



GLOBAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH: E
GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
Volume 15 Issue 3 Version 1.0 Year 2015
Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal
Publisher: Global Journals Inc. (USA)
Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

Les Maladies Trophoblastiques Gestationnelles : Etude Prospective a Propos De 36CAS

By H. Ramsiss, M. Sebti, M. Yousfi, S. Amrani, A. Ragala, MA. Benyahia
& S. Bargach

Resume- Les maladies trophoblastiques correspondent à un groupe très hétérogène de pathologies rares, potentiellement agressives, chez les femmes jeunes désireuses de grossesses ultérieures.

Le présent travail représente une étude prospective portant sur les cas de maladies trophoblastiques colligés au service de gynécologie obstétrique cancérologie et grossesse à haut risque de la maternité SOUSSI sur une période de 30 mois. Le but de notre travail est de rapporter le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de cette entité pathologique.

Nous avons recensé 36 cas de môle hydatiforme ; parmi 10475 accouchements et 787 avortements spontanés, ce qui donne une fréquence de 1/290 accouchements et 4.6 % des avortements. La moyenne d'âge était de 33 ans (extrêmes 17-57 ans).

Mots Clés: *maladies trophoblastiques; tumeurs trophoblastiques; β hCG; chimiothérapie.*

GJMR-E Classification : *NLMC Code: WJ 190*



Strictly as per the compliance and regulations of:



Les Maladies Trophoblastiques Gestationnelles : Etude Prospective a Propos De 36CAS

H. Ramsiss^α, M. Sebti^σ, M. Yousfi^ρ, S. Amrani^ω, A. Ragala[¥], MA. Benyahia[§] & S. Bargach^x

Resume- Les maladies trophoblastiques correspondent à un groupe très hétérogène de pathologies rares, potentiellement agressives, chez les femmes jeunes désireuses de grossesses ultérieures.

Le présent travail représente une étude prospective portant sur les cas de maladies trophoblastiques colligés au service de gynécologie obstétrique cancérologie et grossesse à haut risque de la maternité SOUISSI sur une période de 30 mois. Le but de notre travail est de rapporter le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de cette entité pathologique.

Nous avons recensé 36 cas de môle hydatiforme ; parmi 10475 accouchements et 787 avortements spontanés, ce qui donne une fréquence de 1/290 accouchements et 4.6 % des avortements. La moyenne d'âge était de 33 ans (extrêmes 17-57 ans). La multiparité était retrouvée dans 30 % des cas. Le diagnostic était posé au premier trimestre chez les deux tiers des patientes. Le motif de consultation était des métrorragies chez 84% des cas associées à des douleurs pelviennes dans 43% des cas ; le syndrome toxique était présent chez 13% des patientes. Le diagnostic était évoqué sur les données clinique- échographique et biologique et confirmé par l'étude anatomopathologique dans 86% des cas. Le traitement consistait à une aspiration endo-utérine avec un suivi de la décroissance des βhCG. 68% des patientes avaient une évolution favorable. 32% des cas avaient évolué vers des tumeurs trophoblastiques qui étaient tous de bas risque. L'évolution était favorable pour la majorité d'entre elles sous chimiothérapie.

Mots Clés: maladies trophoblastiques; tumeurs trophoblastiques; βhCG; chimiothérapie.

Abstract- The trophoblastic diseases correspond to a very diverse group of rare, potentially aggressive pathologies, at the young women avid for later pregnancies. The present work represents a prospective study concerning the cases of trophoblastic diseases observed in the maternity SOUISSI over a period of 30 months. The purpose of our work is to report the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary profile of this pathological entity. We have listed 36 cases of hydatiform mole; among 10475 deliveries) and 787 miscarriages, what gives a frequency of 1/290 deliveries and 4.6 % of abortions. The average of age was 33 years (17-57 years). The multiparity was found in 30 % of the cases. The diagnosis was put in the first trimester pregnancy to two thirds of the patients. The motive for consultation was metrorrhagies to 84 % of the cases associates in pelvic pains in 43 % of the cases; the toxic syndrome was present at 13 % of the patients. The diagnosis was evoked on the clinic, echographic and biologic and confirmed by the

anatomopathologic study in 86 % of the cases. The treatment consisted in an endo-uterine aspiration with a follow-up of the diminution of βhCG. 68 % of the patients had a favorable evolution. 32 % of the cases had evolved towards trophoblastic tumors which were all of low risk. The evolution was favorable for the majority of them under chemotherapy.

Keywords: trophoblastic diseases; trophoblastic tumors; βhCG; chemotherapy.

I. INTRODUCTION

Hippocrate était probablement le premier à décrire la maladie trophoblastique gestationnelle autour de 400 av. J-C dans sa description d'hydropisie de l'utérus [1]. Bien que d'autres observations aient été faites depuis, Marchand était le premier qui a associé la môle hydatidiforme avec la grossesse en 1895. C'est un groupe très hétérogène de pathologies rares. Il s'agit, pour la plupart, de pathologies d'excellent pronostic, très chimiosensibles.

