

CHAPITRE **e6****Cancers au cours de la grossesse**

Dan L. Longo

Un cancer survient au cours d'environ une grossesse sur 1000. Parmi les cancers qui apparaissent chez les femmes, moins de 1 p. 100 surviennent pendant la grossesse. Les quatre cancers les plus fréquents au cours de la grossesse sont les cancers du col, du sein, les mélanomes et les lymphomes (en particulier le lymphome de Hodgkin) ; cependant, tous les cancers ont été rapportés en cours de grossesse (Tableau e6-1). En plus des cancers qui se développent sur les autres organes de la mère, il existe des tumeurs trophoblastiques du placenta. Le problème des cancers chez la femme enceinte est complexe. Il est nécessaire de prendre en compte l'influence de la grossesse sur l'évolution naturelle du cancer, les conséquences des procédures diagnostiques et pronostiques et des traitements du cancer, à la fois sur la mère et sur le fœtus. Ces problèmes peuvent conduire à certains dilemmes : ce qui peut être le mieux pour la mère peut également être dangereux pour le fœtus, et vice versa.

Un autre problème compliquant la situation chez les femmes enceintes développant un cancer est que de nombreux symptômes précoces de cancers sont négligés chez elles. Les nombreuses modifications du corps des femmes au cours de la grossesse peuvent faire penser que certains symptômes sont à rapporter à ces modifications plutôt qu'à une pathologie sous-jacente. C'est pourquoi de nombreux cancers survenant au cours de la grossesse se présentent à un stade avancé.

En règle générale, on estime qu'aucun examen diagnostique ni aucun geste thérapeutique en dehors de la chirurgie n'est dépourvu de risque au cours du premier trimestre de la grossesse. Si une mère développe une maladie mettant en jeu le pronostic vital au cours du premier trimestre, et qui nécessite de la radiothérapie ou une chimiothérapie systémique ne pouvant être repoussées, l'avortement doit être recommandé. En effet, les radiations, même au cours d'examens radiologiques diagnostiques, doivent être évitées tout au long de la grossesse. Aucune exposition aux radiations n'est sans risque, et les efforts pour protéger les fœtus grâce à des tabliers de plomb placés sur l'abdomen ne protègent pas de la dispersion interne des radiations. Il

est plus sûr d'éviter les irradiations en tous genres. Heureusement, le recours aux radiations est rarement un élément essentiel du traitement avant l'accouchement.

L'exposition aux chimiothérapies doit également être évitée, si possible. Elles ne doivent jamais être administrées au cours du premier trimestre ; un certain nombre d'agents seuls ou combinés ont été administrés au 2^e et 3^e trimestre, sans que l'on observe un grand nombre d'effets catastrophiques sur la grossesse ou le fœtus, mais les données sur leur sécurité sont rares. Les facteurs maternels qui influencent la pharmacologie des chimiothérapies comprennent l'augmentation de 50 p. 100 du volume plasmatique, une altération de l'absorption et de la liaison aux protéines, une augmentation du débit de filtration glomérulaire, une augmentation de l'activité des oxydases à fonction mixte hépatiques, l'existence d'un troisième secteur composé par le liquide amniotique. Le fœtus est protégé de certains agents par l'expression de pompes d'efflux des médicaments au niveau placentaire, mais la diminution de l'activité des oxydases à fonction mixte et de la glucuronidation hépatiques peut prolonger la demi-vie de agents qui franchissent la barrière placentaire. Une base de données des risques associés aux agents des chimiothérapies est disponible sur internet (www.motherisk.org).

Les stratégies de prise en charge optimales n'ont pas été développées sur la base d'essais cliniques prospectifs. Le principe de base est de retarder les interventions thérapeutiques aussi longtemps que possible au cours de la grossesse. Il est recommandé de réaliser l'accouchement à 32 semaines. Dans l'ensemble, cette approche permet de diminuer l'exposition de l'enfant à des traitements anticancéreux nocifs, épargne à la mère les complications de la grossesse, et n'a en général pas d'impact négatif sur les résultats du traitement. La grossesse ne semble avoir pas ou peu d'impact sur l'histoire naturelle des cancers, en dépit des influences hormonales. L'extension du cancer maternel au fœtus (appelée transmission verticale) est extrêmement rare.

