocement pour éviter des complications très graves mettant en jeu le pronostic vital chez des femmes en âge de procréer.

Références bibliographiques

[1] Bagshawe, K. D., Lawler, S. D., Paradinas, F. J., Dent, J., Brown, P., and Boxer, G. M. Gestational trophoblastic tumours following initial diagnosis of partial hydatidiform mole, Lancet. 335 : 1074-6., 1990

V. PREUVES DE LA TRANSFORMATION EN CHORIOCARCINOME DES MOLES PARTIELLES

Trois mille patientes du Charing Cross Hospital ayant présenté une MP entre 1980 et 2000 ont été analysées. Quinze de ces patientes ont par la suite développé une TT nécessitant une chimiothérapie. Cinq de ces 15 patientes ont présenté un choriocarcinome histologiquement prouvé. Le diagnostic initial de MP a été vérifié dans notre centre à la fois en cytométrie de flux pour évaluer la ploïdie et en relecture anatomo-pathologique [14]. Dans trois cas la quantité de matériel était suffisante pour réaliser une analyse génétique et ce sont ces trois cas que nous discutons plus en détail.

Pour la première de ces trois patientes à développer un choriocarcinome dans les suites de sa MP, le diagnostic initial de MP n'avait pas été enregistré dans la base de donnée des maladies trophoblastiques gestationnelles et le diagnostic de choriocarcinome secondaire a donc été retardé. Cette femme de 27 ans se présente chez son gynécologue habituel avec des saignements vaginaux à 7 SA. Son taux d'hCG est à 35600 UI/l et l'échographie montre un sac sans fœtus vivant. Comme elle continue à saigner, elle est hospitalisée pour l'aspiration d'une rétention. L'anatomopathologiste local conclut soit en un avortement hydropique soit en une MP. De façon notable, l'histologie n'est pas envoyée pour relecture et la patiente n'est pas enregistrée pour son suivi des hCG. Après son départ de l'hôpital, la patiente débute sa contraception orale mais continue à présenter des saignements vaginaux irréguliers. Elle est ré-hospitalisée 7 mois plus tard pour de nouveaux saignements faisant suite à 45 jours d'aménorrhée. Son échographie montre une zone d'échogénicité mixte et une deuxième aspiration est réalisée dont l'anatomopathologie est considérée comme non interprétable. Elle continue à saigner et une troisième puis une quatrième aspiration sont réalisées, les deux montrant une hyperplasie trophoblastique. Son taux d'hCG monte à 63000 UI/l avant la quatrième

aspiration et elle est enfin enregistrée au Charing Cross. Avant son transfert au Charing Cross, elle développe un ventre chirurgical avec hémopéritoine en rapport avec une perforation utérine. Une hystérectomie en urgence est nécessaire avec excision de tissus tumoraux sur la vessie et sur la paroi pelvienne. Elle est transférée au Charing Cross et son bilan d'extension montre des métastases pulmonaires sans atteinte cérébrale. Elle est traitée par EMA/CO et chimio-prophylaxie intrathécale par méthotrexate [1]. L'anatomopathologie de l'aspiration initiale a été revue et le diagnostic de MP retenu (figure 1), ce qui a été confirmé par la triploïdie observée en cytométrie de flux (figure 2). L'anatomopathologie des aspirations ultérieures a montré un choriocarcinome confirmé sur la pièce d'hystérectomie (figure 3). Pour confirmer que le choriocarcinome provenait de la MP et non d'une grossesse intercurrente, de l'ADN a été extrait de la MP, du choriocarcinome et du sang de la patiente et de son partenaire. Une série de polymorphismes satellites ont été examinés. La MP et le choriocarcinome présentaient des « empreintes » identiques avec trois allèles (2 paternels et un maternel) pour chaque polymorphisme microsatellite examiné (figure 4 et tableau 1). Ce résultat apporte la preuve intangible qu'une MP peut se transformer en choriocarcinome.