Nous rapportons une série de 36 observations de maladies trophoblastiques. Nous allons présenter nos résultats, insistés sur les modalités diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que les moyens de surveillance et l'évolution.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES D'ÉTUDE

Notre travail est une étude prospective étalée sur une période de 30 mois, allant de Janvier 2012 à juin 2014, et portant sur 36 cas de maladies trophoblastiques gestationnelles colligées au service de gynécologie obstétrique cancérologie et grossesse à haut risque de la maternité Souissi. Les critères d'inclusion étaient les suivants : toutes les môles évoquées cliniquement et échographiquement puis confirmées à l'examen anatomo-pathologique. Nous avons relevé les caractéristiques des patientes, les modalités diagnostiques et thérapeutiques ainsi que le suivi post-molaire.

III. RÉSULTATS

a) L'incidence

Durant la période d'inclusion des malades nous avons admis 10475 femmes pour accouchements, et 787 patientes pour avortements spontanés avec expulsion spontanée ou ayant nécessité un curetage. Pendant la même période, nous avons recensé 36 cas

Author α σ ρ ω ¥ § χ: Service de Gynécologie Obstétrique Cancérologie et Grossesse à haut risque, Maternité SOUISSI, Rabat.
e-mail: ramsisshanan@yahoo.fr

de maladies trophoblastiques gestationnelles soit une fréquence 1/290 accouchements et 4.6% avortements.

b) *Caractéristiques des patientes*

La tranche d'âge entre 20 et 29 ans était la plus concernée (47%) suivie de celle de 40-49ans avec 27%. La moyenne d'âge était de 33ans, avec des extrêmes de 17 à 57ans.

L'élévation de la fréquence des grossesses molaires parallèlement à l'augmentation de la parité est presque toujours rapportée ; Nous notons un pic de fréquence chez les multipares (30%), cependant la proportion des nullipares était élevée (19%).

Nous avons relevé l'antécédent d'un avortement antérieur dans 12cas, et 2 avortements dans un cas ; aucune patiente n'avait d'antécédent de môle hydatiforme.

47% de nos patientes avaient un groupe sanguin O, 31% un groupe A et 14% un groupe B. Ces différences ne sont pas significatives par rapport à la population générale. Trois patientes sont rhésus négatif, l'immunoglobuline anti-D était prescrite.

c) *Diagnostic*

Le motif de consultation était des métrorragies chez 84% des cas. Les métrorragies étaient de grande abondance chez deux cas nécessitant une prise en charge urgente et une transfusion en culots globulaires. 43% patientes avaient présenté des douleurs pelviennes et 13% des cas des signes sympathiques exagérés de grossesse. Deux femmes étaient admises dans un contexte fébrile et quatre cas étaient diagnostiqués fortuitement à l'échographie.

L'âge gestationnel au moment du diagnostic variait de 6 à 24 semaines d'aménorrhée avec une moyenne de 11 semaines. Le diagnostic était posé au premier trimestre chez les deux tiers des patientes.

L'examen physique retrouvait un gros utérus dépassant l'âge théorique de la grossesse dans 95% des cas, et une masse latérotérine uni ou bilatérale dans 11% des cas. L'échographie montrait un utérus augmenté de taille siège d'un matériel hétérogène en « flocons de neige » ou en « grappes de raisin » chez 95% des patientes associé à un sac gestationnel sans embryon chez trois d'entre elles. On a retrouvé chez une patiente une grossesse arrêtée à 9 SA avec un placenta hypertrophié hétérogène dont l'étude anatomopathologique était en faveur d'une môle partielle. Les kystes lutéiniques étaient présents chez 11% des cas, leurs tailles variaient de 6 à 10cm. Les β hCG plasmatiques étaient mesurés chez toutes les patientes. Leurs taux initial variaient de 6900 à 1352000 UI/L. 73% des cas avaient un taux supérieur à 105UI/ml (69% des môles complètes, 25% des môles partielles). La numération formule sanguine montrait une anémie chez 40 % de nos patientes.

d) *Traitement*

Le traitement de base de toute môle repose sur l'évacuation utérine par aspiration avec vérification de la vacuité utérine à l'aide d'une échographie per-opératoire, sous perfusion d'ocytociques et couverture antibiotique. Ce geste était réalisé pour toutes nos patientes ; nous n'avions pas notés de perforation utérine.

Un contrôle échographique systématique s'effectuait après l'aspiration, généralement au 10ème jour. Il avait montré un utérus vide chez 67% des cas et une rétention (diamètre antéropostérieur supérieur à 17 mm), dans 28% des cas. Ces dernières ont bénéficié d'une deuxième aspiration qui avait assuré la vacuité utérine.