CANCER DU COL AU COURS DE LA GROSSESSE

L'incidence du cancer du col chez les femmes enceintes est grossièrement la même que celle chez les contrôles appariées sur l'âge et non enceintes. Les cancers du col invasifs se développent à un taux d'environ 0,45 pour 1 000 naissances vivantes et les carcinomes in situ au cours d'une grossesse sur 750. Environ 1 p. 100 des femmes diagnostiquées avec un cancer cervical sont enceintes au moment du diagnostic. Les signes précoces de cancer du col comprennent les métrorragies ou les pertes vaginales, la douleur et les saignements post-coïtaux, lesquels sont également fréquents au cours de la grossesse. Les modifications précoces et visibles du col de l'utérus liées à un cancer invasif peuvent être confondues avec une décidualisation cervicale ou un ectropion (épithélium cylindrique au niveau du col) lié à la grossesse. Les femmes chez lesquelles un cancer du col est diagnostiqué au cours de la grossesse mentionnent avoir des symptômes depuis en moyenne 4,5 mois.

Les papillomavirus humains (HPV) de types 16 et 18 sont responsables de 70 p. 100 des cancers du col. Le taux de portage de ces sérotypes peut être diminué grâce à la vaccination avant exposition. Le dépistage est recommandé à la première visite prénatale et à la 6^e semaine du post-partum. Le taux d'anomalies cytologiques sur le frottis vaginal est d'environ 5 à 8 p. 100 sur le frottis vaginal, et n'est pas très différent du taux chez les femmes non enceintes du même âge. Les recommandations consensuelles mentionnent que des tests spécifiques sont indiqués en fonction du degré d'atypies visualisées sur le frottis cervical. Les cellules squameuses atypiques de signification indéterminées (ASCUS) entraînent en général un dépistage de HPV, la colposcopie étant réservée aux femmes à haut risque d'infection à HPV. Au contraire, la présence d'une dysplasie est considérée comme une indication à la colposcopie quelque soit le statut HPV. Les femmes qui ont des lésions intra-épithéliales squameuses de bas ou haut grade (LSIL et HSIL) ainsi que les femmes infectées par le VIH doivent bénéficier d'une colposcopie.

Au cours de la colposcopie, toutes les zones suspectes d'une pathologie invasive doivent être biopsiées. Cependant, le curetage endocervical est contre-indiqué chez les femmes enceintes. La seule indication à un traitement d'un cancer du col chez une femme enceinte est la documentation d'un cancer invasif. Par conséquent, certains

TABLEAU e6-1 Incidence des tumeurs malignes au cours de la grossesse.

Type de tumeur	Incidence pour 100 000 grossesses ⁽¹⁾	p. 100 des cas ⁽²⁾
Cancer du sein	1-3	25 p. 100
Cancer du col de l'utérus	1,2-4,5	25 p. 100
Cancer de la thyroïde	1,2	15 p. 100
Maladie de Hodgkin	1,6	10 p. 100
Mélanome	1-2,6	8 p. 100
Cancer des ovaires	0,8	2 p. 100
Tous sites	10	100 p. 100

(1) Ce sont des estimations obtenues par extrapolation d'une revue de plus de 3 millions de grossesses (Smith LH et al. *Am J Obstet*, 2001, 184 : 1504.)

(2) Fondé sur l'accumulation de cas rapportés de la littérature ; la précision de ces données est faible.

médecins reportent la colposcopie chez les femmes enceintes jusqu'à la 6^e semaine du post-partum à moins qu'elles ne soient à haut risque de pathologie invasive. Les néoplasies cervicales intra-épithéliales ont un risque faible de progression vers un cancer invasif au cours de la grossesse (environ 0,4 p. 100) et un grand nombre de ces lésions régressent spontanément (36-70 p. 100) dans le post-partum. Si une pathologie invasive est suspectée à la colposcopie, et que la grossesse est entre 16 et 20 semaines, une conisation peut être réalisée à visée diagnostique. Cependant, ce geste est associé à des saignements du fait de l'augmentation de la vascularisation du col de l'utérus gravidique et augmente le risque de rupture prématurée des membranes, et de menace d'accouchement prématurée de deux à trois fois.