Pour établir si la transformation d'une MP en choriocarcinome est un événement inhabituel, nous avons examiné deux autres patientes de la série du Charing Cross [2]. Ces deux patientes s'étaient présentées au premier trimestre avec des saignements vaginaux et une échographie évocatrice d'une grossesse molaire. Après une aspiration, l'anatomo-pathologie identifie une MP vérifiée par cytométrie de flux et la patiente est enregistrée pour le suivi de ses hCG. Les deux patientes présentent dans les mois suivants des saignements vaginaux et toutes les deux ont une aspiration itérative. Leur anatomopathologie suite à cette deuxième aspiration montre un choriocarcinome et le bilan d'extension ne montre pas de métastases. Les patientes sont traitées au Charing Cross hospital par chimiothérapie et sont toujours en rémission. L'analyse génétique a montré une triploïdie dans les deux cas (2 allèles paternels et un allèle maternel) à la fois dans la MP et dans le choriocarcinome. De façon essentielle, les polymorphismes étaient identiques dans la MP et le choriocarcinome (tableau 1). Au total, les résultats trouvés chez la première patiente n'étaient pas isolés. Globalement, ces données prouvent qu'une MP peut se transformer en choriocarcinome.

Légende des figures :

Figure 1 : Histologie de la MP (patiente 1) Coloration à l'hématoxyline - éosine montrant la MP avec villosité centrale caractéristique dilatée, dentelée avec formation de citernes, inclusion villositaire et aspect de prolifération trophoblastique légère sur toute la circonférence (x80).

Figure 2 : Analyse en cytométrie de flux (patiente 1) Tissu maternel diploïde (2n) et tissu de la MP triploïde (3n). Une tranche de section de 30mm d'épaisseur du bloc de paraffine a été dissoute dans deux bains de xylène puis réhydratée par lavages séquentiels avec de l'éthanol à dilution croissante. Les tissus étaient ensuite digérés dans une solution de pepsine (pepsine à 0.5%, Sigma, 0.9%NaCl, pH 1.5) and 106 cellules marquées avec de l'iodure de propidium (Sigma). L'analyse en cytométrie de flux a été faite en mode pulsé en collectant la fluorescence au delà de 620nm.

Figure 3 : Coloration à l'hématoxyline - éosine du choriocarcinome (patiente 1) Noter les éléments syncytiotrophoblastiques et cytotrophoblastiques infiltrant le myomètre (x80).

Figure 4 : Analyse génétique Les microsatellites marqués en fluorescence apparaissent comme des pics caractéristiques après électrophorèse sur gel. M = allèles d'origine maternelle. P = allèles d'origine paternelle.

Références bibliographiques

[1] Bower, M., Newlands, E. S., Holden, L., Short, D., Brock, C., Rustin, G. J., Begent, R. H., and Bagshawe, K. D. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors : results from a cohort of 272 patients, J Clin Oncol. 15 : 2636-43., 1997.

[2] Seckl, M. J., Fisher, R. A., Salerno, G., Rees, H., Paradinas, F. J., Foskett, M., and Newlands, E. S. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles, Lancet. 356 : 36-9., 2000.

CONCLUSION

Bien que les MP ont tendance à avoir un comportement plus bénin que les MC avec seulement 0,5 % de MP nécessitant une chimiothérapie, nos résultats montrent clairement que toutes les MP nécessitent un suivi des hCG pour éviter des complications inutiles voire des décès. En effet, chez la patiente qui n'a pas été enregistrée pour son suivi des hCG, une hystérectomie en urgence a été nécessaire du fait d'une rupture utérine. Par comparaison, chez les deux patientes dont les hCG étaient suivis, le diagnostic de choriocarcinome a été fait rapidement et le traitement adapté instauré avec résolution de leur maladie sans séquelle à long terme. De plus, parmi les MP qui donneront une TT, un tiers se transformeront en choriocarcinome plutôt qu'en môle invasive (il est également possible qu'une MP se transforme en tumeur du site d'implantation bien que ceci ne soit pas actuellement prouvé). Au total, il reste essentiel que les hCG de toutes les patientes présentant une MP soient surveillés et, s'il existe un doute diagnostique, que l'anatomopathologie soit relue par un référent. D'autres informations à propos des maladies trophoblastiques gestationnelles et de leurs prises en charge peuvent être obtenues sur www.hmole-chorio.org.uk

En pratique : toutes les môles partielles nécessitent un suivi des hCG pour éviter des complications inutiles voire des décès.

