

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-Femme

CHORIOCARCINOME GESTATIONNEL

UNE PATHOLOGIE MATERNELLE ET INFANTILE

A propos de 5 cas et revue de la littérature

Caroline PALLIER
Née le 10 janvier 1990

Direction de mémoire : Dr Christel NOWAK

Promotion 2010-2014

REMERCIEMENTS

Je remercie très sincèrement

Madame le Docteur NOWAK, gynécologue-obstétricienne, pour sa grande disponibilité, sa participation active et son vif intérêt pour ce travail.

Madame GARNIER, sage-femme enseignante, pour ses conseils.

Madame le Docteur SURER, médecin épidémiologiste, pour m'avoir permis d'accéder aux dossiers.

Madame TARDIF, interne en gynécologie-obstétrique, pour son aide dans l'élaboration de ce mémoire.

Ma famille et mes amis pour leur précieux soutien

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
1- GENERALITES SUR LE CHORIOCARCINOME	2
1-1- DEFINITION.....	2
1-2- RAPPELS EMBRYOLOGIQUES.....	3
1-3- CARACTERISTIQUES DU CHORIOCARCINOME.....	3
1-3-1- <i>CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES</i>	3
1-3-2- <i>CARACTERISTIQUES GENETIQUES</i>	4
1-3-3- <i>CARACTERISTIQUES CHIMIQUES</i>	4
1-4- CHORIOCARCINOME GESTATIONEL MATERNEL.....	5
1-4-1- <i>EPIDEMIOLOGIE</i>	5
1-4-2- <i>CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE</i>	6
1-4-3- <i>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</i>	7
1-4-4- <i>CLASSIFICATION</i>	7
2- OBSERVATIONS	9
2-1- OBJECTIFS.....	9
2-2- METHODE DE RECUEIL.....	9
2-3- CAS CLINIQUES.....	10
2-3-1- <i>OBSERVATION N°1</i>	10
2-3-2- <i>OBSERVATION N°2</i>	12
2-3-3- <i>OBSERVATION N°3</i>	14
2-3-4- <i>OBSERVATION N°4</i>	17
2-3-5- <i>OBSERVATION N°5</i>	21
2-4- TABLEAU RECAPITULATIF DES CAS.....	26

3-	DISCUSSION SUR LE CHORIOCARCINOME MATERNEL	28
3-1-	FACTEURS DE RISQUE.....	28
3-2-	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE ET DIAGNOSTIC.....	29
3-3-	BILAN INITIAL ET CLASSIFICATION FIGO.....	31
	3-3-1- <i>EVALUATION DE LA TUMEUR ET EXTENSION</i>	
	<i>LOCO-REGIONALE</i>	31
	3-3-2- <i>EVALUATION A DISTANCE</i>	31
3-4-	TRAITEMENT.....	33
	3-4-1- <i>TUMEURS TROPHOBLASTIQUES A BAS RISQUE</i>	33
	3-4-2- <i>TUMEURS TROPHOBLATIQUES A HAUT RISQUE</i>	36
3-5-	APRES TRAITEMENT.....	41
	3-5-1- <i>SURVEILLANCE</i>	41
	3-5-2- <i>CONTRACEPTION</i>	42
	3-5-3- <i>FERTILITE</i>	43
3-6-	GROSSESSE APRES CHORIOCARCINOME.....	43
4-	DISCUSSION SUR LE CHORIOCARCINOME INFANTILE	45
4-1-	EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE.....	45
4-2-	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.....	46
4-3-	DIAGNOSTIC.....	47
4-4-	PRISE EN CHARGE.....	49
4-5-	PRONOSTIC.....	49
4-6-	SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT.....	49

5- IMPACT PSYCHOLOGIQUE SUR LA CELLULE FAMILIALE..50

6- PLACE DE LA SAGE-FEMME.....51

6-1- DANS LE DIAGNOSTIC.....51

6-2- DANS LA PRISE EN CHARGE.....52

CONCLUSION.....53

BIBLIOGRAPHIE

ABREVIATIONS

ANNEXES

ANNEXE 1: L'HORMONE GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE

ANNEXE 2: CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

ANNEXE 3: INDICE DE KARNOFSKY

ANNEXE 4: IMAGERIE DU CAS N°5

ANNEXE 5: PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES
GESTATIONNELLES A BAS RISQUE

ANNEXE 6: PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES
GESTATIONNELLES A HAUT RISQUE

ANNEXE 7: PLAQUETTE D'INFORMATION

RESUME

INTRODUCTION

Le choriocarcinome gestationnel, pathologie rare et méconnue de la plupart des sages-femmes, a été initialement décrite en 1910 par EWING.

Dans les années 1930, on découvre des taux élevés d'hormone gonadotrope chez les patientes atteintes de choriocarcinome. Cette hormone, synthétisée par le trophoblaste, est appelée hormone Gonadotrophine Chorionique (hCG) (voir ANNEXE 1)

En 1956, LI propose la chimiothérapie par Méthotrexate dans le traitement du choriocarcinome et pour la première fois, une patiente présentant des métastases pulmonaires est guérie. [1]

En 1999, un centre de référence pour les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) est créé à Lyon. Chaque cas de MTG diagnostiqué en France (y compris les choriocarcinomes) doit y être recensé.

Aujourd'hui, près de 100 cas de choriocarcinomes gestationnels y ont été déclarés, on observe que leur découverte en cours de grossesse est exceptionnelle.

En 2010, le Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (CNGOF) a édité les premières recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des MTG.

Au cours de mes études de sage-femme, j'ai rencontré un cas de choriocarcinome gestationnel découvert chez une femme enceinte et ai participé à la prise en charge de son enfant en néonatalogie.

Ce cas, rarissime, m'a conduit à m'intéresser à la physiopathologie de cette maladie et à sa prise en charge tant au niveau maternel que néonatal.

Mon travail a deux objectifs distincts:

- Mettre en évidence l'impact de la création du centre de référence français et des premières recommandations, sur le diagnostic et la prise en charge du choriocarcinome gestationnel.
- Constituer un outil pratique pour la sage-femme lui permettant de mieux cerner cette pathologie au niveau maternel et infantile.

Afin d'éviter le biais d'une prise en charge différente selon les équipes, nous avons pris le parti de ne collecter que les dossiers d'une seule structure.

Grâce à ma directrice de mémoire et à Madame le Docteur SURER, j'ai pu étudier 5 dossiers de patientes prises en charge au CHU de Nantes entre les années 1988 et 2012.

Après un exposé de généralités, nous exposerons nos cas cliniques. Ensuite, au travers d'une revue de la littérature, nous aborderons le diagnostic et la prise en charge tant maternel que néonatal. Nous nous intéresserons à l'impact psychologique et tenterons d'identifier le rôle de la sage-femme dans cette pathologie.

1- GENERALITES SUR LE CHORIOCARCINOME

1-1- DEFINITION

La maladie trophoblastique gestationnelle (MTG) regroupe un ensemble de lésions du placenta lié à une invasion trophoblastique pathologique, avec prolifération, persistance et maturation anormale. [2]

Elle englobe des affections ayant une expression clinique, biologique et un potentiel métastatique très variables:

- des entités bénignes: môles hydatiformes (MH) complètes et partielles
- des entités malignes: tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) dont certaines môles invasives, les choriocarcinomes gestationnels, les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes. [3].

Toutes ses affections sécrètent d'importantes quantités d'hCG. [2]

Le choriocarcinome, encore appelé chorio-épithéliome ou trophoblaste malin, est une tumeur unique en son genre, d'étiologie inconnue, non décrite chez les animaux. [4] Elle se différencie de la MH par l'absence de villosités choriales. [4]

Il a pour particularité de pouvoir avoir une double origine:

- placentaire (la plus fréquente) ou choriocarcinome gestationnel, né d'un placenta, au cours ou dans les suites d'une grossesse (ectopique ou non, interruption de grossesse spontanée ou provoquée, môle hydatiforme).
- non-placentaire (beaucoup plus exceptionnelle) ou choriocarcinome non gestationnel. Il s'agit de tumeurs gonadiques développées à partir de cellules totipotentes des testicules ou des ovaires et de tumeurs extra-gonadiques, nées de la transformation maligne d'un tératome préexistant.

Cette origine sera étayée par l'anamnèse et l'analyse génétique des cellules tumorales. [4]

1-2- RAPPELS EMBRYOLOGIQUES

4 jours après la fécondation, l'œuf devient un blastocyste et les cellules embryonnaires se divisent en deux couches : une couche externe (trophoblaste) et une couche interne (bouton embryonnaire). [5,6]

Le climat oestro-progestatif de la grossesse permet la décidualisation des cellules de l'endomètre, grâce à laquelle les cellules du trophoblaste, en contact avec la caduque maternelle, migrent, au moment de l'implantation, au sein du chorion endométrial pour rejoindre les vaisseaux maternels. Elles franchissent leur paroi, oblitérant largement leur lumière en remplaçant les cellules endothéliales. Cet envahissement des vaisseaux sanguins maternels, ou invasion trophoblastique endo-vasculaire, permet la formation du placenta, zone d'échange entre les sangs maternel et fœtal. [2]

Au 14ème jour, après l'implantation endométriale, le trophoblaste prolifère et se différencie en 2 entités :

- le cytotrophoblaste, assise proliférative. Ses cellules monomorphes, de contour cellulaire net possèdent un noyau rond, petit et uniforme et un cytoplasme peu abondant et clair. Il disparaît peu à peu de la paroi des villosités à partir du 4ème mois de grossesse. [5,6]
- le syncytiotrophoblaste, structure d'échange en bordure des lacs sanguins maternels, assure la fonction des cellules endothéliales. Ses cellules, multinucléées, au cytoplasme abondant avec de multiples vacuoles et lacunes et des microvillosités à leur pôle apical, sécrètent l'hCG. [5 ,6]

1-3- CARACTERISTIQUES DU CHORIOCARCINOME

1-3-1- CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES

MACROSCOPIE : lésions nodulaires hémorragiques et souvent nécrotiques en leur centre, développées dans la cavité utérine ou le myomètre. [2]

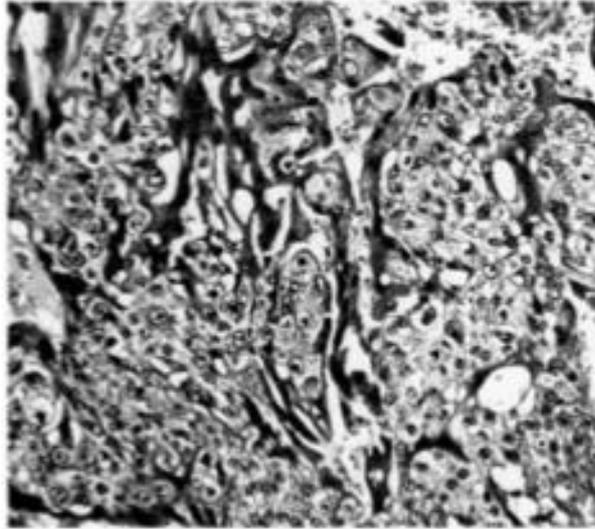
MICROSCOPIE : absence de villosités placentaires et association de cellules mononucléées (cytotrophoblastes) et de cellules plurinucléées (syncytiotrophoblastes), au sein de plages hématiques avec plus de 60% de cellules en phase proliférative. Celles-ci conservent leurs caractéristiques morphologiques et immuno-histochimiques propres avec parfois quelques atypies nucléaires. [2]

Ces caractéristiques permettent d'exclure la môle hydatiforme et la môle invasive, mais ne suffisent cependant pas à différencier choriocarcinome, tumeur épithélioïde et tumeur du site d'implantation.

A contrario, la présence de villosités placentaires permet dans la majorité des cas d'exclure le choriocarcinome (seul le choriocarcinome survenant au niveau d'un placenta mature pourrait présenter des villosités). [2]

Figure 1: Etude microscopique d'un choriocarcinome gestationnel :

Les amas de cellules cytotrophoblastiques sont coiffés de cellules syncytiotrophoblastiques. [7]



En pratique, le diagnostic histo-pathologique est difficile car les MTG sont des maladies rares. Il est indispensable que les lames soient relues par un anatomopathologiste référent afin d'éviter les diagnostics erronés. En effet, les faux positifs entraînent un suivi inutile et un stress non négligeable pour les patientes et les faux négatifs sont responsables d'un retard de prise en charge adaptée. [2]

1-3-2- CARACTERISTIQUES GENETIQUES

Le choriocarcinome gestationnel a une origine biparentale : mise en évidence du génome paternel au niveau des cellules tumorales.

Si la découverte de cette double origine, au sein des lésions, permet d'éliminer un choriocarcinome non gestationnel, celle-ci ne permet pas d'affirmer le choriocarcinome gestationnel. En effet, d'autres TTG présentent une origine biparentale. [7]

1-3-3- CARACTERISTIQUES CHIMIQUES

De récents travaux ont étudié le rôle des métallo-protéases matricielles (MMPs) dans l'invasion des tissus maternels par le trophoblaste normal. Ils semblent mettre en évidence, au sein du choriocarcinome, une surexpression de ces molécules et une baisse d'expression de leurs inhibiteurs.

Cette découverte est en corrélation avec le caractère particulièrement invasif de cette tumeur, puisque la présence de ces enzymes, capables de dégrader la matrice extracellulaire, est liée au remodelage tissulaire, qu'il soit physiologique ou pathologique. [8]

1-4- CHORIOCARCINOME GESTATIONNEL MATERNEL

1-4-1- EPIDEMIOLOGIE

Le choriocarcinome gestationnel est une pathologie rare et découverte récemment (1910). Nous avons donc trouvé peu de données épidémiologiques.

Près de 100 cas français sont déclarés au centre de référence de Lyon depuis sa création (1999), il n'existe pas de chiffres statistiques pour la France.

Nous avons retrouvé dans la littérature internationale certaines données.

Selon Hertig et al, la fréquence des choriocarcinomes gestationnels varie suivant le type de grossesse préalable:

- 1/40 grossesses molaïres
- 1/5333 grossesses ectopiques
- 1/160000 grossesses normales

L'âge moyen d'apparition est de 27 ans. [9]

Le choriocarcinome gestationnel maternel est consécutif à :

- un diagnostic de môle hydatiforme dans 75% des cas
- un avortement spontané ou provoqué dans 22,5% des cas,
- à une grossesse extra- utérine ou normale exceptionnellement. [3]

Son incidence est estimée à 1 pour environ 25 000 grossesses aux Etats Unis, 1 sur 6 000 à 8 000 grossesses en Asie et 1/40000 grossesses en France. [3]

1-4-2- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Les signes d'appel cliniques sont très polymorphes:

- exagération des signes sympathiques de grossesse (nausées, vomissements, hyper sialorrhée...), hauteur utérine anormalement élevée, toxémie.
- métrorragies persistantes plus de 6 semaines après une grossesse (40 % des cas).
- symptômes (en cours ou au décours d'une grossesse) liées à des métastases (si la localisation tumorale la plus fréquente du choriocarcinome est la paroi utérine, il se caractérise par un haut potentiel métastatique par diffusion hématogène). [3] Celles-ci, par ordre de fréquence touchent:
 - les poumons (80% des patientes métastatiques)
 - le vagin (30%)
 - le pelvis (20%)
 - le cerveau (10 à 20% en fonction des études)
 - le foie (10%)
 - le rein (1,4%)
 - la peau (extrêmement rare) [10]

Néanmoins, le plus souvent, le choriocarcinome est découvert sur la ré-ascension ou l'absence de normalisation des taux d'hCG totales sériques après évacuation d'une môle (60% des cas). Il est donc indispensable de réaliser une surveillance du taux d'hCG après évacuation d'une MH. [3]

Parfois, il peut être découvert à l'examen macroscopique et histologique des débris évacués en cas d'avortement spontané ou provoqué, ou à l'échographie lors d'une grossesse normale. [3]

Un schéma récapitulatif est disponible en ANNEXE 2.

1-4-3- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Devant des métrorragies, on doit évoquer:

- une grossesse: grossesse intra-utérine évolutive (GIU), grossesse extra-utérine (GEU), avortement spontané, grossesse molaire, rétention (œuf clair...),
- une infection ou inflammation: endométrite, salpingite, cervicite,
- un épaissement (hypertrophie/hyperplasie) ou un amincissement (hypotrophie) de l'endomètre,
- une adénomyose utérine, un polype utérin ou cervical, un myome sous-muqueux, un kyste de l'ovaire,
- un cancer du col utérin, de l'ovaire, du vagin ou de l'endomètre (chez les femmes en pré-ménopause ou ménopausées),
- des troubles de la coagulation ou des maladies non gynécologiques (hypothyroïdie...)
- en cours de grossesse : le placenta praevia et l'hématome rétro-placentaire principalement (en fin de grossesse),
- en post-partum : une rétention trophoblastique

Un des arguments orientant vers le choriocarcinome est le caractère richement vascularisé au doppler pulsé ou couleur. [12, 13, 14, 15]

1-4-4- CLASSIFICATION

Dans le cadre des réseaux nationaux des tumeurs rares, labellisés par l'INCa, tous les cas de maladie trophoblastique gestationnelle doivent être soumis au Réseau national de Référence des Maladies Trophoblastiques Gestationnelles.

En 2000 la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) a proposé une classification pour les TTG, qui comporte le stade anatomique en chiffre romain (I à IV) et le score pronostique en chiffre arabe (0, 1, 2, 4). [16]

Le score pronostique de la FIGO 2000 est prépondérant sur le stade pour la définition du pronostic et les choix thérapeutiques. [3]

Cette classification est adoptée par tous les grands centres pour les TTG et permet ainsi de distinguer 2 groupes de TTG en fonction de leur niveau de risque:

- tumeur à bas risque : score de 0 à 6 avec présence ou non de métastases
- tumeur à haut risque : score de 7 ou plus avec présence ou non de métastases

Tableau I : Système de cotation de l'OMS, modifié et adapté par la FIGO 2000 [16]

SYSTÈME DE COTATION de l'OMS modifié et adapté par la FIGO 2000 (FIGO, 2002; FIGO and IGCS, 2006)				
Classification anatomique de la FIGO				
Stade I maladie confinée à l'utérus				
Stade II maladie étendue au delà l'utérus mais limitée aux structures génitales (annexe, vagin, ligament large).				
Stade III maladie étendue aux poumons avec ou sans atteinte du tractus génital				
Stade IV tous les autres sites métastatiques				
Score ^{a, b}	0	1	2	4
Âge (ans)	< 40	≥ 40		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle ^c : Grossesse précédente - Début de chimio (mois)	< 4	4 - 6	7 - 12	≥ 13
hCG totale sérique (UI/L)	< 10 ³	10 ³ - < 10 ⁴	10 ⁴ - < 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3 - < 5 cm	≥ 5 cm	
Site des métastases	poumon	rate, rein	tube digestif	cerveau, foie
Nombre de métastases identifiées ^d	0	1 - 4	5 - 8	> 8
chimiothérapie antérieure	Non		Echec de monochimiothérapie	Echec de polychimiothérapie
Score total^b : ■ 6 Bas risque ; ■ 7 Haut risque				

^a Les tumeurs du site d'implantation sont exclues de ce score.