La prise en charge des pathologies invasives dépend du stade de la maladie, de l'âge gestationnel du fœtus, et du désir de la mère de conserver le bébé. Si la maladie est à un stade précoce, et que la grossesse est désirée, il est plus sûr de reporter le traitement quelque soit l'âge fœtal, jusqu'à ce que la maturité fœtale permette un accouchement en sécurité. Si la maladie est à un stade avancé, et que la grossesse est désirée, la sécurité du report du traitement n'a pas été prouvée. L'avortement suivi d'un traitement radical est recommandé pour les femmes qui présentent un cancer avancé au cours du premier ou du second trimestre (voir Chapitre 97). Chez les femmes au 3^e trimestre, avec une maladie avancée, l'accouchement doit être réalisé dès que possible, suivi par un traitement adapté au stade de la maladie. La plupart des femmes qui ont un cancer invasif sont à un stade précoce de la maladie. Si la maladie est micro-invasive, l'accouchement peut avoir lieu par voie basse et être suivi du traitement du cancer, en général une conisation. Si une lésion est visible au niveau du col, une césarienne est indiquée, suivie d'une hystérectomie radicale.

CANCER DU SEIN AU COURS DE LA GROSSESSE

Le cancer du sein survient une fois toutes les 3 000 à 10 000 naissances vivantes. Environ 5 p. 100 de tous les cancers du sein surviennent chez des femmes de 40 ans ou moins. Parmi toutes les femmes atteintes de cancer du sein avant la ménopause, 25-30 p. 100 étaient enceintes au moment du diagnostic. Tandis que les grossesses précoces sont un facteur globalement protecteur contre les cancers du sein, les cancers du sein diagnostiqués au cours de la grossesse sont souvent à un stade plus tardif et ont, par conséquent, un moins bon pronostic. Il existe au moins deux raisons à ce retard diagnostic. La première est le comportement plus agressif des cancers possiblement en lien avec l'environnement hormonal (les taux d'oestrogènes sont 100 fois plus élevés et les taux de progestérone 1 000 fois plus élevés au cours de la grossesse) de la grossesse. Cependant environ 70 p. 100 des cancers du sein découverts au cours de la grossesse sont négatifs pour les récepteurs aux oestrogènes. La seconde raison est que les signes physiques précoces de la maladie sont souvent attribués aux changements physiologiques qui surviennent au niveau des seins au cours de la grossesse. Cependant, une masse du sein chez une femme enceinte n'est jamais normale. Les femmes jeunes atteintes de cancer du sein ont une probabilité plus élevée d'avoir les mutations *BRCA1* ou *BRCA2*. La grossesse conserve son effet protecteur vis à vis des cancers du sein chez les porteuses de la mutation *BRCA1* ; chez ces femmes qui ont 4 enfants ou plus, le risque de cancer du sein est de 38 p. 100 inférieur à celui des nullipares. Néanmoins, la grossesse semble augmenter le risque de cancer chez les femmes porteuses de la mutation *BRCA2*, en particulier dans les 2 ans qui suivent la grossesse. Environ 28 à 58 p. 100 des tumeurs expriment HER-2.

Les tumeurs primitives chez les femmes enceintes ont un diamètre de 3,5 cm en moyenne, comparé à moins de 2 cm chez les femmes non enceintes. Une masse prédominante ainsi que des écoulements mammaires sont les signes de présentation les plus fréquents et imposent la réalisation rapide d'une échographie et d'une IRM mammaires (si elles sont disponibles) suivies d'une tumorectomie s'il s'agit d'une masse solide, d'une aspiration s'il s'agit d'une masse kystique. La mammographie est moins fiable au cours de la grossesse du fait de l'augmentation de la densité des seins. Les aspirations à l'aiguille des masses mammaires chez les femmes enceintes sont rarement contributives ou comportent beaucoup de faux positifs. Même au cours de la grossesse, la plupart des masses mammaires sont bénignes (environ 80 p. 100 d'adénomes, d'hyperplasies lobulaires, de galactocèles, de maladies fibrokystiques du sein, de fibro-adénomes et d'autres entités plus rares).

TABLEAU e6-II Différences entre les cancers du sein des femmes enceintes et non enceintes.

	Enceinte	Non enceinte
Taille de la tumeur	3,5 cm	2 cm
Récepteur aux oestrogènes +	30 p. 100 ⁽¹⁾	67 p. 100
HER-2 +	Jusqu'à 58 p. 100	
Stades II, III	65-90 p. 100	
Atteinte ganglionnaire +	56-89 p. 100	

(1) Les taux plus faibles mesurés peuvent en partie être artefactuels du fait de l'élévation des taux d'oestrogènes du milieu.