Espace Patientes

L'espace patientes donne une information générale sur les môles hydatiformes et sur les tumeurs trophoblastiques.

Les môles hydatiformes sont une variété rare de fausses-couches spontanées et guérissent définitivement dans 85 à 99 % des cas selon le type de môle.

Le mot « tumeur » inquiète souvent mais ne doit pas faire oublier que l'immense majorité des patientes guérit définitivement, sans retentissement ultérieur sur la capacité à faire des enfants, au prix d'un traitement médical adapté.

Les explications de votre médecin sont plus adaptées à votre cas particulier que les informations générales de cet espace. Consultez le ! Il connaît cette maladie et il vous connaît. Il saura vous conseiller.

Les môles hydatiformes

Les informations suivantes sont destinées à vous expliquer les raisons de la surveillance que vous a proposé votre médecin.

1. Qu'est-ce qu'une môle ?

En France, on estime la fréquence des môles à environ 1 pour 1000 grossesses. Elles sont dues à des anomalies dans la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde pour une raison indéterminée. Le placenta se développe alors de façon anormale.

Il y a 2 types de môles.

Il peut s'agir d'une môle "complète" dans laquelle il n'y a jamais d'embryon ou de fœtus identifiable. Le placenta forme des kystes multiples et prend un aspect en "grappe de raisin". Il peut s'agir d'une môle partielle dans laquelle un embryon peut généralement se développer sans pouvoir survivre. Le placenta grossit également de façon anormale.

2. Pourquoi dois-je être surveillée ?

Après l'évacuation de la môle, par aspiration ou par un procédé similaire, il existe un risque de persistance de tissu molaire dans votre utérus et un risque de prolifération et d'extension de ce tissu. Ce risque justifie la surveillance par le test simple qu'est le dosage régulier de l'hormone de grossesse (hCG) après l'évacuation de la môle.

Chez 90% des femmes ce test va se négativer complètement et définitivement sans aucun problème ultérieur. Vous devez donc effectuer une prise de sang dans votre laboratoire habituel toutes les semaines.

Une fois négative, la prise de sang doit continuer à être effectuée 1 fois par mois pour les patientes ayant présenté une môle complète. Les prises de sang pourront être stoppées chez les patientes ayant présenté une môle partielle dès la négativation confirmée sur au moins 3 dosages hebdomadaires consécutifs, **sous réserve qu'une relecture par un anatomopathologiste référent du Centre ait eu lieu.**

Chez environ 1 femme sur 10, le test va permettre de montrer que la môle ne disparaît pas de façon spontanée ou réapparaît après une disparition apparente.

La maladie devient alors une tumeur trophoblastique et peut prendre les noms de môle invasive ou de choriocarcinome. Ces femmes vont nécessiter une prise en charge spécialisée qui aboutit normalement à la guérison complète sans altération de la fertilité, au prix d'un traitement chimiothérapique adapté.

3. Quelle est la durée de ce suivi ?

Ces dosages d'hCG sont réalisés toutes les semaines, jusqu'à négativation, pour les môles partielles confirmées par un anatomopathologiste référent. Pour les môles complètes, elle se poursuit après la négativation de façon mensuelle pendant 6 mois. Les résultats de ces tests seront transmis à votre médecin régulièrement pendant toute la durée du suivi.

4. Quelle contraception ?

La prise de pilule est autorisée et même conseillée (en l'absence d'une contre-indication classique) dans les suites immédiates de l'évacuation, et pour toute la période de surveillance des hCG. Un stérilet peut également être mis en place mais au moins 6 semaines après l'évacuation de la môle ou après la fin du traitement.