^b Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.

^c L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie.

^d Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur le TDM.

2- OBSERVATIONS

2-1- OBJECTIFS

Afin d'illustrer les différentes formes cliniques et la variété de prise en charge maternelle de cette pathologie, nous avons réalisé une analyse descriptive rétrospective de 5 cas pris en charge en tout ou partie au CHU de Nantes entre 1988 et 2012.

Bien qu'il s'agisse d'une pathologie parfois observée chez l'enfant, nous n'en n'avons pas retrouvé au CHU de Nantes entre 1988 et 2012. Nous développerons cependant une surveillance néonatale après découverte d'un choriocarcinome maternel.

2-2- METHODE DE RECUEIL

Grâce à Madame le Docteur SURER, nous avons pu extraire les dossiers informatiques de choriocarcinome pris en charge au CHU de Nantes.

S'agissant de situations rares, seuls 5 cas chez des adultes et 1 cas en pédiatrie ont pu être retrouvés sur une période de 25 ans, cette recherche n'est probablement pas exhaustive.

L'histoire de chaque patiente a été reconstituée à partir des dossiers médicaux et infirmiers de gynécologie-obstétrique, de pédiatrie et d'oncologie du CRLCC et du CHU de Nantes.

Ceux-ci n'ont pas toujours permis d'obtenir de renseignements sur les critères étudiés mais nous n'avons pas souhaité, par crainte de son impact psychologique, établir de contact direct avec les patientes.

Tous les taux d'HCG totale sérique plasmatique sont exprimés en UI/L.

Le score de KARNOFSKY (évaluation clinique du patient) est en ANNEXE 3.

2-3- CAS CLINIQUES

2-3-1- OBSERVATION N°1

Il s'agit de Mme H., née le 22/12/1958.

La patiente ne présente pas d'antécédents familiaux, médicaux et chirurgicaux particuliers.

Nous n'avons pas d'information sur sa contraception.

Au niveau obstétrical, Mme H. est G3 P3: 3 accouchements voie basse (AVB) après des grossesses normales, en 1979, 1993 et le 24/09/1994.

Histoire de la maladie

A 5 semaines du post-partum (31/10/1994)

Mme H., 35 ans, est hospitalisée pour retour de couches hémorragique.

L'échographie est normale mais le taux d'hCG à 300.

On instaure un traitement par ocytocine de synthèse et antibiotique.

Les dosages d'hCG diminuent et elle rentre à domicile à 6 semaines du post-partum (06/11) avec une contraception oestro-progestative (COP) orale.

A 7 semaines du post-partum (14/11/94)

Mme H. est ré-hospitalisée pour récurrence hémorragique. Le dosage d'hCG est à 420.

Un curetage utérin est réalisé, son analyse histologique pose le diagnostic de maladie trophoblastique résiduelle (carcinome trophoblastique) mais ne permet pas de trancher entre une tumeur du site d'implantation et un choriocarcinome.

Le bilan d'extension initial (échographie hépatique et radiographie thoracique) est normal et on note la chute progressive du taux d'hCG.

A 10 semaines du post-partum (07/12/94)

Mme H. est ré-hospitalisée devant la ré-ascension du taux d'hCG et la persistance des métrorragies.

Elle présente un choc hémorragique, traité par méthylergométrine et acide tranexamique.

L'échographie pelvienne avec doppler pose le diagnostic d'une tumeur infiltrante hyper vascularisée de 50x33mm envahissant le myomètre sur la paroi latérale gauche.

L'échographie abdominale retrouve un foie et des reins normaux.

La radiographie thoracique met en évidence un aspect de lâcher de ballon métastatique dans les 2 champs pulmonaires avec un syndrome alvéolaire de la base droite sans adénopathie médiastinale, ni épanchement pleural.

L'examen clinique neurologique et le scanner cérébral sont normaux.

Le score de FIGO est de 4. On réalise une première cure de méthotrexate à 50 mg/m²/jour après dosage de l'hCG à 800.

A 11 semaines du post-partum (11/12)

Devant l'ascension du taux d'hCG (3350), Mme H. bénéficie d'une 1ère cure de poly-chimiothérapie BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine). Elle présente une anémie majeure à 6,2g/dl d'hémoglobine, conséquence d'un hémothorax consécutif à la pose du cathéter central, nécessitant une transfusion de 4 CGR et la pose d'un drain thoracique.

2 semaines après la 1ère cure BEP (27/12)

L'échographie-doppler montre la persistance d'une zone hétérogène et hyper-vascularisée de 45x20mm sur la paroi latérale gauche du myomètre.

3 semaines après le début du traitement (début janvier 1995)

Mme H. bénéficie de sa 2ème cure BEP, marquée par une dyspnée modérée avec neutropénie fébrile à 600/mm³ (39,1°C), traitée par antibiotique.

L'échographie pelvienne montre un myomètre et un endomètre normaux, mais la persistance d'un signal Doppler positif en intra-utérin.

La radiographie pulmonaire montre une amélioration du décollement pleural apical gauche. Le taux d'hCG est négatif 6 semaines après le début du traitement (20/01).

1 mois et 3 semaines après le début du traitement (début février)

Mme H. décrit de discrètes métrorragies. Le taux d'hCG est négatif.

La biopsie d'endomètre est normale et l'échographie pelvienne montre la stabilité des lésions. Elle reçoit sa 3ème cure BEP, présente une réaction allergique (œdème de Quincke), imputée à la Bléomycine, malgré une prémédication par dexchlorphéniramine, une discrète dyspnée d'effort et une asthénie modérée.

La radiographie pulmonaire est normale et le scanner thoraco-abdominal montre quelques petites opacités pulmonaires périphériques de taille millimétrique.

2 mois et 3 semaines après le début du traitement (début mars)

Mme H. reçoit sa 4ème et dernière cure (cure de verrouillage), à base d'étoposide et de cisplatine. Les effets secondaires se limitent à une toux sèche, des paresthésies des extrémités et des acouphènes.

L'examen clinique, le taux d'hCG et l'échographie pelvienne sont normaux.

5 mois et demi après le début du traitement (fin mai)

Le scanner thoraco-abdominal est normal.

9 mois et demi après le début du traitement (fin septembre)

La radiographie thoracique est normale.

Evolution

La patiente bénéficie ultérieurement d'une surveillance mensuelle du taux d'hCG jusqu'à janvier 1996 (soit 12 mois après sa négativation).

Le suivi ultérieur semestriel jusqu'en juin 1997 puis annuel jusqu'en 1999 (clinique, dosage d'hCG et radiographie thoracique) confirme la rémission complète. La patiente est ensuite « perdue de vue ».

2-3-2- OBSERVATION N°2

Mme C., née le 19/02/1975, est hôtesse de caisse et vit maritalement

Elle est de groupe A+, comme son conjoint.

On ne retrouve pas d'antécédents familiaux et médicaux notables.

Au niveau gynécologique, on note 2 cœlioscopies (1995 et 1996) pour kystectomies ovariennes bilatérales (kystes fonctionnels). Elle est sous COP orale depuis ses 18 ans.

Au niveau obstétrical, elle est G1 P1: 1 AVB en mai 2000 (garçon eutrophe).

Histoire de la maladie

2 ans et 3 mois après son accouchement (le 08/08/2002)

Mme C., alors âgée de 27 ans, décrit une aménorrhée sous COP et une douleur basi-thoracique droite. Le taux d'hCG est à 242170, l'échographie pelvienne retrouve une grossesse sans embryon.

La radiographie thoracique montre des opacités alvéolo-interstitielles axillaires et lobaires inférieures droites.

3 semaines plus tard (fin août-début septembre)

Mme C. présente une altération de l'état général et des symptômes respiratoires (dyspnée et toux non productive).

L'examen clinique retrouve une diminution du murmure vésiculaire droit et un abdomen sensible.

Le taux d'hCG est à 260669.

L'échographie pelvienne et le scanner abdomino-pelvien retrouvent un utérus augmenté de volume avec une hypodensité de la zone centrale, un foie normal.

Le scanner thoracique met en évidence des lésions pulmonaires unilatérales droites (micro et macro nodules alvéolaires) associées à des lésions interstitielles périphériques. La fibroscopie bronchique est négative.

Le scanner cérébral est normal.

A ce stade, il est donc suspecté des lésions emboliques d'une môle ou d'un choriocarcinome placentaire. Le score de FIGO est de 10.

6 semaines après le début des symptômes (le 23/09)

Mme C. reçoit une 1ère cure de chimiothérapie APE (étoposide, actinomycine D, cisplatine) bien tolérée.

3 semaines après le début du traitement (mi-octobre)

Mme C. décrit une gêne basi-cervicale droite en regard du cathéter, l'examen clinique est sans particularité et la radiographie du thorax montre la disparition des nodules parenchymateux et des opacités de la base droite.

Elle reçoit une 2ème cure APE bien tolérée.

5 semaines après le début du traitement (début novembre)

Mme C. reçoit sa 3ème cure APE

8 semaines après le début du traitement (le 21/11)

Le dosage d'hCG est négatif.

9 semaines après le début du traitement (fin novembre)

Mme C. reçoit sa 4ème cure APE. Il est réalisé une biopsie des lésions interstitielles pulmonaires résiduelles dont l'examen histologique évoque une atteinte pulmonaire non métastatique, sans argument en faveur d'un choriocarcinome.

11 semaines après le début du traitement (mi-décembre)

Le scanner thoracique montre une nette diminution des lésions pulmonaires.

Le scanner abdomino-pelvien et l'échographie abdomino-pelvienne sont normaux.

La patiente présente un bon état général, décrit de vagues douleurs thoraciques superficielles droites accompagnées d'un syndrome fébrile, traité par antibiotique.

14 semaines après le début du traitement (06/01/2003)

Mme C. reçoit sa 5ème et dernière cure de chimiothérapie. Le dosage d'hCG est négatif.

15 semaines après le début du traitement (13/01/2003)

Mme C. présente une dyspnée d'effort. IL est noté une ré-ascension de l'hCG à 14.

Celui-ci, contrôlé toutes les semaines pendant 6 semaines, se négative à nouveau.

6 mois après le début du traitement (mars)

Le scanner abdomino-pelvien est normal.

Le scanner thoracique objective la persistance de quelques opacités pulmonaires droites, irrégulières, périphériques, en discrète diminution par rapport à l'examen précédent.

Le taux d'hCG est négatif.

7 mois après le début du traitement (début avril)

Mme C. a eu son retour de couches, présente un bon état général, est considérée en rémission complète (clinique normale, taux d'hCG négatif). Elle poursuit une COP orale.

La patiente sera revue régulièrement, présentant un examen clinique normal, des taux d'hCG négatifs, des scanners abdomino-pelvien et thoracique stables.

8 ans plus tard (avril 2011)

Mme C., âgée de 36 ans, bénéficie d'une coelio-kystectomie ovarienne droite pour endométriose associée à une stérilisation tubaire. Les suites sont simples.

L'anatomo-pathologie du kyste ne retrouve pas de signe histologique de malignité.

Evolution

Le suivi gynécologique et carcinologique reste normal à ce jour.

2-3-3-OBSERVATION N°3

Mme J., née le 26/08/1980, est vendeuse et vit en couple.

Sans antécédent familial ou personnel particulier, elle est de groupe sanguin A+, présente un surpoids (IMC à 26,2 kg/m²), prend une COP orale depuis octobre 2006.

Sur le plan obstétrical, Mme J est G2 P1: une fausse couche spontanée (FCS) traitée par aspiration en 2004 et une grossesse normale en juillet 2006 (césarienne pour stagnation de la dilatation; fille eutrophe).

Histoire de la maladie

9 mois après l'accouchement (le 29/03/2007)

Mme J., alors âgée de 26 ans, est hospitalisée à Cholet pour métrorragies sous COP.

La date des dernières règles (DDR) est imprécise et l'hCG dosé à 2539.

L'échographie montre une rétention trophoblastique sans sac visible, le produit du curetage est envoyé en anatomopathologie.

1 mois et demi plus tard (15/05/2007)

Mme J. est ré-hospitalisée à Cholet pour métrorragies persistantes de faible abondance et algies pelviennes. Le taux d'hCG est à 68959.

L'histologie du curetage est récupérée, le diagnostic de choriocarcinome affirmé (prolifération tumorale maligne de cellules trophoblastiques mono et multi-nucléées avec présence d'embolies vasculaires).

L'échographie pelvienne puis l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne met en évidence une néoformation hétérogène hypervascularisée de 94x64x63mm du fond utérin sans myomètre en regard.

Transférée au CHU de Nantes, la patiente bénéficie d'une tumorectomie conservatrice du fond utérin, compliquée d'un hémopéritoine de 3 litres par rupture tumorale, responsable d'un choc hémorragique. La patiente reçoit 6 CGR et 4 PFC.

L'échographie abdominale est normale, le scanner thoracique met en évidence 2 métastases pulmonaires infra-centimétriques.

Le score de FIGO est calculé à 10.

Après avis du centre de référence de Lyon, il est retenu l'indication d'une chimiothérapie EMACO (étoposide, actinomycine D, méthotrexate, cyclophosphamide et vincristine).

7 semaines après le début des symptômes (22/05/2007)

Le dosage d'hCG est à 7740. L'échographie abdominopelvienne est normale, sans épanchement intra-péritonéal.

Mme J. reçoit une 1ère cure de chimiothérapie APE (étoposide, actinomycine D, cisplatine) bien tolérée. Il n'est pas retrouvé au dossier de raison au changement de chimiothérapie.

Mme J. recevra ensuite 4 cures APE, espacées de 3 semaines, bien tolérées, hormis une neutropénie transitoire nécessitant un traitement par facteur de croissance.

9 semaines après le début du traitement (fin juillet)

Le taux d'hCG se négative.

4 mois après le début du traitement (mi-septembre)

L'examen clinique est normal et le scanner thoraco-abdomino-pelvien montre la régression complète des localisations secondaires pulmonaires et l'absence de masse pelvienne.

5 mois après le début du traitement (fin octobre)

Le dosage d'hCG est toujours négatif.

La radiographie thoracique met en évidence un nodule basi-thoracique gauche de 4 mm non suspect.

L'échographie pelvienne retrouve un utérus de taille normale, déformé par une petite masse antérieure de 19x15x28mm en continuité avec le myomètre.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien confirme la régression complète des lésions pulmonaires.

Afin de préciser la nature de l'image utérine (séquelle de résection ou récurrence), il est réalisé:

- une hystérocopie et une hystérosalpingographie normales
- une IRM pelvienne mettant en évidence une néoformation antérieure sous-séreuse ovale de 31x20x15mm régulière et homogène, gadolinium négative.

10 mois après le début du traitement (fin mars)

L'IRM pelvienne confirme la stabilité de la lésion. L'échographie abdominale est normale.

11 mois après le début du traitement (fin avril)

L'IRM pelvienne retrouve une diminution de l'image utérine confirmant son caractère cicatriciel. L'échographie abdominale est normale.

La patiente bénéficie d'un suivi régulier du taux d'hCG (hebdomadaire, puis bimensuel puis mensuel) jusqu'en février 2009 (soit 18 mois après négativation).

Le centre de référence, consulté 30 mois après la négativation du taux d'hCG (février 2010), autorise une grossesse en préconisant de ne pas surveiller le taux d'hCG pendant la grossesse, de réaliser une anatomo-pathologie placentaire à l'accouchement et de contrôler le taux d'hCG à 3 mois du post-partum.

Cette grossesse débute un mois plus tard (DDR 28/02), est marquée par des métrorragies du 1er trimestre sans gravité.

En échographie, le placenta est non bas inséré, les dopplers foeto-placentaires normaux. Les marqueurs du 2ème trimestre donnent un risque de trisomie 21 de 1/5000.

A 38SA+5jours, une césarienne est programmée (26//11/2010)

Naissance de Maël, garçon eutrophe en bonne santé.

L'examen anatomopathologique du placenta est normal.

Le taux d'hCG est négatif à 1 semaine du post-partum.

A 5 semaines du post-partum (mi-janvier)

La patiente a son retour de couches, utilise une contraception locale.

Les taux hebdomadaires d'hCG restent négatifs.
L'hystérocopie et l'hystérosalpingographie sont normales.
L'échographie et l'IRM pelviennes retrouvent une stabilité de l'image utérine.

A 4 mois du post-partum (fin mars 2011)

Mme J. présente un test de grossesse urinaire positif. L'hCG est dosée à 25145.
L'échographie retrouve une grossesse intra-utérine (GIU) évolutive d'environ 6 SA.

Après avis du centre de référence, une interruption volontaire de grossesse (IVG) est réalisée le 07/04 (pas d'information disponible sur ces modalités, ni sur l'anatomo-pathologie du produit d'IVG, pourtant initialement recommandée)

Le taux d'hCG, rapidement négativé après l'IVG, puis suivi de façon hebdomadaire, reste négatif jusqu'à 3 mois du post-abortum. Un dispositif intra-utérin au cuivre est posé.

Evolution

La patiente est revue en oncologie en mai 2012, elle est en rémission complète.
Le suivi oncologique spécialisé est interrompu, un suivi gynécologique annuel est recommandé.

2-3-4- OBSERVATION N°4

Mme M., née le 25/05/1989, d'origine africaine est réfugiée politique en France. Elle est lycéenne et vit seule en foyer.

On ne retrouve pas d'antécédents familiaux dans le dossier.

Sur le plan gynécologique, elle est porteuse d'un syndrome des ovaires poly-kystiques, diagnostiqué en février 2008. Elle est sous COP orale.

Sur le plan obstétrical, la patiente est G3 P1: 1 AVB en 2006 en Afrique à 6 mois de grossesse (pas d'informations retrouvées dans le dossier sur l'état de santé de l'enfant et son lieu de vie), une IVG (date inconnue) et une FCS précoce en mai 2008.

Elle présente en outre une hypothyroïdie et une obésité sévère (IMC à 38,5 kg/m²).

Histoire de la maladie

6 mois après la FCS (30 novembre 2008)

Mme M. consulte son médecin traitant pour métrorragies abondantes depuis 10 jours, sans algies pelviennes. Elle a arrêté sa contraception, la date des dernières règles est inconnue. L'hCG est dosée à 3069 (02/12).