Les différences entre les cancers du sein associés à la grossesse (souvent définis comme tout cancer diagnostiqué pendant la grossesse ou dans l'année suivant l'accouchement), ou non, sont montrés dans le **tableau e6-II**. Environ 20 p. 100 des cancers du sein sont détectés au cours du premier trimestre, 45 p. 100 au second, 35 p. 100 au troisième. Certains estiment qu'au même stade, le pronostic est le même chez une femme enceinte ou non pour les cancers du sein.

Le mode de recherche d'une atteinte des ganglions axillaires est controversé. La réalisation de la technique du ganglion sentinelle n'est pas simple chez la femme enceinte. Le bleu de méthylène est carcinogène chez le rat, et la protection du fœtus contre les radionucléides administrés n'a pas démontré son efficacité. Pour ces raisons, de nombreux chirurgiens préfèrent le curage axillaire afin de savoir si les ganglions sont atteints ou non. Du fait principalement du retard au diagnostic, les ganglions axillaires sont plus souvent positifs chez les femmes enceintes que non enceintes.

Tout comme pour les autres types de cancers chez les femmes enceintes, le diagnostic au cours du premier trimestre conduit à recommander l'avortement afin de permettre un traitement radical efficace dès que possible. Alors que le traitement chirurgical local peut être réalisé dès le premier trimestre, la radiothérapie et la chimiothérapie sont considérablement plus risquées. Le retard à l'administration d'un traitement systémique ou à la réalisation de la radiothérapie peut augmenter le risque de dissémination aux ganglions axillaires. Au cours des second et troisième trimestres, la chimiothérapie (en particulier les combinaisons à base d'anthracyclines) sont à la fois sûres et efficaces (voir Chapitre 90). La tumorectomie suivie d'une chimiothérapie adjuvante est fréquemment utilisée ; le fluorouracile et le cyclophosphamide en association soit avec la doxorubicine ou l'épirubicine ont été administrés sans risque majeur pour le fœtus. On commence également à donner des taxanes et de la gemcitabine ; cependant les données sur la sécurité de leur utilisation sont rares. Le méthotrexate et autres antagonistes des folates doivent être évités en raison de leurs effets sur le système nerveux du fœtus. Les chimiothérapies myélotoxiques ne sont généralement pas administrées avant la 33^e ou la 34^e semaine, afin d'être au moins à 3 semaines de l'accouchement et de normaliser la numération sanguine. Les traitements hormonaux et le trastuzumab sont dangereux au cours de la grossesse. L'expérience avec le lapatinib est anecdotique, mais aucune malformation fœtale n'a été rapportée. Les anti-émétiques et les facteurs de croissance des lignées sanguines sont considérés comme étant sûrs. Les femmes qui sont traitées au cours du postpartum ne doivent pas allaiter leur enfant du fait de l'excrétion des chimiothérapies dans le lait, et en particulier des agents alkylants.

Les grossesses ultérieures à un cancer du sein gestationnel ne semblent pas influencer le taux de rechute ou la survie globale. En effet, une méta-analyse a suggéré que la grossesse chez les patients ayant survécu à un cancer du sein peut réduire le risque de mourir d'un cancer du sein de 42 p. 100.

MÉLANOME AU COURS DE LA GROSSESSE

Les idées reçues concernant les mélanomes survenant au cours de la grossesse sont largement fondées sur des cas isolés ou de petites séries de cas et ont conclu que ceux-ci sont plus fréquents, ont une

histoire naturelle plus agressive et sont en partie causés par les modifications hormonales, lesquelles sont également responsables d'une hyperpigmentation (appelée mélasma). Cependant des données épidémiologiques plus complètes suggèrent que le mélanome n'est pas plus fréquent chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte, pour un même groupe d'âge, que les mélanomes ne sont pas plus agressifs au cours de la grossesse, et que les hormones n'ont pas ou peu de rapport avec l'étiologie. La localisation de la tumeur primitive, leur profondeur, leur caractère ulcéré ou non, et l'invasion vasculaire ne sont pas différentes que les femmes soient enceintes ou non.