5. Quand mes règles reviendront-elles ?

Après l'évacuation de la môle, vous allez saigner quelques jours pendant lesquels il est conseillé de ne pas utiliser de tampon pour éviter le risque d'infection. Les règles reviennent en général dans le mois et demi qui suit mais personne ne peut prédire exactement quand. Vous n'aurez certainement pas un cycle menstruel normal si vous devez être sous traitement chimiothérapique : dans ce cas, vos règles redeviendront normales dans les quelques semaines suivantes. L'apparition de saignements anormaux en dehors des règles impose que vous en parliez à votre médecin.

6. Et ma prochaine grossesse ?

Dès que votre suivi est terminé vous pouvez essayer d'initier une grossesse ; c'est à dire 6 mois après la négativation du test dans une môle complète et dès négativation confirmée dans une môle partielle. Il est préférable dans tous les cas d'en parler avec votre médecin. Le délai pour initier une nouvelle grossesse est plus long si vous avez dû avoir un traitement chimiothérapique.

Le risque de môle pour cette nouvelle grossesse est très faible et estimé aux alentours de 0,5 à 1 %. Il n'y a pas de risque augmenté d'enfant anormal chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie.

Il est également important que vous effectuiez une nouvelle prise de sang pour dosage de l'hCG 3 mois après chaque nouvelle grossesse parce qu'il existe un petit risque de voir apparaître ou réapparaître la maladie à ce moment. Ce test sert à s'assurer que tout va bien. Il doit être fait, que votre grossesse aille à son terme ou non.

7. Qui peut répondre à mes autres questions ?

Votre entourage peut vous donner sans mauvaises intentions des informations inquiétantes souvent inexacts. Il est important d'obtenir des renseignements émanant de médecins ou d'autres personnes spécialisés dans la prise en charge de ce type de problème. Vous avez la possibilité de nous contacter si vous souhaitez un conseil ou des renseignements sur votre surveillance.

Votre médecin peut nous contacter s'il le souhaite, donnez-lui nos coordonnées.

Les complications des mûles hydatiformes

1. Quel type de complications peut survenir après évacuation d'une mûle hydatiforme.

■ La rétention de tissu mûlaire dans l'utérus.

Cette complication est fréquente, précoce et banale. Elle peut être diagnostiquée par une échographie systématique de l'utérus 1 à 2 semaines après la première aspiration.

La rétention peut expliquer des taux persistants élevés d'hCG. Elle se traite par une nouvelle aspiration-curetage. Il n'est par contre pas logique de réaliser plus de deux aspirations-curetages chez la même patiente sans augmenter notablement le risque de synéchie (accolement des parois de l'utérus)

■ La mûle invasive ou le choriocarcinome.

Cette évolution « tumorale » est plus fréquente après une mûle complète (de l'ordre de 10%) qu'après une mûle partielle (< 1%). Elle survient le plus souvent avant que la courbe des hCG se soit complètement négativée.

On la suspecte devant la réascension des taux sur plus de 3 dosages consécutifs. C'est pour cette raison que la surveillance des hCG est capitale. Il s'agit d'une transformation du tissu de la mûle en un tissu tumoral plus ou moins agressif. Ce tissu peut envahir les parois de l'utérus mais également migrer à distance.

Les localisations à distance sont par ordre de fréquence décroissante les poumons, le vagin, le petit bassin, le cerveau puis le foie. C'est la raison pour laquelle en cas de réascension des taux d'hCG, un bilan d'extension vous sera proposé (différents scanners ou IRM).

2. Quel sera mon traitement si j'ai un choriocarcinome ou une mûle invasive ?

■ Si les hCG ne se négativent pas complètement et spontanément, vous devrez avoir différents examens, tels qu'une radiographie pulmonaire, une échographie, un scanner ou une IRM et différentes prises de sang pour décider de votre traitement. Nous pourrions alors vous dire quel traitement vous devrez avoir selon la classification en "risque bas" ou "risque élevé".

■ La plupart des patientes n'ont besoin que d'un seul type de médicament, mais d'autres peuvent en nécessiter plusieurs. Ces traitements chimiothérapeutiques sont généralement administrés par injection intramusculaire ou par perfusion intraveineuse et peuvent nécessiter votre hospitalisation.