L'échographie pelvienne (05/12) retrouve un utérus vide, sans masse latéro-utérine (MLU), ni épanchement intra péritonéal (EIP). L'hCG est dosée à 5959 (09/12).

Le 11/12/2008

La patiente est adressée au CHU pour persistance des métrorragies.

L'échographie pelvienne met en évidence une GIU avec un sac trophoblastique hypotrophique et une vésicule vitelline, sans embryon, les annexes sont sans particularité.

Une FCS précoce incomplète est diagnostiquée et traitée par misoprostol à domicile.

A J8 de la prise du misoprostol (20/12)

Mme M. se présente aux urgences pour un contrôle échographique.

Elle décrit des métrorragies de sang rouge importantes avec des caillots depuis la fin du traitement associées à des douleurs hypogastriques.

Elle présente des signes cliniques d'anémie.

Au spéculum, on retrouve une masse arrondie brune, d'aspect tissulaire, bombante au niveau du col, accompagnée de caillots.

Suite à l'extraction des débris tissulaires et des caillots, la patiente présente un choc hémorragique.

L'échographie endo-vaginale retrouve des images hyper échogènes hétérogènes au niveau cervico-isthmique de 6-7 cm de grand axe. Le dosage d'hCG est à 30291.

La patiente est hospitalisée pour grossesse ectopique cervicale, reçoit 7 CGR et 2 PFC, bénéficie d'un cerclage hémostatique après curetage, dont le produit est envoyé en anatomo-pathologie.

Elle reçoit en outre une injection IM de 110 mg de méthotrexate (MTX).

Elle rentre à domicile 3 jours plus tard avec surveillance du taux d'hCG.

A J9 du MTX (30/12)

Le taux d'hCG est à 40569. L'échographie pelvienne retrouve une masse endocervicale hétérogène, hyper vascularisée de 27x27mm.

L'examen anatomopathologique réalisé précédemment met en évidence la présence de muqueuse endocervicale et de cellules trophoblastiques sans villosités chorales.

Un décerclage avec biopsie de la masse cervicale permet une décroissance de l'hCG.

A J9 du décerclage (08/01)

Mme M. présente une toux, une hémoptysie et de nouvelles métrorragies.

Un nouveau cerclage hémostatique est réalisé et Mme M. est transfusée de 3 CGR.

On note une ré-ascension du taux d'hCG à 43519.

L'analyse anatomopathologique de la seconde biopsie pose le diagnostic de choriocarcinome utérin atypique cervico-isthmique.

Les scanners abdomino-pelvien et cérébral sont normaux.

Le scanner thoracique montre un aspect miliaire métastatique et on compte 10 métastases pulmonaires à la radiographie thoracique. Le score pronostique de FIGO est de 11.

Après avis du centre de référence de Lyon, il est décidé de débiter une chimiothérapie EMACO (étoposide, actinomycine D, méthotrexate, cyclophosphamide et vincristine).

A J8 du nouveau cerclage (15/01)

Mme M. présente des métrorragies avec caillots, précédées de crises douloureuses hypogastriques en barre, impulsives à la toux, entraînant un choc hémorragique.

La patiente est transfusée de 2 CGR. Le taux d'hCG est à 191360.

Elle reçoit une première cure de chimiothérapie EMACO (étoposide, actinomycine D, MTX, cyclophosphamide, vincristine), mal tolérée avec asthénie majeure et quintes de toux invalidantes, nécessitant l'apport ponctuel d'oxygène.

Il est à noter que l'échographie cardiaque réalisée en pré-thérapeutique est normale.

Une semaine plus tard (22/01)

Elle reçoit sa 2ème cure EMACO qui s'accompagne dès le début de l'apparition d'une dyspnée progressive avec hémoptysies répétées de faible abondance.

Le scanner thoracique met en évidence de multiples condensations parenchymateuses pulmonaires secondaires et une infiltration tumorale majeure.

On élimine le diagnostic d'embolie pulmonaire proximale et on suspecte une pneumopathie infectieuse non fébrile, que l'on traite par antibiotique.

Le lendemain (23/01)

Devant des hémoptysies récurrentes et abondantes, Mme M. reçoit 2 CGR.

La 2ème injection de la cure (étoposide-actinomycine-acide folinique) est réalisée le matin.

Dans l'après-midi, la patiente présente une hyperthermie à 39,5°C, une tachycardie et une polypnée. L'auscultation pulmonaire retrouve des crépitations bilatérales associés à un freinage expiratoire.

Son état se dégrade vite avec une saturation en oxygène entre 70 et 80% sous masque à haute concentration. La gazométrie retrouve une acidose respiratoire décompensée avec hypoxémie sévère. Il existe en outre une anémie (8,3g/dl Hb) et une CIVD sans insuffisance rénale associée. Le taux d'hCG est à 495000.

La radiographie pulmonaire met en évidence des opacités alvéolo-interstitielles bilatérales.

L'ECG est normal et l'échographie cardiaque ne montre pas de défaillance cardiogénique.

La patiente est transférée, intubée-ventilée, en réanimation médicale pour syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pour lequel les étiologies envisagées sont : une pneumopathie infectieuse, une toxicité au MTX (phénomène immuno-allergique) ou un syndrome de lyse tumorale.

Elle reste hospitalisée 3 mois en réanimation :

- Sur le plan respiratoire, l'évolution est lentement favorable.

Elle reçoit une antibiothérapie pour la pneumopathie infectieuse et une corticothérapie pour traiter les effets secondaires probables de la chimiothérapie.

- Sur le plan hémodynamique, Mme M. reste stable.

- Sur le plan psychologique, Mme M. présente des troubles de la mémoire, des idées suicidaires et des épisodes délirants, elle est très opposante aux soins.

On explique ces troubles par le coma et par la réaction à l'hospitalisation.

Une hospitalisation en psychiatrie, avec instauration d'un traitement médicamenteux, permet d'obtenir une amélioration de son état psychologique.

- Sur le plan carcinologique, on réalise 4 cures complètes de chimiothérapie sans MTX sur 8 semaines, permettant d'obtenir une décroissance du taux d'hCG à 64 le 16/04, soit 3 mois après le début du traitement.

3 mois et demi après le début du traitement (fin avril)

Le scanner thoraco-abdominal montre une diminution des métastases pulmonaires.

4 mois et demi après le début du traitement (26/05)

Mme M. reçoit sa 6ème cure EMACO sans MTX. Le taux d'hCG est négatif.

Elle va bien psychologiquement et physiquement.

5 mois et demi après le début du traitement (15/07)

Le scanner thoraco-abdomino pelvien retrouve seulement 2 micro-nodules pulmonaires.

6 mois après le début du traitement (fin juillet)

La patiente bénéficie de sa 7ème et dernière cure prévue.

7 mois après le début du traitement (mi-août)

Mme M. décrit une dyspnée d'effort isolée. L'examen clinique est normal et le taux d'hCG négatif. Le scanner thoraco-abdominal montre une stabilisation des lésions pulmonaires.

7 mois et demi après le début du traitement (28/08)

On note une ré-ascension du taux d'hCG.

L'IRM pelvienne retrouve un nodule de 6 mm à la partie postérieure gauche de l'isthme, correspondant vraisemblablement à la localisation tumorale initiale, il s'agit soit de tissu cicatriciel, soit d'un reliquat tumoral.

Un contrôle échographique est prévu quinze jours plus tard.

Le jour de l'échographie, 8 mois après le début du traitement (11/09)

Mme M. est hospitalisée en urgence pour malaise sans perte de connaissance.

Elle décrit des céphalées avec nausées, son score de KARNOFSKY est à 80%, on retrouve quelques crépitants bilatéraux isolés au niveau pulmonaire.

Le scanner cérébral révèle des images cérébrales temporo-pariétales gauches de 2 cm de diamètre, suspectes de métastases. Une corticothérapie couplée à la reprise de la chimiothérapie type EMACO est instaurée.

1 semaine après le diagnostic des métastases cérébrales (18/09)

Mme M. présente un coma aréactif. Le scanner cérébral objective une majoration des lésions tumorales à 4 cm de diamètre. La corticothérapie est augmentée avec adjonction de mannitol et est débutée une radiothérapie pour diminuer la masse cérébrale.

Mme M. sort du coma mais présente un syndrome confusionnel, un KARNOFSKY à 30% et une hémiplégie droite.

Le scanner cérébral montre une régression de l'effet de masse mais un volume lésionnel inchangé. On décide de ne pas ponctionner la lésion cérébrale et de poursuivre la chimiothérapie.

Evolution

1 mois et demi après le diagnostic des métastases cérébrales, Mme M. décède.

2-3-5-OBSERVATION N°5

Mme M., née le 28/05/1982 est comptable et mariée.

Elle a été opérée d'une péritonite appendiculaire en 1993.

Sur le plan gynéco-obstétrical, elle est G2 P1: une FCS en 2010 et un AVB après une grossesse normale en mai 2011.

Elle prend une COP orale, a interrompu tout tabagisme depuis 2008, est de groupe sanguin AB+.

Histoire de la maladie

Mme M., 29 ans, débute une nouvelle grossesse (DG: 27/09/2011), de déroulement normal. Le suivi échographique est sans particularité avec un fœtus eutrophe, sans anomalie morphologique visible, une quantité de liquide amniotique normale, un placenta antérieur non bas inséré et homogène et des dopplers foeto-placentaires normaux. Le risque de trisomie est estimé à 1/5951 au 2ème trimestre.

Courant mai, Mme M. consulte son médecin traitant pour une douleur de l'épaule gauche accompagnée d'une parésie du membre supérieur gauche, évoluant depuis plusieurs semaines. Un rendez-vous chez le neurologue est prévu le 4 juin.

Dans l'intervalle, le 3 juin au matin (J0), au terme de 37 SA+4j

Elle présente une crise convulsive initialement partielle et localisée au membre supérieur gauche, puis secondairement généralisée.

La patiente est amenée au CHU de Nantes par le SMUR sous sulfate de magnésium devant la suspicion d'une crise d'éclampsie.

A l'arrivée aux urgences, la patiente présente un déficit moteur isolé du membre supérieur gauche, la tension artérielle est normale sans signes fonctionnels.

Les réflexes ostéo-tendineux sont symétriques et normaux sous sulfate de magnésium.

La bandelette urinaire montre deux croix de protéinurie.

La biologie (bilan préopératoire, ionogramme, bilan rénal et hépatique) est normale.

Au niveau obstétrical, on retrouve une tachycardie fœtale (160 bpm), associée à des ralentissements variables typiques répétés peu sévères depuis une durée indéterminée.

L'échographie obstétricale est sans particularité (bonne vitalité fœtale et absence d'hématome rétro-placentaire).

2 hypothèses diagnostiques sont retenues: une crise d'éclampsie ou une crise d'épilepsie sur une pathologie neurologique sous-jacente.

Compte tenu du terme, des anomalies du rythme cardiaque foetal et de l'impossibilité d'éliminer une éclampsie, une césarienne en urgence est réalisée et permet la naissance d'un garçon en bonne santé. Nous détaillerons le devenir de l'enfant plus tard.

L'examen macroscopique du placenta ne retrouve pas d'anomalie. Il est envoyé de principe en anatomopathologie.

En post-opératoire, Mme M. présente toujours des clonies du membre supérieur gauche. Le scanner cérébral met en évidence une lésion nodulaire cortico-sous-corticale fronto-pariétale droite de 19mm x 25mm, avec un œdème périphérique marqué avec un effet de masse modéré. (voir ANNEXE 5 : Cliché A)

L'IRM cérébrale évoque une lésion tumorale: tumeur gliale de haut grade ou métastase hémorragique. Les autres hypothèses diagnostiques proposées sont le cavernome, le lymphome, un pathologie infectieuse (abcès à pyogènes, toxoplasmose ou aspergillose).

Après transfert dans le service de neuro-chirurgie, on instaure un traitement anti-épileptique et une corticothérapie. La protéinurie sur échantillon est augmentée à 0,81g/L, la sérologie toxoplasmose est négative.

La radiographie du thorax montre une opacité à contours réguliers postéro-apicale du lobe supérieur droit. (voir ANNEXE 5 : Cliché B)

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien met en évidence une masse apicale droite de 62 mm de grand axe avec des nodules parenchymateux et des localisations hépatiques et rénales gauches suspectes. (ANNEXE 5 : Clichés C1, C2, C3, C4)

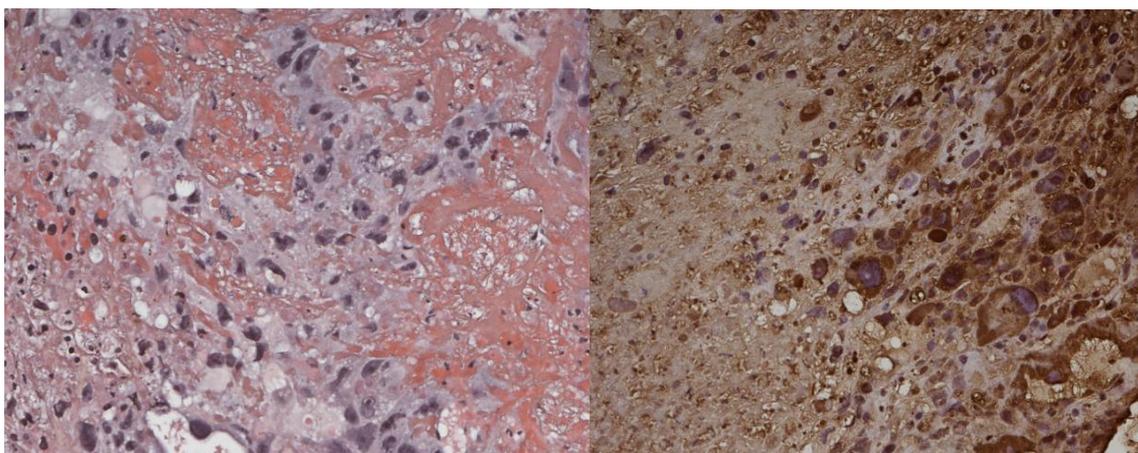
Les marqueurs biologiques tumoraux CA 19-9, CA 15-3 et CA 125 sont normaux.

A J3 de la césarienne (5/06/12)

Le taux d'hCG est à 110591.

Du fait de l'accessibilité des lésions, on effectue une biopsie hépatique pour une analyse histologique, elle oriente vers le diagnostic de choriocarcinome.

FIGURE 2 : Biopsie hépatique



Examen microscopique : prolifération tumorale
hCG avec remaniements hémorragiques

Marquage avec

L'examen anatomopathologique retrouve un placenta normotrophique sans lésion macroscopique mais il est noté en microscopie la présence d'exceptionnelles cellules dispersées atypiques.

Puisque se pose le problème de dystrophie trophoblastique ou de cellules tumorales, le placenta est adressé à Rouen pour relecture.

Si celle-ci ne retrouve pas de foyer de choriocarcinome individualisable, le diagnostic de choriocarcinome placentaire est maintenu au vu du contexte du post-partum immédiat associé à l'histologie de la biopsie hépatique.

D'après la classification de FIGO, le score pronostique est de 14.

La découverte d'un choriocarcinome en post-partum immédiat entraîne une prise en charge à la fois maternelle et néonatale et augmente le risque hémorragique maternel en postnatal.

Mme M. est incluse dans le registre français des maladies trophoblastiques et il est décidé une chimiothérapie type EMA-EP en deux temps:

- 2 cures EP (étoposide- cisplatine) à visée cyto-réductrice, espacées d'une semaine.
- une poly-chimiothérapie EMA-EP (étoposide, actinomycine D, méthotrexate, cisplatine) avec de forte dose de méthotrexate: 1 cure hebdomadaire jusqu'à négativation du taux d' hCG et 2 cures de consolidation compte tenu des métastases cérébrales.

A J6 de la césarienne (09/06/12)

Mme M. reçoit le 1er cycle d'EP low dose, bien toléré.

La patiente présente des mouvements anormaux de la main gauche avec des paresthésies péri-buccales.

Le scanner cérébral met en évidence une majoration de l'œdème péri-lésionnel avec un début d'engagement sous falcoriel, sans saignement actif.

Afin de faire régresser l'œdème, la corticothérapie est majorée et on introduit du mannitol.

A J12 de la césarienne (15/06/12)

Le 2ème cycle d'EP low-dose, bien toléré, permet une régression du déficit neurologique.

A J19 de la césarienne (22/06/12)

On administre la 1ère cure EP-EMA. Elle est bien tolérée et permet une récupération complète sur le plan neurologique et une décroissance du taux d'hCG.

Le scanner cérébral montre la disparition des stigmates hémorragiques, de l'œdème cérébral et de l'effet de masse avec une stabilité de la taille tumorale.

Le scanner thoraco-abdominal objective une diminution de taille des lésions pulmonaires et une stabilité des nodules hépatiques.

1 mois après le début du traitement (09/07/12)

Mme M. reçoit la 2ème cure EP-EMA. Le taux d'hCG poursuit sa décroissance (700).

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral montre une bonne réponse pulmonaire et une stabilité des lésions hépatiques et cérébrales.

Une toxicité hématologique sévère apparaît au décours de cette cure et retarde la 3ème cure administrée un mois plus tard, associée à des facteurs de croissance.

Les 4ème, 5ème et 6ème cures EP-EMA sont dispensées ensuite, espacées de 15 jours, l'administration de facteurs de croissance à chaque cycle n'empêche pas la survenue itérative d'une neutropénie et d'une thrombopénie, moins sévères cependant.

La patiente reçoit encore 4 cycles de chimiothérapie: le premier EP-EMA sans cisplatine et les 3 derniers avec du méthotrexate seul.

4 mois et demi après le début du traitement (mi-octobre)

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien montre une diminution du nombre et de la taille des localisations pulmonaires et hépatiques et la disparition des localisations rénales.

L'IRM encéphalique montre une franche diminution de la lésion frontale droite, en partie hémorragique mais ne permet pas de savoir s'il reste du tissu tumoral en son sein.

5 mois après le début du traitement (08/11)

Le taux d'hCG est négatif.

7 mois après le début du traitement (janvier 2013)

Le suivi oncologique devient trimestriel. La patiente ne souhaite pas de contraception.

La surveillance du taux d'hCG hebdomadaire puis mensuelle montre la négativation durable du marqueur tumoral.

8 mois après la négativation du taux d'hCG (juillet 2013)

L'IRM cérébrale retrouve une minime diminution de la taille de la lésion cérébrale connue sans nouvelle lésion visible.

Un avis neurologique est programmé pour discuter de l'arrêt du traitement anti-épileptique.

Evolution

A ce jour, aucun élément nouveau n'apparaît au dossier.

ROBIN

Enfant de cette patiente

Naissance à 37SA + 4 jours (03/06/2012) par césarienne

Il pèse 2890g pour 47cm, a un périmètre crânien à 34 cm. Son examen clinique est normal. Il est hébergé en néonatalogie jusqu'à J2 puis en maternité au retour de sa mère jusqu'à J5.