Les lésions suspectes doivent être recherchées et retirées au cours de la grossesse. Une exérèse large ainsi que l'ablation des ganglions du territoire de drainage ne sont pas justifiées. Si les ganglions sont atteints, la séquence de prise en charge est moins bien définie. De nombreux traitements ont montré une certaine efficacité sur le mélanome, mais aucun n'a été utilisé au cours de la grossesse. L'interféron α en traitement adjuvant est toxique est son innocuité au cours de la grossesse n'a pas été documentée. Les agents actifs sur les mélanome à un stade avancé comprennent la dacarbazine, l'interleukine 2, l'ipilimumab, (anticorps anti-CTLA4), et pour les mélanomes positifs pour la mutation BRAF V6003, l'inhibiteur de la BRAF kinase. Dans le contexte de maladie métastatique, l'avortement peut être indiqué afin de mettre en place une chimiothérapie systémique dès que possible (voir Chapitre 87).

Les grossesses ultérieures au diagnostic et au traitement du mélanome ne sont pas non plus associées à une augmentation du risque de récurrence.

LYMPHOMES HODGKINIENS ET NON HODGKINIENS AU COURS DE LA GROSSESSE

(Voir aussi Chapitre 110.) La maladie de Hodgkin survient principalement chez des individus en âge de procréer. Elle n'est cependant pas plus fréquente chez les femmes enceintes que chez les autres. La maladie de Hodgkin est diagnostiquée approximativement au cours d'une grossesse sur 6 000. Elle se présente généralement avec une augmentation de volume non douloureuse d'un ganglion, le plus souvent au niveau de la région sus-claviculaire gauche. Elle peut s'accompagner de signes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids inexplicite). La biopsie-exérèse est l'examen diagnostique préférentiel, car la ponction à l'aiguille fine ne permet pas d'étudier l'architecture qui est essentielle au diagnostic de la maladie de Hodgkin. Le stade au diagnostic ne semble pas modifié par la grossesse. Les femmes chez lesquelles le diagnostic est porté au cours du 2^e ou du 3^e trimestre peuvent être traitées sans risque par une combinaison de chimiothérapies, habituellement doxorubicine, bléomycine, vinblastine, et dacarbazine (ABVD). En général, les patientes au cours du 1^{er} trimestre sont asymptomatiques, et une femme ayant une grossesse désirée peut être suivie jusqu'au second ou troisième trimestre, lorsque la chimiothérapie peut être donnée en sécurité. La radiothérapie n'est pas réalisée au cours de la grossesse. Si des symptômes nécessitant un traitement apparaissent au cours du premier trimestre, il existe quelques données anecdotiques suggérant que les symptômes de la maladie de Hodgkin peuvent être contrôlés par la prise hebdomadaire de faibles doses de vinblastine. Cette approche a pu être utilisée sans risque afin d'éviter des avortements thérapeutiques. La grossesse n'est pas un facteur pronostic négatif de l'efficacité du traitement.

Les lymphomes non hodgkiniens sont moins habituels au cours de la grossesse (environ 0,8 pour 100 000 grossesses), il s'agit néanmoins de tumeurs avec une histoire naturelle agressive, comme des lymphomes B à grandes cellules, des lymphomes de Burkitt, ou des lymphomes T périphériques. Le diagnostic repose sur la biopsie exérèse d'une masse tumorale et pas sur une aspiration à l'aiguille fine. Le bilan d'extension est généralement limité à des échographies et IRM. Le diagnostic au cours du premier trimestre doit conduire à un avortement thérapeutique suivi d'une combinaison de chimiothérapies, car les lymphomes agressifs ne permettent pas d'attendre avec une monochimiothérapie. Les femmes chez lesquelles le diagnostic a été porté au cours du 2^e ou 3^e trimestre peuvent être traitées par une chimiothérapie standard, telle que le cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone (CHOP). L'expérience avec le rituximab dans ce contexte est anecdotique. Cependant, les enfants

nés de mères ayant reçu du rituximab peuvent avoir un retard temporaire dans le développement de leurs lymphocytes B, qui se généralise normalement sous 6 mois. L'efficacité du traitement est la même que les femmes atteintes de lymphome soient enceintes ou non, au sein d'un même groupe d'âge.