■ Environ 20% des patientes ainsi traitées devront changer de traitement soit en raison d'une réponse insuffisante, soit en raison d'une intolérance à ce traitement. Les explications les plus détaillées vous seront fournies à propos de ces traitements ; n'hésitez en aucun cas à poser des questions.

3. Quelle durée de traitement ?

■ La durée est variable selon les patientes, de l'ordre de quelques semaines et dépend de la vitesse à laquelle la mûle ou le choriocarcinome répondent à votre traitement. En général, le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le taux d'hCG devienne indétectable et à partir de là pendant encore 1 à 3 cycles.

4 . Retentissement psychologique ?

■ Il est habituel de se sentir un peu déprimée et triste du fait d'un taux d'hCG élevé, de réactions au diagnostic et au traitement ainsi que du fait de l'évolution anormale. Ces sentiments peuvent varier dans le temps et selon chaque individu. Votre conjoint peut également se sentir déprimé.

5. Changements de l'image corporelle ?

■ La chimiothérapie peut donner le sentiment à de nombreuses patientes d'une altération de l'image de leur corps. Ceci est particulièrement ressenti pour les patientes recevant des chimiothérapies pour risque élevé et qui peuvent présenter une chute partielle ou complète des cheveux.

■ Les patientes à bas risque ont des modifications moins marquées mais peuvent ressentir un changement dans l'image de leur corps lié au diagnostic et au traitement.

6 . Puis-je m'exposer au soleil pendant et après le traitement ?

■ Vous devriez éviter l'exposition au soleil et aux lampes UV parce que votre peau peut être plus sensible que d'habitude. Utilisez un écran total sur les zones exposées. Ceci pour quelques mois après la fin du traitement.

7. Quel suivi après mon traitement ?

■ Si vous devez avoir un traitement chimiothérapique, une surveillance vous sera conseillée après la fin du traitement. Cette surveillance peut se faire par une prise de sang, une fois par mois généralement, pour dosage de l'hormone de grossesse hCG. Ces dosages sont généralement réalisés pendant 12 à 18 mois. Les résultats de ces tests seront transmis à votre médecin régulièrement pendant toute la durée du suivi.

8. Dois-je vraiment attendre pour une nouvelle grossesse ?

■ La réponse est "normalement oui", pour laisser le temps à toute cellule de môle "cachée" de réapparaître. Ne prenez pas le risque d'être enceinte sans l'accord de votre médecin.

9. Et ma prochaine grossesse ?

■ En cas de môle invasive ou de choriocarcinome, le traitement aboutit normalement à la guérison complète sans altération de la fertilité. Dès que votre suivi est terminé, vous pouvez essayer d'initier une grossesse. C'est-à-dire 12 à 18 mois après la négativation du test si vous avez du avoir un traitement chimiothérapique.

■ Il est préférable dans tous les cas d'en parler avec votre médecin. Le risque de môle pour cette nouvelle grossesse est très faible et estimé aux alentours de 1/74 grossesses. Il n'y a pas de risque augmenté d'enfant anormal chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie.

■ Il est également important d'effectuer une nouvelle prise de sang pour dosage de l'hCG après chaque nouvelle grossesse parce qu'il existe un petit risque de voir apparaître ou réapparaître la maladie à ce moment. Ce test sert à s'assurer que tout va bien. Il doit être fait, que votre grossesse aille à son terme ou non.

10. Ai-je un cancer ?

■ Si vous avez simplement une môle complète ou partielle ou une môle invasive, vous n'avez pas de cancer. Cependant, une petite proportion de môles peut se transformer en choriocarcinome, qui est une forme de cancer. Fort heureusement, il s'agit d'un cancer avec un taux de guérison voisin de 100%.

11. Vais-je mourir ?

■ Non, catégoriquement. On ne meurt pas de nos jours d'une môle et un choriocarcinome guérit pratiquement toujours avec un traitement adapté.