De J5 à J13 (08/06-16/06)

Dans un contexte de choriocarcinome maternel, il est ré-hospitalisé en néonatalogie pour surveillance de l'apparition éventuelle d'une anémie ou de métastases hépatiques.

A J5, Robin est asymptomatique, son examen clinique normal et il a une bonne croissance staturo-pondérale. Le taux d'hCG est à 37,5 mais le reste du bilan biologique (NFS, plaquettes, fonction rénale et bilan hépatique) est normal.

A J8, les taux d'hCG et d'alpha foeto-protéine (AFP) sont respectivement à 11,5 et 82610,0 ng/ml. Le reste du bilan biologique est normal.

Le taux anormal d'hCG est lié a priori à l'imprégnation hormonale de la mère et l'AFP est dosée pour pouvoir surveiller sa décroissance physiologique.

A J13, il rentre à domicile avec une bonne croissance staturo-pondérale et un dosage d'hCG négatif.

Une surveillance rapprochée est mise en place car le risque pour Robin, de développer la maladie, majeur dans les 2 premiers mois, persiste jusqu'à 6 mois :

- suivi par un oncologue pédiatrique un mois après la sortie, puis tous les 2 mois.
- contrôle de l'AFP et de l'hCG tous les 10 jours pendant 2 mois puis de façon bimensuelle jusqu'à 6 mois de vie.
- bilan biologique (NFS, bilan rénal et hépatique) mensuel les 6 premiers mois.

Depuis son retour à domicile (16/06)

Son évolution est favorable, il est asymptomatique, a une bonne croissance staturo-pondérale, un développement psycho-moteur satisfaisant et un examen clinique normal.

Il est noté une diminution physiologique du taux d'AFP, normalisé à 6 mois de vie, l'absence de sécrétion anormale d'hCG et un bilan biologique normal sans anémie.

L'échographie transfontanellaire et l'échographie abdomino-pelvienne sont normales.

A 10 mois de vie

Devant l'évolution favorable et le faible risque oncologique à cet âge, le suivi devient trimestriel.

2-4- TABLEAU RECAPITULATIF DES CAS

Cas (année)	1 (1994)	2 (2002)	3 (2007)
Age au Diagnostic (Dg)	35 ans	27 ans	26 ans
Gestité/Parité	G3P3: 3 AVB	G1P1: 1 AVB	G2P1: 1 FCS, 1 césarienne
FDR	/	COP	COP + FCS
grossesse précédente	à terme	à terme	à terme
Délai 1ers symptômes/ grossesse	5 semaines	2 ans et 3 mois	9 mois
circonstances de découverte	métrorragie en PP	aménorrhée/COP + symptômes pulmonaires	métrorragies persistantes/ COP
Dosage hCG au moment du Dg	420 UI/L	260669 UI/L	68959 UI/L
Diagnostic histologique	curetage utérin: choriocarcinome ou TTSI	biopsie pulmonaire: choriocarcinome incertain	curetage utérin: choriocarcinome
taille initiale tumeur utérine	50x33mm	non renseignée	94x64x63mm
bilan d'extension	métastases pulmonaires	métastases pulmonaires	métastases pulmonaires
score FIGO	4	10	10
délai PEC/1ers symptômes	5 semaines	6 semaines	6 semaines
chimiothérapie/ chirurgie	1 cure MTX puis 4 cures BEP (1 sans bléomycine)	5 cures APE	tumorectomie conservatrice puis 5 cures APE
complications/ effets indésirables	toxicité hématologique, allergie à la bléomycine, toux, paresthésies, accouchènes	/	choc hémorragique, toxicité hématologique
délai négativation hCG/ début PEC	6 semaines	8 semaines	9 semaines
délai imagerie/ négativation hCG	2 semaines	3 semaines	6 semaines
contraception	COP	COP puis LT	COP puis DIU
devenir maternel	rémission, pas de grossesse ultérieure	rémission, pas de grossesse ultérieure	Rémission, grossesse après 32 mois d'hCG négatif (à terme), IVG

Cas (année)	1 (1994)	2 (2002)	3 (2007)
Cas (année)		4 (2008)	5 (2012)
Age au Diagnostic		19 ans	30 ans
Gestité/Parité		G3P1: 1 AVB ,1 IVG, 1 FCS	G2P1: 1 FCS, 1 AVB
FDR		COP + FCS + non caucasienne	COP + FCS
grossesse précédente		FCS	à terme
délai 1ers symptômes/grossesse		6 mois	durant grossesse: 37 SA + 4 jours
circonstances de découverte		métrorragies puis symptômes pulmonaires	convulsions
dosage hCG au moment du Dg		43519 UI/L	110591 UI/L
Diagnostic histologique		curetage utérin: choriocarcinome atypique cervico-isthmique	biopsie hépatique: choriocarcinome
taille initiale tumeur utérine		6-7 cm	non renseignée
bilan d'extension		métastases pulmonaires	métastases pulmonaires, hépatiques, rénales et cérébrales
score FIGO		11	14
délai PEC/1ers symptômes		6 semaines	2 semaines
chimiothérapie/ chirurgie		misoprostol (FCS), 1 cure MTX (grossesse cervicale), 7 cures EMACO + 2 cerclages cervicaux (choc hémorragique)	anti-œdémateux; 2 cures EP low dose puis 10 cures EMA-EP avec fortes doses de MTX
complications/effets indésirables		SDRA par intolérance au MTX (réa) + troubles psychiatriques	toxicité hématologique
délai négativation HCG/début PEC		4 mois et demi	5 mois
délai imagerie/négativation hCG		4 semaines	8 mois
contraception		non renseignée	aucune
devenir maternel		Dg de récurrence 3 mois ½ post négativation HCG: métastases cérébrales secondaires: anti- œdémateux + radiothérapie + cure(s) EMACO ; décès 1 mois ½ après le Dg de récurrence	rémission. enfant en bonne santé.

3- DISCUSSION SUR LE CHORIOCARCINOME MATERNEL

3-1- FACTEURS DE RISQUE

Dans la littérature, les facteurs de risque retrouvés sont : [3]

- les âges maternels extrême : moins de 19 ans et plus de 40 ans
- l'antécédent personnel de môle hydatiforme
- la race avec un risque plus grand chez les non Caucasiens
- l'association parentale des groupes sanguins A et O

De plus, on retrouve, dans la littérature, une communication faisant état d'une augmentation du risque de développer une TTG en cas de contraception prolongée avant la grossesse. La physiopathologie en est cependant obscure, Palmer avance l'hypothèse d'une perturbation de la méiose. Néanmoins ce risque paraît faible. Il n'y a donc pas lieu, dans l'état actuel de nos connaissances, de modifier les habitudes de prescription. [3]

D'autres facteurs restent controversés tels que l'antécédent de grossesse gémellaire ou de fausse couche et les antécédents familiaux de môle.

Dans notre série, l'âge moyen d'apparition est 27 ans 9 mois et 9 jours. (27,8ans), 1 seul cas présente un âge extrême (inférieur à 20 ans).

Dans notre série de 5 cas cliniques chez des adultes, 4 cas de choriocarcinome (80%) sont survenus pendant ou après une grossesse menée à terme et 1 cas (20%) après un avortement spontané. Ces chiffres sont en contradiction avec la revue de la littérature mais l'effectif restreint de notre étude peut biaiser ce résultat.

Dans notre étude, 3 cas avaient des antécédents de FCS, aucun n'avait d'antécédent personnel ou familial de môle.

La contraception oestro-progestative a été utilisée dans 4 cas.

Un de nos cas est d'origine africaine, un autre d'origine caucasienne, les 3 autres non renseignés.

Le groupe sanguin paternel n'est mentionné que dans un cas, où il n'apparaît pas d'incompatibilité avec la mère.

Dans les 4 autres cas, le groupe sanguin paternel n'est pas renseigné.

3-2- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE ET DIAGNOSTIC [3]

D'après le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), le diagnostic de TTG est avant tout biologique (dosage d'hCG totale sérique), parfois histologique sur un produit de curetage. [3]

Après l'évacuation d'une môle, la surveillance rapprochée systématique du taux d'hCG facilite le diagnostic de choriocarcinome, qui sera suspecté devant une évolution anormale de celui-ci après élimination échographique d'une rétention:

- une ré-ascension de 10 % ou plus des valeurs d'hCG sur au moins 3 dosages successifs à une semaine d'intervalle sur une période de 2 semaines. (J1, J7 et J14). [2,3]
- une stagnation des valeurs d'hCG (variation inférieure à 10 % du taux d'hCG) sur au moins 4 dosages hebdomadaires consécutifs durant une période de 3 semaines (J1, J7, J14 et J21). A noter qu'en pratique, la décroissance du taux d'hCG est rarement régulière. L'expectative pendant au moins trois semaines ne fait pas courir de risque de retard à la prise en charge et évite des chimiothérapies inutiles chez de nombreuses patientes qui se négativent spontanément ensuite. [2,3]
- la persistance d'hCG positifs 6 mois après l'évacuation de la môle. [2,3]

Après une grossesse non molaire, le diagnostic de choriocarcinome est plus compliqué puisque l'hCG n'est dosée qu'en cas de symptômes. On évoque la maladie devant :

- des métrorragies inexplicables persistantes au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue
- des métastases sans cancer primitif connu chez toute patiente en âge de procréer

L'association de l'un ou des deux symptômes avec un taux d'hCG totale sérique élevé, en dehors de toute grossesse, pose le diagnostic de choriocarcinome. [3]

Le choriocarcinome peut aussi être diagnostiqué histologiquement sur un produit de curetage.

En conclusion, le dosage d'hCG totale sérique est recommandé chez toute femme en âge de procréer, quelle que soit sa contraception:

- en cas d'aménorrhée
- au décours d'une môle hydatiforme
- devant toute métrorragie persistante plus de 6 semaines au décours d'une grossesse, connue ou suspectée, et quelle qu'elle ait été son issue
- devant des métastases (pulmonaires, hépatiques, cérébrales, rénales ou vaginales) sans cancer primitif connu chez toute patiente en âge de procréer [3]

Dans notre série, le dosage d'hCG totale sérique a été réalisé :

- *dans 2 cas, devant des métrorragies persistantes isolées à la suite d'un accouchement (l'un à 5 semaines et l'autre à 6 semaines du post-partum)*
- *dans 1 cas, devant des métrorragies après FCS, accompagnées de symptômes pulmonaires*
- *dans 1 cas, devant une aménorrhée associée à des symptômes pulmonaires.*
- *dans le dernier cas, devant la découverte de métastases cérébrales dans le post-partum immédiat (J3). Le taux d'hCG est peu interprétable aussi proche de l'accouchement puisqu'encore élevé jusqu'à 72 heures après la naissance et ne peut donc être réellement pris en compte pour le diagnostic qu'au delà de ce délai.*

Dans tous les cas, le taux d' hCG était élevé.

Dans notre étude, seul deux cas de choriocarcinome sont affirmés par l'analyse histologique du curetage utérin.

Dans un cas, l'examen histologique sur curetage utérin ne permet pas de différencier le choriocarcinome de la tumeur du site d'implantation.

Dans un autre cas, le diagnostic histologique de choriocarcinome est posé sur une biopsie hépatique et non sur le placenta.

Enfin dans le dernier cas, il n'y a pas de diagnostic histologique renseigné dans le dossier, le choriocarcinome reste incertain.

3-3- BILAN INITIAL ET CLASSIFICATION DE FIGO

Lorsqu'une TTG est diagnostiquée, il est souhaitable de connaître l'extension de la maladie et de réaliser un dosage d'hCG totale plasmatique avant traitement.

Ces 2 éléments permettent d'évaluer son pronostic, à partir de la classification de la FIGO 2000 précédemment décrite. [3]

On évalue la localisation tumorale initiale et on recherche d'éventuelles métastases par un examen clinique rigoureux et systématique et des examens complémentaires.

3-3-1-EVALUATION DE LA TUMEUR ET EXTENSION LOCO-REGIONALE

L'examen au spéculum permet de diagnostiquer des métastases vaginales (seconde localisation métastatique en fréquence) et ce même en l'absence de saignement. Cependant, il n'est pas recommandé de réaliser une biopsie vaginale du fait d'un fort risque hémorragique. [3]

Il est conseillé de réaliser une échographie pelvienne endo-vaginale avec doppler couleur, associée à une IRM pelvienne.

L'échographie permet d'évaluer la taille de la tumeur. Le doppler est intéressant car retrouvant une néo-vascularisation tumorale (augmentation du nombre des vaisseaux et augmentation du flux vasculaire avec diminution des résistances).

Par assimilation au cancer de l'endomètre, l'IRM pelvienne est la technique d'imagerie optimale pour identifier la tumeur et évaluer son extension locorégionale. [3]

3-3-2-EVALUATION A DISTANCE

Un bilan biologique complet sera effectué en cas de TTG :

- un bilan préopératoire (une numération formule sanguine (NFS) et plaquettes, un bilan de coagulation, ainsi qu'un bilan pré-transfusionnel)
 - un bilan hépatique
 - une exploration de la fonction rénale incluant ionogramme sanguin avec créatininémie et recherche de protéinurie et d'hématurie.
 - une étude de la fonction thyroïdienne afin de détecter une hyperthyroïdie liée à l'effet TSH-like de l'hCG, même si la thyrotoxicose clinique est très rare.
- [3]

Enfin, on réalise :

- un scanner thoracique à la recherche de métastases pulmonaires et une radiographie thoracique en cas de métastases identifiées sur le scanner. 40% des métastases pulmonaires ne sont pas vues à la radiographie mais le calcul du score FIGO 2000 utilise le nombre et la taille des métastases radio-visibles. [2,3]
- un scanner abdominal ou à défaut une échographie abdominale, moins sensible pour les petites tumeurs, à la recherche de métastases hépatiques et rénales. Elles sont rares mais de mauvais pronostic car il existe une association très fréquente avec des métastases pulmonaires et dans un tiers des cas avec des métastases cérébrales. [3]
- une IRM cérébrale ou un scanner à défaut pour les métastases cérébrales, facteur de mauvais pronostic. [3]

Dans notre série, tous les cas ont bénéficié d'un bilan initial.

Au niveau pelvien, 4 cas ont bénéficié d'une échographie pelvienne, dont 3 avec l'effet doppler.

Un seul cas a bénéficié d'une IRM pelvienne complémentaire.

Dans le cas du choriocarcinome diagnostiqué pendant la grossesse, il n'y a eu ni échographie pelvienne, ni IRM pelvienne, probablement du fait du post-partum immédiat.

Au niveau pulmonaire, la radiographie thoracique a été réalisée dans tous les cas et seul un cas n'a pas bénéficié d'un scanner, sans qu'on en retrouve l'explication.

Au niveau abdominal, un scanner a été fait dans 3 cas et l'échographie abdominale dans les 2 autres cas.

Au niveau cérébral, un scanner cérébral a été réalisé dans 4 cas, pour l'un associé avec une IRM.

Pour un cas, seul l'examen clinique a été réalisé à la recherche de métastases cérébrales.

Tous les cas présentaient des métastases pulmonaires.

Un seul et même cas présentait des métastases hépatiques, rénales et cérébrales d'emblée.

Parmi les cas que nous avons étudiés, 4 cas présentent une TTG à haut risque et 1 cas correspond à une TTG à bas risque (FIGO=4).

Dans 4 cas, la grossesse précédente est une grossesse à terme, dans le dernier cas, le choriocarcinome fait suite à un avortement spontané.

Un seul cas a présenté un échec de mono-chimiothérapie.

3-4- TRAITEMENT

La prise en charge des TTG varie en fonction de leur niveau de risque, défini par le score FIGO.

Elle s'appuie principalement sur la chimiothérapie, parfois associée à la chirurgie.

Les premières chimiothérapies reconnues efficaces dans les tumeurs trophoblastiques furent le méthotrexate et l'actinomycine D puisqu'elles ciblent les cellules cytotrophoblastiques.

Depuis, plusieurs poly-chimiothérapies se sont développées. [3]

L'émergence d'une chimiothérapie efficace a diminué l'intérêt de la chirurgie dans la prise en charge des patientes atteintes de TTG et a totalement transformé leur pronostic.

Les taux de survie sont passés de 19% lorsque le traitement n'était que chirurgical, à plus de 90% depuis la chimiothérapie. [3]

3-4-1- TUMEURS TROPHOBLASTIQUES A BAS RISQUE

Un schéma récapitulatif est disponible en ANNEXE 5.

Pour les TTG à bas risque, la prise en charge correspond à un traitement par mono-chimiothérapie. Sa toxicité est relativement faible, elle permet un taux de guérison proche de 100%. [3,17]

L'efficacité du traitement est définie par une décroissance significative des taux d'hCG totales sériques d'au moins 10% à chaque dosage hebdomadaire.

On parle de résistance au traitement (de première ligne) en cas de stagnation ou d'augmentation du taux d'hCG totale sérique après au moins 2 cycles consécutifs de chimiothérapie. [18]

La mono-chimiothérapie

- Le méthotrexate (MTX) en monochimiothérapie est le traitement de référence de première ligne des TTG à bas risque. Il existe 3 protocoles principaux:

Tableau II: Protocoles de chimiothérapie avec méthotrexate pour TTG à bas risque [3]

Protocole le plus utilisé au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et en France									
Espacement des J1 : 14 jours (le J1 revient tous les 14 jours)									
Méthotrexate	1 mg/kg IM	J1		J3		J5		J7	
Folinate de Calcium (acide folinique)	10 mg per os ou 0,1 mg/kg IM		J2		J4		J6		J8
Protocole de MTX du centre de Brewer Trophoblast de Chicago									
Espacement des J1 : 14 jours sans acide folinique									
Méthotrexate	0,4mg/kg IM	J1	J2	J3	J4	J5			
Protocole de MTX Américain (Hoffman et al., 1996; Homesley et al., 1988; Homesley et al., 1990)									
Méthotrexate	50mg/m ² IM	Administré 1 fois/ semaine							

Le premier protocole (MTX + Acide Folinique) est le plus utilisé car l'acide folinique permet une meilleure tolérance du traitement en diminuant les effets secondaires du MTX. Ces effets sont hématologiques, respiratoires, digestifs, rénaux et hépatiques. [19]

Pour dépister une éventuelle contre-indication au MTX, la FIGO recommande la réalisation d'une biologie sanguine avant chaque cure (NFS et plaquettes, transaminases, urée et créatinine).

En cas d'échec du traitement par le MTX, la stratégie thérapeutique varie en fonction du taux d'hCG totale sérique au moment de la mise en route du traitement.