CANCERS DE LA THYROÏDE AU COURS DE LA GROSSESSE

(Voir aussi Chapitre 341) Les cancers de la thyroïde de la même façon que les mélanomes, les tumeurs cérébrales, et les lymphomes, ont une incidence qui augmente dans la population générale. Les cancers de la thyroïde augmentent plus rapidement chez les femmes d'Amérique du Nord que les autres types de cancers. L'Endocrine Society a développé des recommandations pour la pratique afin de renseigner sur la prise en charge des patientes atteintes de pathologie thyroïdienne au cours de la grossesse (<http://www.endo-society.org/guidelines/final/upload/Clinical-Guidelines-Executive-Summary-Management-of-Thyroid-Dysfunction-during-Pregnancy-Postpartum.pdf>). Les nodules de la thyroïde de 1 cm ou plus sont documentés par aspiration à l'aiguille fine. Si une pathologie maligne est diagnostiquée, la chirurgie est généralement recommandée au second ou troisième trimestre. Cependant, les complications chirurgicales sont deux fois plus fréquentes lorsque la patiente est enceinte. Du fait de la lenteur de la croissance des tumeurs de la thyroïde, la chirurgie n'est pas recommandée au cours du premier trimestre. Les patientes qui ont un cancer folliculaire ou un cancer papillaire à un stade précoce peuvent être surveillées jusqu'au postpartum. Un traitement par iode radioactif peut ensuite être administré sans risque. Les patientes qui ont un antécédent de cancer de la thyroïde et qui tombent enceintes doivent poursuivre leur hormonothérapie substitutive en raison des effets délétères de l'hypothyroïdie maternelle sur le fœtus. Les femmes qui allaitent ne doivent pas être traitées par iode radioactif et les femmes traitées par iode radioactif ne devraient pas tomber enceintes au cours des 6-12 mois qui suivent le traitement.

L'évaluation de la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse est difficile du fait des modifications physiologiques qui surviennent au cours de la grossesse. Les femmes qui étaient traitées auparavant pour un cancer de la thyroïde ont un risque d'hypothyroïdie. Les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent au cours de la grossesse, et les doses nécessaires pour maintenir une fonction normale peuvent augmenter de 30 à 50 p. 100. Les niveaux de T_4 totale sont plus élevés au cours de la grossesse mais les cibles thérapeutiques augmentent également (Tableau e6-III). Il est recommandé que les limites supérieures et inférieures des laboratoires soient multipliées par 1,5 aux second et troisième trimestres afin d'établir un intervalle spécifique de la grossesse. La cible de taux de TSH est inférieure à 2,5 mUI/l.

PATHOLOGIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

(Voir aussi Chapitre 97.) Les pathologies trophoblastiques gestationnelles regroupent les môles hydatiformes, les choriocarcinomes, les tumeurs trophoblastiques du site placentaire, ainsi qu'un ensemble de tumeurs trophoblastiques variées et non classifiables. Les môles sont les plus fréquentes, survenant dans une grossesse pour 1 500 aux États-Unis. L'incidence est plus importante en Asie. En général, si

TABLEAU e6-III Mesure de la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse (niveaux moyens).

	Non enceinte	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
TSH (mUI/l)	1,38	0,91	1,03	1,32
Thyroxine totale (µg/dl)	7,35	10,98	11,88	11,08

Source : d'après la National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) (Soldin OP et al. Ther Drug Monit, 2007, 17 : 303).

le taux sérique de gonadotrophine chorionique humaine β (β -hCG) retourne à la normale avec exérèse chirurgicale de la môle, la maladie est considérée comme une maladie trophoblastique gestationnelle. En revanche, si le taux de β -hCG reste élevé après l'exérèse, la patiente est considérée comme ayant une néoplasie trophoblastique gestationnelle. Les choriocarcinomes surviennent au cours d'une grossesse pour 25 000. Un âge maternel supérieur à 45 ans ou un antécédent de grossesse molaire sont des facteurs de risque. Une grossesse molaire précédente rend 1 000 fois plus probable (soit une incidence d'environ 1 à 2 p. 100).

Les môles hydatiformes sont caractérisées par des villosités en grappes associées à des modifications hydropiques, à une hypertrophie trophoblastique et l'absence de vaisseaux sanguins fœtaux. Les môles invasives se distinguent par l'invasion du myomètre. Les tumeurs du site placentaire sont principalement composées de cellules cytotrophoblastiques à l'endroit à partir duquel se développe le placenta. Les choriocarcinomes comportent des tissus trophoblastiques anaplasiques avec à la fois des caractéristiques du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste sans villosité identifiable.