12. Ai-je plus de risque de fausse-couche ?

■ Nous n'en sommes pas certains mais la réponse est "probablement non".

13. Qui peut répondre à mes autres questions ?

■ Votre entourage peut vous donner sans mauvaises intentions des informations inquiétantes souvent inexactes. Il est important d'obtenir des renseignements émanant de médecins ou d'autres personnes spécialisés dans la prise en charge de ce type de problème.

■ Vous avez la possibilité de nous contacter si vous souhaitez un conseil ou des renseignements sur votre surveillance.

CONTACTS

CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES DE LYON

Centre Hospitalier Lyon Sud
Bâtiment 3 B - 2ème étage
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 PIERRE BENITE
Tel: 04.78.86.66.78
Fax : 04.78.86.65.54

Professeur Daniel RAUDRANT

Centre Hospitalier
Lyon Sud
Bâtiment 3B - 2ème
étage
165 Chemin du
Grand Revoyet
69495 PIERRE
BENITE



Tél: 04.78.86.66.78
Fax: 04.78.86.65.54
Email:
daniel.raudrant@chu-lyon.fr

Professeur François GOLFIER

Centre Hospitalier
Lyon Sud
Bâtiment 3B - 2ème
étage
165 Chemin du
Grand Revoyet
69495 PIERRE
BENITE



Tél: 04.78.86.66.78
Fax: 04.78.86.65.54
Email:
francois.golfier@chu-lyon.fr

Docteur Jérôme MASSARDIER

Centre Hospitalier
Lyon Sud
Bâtiment 3B - 2ème
étage
165 Chemin du
Grand Revoyet
69495 PIERRE
BENITE



Tél: 04.78.86.66.78
Fax: 04.78.86.65.54
Email:
jerome.massardier@chu-lyon.fr

Docteur Lucien FRAPPART

Hôpital Edouard
Herriot
Laboratoire Central
D'anatomie et de
Cytologie
Pathologiques
Bâtiment 10
Place D'Arsonval
69437 Lyon Cedex
03



Tél: 04.72.11.07.46
Fax: 04.72.11.68.91
Email:
frappart@wanadoo.fr



**Docteur Jean Paul
GUASTALLA**
Centre Léon Bérard
28 rue Laënnec
69008 Lyon
Tél: 04.78.78.26.44
Fax :
04.78.78.28.24
Email:
guastall@lyon.fnclcc.fr



**Professeur
Véronique
TRILLET LENOIR**
Centre Hospitalier
Lyon Sud
Oncologie Médicale
69495 Pierre Bénite
Tél : 04.78.86.33.23
Fax : 04.78.86.33.29
Email:
veronique.trillet-lenoir@chu-lyon.fr



**Docteur Bruno
MATHIAN**
Centre Hospitalier
Lyon Sud
Unité
d'Hormonologie
69495 Pierre
Bénite
Tél : 04.78.86.16.02
Fax :
04.78.86.31.74
Email:
bruno.mathian@chu-lyon.fr



**Professeur Anne
Marie SCHOTT**
Département
D'Information
Médicale des HCL
Epidémiologiste
162 Avenue
Lacassagne
69424 Lyon Cedex
03
Tél : 04.72.11.51.65
Fax : 04.72.11.57.20
Email: anne-marie.schott-pethelaz@chu-lyon.fr



Touria HAJRI
Attachée
scientifique
Centre Hospitalier
Lyon Sud
Bâtiment 3B - 2ème
étage
165 Chemin du
Grand Revoyet
69495 PIERRE
BENITE
Tél: 04.78.86.66.78
Fax: 04.78.86.65.54
Email
[:touria.hajri@chu-lyon.fr](mailto:touria.hajri@chu-lyon.fr)



**Docteur Jocelyne
ATTIA**
Centre Hospitalier
Lyon Sud
Bâtiment 3B -
Gynécologie
165 Chemin du
Grand Revoyet
69495 PIERRE
BENITE
Tél: 04.78.86.66.78
Fax: 04.78.86.65.54
Email: jocelyne.attia@chu-lyon.fr