- lorsque le taux d'hCG totale sérique est inférieur ou égal à 500, il est recommandé d'utiliser l'actinomycine D en monothérapie
- lorsque le taux d'hCG totale sérique est supérieur à 500, il est alors recommandé de recourir à une polychimiothérapie [3]

- L'actinomycine D en monothérapie n'est donc recommandée qu'en cas de contre-indication, intolérance ou résistance au MTX.

Ses effets secondaires, identiques au MTX, sont cependant plus fréquents, elle est en outre alopeciante. [19]

Il existe 2 schémas principaux d'administration: [3]

- administration quotidienne IV pendant 5 jours consécutifs, à la dose de 8,5 à 13 µg/kg (en moyenne 12). Les cycles sont répétés tous les 15 jours. Le taux de réponse complète est compris entre 77% et 100%.

- administration en bolus IV tous les 15 jours à la posologie de 40µg/kg ou 1,25mg/m². Le taux de réponse complète varie entre 80% et 100%

Dans les deux protocoles, les cycles sont répétés jusqu'à normalisation du taux d'hCG et il est conseillé de réaliser 2 à 4 cures de verrouillage après obtention de la rémission complète. [20]

Le schéma d'administration sur 5 jours consécutifs offre une meilleure tolérance hématologique. [21]

- L'utilisation de l'étoposide est limitée en première intention.

En effet, il induit des toxicités digestive, hématologique et alopeciante plus importantes que le MTX ou l'actinomycine D, a un impact négatif sur la fonction ovarienne avec risque d'infertilité secondaire et il semble également responsable de l'augmentation de l'incidence des cancers secondaires chez les patientes traitées par polychimiothérapie. [22,23,24]

La chirurgie

Elle n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des TTG à bas risque.

Cependant, le curetage endométrial ou l'hystérectomie peuvent être envisagées dans quelques situations.

- Le curetage n'est pas bénéfique dans le cadre du contrôle de la maladie et expose au risque de perforation utérine.

Cependant, il peut constituer une alternative à l'hystérectomie d'hémostase en cas de métrorragies persistantes avec anémie sévère. [25]

- L'hystérectomie peut être proposée:
 - avant une éventuelle chimiothérapie, si la patiente a accompli son projet parental et si la TTG n'est pas métastatique, afin de diminuer le nombre de cycles de chimiothérapie. [26]
 - en cas de complications hémorragiques graves, si contre-indication ou échec de l'embolisation [27,28]
 - chez des patientes chimio-résistantes en cas de maladie non métastatique ou métastatique à faible risque. [26,27]
- Le traitement conservateur par résection myométriale, ne donnant pas de meilleur résultat que la chimiothérapie seule, le plus souvent efficace, est réservé aux maladies chimio-résistantes.

Parmi les cas que nous avons étudiés, seule une patiente présentait une TTG à bas risque.

Elle a d'abord bénéficié d'une monochimiothérapie par méthotrexate, puis devant son échec, a reçu une polychimiothérapie BEP puisque le taux d'hCG au moment de la mise en route du traitement était à 3350. La patiente a reçu 3 cures de BEP et 1 dernière cure sans bléomycine, du fait d'une allergie.

3-4-2- TUMEURS TROPHOBLASTIQUES A HAUT RISQUE

Un schéma récapitulatif est disponible en ANNEXE 6.

La prise en charge des TTG à haut risque est un traitement par **polychimiothérapie** et permet un taux de survie ,5 ans après le traitement, d'environ 80 %. [29]

La poly-chimiothérapie

Aujourd'hui, la meilleure combinaison chimiothérapique n'est pas encore définie.

Quelle qu'elle soit, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommandait en 2004 de poursuivre la chimiothérapie pendant 2 à 3 cycles à partir de la normalisation de la valeur de l'hCG afin d'éradiquer toute tumeur. [30]

➤ Deux types de protocoles sont utilisables en première intention:

- les protocoles à base de MTX sans platine.

L'EMA-CO est le protocole le plus couramment et largement utilisé en première ligne dans un grand nombre d'études rétrospectives. Sa toxicité est acceptable.

La survie à 5 ans des patientes sous EMA-CO est de 86,2% mais la survie à long terme est de 70% en cas de métastases cérébrales, 27% en cas de métastases hépatiques et 10% en cas d'association. [31,32]

Tableau III: Protocole EMA-CO en première ligne dans les TTG à haut risque [3]

Schema d'administration EMA-CO		
Jour	Drogue	Dose
1	Etoposide Actinomycine D MTX†	100 mg/m ² IV perfusion 30min 0,5 mg IVD 100 mg/m ² IVD 200 mg/m ² IV perfusion de 12h (1L G5%)*
2	Etoposide Actinomycine D Acide Folinique	100 mg/m ² IV perfusion 30min 0,5 mg IVD 15 mg IM ou per os toutes les 12 heures 4 doses à débiter 24 h après le début du MTX
8	Cyclophosphamide Vincristine	600 mg/m ² IV 1 mg/m ² IVD

Le cyclophosphamide et la vincristine dans ce protocole n'ont pas l'AMM pour l'indication de traitement des MTG.

L'étoposide, utilisé dans le protocole EMA-CO, est connu pour augmenter le risque de cancer secondaire (leucémies myéloïdes, cancers coliques, mélanomes et cancers du sein). Pour cette raison, il est recommandé de ne pas poursuivre ce type de chimiothérapie au-delà de 6 mois [24].

- les protocoles à base de cisplatine

Ils peuvent être proposés, notamment en cas de contre-indication au MTX ou en cas de rechute.

Ces derniers sont moins utilisés car les sels de platine n'ont pas d'AMM pour le traitement des MTG et les études sont peu nombreuses.

Seules sont détaillées dans les tableaux suivants les 3 associations utilisées dans nos cas cliniques. [3]

Tableau IV. Protocole BEP en première ligne dans les TTG à haut risque [3]

Schema d'administration BEP									
Drogue	Dose	Jour							
Bléomycine	30 mg IV directe	J1						J8	J15
Etoposide	100mg/m ² perfusion de 2h	J1	J2	J3	J4	J5			
Cisplatine	20 mg/m ² perfusion de 1h	J1	J2	J3	J4	J5			

Tableau V. Protocole APE en première ligne dans les TTG à haut risque [3]

Schema d'administration APE		
Jour	Drogue	Dose
J1 (J1 - J28)	Cisplatine	100 mg/m ² IV
J2-J3	Actinomycine D	300 µg/m ² /j IV
J14-J15-J16	Etoposide	100 mg/m ² /j per os

Tableau VI. Protocole EP-EMA. Cycles alternés tous les 14 jours (J1=J14). [3]

EP		
j1	Étoposide	150mg/m ² en perfusion de 30 minutes
	Cisplatine	75mg/m ² en perfusion de 12 heures
EMA		
j8	Étoposide	100mg/m ² en perfusion de 30 minutes
	Méthotrexate	300mg/m ² en perfusion de 12 heures
	Actinomycine D	0,5mg DT i.v. bolus
j9	Acide folinique	15mg p.o. ou i.m. 2 fois/j pendant 2 jours, débuté 24 heures après le début du méthotrexate

➤ Stratégies thérapeutique de 2^{ème} intention

Après échec d'un protocole à base de MTX, tous les articles retrouvés utilisent un protocole comportant du cisplatine, avec ou sans reprise du MTX. [2]

Après échec d'un protocole initial à base de cisplatine sans MTX, il est recommandé d'utiliser une association à base de MTX à fortes doses type EMA-CO. [2]

➤ Stratégies thérapeutiques en cas de métastases

S'il existe des métastases cérébrales d'emblée, il est recommandé d'utiliser un protocole à base de MTX. La majoration des doses de MTX et son administration en intrathécal permet d'obtenir des résultats identiques à l'utilisation d'une radiothérapie.

Avec ce traitement, les patientes porteuses de métastases cérébrales d'emblée ont un taux de survie à 5 ans de 80%, identique à celui des autres patientes. [33]

En cas de métastases cérébrales apparues secondairement, le taux de survie à 5 ans est abaissé à 25%. [33]

La chirurgie

L'hystérectomie première a pour seul intérêt la diminution du volume tumoral, mais ne modifie ni la dose totale de chimiothérapie, ni le taux de guérison des patientes. [34]

L'hystérectomie de rattrapage n'est indiquée qu'en cas de chimiorésistance ou de récurrence. [27]

La chirurgie des métastases n'a que des indications exceptionnelles : elle n'est envisageable que dans le cas de lésions résécables isolées (la plupart du temps pour le poumon, le cerveau et le foie). [35].

La résection des métastases pulmonaires est rarement pratiquée. En effet, la régression tumorale est souvent retardée par rapport à la diminution du taux d'hCG et des nodules pulmonaires peuvent persister des mois, voire des années après la fin de la chimiothérapie. Le risque de rechute n'apparaît pas augmenté comparé à celui des patientes n'ayant plus aucune image radiologique. [36]

Pour les métastases cérébrales, on réserve la craniotomie aux patientes symptomatiques sur le plan neurologique, dans le but de prévenir ou diminuer l'hypertension intracrânienne (HTIC). [37]

Pour les métastases rénales ou hépatiques, le traitement chirurgical ne s'impose qu'en cas de complication hémorragique.

Pour les métastases vaginales, la chirurgie sera réservée aux cas où il s'agit de l'unique site de résistance au traitement. Elles ne doivent en aucun cas être biopsiées à visée purement diagnostique en raison d'un fort risque hémorragique. [38]

Enfin, l'embolisation artérielle sélective est indiquée en cas d'hémorragie dans une localisation tumorale et dans le traitement d'une malformation artério-veineuse développée à la suite de la prise en charge. [39]

Dans notre étude, les 4 cas présentant une TTG à haut risque ont bénéficié d'une poly-chimiothérapie.

Deux d'entre eux ont reçu 5 cures APE, l'un a bénéficié avant la chimiothérapie, d'une résection myométriale conservatrice (compliquée d'un choc hémorragique).

Dans le cas du choriocarcinome apparu en cours de la grossesse, s'accompagnant d'emblée de métastases cérébrales, il a été administré 2 cures EP low dose (à visée cytoréductrice), 7 cures d'EMA-EP et 3 cures, dont deux de consolidation, de MTX seul.

Ce cas a en outre reçu un traitement anti-œdémateux (mannitol et corticothérapie) sans administration de MTX intra-thécal.

Cette prise en charge s'est faite au prix d'une toxicité hématologique.

Le dernier cas, d'évolution fatale 1 mois et demi après le diagnostic des localisations secondaires, a reçu successivement :

- du misoprostol dans l'hypothèse d'une FCS incomplète,*
- du méthotrexate dans l'hypothèse d'une grossesse ectopique,*
- après diagnostic, 7 cures EMA-CO.*

La patiente a en outre bénéficié de cerclages hémostatiques et de transfusions multiples du fait de chocs hémorragiques.

Elle a présenté, pendant la 2ème cure EMA-CO, un syndrome de détresse respiratoire aigüe ayant nécessité une hospitalisation prolongée en réanimation.

Elle a enfin présenté de sévères problèmes psychologiques rapportés à la décompensation d'une fragilité préexistante. S'agissait-il de manifestations précoces des métastases cérébrales apparues secondairement ?

Celles-ci ont été prises en charge par protocole EMA-CO, radiothérapie et traitement anti-œdémateux, sans administration de MTX intra-thécal (allergie) et sans craniotomie.

3-5- APRES TRAITEMENT

3-5-1- SURVEILLANCE

Elle a pour but de diagnostiquer précocement une récurrence.

La surveillance biologique

Après l'obtention de la rémission complète, affirmée par la négativation du taux d'hCG totale sérique, celui-ci constitue l'examen clé du suivi. [40]

En France, son dosage est répété :

- de façon hebdomadaire pendant la chimiothérapie et les huit premières semaines après le traitement
- puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes
- puis mensuel au-delà de la 16^e semaine après traitement, pendant 12 mois pour les TTG à bas risque et 18 mois pour les TTG à haut risque.

La surveillance clinique et paraclinique

Pour le suivi des métastases gynécologiques, il est réalisé un examen clinique (métastases vaginales) associé à une échographie pelvienne (ré-évolution au niveau utérin).

Pour le suivi des autres localisations, un bilan radiologique comparatif est réalisé 2 semaines après la normalisation du taux d'hCG. Il n'intéresse que les sites pathologiques identifiés au début de la chimiothérapie. En cas de normalité, aucune recommandation actuelle ne préconise de le répéter. [3]

Dans notre étude, tous les cas ont bénéficié d'une surveillance du taux d'hCG, d'examen clinique et d'un bilan radiologique.

On remarque d'emblée que la fréquence de surveillance du taux d'hCG est très variable selon les cas. Concernant sa durée, elle a été de 12 mois pour la TTG à bas risque, de 11, 12 et 18 mois pour 3 cas de TTG à haut risque. Pour la 4^{ème} TTG à haut risque, la surveillance est toujours en cours.

Concernant le bilan radiologique, il n'a intéressé, dans tous les cas, que les sites pathologiques identifiés avant traitement.

- *dans 2 cas, il a été réalisé entre 2 et 4 semaines après la négativation du taux d'hCG.*
- *dans 2 autres cas, il a été réalisé entre 6 et 8 semaines après la négativation du taux d'hCG.*
- *dans 1 cas, il a été réalisé 8 mois après négativation du taux d'hCG.*

Dans notre série, 4 patientes sont en rémission complète.

Pour l'une d'entre elles, le recul apparaît encore insuffisant puisque le diagnostic initial remonte à juin 2012.

Concernant le 5^{ème} cas, les métastases cérébrales, découvertes 3 mois après la négativation du taux d'HCG et deux semaines après sa ré-ascension, ont entraîné le décès 1 mois et demi après diagnostic.

3-5-2- CONTRACEPTION

Après toute MTG, les patientes doivent être informées qu'elles doivent utiliser une méthode contraceptive fiable et adaptée, et ce pendant toute la durée de surveillance du taux d'hCG sérique. Aucune contraception n'est contre-indiquée. [3]

En effet, la COP orale n'a d'influence ni sur l'évolution vers une TTG secondaire, ni sur la cinétique du taux d'hCG totale sérique. En 2006, le RCOG confirme que son utilisation est sans danger après normalisation du taux d'hCG et n'interfère pas avec le suivi.[9,41]

Les autres modes de contraception hormonale (voie vaginale, voie percutanée, implant) n'ont pas été évalués à ce jour, mais l'innocuité des stéroïdes sur les cellules trophoblastiques tant in vitro qu'in vivo laisse à penser que ces modes contraceptifs peuvent aussi être utilisés.

Il n'y a pas de contre-indication à la pose d'un dispositif intra-utérin, après s'être assuré de l'absence de rétention, de la bonne involution utérine et de l'absence des contre-indications habituelles. [3]

Dans les 5 cas étudiés, la contraception pendant le traitement n'est indiquée que dans 3 cas : 2 cas de COP et 1 cas de contraception locale.

Après le traitement, une COP orale est instaurée dans 3 cas. Dans 1 cas, la patiente ne souhaite pas reprendre de sexualité et dans le dernier cas, la contraception n'est pas renseignée.

3-5-3- FERTILITE

Le jeune âge habituel des patientes traitées pour TTG justifie de préserver, autant que faire se peut, les possibilités de grossesse, et de réserver l'hystérectomie aux tumeurs chimio-résistantes.

Certaines chirurgies conservatrices permettent de conserver une fertilité. Couder présente un cas de naissance par césarienne à 32SA, deux ans après une résection utérine partielle pour choriocarcinome intra-myométrial résistant. [42]

La fertilité après une TTG est peu altérée en cas de préservation utérine et le taux de grossesse après traitement par méthotrexate ou EMA-CO est de 83%. Seul l'étoposide a fait la preuve d'un risque d'infertilité secondaire. Cependant, une diminution de la fertilité est possible, transitoirement, liée à l'anovulation post-thérapeutique, ainsi probablement qu'à la peur d'une récurrence lors d'une grossesse ultérieure. [23]

3-6- PRISE EN CHARGE D'UNE GROSSESSE APRES UN CHORIOCARCINOME

Une TTG peut exceptionnellement récidiver au cours d'une grossesse normale ultérieure.

Les patientes ayant un antécédent de grossesse molaire ont un risque de récurrence de 1% lors d'une grossesse ultérieure. Le faible nombre de cas de choriocarcinomes déclarés en France ne permet pas de chiffrer le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure. [3]

Le risque de rechute est maximal dans les 12 à 18 mois suivant la négativation du taux d'hCG totale sérique, ce qui justifie qu'après une TTG une grossesse ne soit autorisée qu'après 12 mois de dosages négatifs si TTG à bas risque et 18 mois si TTG à haut risque.

La survenue d'une grossesse avant ce délai et l'élévation physiologique de l'hCG qu'elle entraîne empêche la surveillance de son taux, et donc la détection précoce des récurrences. La patiente doit être informée du risque faible mais potentiellement grave de retard au diagnostic de la récurrence tumorale. [3]

En outre, se pose le problème de la tératogénicité en cas de grossesse rapide après la fin de la chimiothérapie. [3]

Dans la littérature, on retrouve deux séries de patientes ayant déclaré prématurément une grossesse au cours de la période de surveillance du taux d'hCG. Ces deux études retrouvent des issues de grossesses similaires:

- Le NETDC (New England Trophoblastic Disease Center) a publié une série de 45 patientes. Toutes ces patientes ont présenté une grossesse avant l'expiration du délai minimal de 12 mois. L'issue de la grossesse est connue pour 41 d'entre elles : 24,4% (10) ont demandé une IMG, 7,3% (3) ont fait une fausse couche et une patiente (2,4%) a développé une grossesse molaire. 7,3% (3) ont eu un accouchement prématuré, 58,5% (24) un accouchement normal à terme. Une patiente (2,2%) a développé un choriocarcinome avec métastases pulmonaires et a accouché à 28 semaines. [43]

- L'équipe du Charing Cross Hospital a publié une série de 43 patientes ayant débuté une grossesse avant la fin de la surveillance de l'hCG totale sérique. 23,2% (10) ont demandé une IMG, 6,9% (3) ont fait une fausse couche, et une patiente (2,3%) a développé une seconde môle. 51,1% (22) ont mené une grossesse à terme, 6,9% (3) ont accouché prématurément. Nous n'avons pas de renseignement pour 4 patientes.

On peut en conclure que la majorité de ces patientes ont eu une issue favorable.

En cas de poursuite de la grossesse, elles nécessitent un suivi renforcé, tout saignement anormal ou tout signe systémique doit être exploré afin d'éliminer une récurrence tumorale.