Les môles peuvent être partielles ou complètes. Les môles partielles ont une origine moléculaire distincte et sont habituellement de plus petite taille avec moins de villosités hydropiques. Les môles partielles résultent de la fertilisation de l'ovule par deux spermatozoïdes conduisant à une triploïdie diandrique. Les môles complètes ont généralement un génotype 46,XX ; 95 p. 100 se développent à partir d'un spermatozoïde mâle unique fertilisant un œuf vide et subissant une duplication génique (diploïdie diandrique) ; 5 p. 100 se développent à partir d'une fertilisation dispermiq ue d'un œuf vide (dispermiq ue diandrique).

Les femmes atteintes de pathologies trophoblastiques gestationnelles présentent généralement des métrorragies du premier trimestre associées à une largeur utérine inhabituelle. L'échographie montre l'absence de fœtus ou de bruits du cœur. Les patientes sont surveillées par radiographie du thorax, examen pelvien et mesure hebdomadaire des taux d'hCG.

Les patientes atteintes de grossesse molaire nécessitent un curetage-aspiration associé à une surveillance post-opératoire du taux d'hCG. Dans 80 p. 100 des cas ce taux diminue dans les 8 à 10 jours. Les patientes ne doivent alors pas retomber enceinte pendant un an. Les femmes qui ont des môles invasives subissent généralement une hystérectomie suivie d'une chimiothérapie. Environ 50 p. 100 des choriocarcinomes se développent dans les suites d'une grossesse molaire et la moitié après une grossesse ectopique, rarement après une grossesse menée correctement à terme. La maladie est classée stade I si elle est confinée à l'utérus, stade II si elle ne touche que les structures génitales (environ 30 p. 100 touchent le vagin), stade III si la maladie a

disséminé aux poumons sans toucher d'autre organe, et stade IV si elle a atteint le foie, le cerveau ou d'autres organes.

Des critères spécifiques ont été développés pour aider à déterminer quand la maladie devient une néoplasie.

1. Une augmentation sur quatre taux d'hCG consécutifs au cours des 3 semaines après la chirurgie d'exérèse.
2. Une augmentation du taux d'hCG d'au moins 10 p. 100 sur trois mesures consécutives sur deux semaines ou plus.
3. La présence d'un choriocarcinome.
4. Une élévation persistante du taux d'hCG 6 mois après l'exérèse.

Les patientes qui ne présentent pas de maladie très métastatique sont généralement traitées par du méthotrexate en monothérapie (soit 30 mg/m² IM par semaine jusqu'à normalisation du taux d'hCG, soit 1 mg/kg IM tous les 2 jours 4 fois suivi de leucovorine 0,1 mg/kg IV 24 heures après le méthotrexate), ce qui permet de guérir plus de 90 p. 100 des patientes. Les patientes ayant des taux d'hCG très élevés, plus quatre mois après la grossesse, avec des métastases hépatiques ou cérébrales, ou en échec de traitement par méthotrexate, sont traitées par polychimiothérapie. L'étoposide, le méthotrexate et la dactinomycine en alternance avec du cyclophosphamide et de la vincristine (EMA-CO) est la principale combinaison utilisée, permettant une survie à long terme de plus de 80 p. 100 des patientes. Les métastases cérébrales peuvent généralement être contrôlées par radiothérapie cérébrale. Les femmes guéries d'une pathologie trophoblastique qui n'ont pas subi d'hystérectomie ne semblent pas avoir d'augmentation du risque d'anomalies fœtales ou de complications maternelle au cours des grossesses ultérieures.

LECTURES COMPLÉMENTAIRES

- AZIM HA JR et al. Treatment of the pregnant mother with cancer : a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents, and immunotherapy during pregnancy. Part I : solid tumors. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36 : 101.
- AZIM HA JR et al. Treatment of the pregnant mother with cancer : a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents, and immunotherapy during pregnancy. Part II : hematological tumors. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36 : 110.
- LESLIE KK (ed). *Cancer complicating pregnancy*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2005, 32 : 533.
- PENTHEROUDAKIS G et al. Cancer, fertility and pregnancy : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010, 21 : v266.