En cas de grossesse au-delà du délai recommandé, les grossesses obtenues après une TTG traitée par chimiothérapie ont une issue comparable à celles de la population générale. [3]

Pour toutes les grossesses après TTG (avant ou après le délai recommandé), il est conseillé d'effectuer :

- une échographie endo-vaginale vers 8 semaines d'aménorrhée,
- un examen histologique du placenta après l'accouchement
- un dosage d'hCG totale sérique 3 mois après la fin de la grossesse quelle qu'en soit l'issue.

La nécessité d'une telle surveillance doit être clairement expliquée à la patiente et son médecin traitant doit être informé. [3]

Dans notre série, 1 seul cas a présenté une nouvelle grossesse après une TTG à haut risque, et ce 32 mois après négativation du taux d'hCG.

Après une grossesse de déroulement normal, la patiente a accouché à terme par césarienne d'un garçon eutrophe en bonne santé.

Il a été réalisé une échographie endo-vaginale à 8 SA, un examen histologique du placenta ne retrouvant aucun signe de malignité et un dosage d'hCG totale sérique négatif à 1 mois du post-partum.

Une IVG a été réalisée à 4 mois du post-partum. Par la suite, le taux d'HCG s'est normalisé et un DIU a été posé.

4- DISCUSSION SUR LE CHORIOCARCINOME INFANTILE

Le choriocarcinome gestationnel touche le placenta, organe d'échange entre la mère et l'enfant et son diagnostic chez l'un des deux doit systématiquement le faire évoquer chez l'autre.

Au cours de nos recherches au CHU de Nantes, nous n'avons trouvé aucun cas de choriocarcinome infantile.

Cependant, nous avons décrit la surveillance post-natale de l'enfant né d'une mère chez laquelle le diagnostic de choriocarcinome a été porté à l'accouchement (cas clinique n°5).

Le choriocarcinome infantile est une tumeur trophoblastique maligne rare et méconnue, pouvant se révéler en période néonatale. Il s'agit le plus souvent de la transmission au nouveau-né de métastases d'un choriocarcinome placentaire.

Comme, chez la mère, cette tumeur est très chimio-sensible et est devenue potentiellement curable depuis l'utilisation de la poly-chimiothérapie. Auparavant, son évolution était fatale. Le facteur pronostic principal reste la précocité du diagnostic.

Grâce à une revue de la littérature portant sur 34 cas rapportés depuis les années 1950, nous avons identifié certaines caractéristiques de cette maladie. [44]

4-1- EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE [44]

Le choriocarcinome infantile survient entre 0 et 6 mois et majoritairement avant 2 mois de vie. Le sex-ratio est de 1. Nous n'avons pas retrouvé de statistiques, probablement en raison du faible nombre de choriocarcinomes infantiles gestationnels déclarés.

Son origine reste incertaine mais lorsque le choriocarcinome se révèle en période néonatale ou chez un jeune nourrisson, il est admis qu'il s'agit de la transmission d'une tumeur placentaire développée au cours de la grossesse.

Dans la série rapportée, 19 (56 %) des 34 mères d'enfants atteints de choriocarcinome ont présenté elles-mêmes un choriocarcinome localisé à l'utérus ou métastatique. Trois d'entre elles sont décédées avant tout traitement ou après un traitement chirurgical. Une a été perdue de vue et les autres sont bien portantes après traitement chimiothérapique.

Au contraire, aucune atteinte maternelle n'a été mise en évidence dans 12 cas (35 %), et ce malgré l'atteinte du nouveau-né. Les mères étaient bien portantes, la tumeur primitive microscopique ou macroscopique aurait été expulsée avec le placenta sans dissémination métastatique maternelle.

L'atteinte maternelle n'est pas précisée pour trois cas. Deux femmes avaient dans leurs antécédents, l'une une môle hydatiforme, l'autre un choriocarcinome.

4-2- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE [44]

Les signes cliniques sont variés et peu spécifiques, expliquant les fréquentes difficultés et le retard diagnostique.

On retrouve par ordre de fréquence:

- une anémie profonde dans 90 % des cas.
- une hépatomégalie isolée ou accompagnée d'un tableau digestif (stagnation pondérale, vomissements, douleurs) dans 72 % des cas.
- des signes neurologiques (convulsions, hypertension intracrânienne, hypotonie axiale) dans 20% des cas.
- plus rarement, des nodules cutanés ou sous-cutanés, une masse de la racine d'un membre, des saignements extériorisés ou une puberté précoce.

On retrouve des signes histologiques, témoins de l'hypersécrétion d'hCG dans quasiment la moitié des cas : présence de kystes lutéiniques ou d'hyperplasie des cellules de LEYDIG.

Dans tous les cas, le tableau est rapidement évolutif: une altération de l'état général apparaît en moins d'un mois en l'absence de prise en charge et les organes les plus souvent touchés sont le foie (29 cas soit 90 %) et les poumons (19 cas soit 60 %).

Exceptionnellement l'enfant est asymptomatique et le diagnostic est recherché devant une atteinte maternelle.

Dans notre cas, le nouveau-né était eutrophe et présentait un examen clinique normal à la naissance.

4-3- DIAGNOSTIC [44]

Le diagnostic est avant tout biologique, repose sur la détection d'un taux d'hCG anormal chez l'enfant. [44]

Dans tous les cas de la littérature, une élévation de l'hCG chez l'enfant est retrouvée à distance de la naissance, supérieure à 10 UI/L. Ces cas infantiles étant généralement diagnostiqués du fait de l'atteinte maternelle, et à distance de l'accouchement, la présence d'hCG chez l'enfant à un tel taux est alors considérée comme anormale.

Concernant le diagnostic de choriocarcinome gestationnel infantile durant une grossesse ou en post-partum immédiat, il s'agit d'un cas de figure exceptionnel qui nécessite une surveillance pédiatrique dès le diagnostic, mais nous n'avons pas pu retrouver de norme pour le taux d'hCG sanguin dans les premiers jours de vie.

Dans notre cas de surveillance pédiatrique, le dosage d'hCG, réalisé à 5 jours de vie devant le diagnostic maternel de choriocarcinome, est à 37,5UI/L, alors que cet enfant ne développera pas la maladie. On note ensuite une décroissance de ce taux avec négativation à 3 semaines de vie.

L'équipe médicale de l'enfant a considéré que ce taux élevé initial était dû à l'imprégnation hormonale de l'enfant. En effet, l'hCG est une petite molécule qui peut diffuser chez le fœtus et ce d'autant plus qu'elle est produite par le syncytiotrophoblaste. Le taux positif d'hCG chez l'enfant dans le post-partum immédiat serait donc lié à la diffusion des hormones maternelles.

Chez l'enfant, l'alpha-foeto-protéine a été dosée en parallèle du taux d'hCG, à la recherche d'éventuelles localisations hépatiques initiales (puisque les plus fréquentes) et dans l'optique d'un monitoring ultérieur.

Sa surveillance régulière a montré une décroissance physiologique avec négativation à 6 mois de vie.

Cette protéine, sécrétée physiologiquement par le foie du fœtus, ne peut chez l'enfant provenir d'une imprégnation maternelle. Elle voit sa synthèse s'arrêter progressivement à partir de la naissance et son taux, initialement élevé, décroître régulièrement pour se normaliser (< 10 ng/ml) vers le huitième mois de vie. Elle est anormalement sécrétée en cas de tumeurs hépatiques et sa non-décroissance physiologique peut donc orienter vers une localisation hépatique secondaire. [45]

Par la suite, la surveillance clinique et paraclinique s'est poursuivie à la recherche de localisations secondaires:

- *surveillance clinique par un oncologue pédiatrique à 1 mois de vie puis tous les 2 mois puis trimestriel (examen clinique à la recherche de signes d'anémie ou d'une hépatomégalie principalement, développement staturo-pondéral et psychomoteur)*
- *taux d'hCG et d'AFP, 2 fois par semaine jusqu'à J15l, puis tous les 10 jours jusqu'à 2 mois et tous les 15 jours jusqu'à 6 mois.*
- *bilan biologique (NFS, fonction rénale et bilan hépatique) mensuel les 6 premiers mois*
- *-échographie trans-fontanelle et échographie abdomino-pelvienne.*

Cette surveillance permet d'observer une évolution favorable, sans développement de la maladie, avec négativation des marqueurs tumoraux (hCG et alpha-foeto-protéine).

Le diagnostic peut aussi être histologique, cependant il n'est pas indispensable à la pose du diagnostic et à l'instauration du traitement, comme chez la mère. Il se heurte d'une part à la difficulté d'obtenir un examen anatomopathologique du placenta après une grossesse normale, d'autre part à la non-élimination du diagnostic infantile par la normalité de l'histologie placentaire. En pratique, l'examen anatomo-pathologique est rarement à l'origine du diagnostic. En cas d'atteinte cutanée, des amas de cellules cyto- et syncytiotrophoblastiques sont retrouvés au niveau de la peau. [44]

Dans quelques cas, la constatation d'une anémie chez le nouveau-né rapportée à une hémorragie foeto-maternelle (HFM), par le test de Kleihauer, a pu faire rechercher et découvrir sur l'histologie placentaire un choriocarcinome. [46].

Bien que le choriocarcinome intra-placentaire compliqué de transfusion foeto-maternelle soit rarissime, il nous semble indispensable de réaliser une analyse histologique du placenta quand un diagnostic d'HFM est posé. L'analyse doit être spécifiquement orientée vers la recherche de cette tumeur. [46].

Dans 54% des cas, le diagnostic a été rétrospectif et n'a été réalisé qu'à l'autopsie.

4-4- PRISE EN CHARGE [44]

Le bilan d'extension chez l'enfant comprend un scanner thoraco-abdominal et une IRM cérébrale. Le traitement consiste en une poly-chimiothérapie précoce, parfois associée au cas par cas à une chirurgie secondaire.

La chimiothérapie comporte toujours un sel de platine (carboplatine ou cisplatine) et de l'étoposide, plus ou moins associés à une troisième molécule (méthotrexate, bléomycine, ifosfamide).

La chimiothérapie chez le très jeune enfant nécessite une surveillance accrue et une adaptation des posologies, en tenant compte de l'immaturation rénale et hépatique et de la perméabilité de la barrière hémato-méningée.

4-5- PRONOSTIC

Le pronostic du choriocarcinome néonatal reste très sévère avec une mortalité de 80 % à 1 an :

- 54 % des enfants sont décédés avant le diagnostic, fait à l'autopsie ou après l'apparition de symptômes maternels,
- 13 % des enfants sont décédés d'une maladie multimétastatique avant qu'un traitement n'ait pu être débuté,
- 13 % d'enfants sont décédés de complications de la chirurgie.

Ce mauvais pronostic semble souvent lié au retard diagnostique et thérapeutique, puisque même en cas d'atteinte cérébrale, considérée comme de mauvais pronostic, 2 enfants ont eu une évolution favorable après chimiothérapie.

Le premier succès thérapeutique a été rapporté en 1992, et jusqu'en 2005 seuls 7 autres cas de guérison ont été publiés, soit un taux de survie de 23% (8/34). Il s'agit d'enfants traités par une poly-chimiothérapie plus ou moins associée à une chirurgie pré ou post chimiothérapique (7 cas).

4-6- SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT [44]

La surveillance après le traitement repose sur la clinique, le dosage d'hCG et des examens d'imagerie adaptés aux localisations initiales, comme chez l'adulte.

Ainsi, le dosage d'hCG est un bon marqueur de l'efficacité thérapeutique. Une fois la normalisation obtenue, l'absence de ré-ascension sur 3 dosages successifs permet d'affirmer la rémission.

L'existence de récurrences tardives chez l'adulte justifie une surveillance prolongée chez l'enfant. Aujourd'hui, aucune rechute n'a cependant été décrite.

5- IMPACT PSYCHOLOGIQUE SUR LA CELLULE FAMILIALE

Les notions de grossesse et de cancer s'opposent en tout point : promesse d'une vie nouvelle, bonheur familial partagé et épanouissement personnel contre menace de mort, détresse parentale et bouleversements psychologiques.

Dans le cas du choriocarcinome, une véritable association existe entre cancer et grossesse. En effet, le choriocarcinome, cancer du placenta, est la seule tumeur maligne liée à la fécondation. C'est à cause d'une grossesse que ce cancer se développe.

Cette intrication rend encore plus difficile l'annonce de la maladie et de ses conséquences à la patiente et à sa famille, les contraignant à se confronter à toutes sortes de questions concernant la vie, la mort, la maternité et la parentalité.

Son retentissement est très variable selon l'histoire personnelle et familiale de chacun, il peut se manifester par l'apparition d'anxiété, de troubles de l'humeur, de troubles de la vie sexuelle et de difficultés conjugales.

En général, ce cancer développé à distance d'une grossesse ne touche que la mère mais lorsque cette pathologie se révèle durant une grossesse ou dans ses suites immédiates, le nouveau-né peut être atteint. Dans ce cas, la patiente atteinte doit se préparer aux conséquences tant pour elle que pour son bébé.

Le fait qu'un enfant soit malade «à cause» de sa mère peut entraîner une culpabilité de la mère. Chez le père, peut émerger une détresse importante, par peur de perdre sa compagne et/ou son enfant.

Enfin, existe le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure.

Dès l'annonce du diagnostic, l'équilibre familial se trouve donc bouleversé, les souhaits de maternité et de parentalité freinés. Ces changements au sein de la cellule familiale persistent pendant toute la durée du traitement et de la surveillance. Même après guérison, le désir d'agrandir la famille est freiné par le risque de mettre en péril la vie de la mère et de l'enfant à naître, en cas de récurrence.

La prise en charge psychologique est indissociable du traitement et du suivi médical et la sage-femme y occupe une place de choix.

6- PLACE DE LA SAGE-FEMME

La sage-femme est un interlocuteur médical privilégié pour les femmes.

Même si le choriocarcinome est une pathologie rare, et que peu de professionnels y sont confrontés, il nous semble intéressant de s'arrêter sur la place de la sage-femme dans le diagnostic et la prise en charge de cette maladie.

6-1- DANS LE DIAGNOSTIC

La sage-femme peut être confronté au diagnostic de cette pathologie en prénatal ou en post natal.

Ainsi, en prénatal, la sage-femme est compétente pour le suivi d'une grossesse de déroulement normal, mais doit faire appel à un médecin en cas de situation pathologique. [47]

Dans le cadre du choriocarcinome, la femme peut présenter un excès de HU, une exagération des signes sympathiques de grossesse ou des symptômes de métastases. Ces derniers sont variés et une liste précise ne peut pas être dressée.

La sage-femme doit donc adresser la patiente à un médecin dès lors qu'aucune étiologie habituelle n'est retrouvée.

Ensuite, après une naissance, la sage-femme peut pratiquer l'examen postnatal si la grossesse a été normale et l'accouchement eutocique. [47]

Si une femme se plaint de métrorragies persistantes plus de 6 semaines après un accouchement, la sage-femme doit prescrire un taux d'hCG sanguin avant de l'adresser à un médecin.

L'exercice de la profession de sage-femme peut également comporter la réalisation de consultations de contraception et de suivi gynécologique de prévention, sous réserve d'adresser la patiente à un médecin en cas de situation pathologique. [47]

Elle doit prescrire un dosage sanguin d'hCG à toute femme en âge de procréer qui présente des métrorragies ou une aménorrhée, sous contraception ou non et l'adresser à un médecin si besoin.

6-2- DANS LA PRISE EN CHARGE

Lorsqu'une patiente est atteinte d'un choriocarcinome, sa prise en charge est multidisciplinaire. Les acteurs principaux sont le gynécologue-obstétricien et l'oncologue dans le traitement et le suivi. Néanmoins, le médecin traitant et la sage-femme sont aussi associés à la prise en charge.

La sage-femme a essentiellement un rôle d'information et d'accompagnement du couple.

En effet, il faut écouter la femme, répondre à ses questions, ses angoisses, ses attentes et apporter un soutien au couple face aux difficultés psychologiques rencontrées.

Ces deux rôles sont à souligner dans les suites de couches et le dernier cas de mon étude en est une bonne illustration. En effet, la sage-femme a dû entourer le couple parental et apaiser leurs angoisses de mort concernant la mère et l'enfant.

Mais, la sage-femme a aussi un rôle plus médical lorsqu'elle est confrontée en salle de naissance ou en suites de couches, à une patiente présentant un antécédent de choriocarcinome.

Dans ce cas, la sage-femme devra s'assurer de l'envoi du placenta en anatomo-pathologie, de la réalisation d'un dosage d'hCG plasmatique à 3 mois du post-partum et de la mise en place d'une contraception efficace et adaptée à la patiente à la sortie de la maternité.

Elle devra vérifier la qualité de l'information faite à la patiente sur le risque de récurrence, insister sur la nécessité de consulter un médecin devant des symptômes nouveaux ou anormaux, par exemple des métrorragies persistantes plus de 6 semaines après la naissance.

Enfin, en cas de découverte d'un choriocarcinome gestationnel durant une grossesse, cas exceptionnel, la sage-femme a un rôle à jouer dans la surveillance pédiatrique du nouveau-né, en association avec le pédiatre, l'oncologue et les infirmières puéricultrices.

L'allaitement maternel, s'il n'est pas contre-indiqué en cas d'antécédent de choriocarcinome, l'est évidemment en cas de chimiothérapie pour choriocarcinome actif, du fait de son passage dans le lait.

CONCLUSION

La découverte d'un choriocarcinome réunit 2 spécialités médicales aux antipodes l'une de l'autre : l'obstétrique, symbole de la vie et la cancérologie associée culturellement à la mort.

Même s'il s'agit d'une tumeur rare, il est important de la connaître afin de la diagnostiquer précocement et d'en améliorer le pronostic.

Elle fait le plus souvent suite à une grossesse molaire mais peut aussi survenir au cours ou dans les suites d'une grossesse normale et possède un haut potentiel de malignité par dissémination hématogène rapide.

Le pronostic de cette tumeur s'est beaucoup amélioré grâce au développement de nouveaux traitements, de protocoles standardisés, de la centralisation des données et de la coordination des soins par les Centres de Référence des maladies Trophoblastiques, en France, celui de Lyon créé en 1999.

L'objectif de notre travail a tout d'abord été d'apprécier l'impact de l'existence d'un centre de référence et de la publication des premières recommandations de 2010 sur le diagnostic et la prise en charge du choriocarcinome gestationnel au CHU de Nantes.

Dans notre étude, 1 cas a été pris en charge avant 1999, 3 cas avant 2010 et seulement 1 cas après l'élaboration des recommandations. Malgré l'effectif restreint et l'hétérogénéité des dossiers, nous avons mis en évidence une progression dans le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie depuis les années 2000.

Cependant, notre mémoire n'a pas permis de mettre en évidence l'évolution certaine de la prise en charge depuis 2010, puisqu'un seul cas de l'étude est postérieur aux recommandations et qu'il est atypique, car découvert au décours d'une grossesse normale.

Il nous semble important de noter que ces nouvelles recommandations vont permettre une uniformisation des pratiques et une meilleure prise en charge. Pour autant, au vu du faible nombre de cas recensés aujourd'hui dans le monde, celles-ci restent parfois imprécises. Elles ont fait l'objet d'une actualisation en 2013, non publiée à ce jour, mais n'apportant, semble-t-il, pas d'avancées significatives.

Ce mémoire a aussi pour vocation de permettre à la sage-femme de mieux cerner cette pathologie au niveau maternel et infantile.

La sage-femme occupe une place importante dans le diagnostic du choriocarcinome durant une grossesse normale et dans les suites de couches d'un accouchement physiologique. Elle participe aussi à la prise en charge en ayant un rôle de soutien psychologique et d'accompagnement du couple. L'éventualité d'un passage trans-placentaire de cellules tumorales au bébé doit aussi s'inscrire dans les connaissances des sages-femmes.

Une plaquette d'information, réalisée par le centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon, est en annexe 7 afin d'être utilisée comme outil pratique.

BIBLIOGRAPHIE

1. GERARD B.
La môle hydatiforme.
Mémoire de sage-femme. Nantes, 1996, 56 p.
2. Centre de référence des maladies trophoblastiques.
Espace médecins.
[En ligne] Consulté le 10 janvier 2014.
Disponible sur : <http://www.mole-chorio.com>
3. CNGOF.
Maladies trophoblastiques gestationnelles: diagnostic et prise en charge.
Recommandations de bonne pratique. Argumentaire Avril 2010, 179p.
[En ligne] Consulté le 10 janvier 2014.
Disponible sur:
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/100611_maladies_trophoblastiques.pdf
4. MESH.
Définition du choriocarcinome.
[En ligne]. Consulté le 15 janvier 2014.
Disponible sur : <http://www.chu-rouen.fr/page/choriocarcinome>
5. ENCHA-RAZAVI F, ESCUDIER E.
Embryologie clinique.
Masson 1995.
6. NESSMANN C, LARROCHE J-C.
Atlas de pathologie placentaire. 2001.
7. EM-Consulte.
Maladies trophoblastiques gestationnelles.
[En ligne] Consulté le 12 juin 2013.
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/7957/maladies-trophoblastiques-gestationnelles>.
8. BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP.
Current management of gestational trophoblastic diseases.
Gynecol Oncol 2009,112p : 654-662.
9. HERTIG AT et al.
Hydatiform mole and choriocarcinoma.
Atlas of tumor pathology 1956.
10. BERKOWITZ R.S., GOLDSTEIN D.P.
Chorionic tumors.
N Engl J Med 1996, 335p: 1740-1748.

11. MAILLY N., DELORD J.P., DUBOIS A. et al.
Choriocarcinome placentaire métastatique chez la mère et son nouveau-né : à propos d'un cas.
Journal de radiologie 2008, vol 89 n° 4: 517-520.
[En ligne] Consulté le 18 janvier 2014
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/162314>.
12. ALY-ABBARA
Métrorragie ; ménorragie ; ménométrorragies et spottings
[En ligne] Consulté le 09 janvier 2014
Disponible sur : http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/metrorragie.html
13. UNIVERSITE MEDECINE DE STRASBOURG
Cours d'obstétrique : hémorragie du 1^{er} trimestre.
[En ligne] Consulté le 13 janvier 2014
Disponible sur : http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/obstetrique/hemorragie_1er_trim.pdf
14. UNIVERSITE MEDECINE DE STRASBOURG
Cours d'obstétrique : hémorragie du 1^{er} trimestre.
[En ligne] Consulté le 13 janvier 2014
Disponible sur : http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/obstetrique/hemorragies_2-3_trim.pdf
15. BOUFETTAL H, KHALKANE L, NOUN M et al.
Brève communication: Le choriocarcinome gestationnel à l'hôpital Ibn Rochd de Casablanca.
Eastern Mediterranean Health Journal 2013, vol 19 Supplément 3.
[En ligne] Consulté le 15 janvier 2014
Disponible sur :
http://applications.emro.who.int/emhj/v19/Supp3/EMHJ_2013_19_Supp3_S208_S212.pdf 2004-2010.
16. FIGO.
Staging for gestational trophoblastic neoplasia.
Int J Gynaecol Obstet 2002, vol. 77, p 285-287.
17. CHALOUHI G.E et al.
Methotrexate for 2000 FIGO low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients : efficacy and toxicity.
Am. J. Obstet. Gynecol 2009.
18. GOLFIER F. et al.
First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease Reference Center.
Am. J. Obstet. Gynecol 2007, 196p :172

19. Agence Nationale de Sécurité du Médicament.
Répertoire des médicaments.
[En ligne] Consulté le 30 janvier 2014
Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>
20. LOTZ J. P., BUI B., GOMEZ F. et al.
Sequential high-dose chemotherapy protocol for relapsed poor prognosis germ cell tumors combining two mobilization and cytoreductive treatments followed by three high-dose chemotherapy regimens supported by autologous stem cell transplantation.
Results of the phase II multicentric TAXIF trial.
Ann Oncol 2005, vol. 16, p 411-418
21. PETRILLI E. S., MORROW C.P.
Actinomycin D toxicity in the treatment of trophoblastic disease: a comparison of the five-day course to single-dose administration.
Gynecol Oncol 1980, vol. 9, p18-22.
22. MATSUI H., SEKI K., SEKIYA S.
Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16 and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease. Remission rates and drug toxicities.
Gynecol Obstet Invest 1998, vol. 46, p5-8.
23. ADEWOLE L. F., RUSTIN G. J., NEWLANDS E. S.
Fertility in patients with gestational trophoblastic tumors treated with etoposide.
Eur J Cancer Clin Oncol.1986, vol. 22, p1479-82.
24. RUSTIN G. J., NEWLANDS E. S., LUTZ J. M. et al.
Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors.
J Clin Oncol 1996, vol. 14, p2769-73.
25. SCHLAERTH J. B., MORROW C. P., Rodriguez M.
Diagnostic and therapeutic curettage in gestational trophoblastic disease.
Am J Obstet Gynecol. 1990, vol. 162, p1465-71
26. ROBERTS J. P., LURAIN J. R.
Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy.
Am J Obstet Gynecol. 1996, vol. 174, p. 1917-24
27. PISAL N., NORTH C., TIDY J. et al.
Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease.
Gynecol Oncol.2002, vol. 87, p190-192.
28. SOPER J.T.
Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003, vol. 17, p943-957.

29. GOLFIER F. et al.
Prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles.
J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris 2010, vol 39, p2532
30. ACOG Practice Bulletin 53.
Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease.
Obstet Gynecol.2004, vol. 103, p1365-1377.
31. BOWER M. et al.
EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients.
J. Clin. Oncol.1997, vol. 15, p 2636-2643
32. SECKL M. J., RUSTIN G.J.S.
Late toxicity after therapy of gestational trophoblastic neoplasia.
In gestational trophoblastic disease 3ème édition 2009, p469- 484
33. NEWLANDS E. S., HOLDEN L., SECKL M. J. et al.
Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors.
J Reprod Med 2002, vol. 47, p465-471
34. SUZUKA K., MATSUI H., YAMAZAWA K. et al.
Adjuvant hysterectomy in low- risk gestational trophoblastic disease.
Obstet Gynecol.2001, vol. 97, p431-434.
35. FIGO, IGCS.
Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecologic cancers.2006
36. SUZUKIT., KITAMI A., HORI G. et al.
Metastatic lung choriocarcinoma resected nine years after hydatidiform mole.
Scand Cardiovasc J.1999, vol. 33, p180-182.
37. EVANS A. C., SOPER J. T., CLARKE-PEARSON D. L. et al.
Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system.
Gynecol Oncol.1995, vol. 59, p226-230
38. GOLDBERG G. L., YON D. A.,BLOCH B. et al.
Gestational trophoblastic disease: the significance of vaginal metastases.
Gynecol Oncol.1986, vol. 24, p155-161.
39. LIM A. K., AGARWAL R.,SECKL M. J. et al.
Embolization of bleeding residual uterine vascular malformations in patients with treated gestational trophoblastic tumors.
Radiology.2002, vol. 22, p640-644.
40. SECKL M. J., SEBIRE N. J., BERKOWITZ R. S.
Gestational trophoblastic disease.
Lancet 2010,376p :717-729

41. RCOG.
The management of gestational trophoblastic neoplasia.
RCOG Clinical Guideline 2006, vol. 38.
42. COUDER F. et al.
Living birth after partial hysterectomy for chemorefractory gestational choriocarcinoma.
Gynecol Obstet Fertil 2012. vol 40, p376-378
43. GARNER E., GOLDSTEIN, D. P., BERKOWITZ R. S.
Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003, vol. 17, p959-968
44. DUMESNIL C., GATBOIS E., LEVERGER G.
Choriocarcinome infantile: une tumeur exceptionnelle et curable.
Archives pédiatrie décembre 2005, vol 12, p1721-1725
[En ligne] Consulté le 18 décembre 2013.
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/37622/article/le-choriocarcinome-infantile-une-tumeur-exceptionn>.
45. INSTITUT GUSTAVE ROUSSY
Marqueurs tumoraux.
[En ligne] Consulté le 30 décembre 2013.
Disponible sur: http://www.gustaveroussy.fr/index.php?p_m=pediatrie&p_id=2675
46. TOUBOUL C, FAIVRE E, BOITHIAS C et al.
Hémorragie fœto-maternelle sur choriocarcinome placentaire.
Journal de Gynécologie Obstétrique et biol de la reproduction 2010, vol. 39, p156-158
47. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE
Articles L 4151-1 et L 4151-3
[En ligne] Consulté le 20 décembre 2013.
Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr>.
48. MINISTERE DE LA SANTE
Indice de Karnofsky.
[En ligne] Consulté le 20 décembre 2013.
Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2003/03-40/a0403145a2.pdf>.
49. TARDIF C.
Tumeur trophoblastique gestationnelle multi métastatique découverte à 37 SA : à propos d'un cas.
Mémoire du diplôme inter-universitaire Pathologie maternelle et grossesse.
Nantes 2012, 36 p.

ABREVIATIONS

ACOG : American College of Obstetricians and gynecologists

APE : Actinomycine Platine Etoposide

AVB : Accouchement Voie Basse

BEP : Bléomycine Etoposide Platine

CGR : Culot Globulaire Sanguin

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

COP : Contraception Oestro-Progestative

CNGOF : Collège national des Gynécologues Obstétriciens Français

CRLCC : Centre de recherché et Lutte Contre le Cancer

DG : Début de Grossesse

DIU : Dispositif Intra-Utérin

DDR : Date de Dernières Règles

EA-EMA : Etoposide - actinomycine D, Etoposide – Méthotrexate – actinomycine D

ECG : Electro- Cardio-Gramme

EIP : Epanchement Intra-Péritonéal

EP-EMA : Etoposide - Platine, Etoposide – Méthotrexate – actinomycine D

EMA-CO : Etoposide – Méthotrexate - actinomycine D – Cyclophosphamide - Vincristine

EP :Etoposide – Platine

FCS : fausse Couche Spontanée

FDR : Facteur De Risque

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

FSH : Follicule Stimulating Hormone

GIU : Grossesse Intra-Utérine

GEU : Grossesse Extra-Utérine

HAS : Haute Autorité de Santé

hCG : Gonadotrophine Chorionique Humaine

HU : Hauteur utérine

IGCS : International Gynecologic Cancer Society

IM : Intra-Musculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra Veineux

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LH : Luteinizing Hormone

MH: Môle Hydatiforme

MLU : Masse Latéro-Utérine

MMPs : Métallo-Protéïnases Matricielles

MTG : Maladie Trophoblastique Gestationnelle

MTX : Méthotrexate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEC : Prise En Charge

PFC : Plasma Frais Congelé

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

SA : Semaine d'Aménorrhée

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe

TDM : Tomodensitométrie

TSH : Thyroïd Stimulating Hormone

TTG : Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles

ANNEXE 1

L'HORMONE GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE [2]

L'hCG est une hormone glycoprotéique formée par l'association non covalente de deux sous-unités α et β et synthétisée par les cellules du syncytiotrophoblaste dès le 7ème jour après la fécondation, au moment de l'implantation, sous forme d'hcg native (totale) et de β hCG et α hCG libres.

Les formes libres sont directement synthétisées par le placenta et ne correspondent pas à la dissociation de l'hcg native. La sous-unité α est commune aux autres hormones glycoprotéiques (FSH, LH, TSH) et la sous-unité β est spécifique à cette hormone.

L'hCG est l'hormone principale de la grossesse.

Elle est probablement l'une des toutes premières molécules complexes synthétisées par l'embryon et est indispensable à l'établissement et au déroulement d'une grossesse humaine.

Elle intervient sur la croissance placentaire: elle joue un rôle essentiel dans la différenciation du trophoblaste et favorise in vitro la différenciation des cytotrophoblastes en syncytiotrophoblastes.

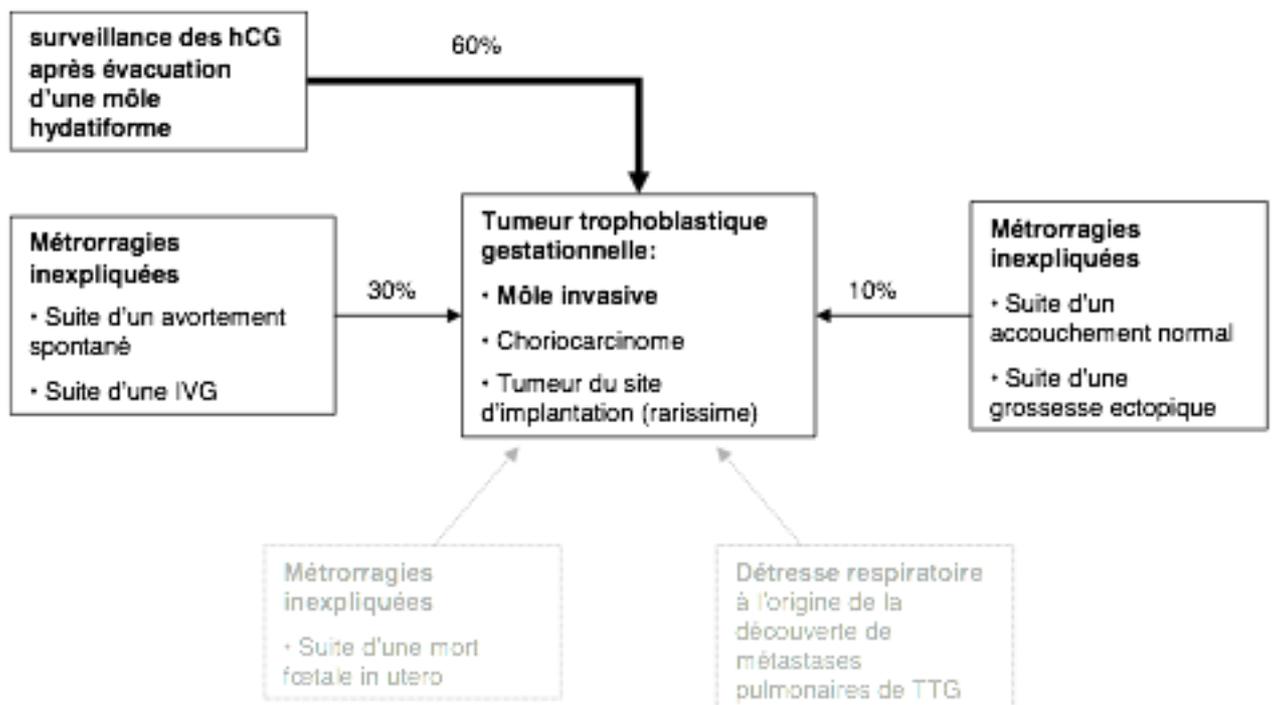
Les concentrations d'hCG maternelle augmentent pendant une grossesse: elles augmentent très rapidement jusqu'à 8-10 semaines de gestation, avec un temps de doublement d'environ 31 heures, passent par un pic maximal vers la 10ème semaine puis diminuent très nettement au 3ème mois pour rester pratiquement stationnaires jusqu'à l'accouchement. Les dosages sont sanguins et urinaires.

Le taux d'hCG totale sérique augmente anormalement dans des circonstances pathologiques. Son dosage est le pilier du diagnostic et de la surveillance des maladies trophoblastiques gestationnelles.

Plus que les valeurs isolées, c'est la courbe d'évolution du taux d'hCG qui permet le diagnostic, en parallèle de la clinique et de l'échographie.

ANNEXE 2

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE D'UNE TTG [3]



ANNEXE 3

INDICE DE KARNOFSKY [48]

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

ANNEXE 4

IMAGERIE DU CAS N°5 [49]

CLICHE A

TDM cérébral avec injection de produit de contraste
Lésion nodulaire cortico-sous-corticale en avant et sur le sillon central droit de 19mm x 25mm



CLICHE B

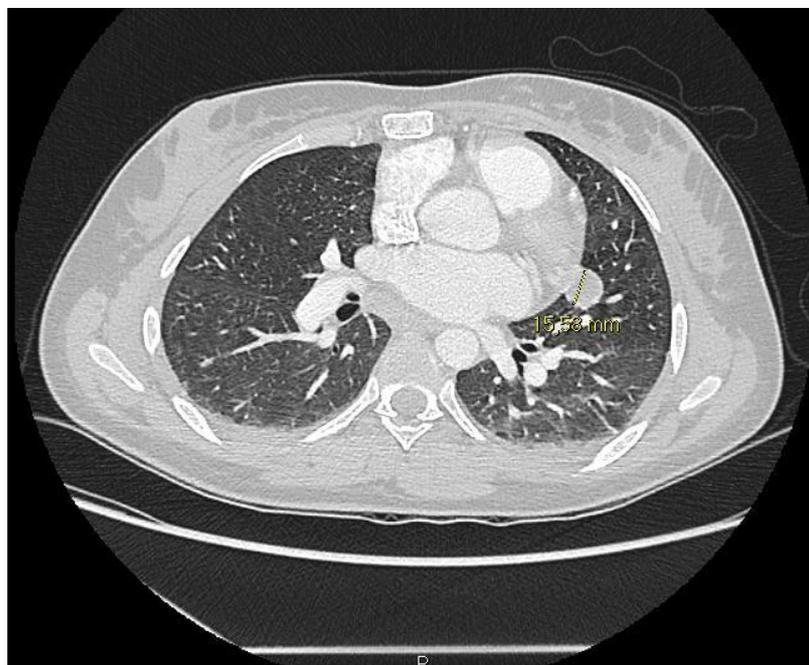
Radiographie thoracique de face:
Volumineux syndrome de masse apical droit



CLICHES C:
TDM thoraco-abdomino-pelvien sans et avec injection



CLICHE C1: Coupe thoracique: fenêtre médiastinale:
Volumineux syndrome de masse droit de 62mm, infiltrant le médiastin, à proximité de la trachée avec lame d'épanchement pleural bilatéral.



CLICHE C2: Coupe thoracique: fenêtre parenchymateuse:
Nodules parenchymateux lobaires inférieurs droits, sous-pleuraux de 20 mm et 6 mm.
localisation controlatérale linguale de 15 mm.



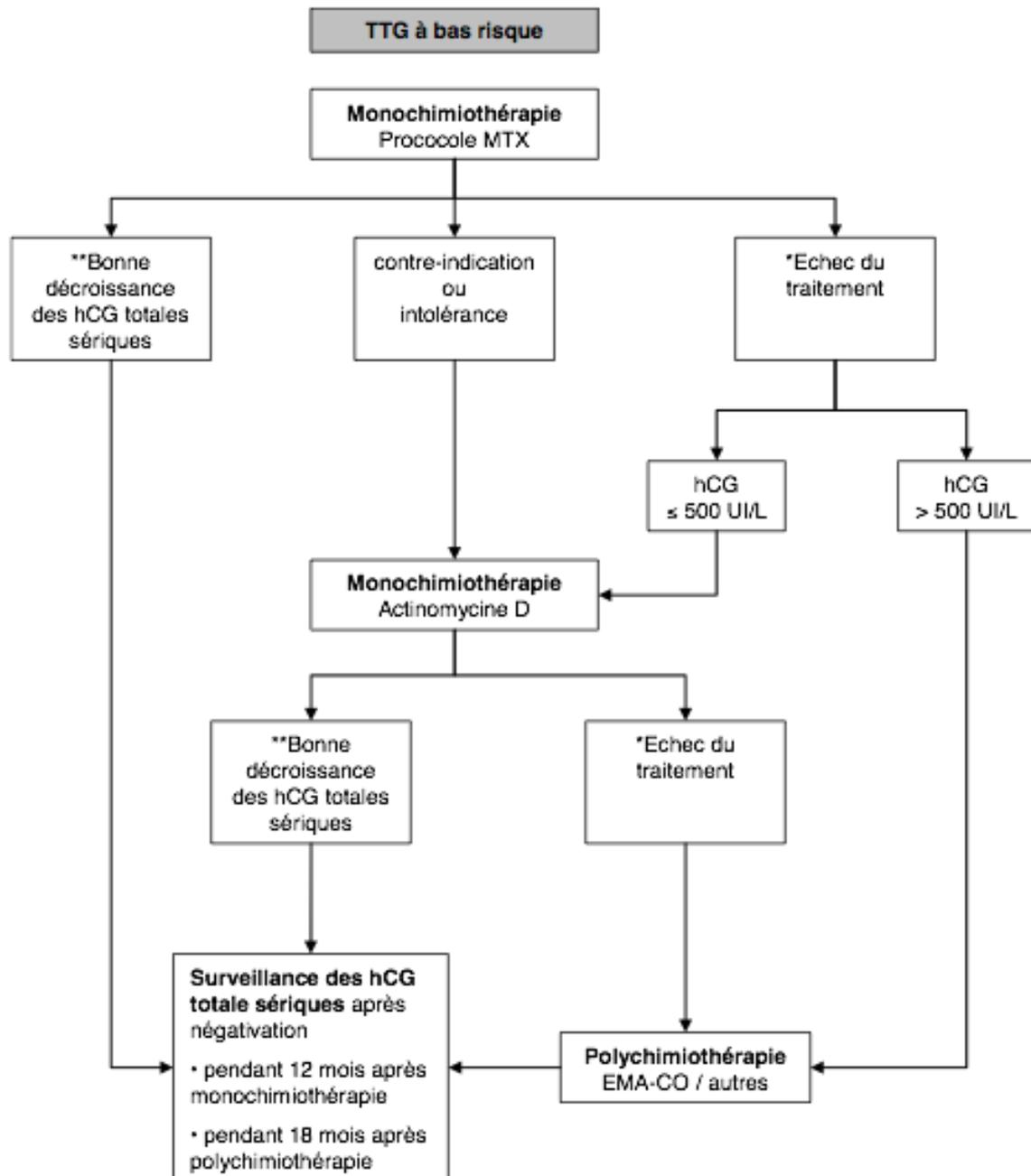
CLICHE C3: Coupe abdominale:
Nodules hypodenses du segment V (29mm) et du segment VIII (8 mm)



CLICHE C4: Coupe abdominale:
Deux hypodensités du pôle moyen du rein gauche de 13mm et 10 mm.

ANNEXE 5

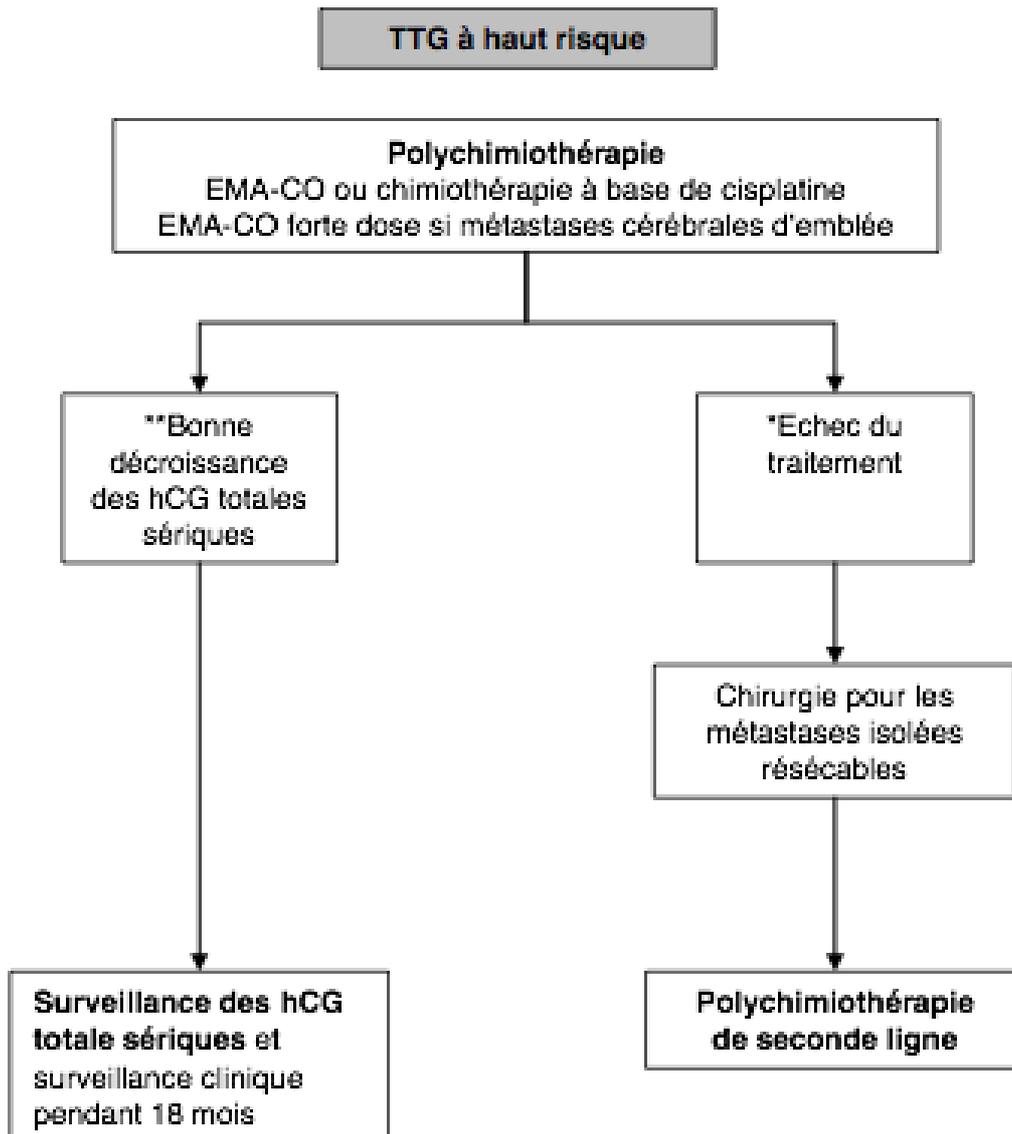
PRISE EN CHARGE DES TTG A BAS RISQUE PAR CHIMIOTHERAPIE [3]



*Stagnation ou augmentation du taux d'hCG totales sériques après au moins deux cycles consécutifs de chimiothérapie, soit après 4 à 6 semaines en fonction du protocole utilisé.
 **La diminution des hCG d'au moins 10% à chaque dosage hebdomadaire définit leur « bonne » décroissance.

ANNEXE 6

PRISE EN CHARGE DES TTG A HAUT RISQUE [3]



ANNEXE 7

PLAQUETTE D'INFORMATION [2]

Protocoles Chimiothérapie

Tumeur à bas risque : Score FIGO 2000 ≤ 6

Protocole Méthotrexate

Méthotrexate	1 mg/kg IM	J1 J7	J3	J5
Folinate de Calcium	10 mg per os	J2 J8	J4	J6

Méthotrexate (Espacement des J1 : 14 jours)

Protocole Actinomycine

Si contre indication au Méthotrexate ou résistance au Méthotrexate avec hCG < 500 UI/l

Actinomycine D	0,5 mg DT IV bolus	J1 à J5
----------------	--------------------	---------

Actinomycine D (Espacement des J1 : 14 jours)

Tumeur à haut risque : Score FIGO 2000 ≥ 7

Protocole EMA-CO

EMA	J1	Actinomycine D	0,5 mg DT IV bolus de 5 minutes
		Etoposide	100 mg/m ² en perfusion de 2 heures
		Méthotrexate	100 mg/m ² en perfusion de 5 minutes puis 200 mg/m ² en perfusion de 12 heures
	J2	Actinomycine D	0,5 mg DT IV bolus de 5 minutes
		Etoposide	100 mg/m ² en perfusion de 2 heures
		Folinate Calcium	2 prises de 25 mg per os à 12h00 d'intervalle débuter 24 H après le début du méthotrexate
	J8	Vincristine	1 mg/m ² IV bolus (maximum 2 mg)
		Cyclophosphamide	600 mg/m ² en perfusion de 30 minutes

EMA-CO (Espacement des J1 : 14 jours)

G-CSF habituellement nécessaire

Centre de référence de LYON

Hôpital Hôtel Dieu - 61 Quai Jules Courmont - 69002 Lyon
Pr D.RAUDRANT / Pr F.GOLFFIER / Dr J.MASSARDIER - Gynécologues
Tél : 04.72.41.32.41 ou 04.72.41.32.44 / Fax : 04.72.41.39.01
E-mail : daniel.raudrant@chu-lyon.fr / francois.golffier@chu-lyon.fr
Pr V.TRILLET-LENOIR - Oncologue médical
Tél : 04.78.86.43.13 / Fax : 04.78.86.43.56
E-mail : veronique.trillet-le noir@chu-lyon.fr
Dr J.P.GUASTALLA - Oncologue médical
Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69008 Lyon
Tél : 04.78.78.28.23 - E-mail : guastalla@lyon.fnclcc.fr
Dr L.FRAPPART - Anatomopathologiste
Dr A.MSCHOTT - Epidémiologiste
Dr B.MATHIAN - Biologiste

Centre régional de TOURS

Hôpital Bretonneau - 2 bd Tonnelé - 37044 Tours Cedex
Pr H.MARRET - Gynécologue
Tél : 02.47.47.47.41 / Fax : 02.47.47.92.73
E-mail : marret@med.univ-tours.fr
Pr P.BOUGNOUX - Oncologue médical
Tél : 02.47.47.82.61 / Fax : 02.47.47.80.65
E-mail : bougnoux@med.univ-tours.fr

Centre régional de PARIS

Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris
Pr E.DARAI - Gynécologue
Tél : 01.56.01.73.18 / Fax : 01.56.01.68.55
E-mail : emile.darai@tnm.aphp.fr
Pr J.P.LOTZ - Oncologue médical
Tél : 01.56.01.60.58 / Fax : 01.56.01.68.75
E-mail : jean-pierre.lotz@tnm.aphp.fr
Dr R.ROUZIER - Gynécologue
Tél : 01.56.01.68.76 / Fax : 01.56.01.60.62
E-mail : roman.rouzier@tnm.aphp.fr

Centre régional de MARSEILLE

Dr A.AGOSTINI - Gynécologue
Hôpital de la Conception - 13005 Marseille
Tél : 04.91.38.37.85 / Fax : 04.91.38.16.73
E-mail : aubert.agostini@ap-hm.fr
Dr R.DESBRIERE - Gynécologue
Hôpital Nord - Chemin des Bourrely - 13015 Marseille
Tél : 04.91.96.46.70 ou 04.91.96.48.53 / Fax : 04.91.96.46.96
E-mail : raoul.desbriere@ap-hm.fr
Dr A.NICOARA et Dr M.PROVANSAL - Oncologues
Hôpital de la Timone - 13385 Marseille Cedex 05
Tél : 04.91.38.45.54 ou 04.91.38.73.77 ou 04.91.38.74.01
E-mail : adriana.nicoara@ap-hm.fr / magali.provansal@ap-hm.fr



Centre des Maladies Trophoblastiques Lyon

Hôpital Hôtel Dieu - 61 quai Jules Courmont
69288 Lyon Cedex 02

<http://www.môle-chorio.com>



PLAQUETTE D'INFORMATION A L'USAGE DES GYNECOLOGUES OBSTETRICIENS ET DES ONCOLOGUES MEDICAUX

Contact

Mme Touria HAJRI : Chargée d'étude
Tél : 04.72.41.32.41 / Fax : 04.72.41.39.01
E-Mail : touria.hajri@chu-lyon.fr



Fonctionnement de l'unité pilote et des centres associés

- L'objectif des centres est d'améliorer la prise en charge des patientes présentant une maladie trophoblastique et d'obtenir à terme une déclaration systématique de toutes les môles et les tumeurs trophoblastiques en France
- Vous pouvez contacter les experts pluridisciplinaires des centres pour vous accompagner dans la prise en charge de vos patientes

En pratique

- Vous découvrez une grossesse molaire : Vous contactez un des centres pour un avis, ou tout simplement pour déclarer le dossier
- Vous recevez un formulaire d'enregistrement et un consentement de participation à retourner
- Le centre coordonnateur ou le centre régional récupère les hCG et vous envoie régulièrement la courbe d'évolution
- Le centre coordonnateur organise la relecture des lames anatomopathologiques
- La patiente reçoit un fascicule d'information sur les môles hydatiformes

En cas d'évolution anormale des hCG, un médecin du centre, coordonnateur ou régional, vous contacte pour organiser le bilan d'extension, calculer le score FIGO 2000 et décider ensemble du traitement à mettre en place.

Prise en charge des môles hydatiformes

- Evacuation de la môle par aspiration sous contrôle échographique
- Echographie de contrôle 8 à 10 jours après
- 2^{ème} évacuation si rétention > 17 mm
- Surveillance des hCG :

- toutes les semaines jusqu'à négatation
- puis tous les mois pendant :
 - > 6 mois en cas de môle partielle ou de môle complète qui se négative en moins de 8 semaines (délai entre 1^{ère} évacuation et négatation des hCG)
 - > 12 mois en cas de môle complète qui se négative en plus de 8 semaines

Diagnostic de tumeur trophoblastique

Il est posé devant

- Une ré-ascension des hCG sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7 et 14)
- Une stagnation des hCG sur au moins 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7, 14 et 21)
- Une persistance d'hCG positifs 24 semaines après l'évacuation de la môle
- Un diagnostic anatomopathologique de choriocarcinome

Le bilan d'extension est alors programmé

Bilan d'extension après diagnostic de tumeur trophoblastique

- Scanner thoraco-abdominal
- Radio pulmonaire si scanner thoracique positif
- Echographie endovaginale avec doppler couleur et/ou IRM pelvienne
- Scanner ou IRM cérébrale

Calcul du score FIGO 2000

Score a,b	0	1	2	4
Age	< 40	≥ 40		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle c : Grossesse précédente - Début de chimio (mois)	< 4	4 - 6	7 - 12	≥ 13
hCG plasmatique (UI/L)	< 103	103 à 104	104 à 105	≥ 105
Taille tumorale la plus grande incluant fœtus		3 - < 5 cm	≥ 5 cm	
Site des métastases	poumon	rate, rein	tube digestif	cervex, foie
Nb de métastases identifiées d	0	1 - 4	5 - 8	> 8
Echec chimio antérieure			monochimio	polychimio

a Les tumeurs du site d'implantation sont exclues de ce score.
b Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.
c L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie.
d Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radio pulmonaire et non sur le TDM.

Score ≤ 6 avec présence ou non de métastases = Tumeur à bas risque
Score ≥ 7 avec présence ou non de métastases = Tumeur haut risque

RESUME

Le choriocarcinome gestationnel est une tumeur placentaire maligne et rare, qui sécrète de fort taux d'hormone gonadotrophine chorionique. Il a un haut potentiel métastatique et est rapidement fatale sans prise en charge.

Le choriocarcinome maternel se développe suite à une grossesse molaire ou après une grossesse normale. Un choriocarcinome infantile, peut se développer suite à la transmission au nouveau-né de métastases d'un choriocarcinome placentaire.

Son diagnostic est avant tout biologique. Cette tumeur, très chimiosensible, est curable depuis l'utilisation de la polychimiothérapie. Le facteur pronostic principal est la précocité du diagnostic.

Ce travail de recherche présente 5 cas de choriocarcinome chez des femmes en âge de procréer et 1 cas de surveillance pédiatrique ; il souligne le rôle de la sage-femme dans le diagnostic et la prise en charge de cette maladie.

The gestational choriocarcinoma is a malignant and unusual trophoblastic tumour that synthesizes high level of chorionic gonadotrophin hormone. Its metastatic potential is very high, which leads to quick death without care.

The maternal choriocarcinoma grows after molar pregnancy or even after a normal pregnancy. An infant choriocarcinoma can be triggered by a metastatic transmission of the trophoblastic tumour to the new-born.

The diagnosis is firstly biological. Choriocarcinoma is very highly chemosensitive and is now curable thanks to polychemotherapy. The main prognosis factor is the diagnosis precocity.

Our work presents 5 choriocarcinoma cases from women of childbearing potential and 1 neonatal monitoring case and underlines the midwife role in the diagnosis and care of this disease.

MOTS CLES

Cancer ; Choriocarcinome gestationnel ; Tumeur trophoblastique Gestationnelle ; Grossesse ; Post-partum ; Chimiothérapie ; Pronostic