L'étude anatomopathologique du produit d'aspiration avait retrouvé 43% de môles complètes, et 43% de môles partielles. Elle n'était pas concluante dans quatre cas.

e) *Évolution*

Chez 68% patientes, le suivi régulier avait montré une négativation des β hGC entre 6 et 10 semaines. 32% des patientes avaient présenté une évolution perturbée des β hCG plasmatiques alors que la majorité d'entre elles étaient asymptomatiques. Elles étaient considérées comme des tumeurs trophoblastiques gestationnelles selon les critères proposés en 2000 par le FIGO. On avait procédé à la réalisation d'un bilan d'extension. Au terme de ce bilan on avait calculé le score selon la classification pronostique FIGO. Toutes nos patientes étaient à bas risque (score ≤ 6) et elles n'avaient pas de métastases. On avait opté pour une mono-chimiothérapie à base de méthotrexate (Une injection IM de 0.4 mg/kg/j pendant cinq jours), en fonction de la tolérance, le rythme était bimensuel ; et ce jusqu'à normalisation des β hCG en rajoutant deux cures après négativation. Nous avons obtenu un taux de rémission complète de 97%. Chez une patiente, les β hCG se sont négativés pendant 9mois puis on avait constaté une ascension rapide de leur taux à plus de 105 U/l. L'échodoppler pelvien était en faveur d'une môle invasive ou choriocarcinome sans métastases au bilan d'extension. La patiente avait reçue quatre cures de polychimiothérapie à base d'EMACO. Elle est actuellement à un an de surveillance après négativation des β hCG.

Toutes nos patientes étaient sensibilisées de l'importance d'une contraception efficace durant la période de surveillance. Le moyen choisi dans notre service est la contraception hormonale oestro-progestative ; La grossesse n'est autorisée qu'à la fin de la surveillance selon les recommandations de la FIGO. On avait noté trois grossesses, deux après une grossesse molaire et une après une tumeur trophoblastique gestationnelle. Deux grossesses étaient

menées à terme sans incidents et la troisième est en cours.

IV. COMMENTAIRE ET DISCUSSION

Les maladies trophoblastiques gestationnelles comprennent un large spectre de pathologies du placenta, allant des lésions bénignes précancéreuses (les mûles hydatiformes complètes ou partielles), aux tumeurs trophoblastiques gestationnelles (principalement les mûles invasives, les choriocarcinomes et les tumeurs du site d'implantation).

Chaque entité pathologique se caractérise par sa particularité clinique, radiologique, anatomopathologique, ainsi que son profil immuno-histochimique et cytogénétique.

Les mûles hydatiformes complètes sont généralement diploïdes et se singularisent par une dégénérescence hydropique de toutes les villosités avec prolifération plus ou moins marquée des cellules trophoblastiques. Elles ont une tendance vers une évolution précancéreuse. Les mûles partielles sont la plupart du temps triploïdes, les vésicules mûlaires sont mêlées à des villosités normales. On peut retrouver des tissus embryonnaires, voire un embryon avec activité cardiaque. Son évolution est le plus souvent favorable. [2].

Dans la mûle invasive, les vésicules mûlaires envahissent le myomètre et réalisent une tumeur dissociant la paroi utérine. Le choriocarcinome est une prolifération maligne de cellules trophoblastiques villeuses sans formation de villosités placentaires. La nécrose, l'hémorragie, la colonisation vasculaire avec diffusion métastatique contribuent à son mauvais pronostic. La tumeur du site d'implantation placentaire, nettement plus rare, est une prolifération des cellules trophoblastiques extra-villeuses particulières par leur sécrétion en hormone lactogène placentaire.

a) Incidence

La fréquence de la mûle hydatiforme varie de manière importante entre les races et les pays. Dans notre série la fréquence était de 1/283 accouchements, ce qui nous classe dans un rang de haute prévalence à coté des pays Asiatiques [3].

La majorité des études épidémiologiques tendent à démontrer que le risque relatif évolue sous la forme d'une courbe en « J » avec l'âge et la parité, et ce quelle que soit l'ethnicité et le pays. Le risque est plus élevé pour les femmes avant l'âge de 20 ans et après l'âge de 40 ans comparativement aux femmes entre 20 et 35 ans, ceci peut être expliqué par des facteurs génétiques, notamment par le vieillissement de l'ovocyte, par déficit en carotène et en vitamine A, qui favorisent les anomalies de fécondation et par une moindre réaction immunologique maternelle [4].

On peut situer le risque de récurrence autour de 1% après une mûle hydatiforme et de 11 à 30 % après

deux mûles complètes [2]. La relation entre groupe sanguin et maladies trophoblastiques reste encore un domaine de recherche, puisque jusqu'à présent aucune explication n'est défendable.

Les facteurs de risque connus des mûles hydatiformes complètes, notamment l'âge maternel supérieur à 40 ans, la susceptibilité familiale et le groupe sanguin A, ne sont pas retrouvés dans les mûles partielles. Le pourcentage important des mûles partielles dans notre étude (43%) pourrait expliquer la discordance de nos résultats avec ceux de la littérature concernant l'âge, la parité et le groupage sanguin des patientes.

b) Diagnostic

Les signes classiques de la mûle apparaissent souvent après le premier trimestre comme les vomissements incoercibles (20 à 30% des cas), la prééclampsie (20 à 30% des cas), l'hyperthyroïdie (7% des cas) et l'insuffisance respiratoire (2% des cas). La mûle complète est souvent plus symptomatique que la mûle partielle dont les signes peuvent mimer un avortement spontané [5]. L'âge gestationnel moyen de diagnostic est d'environ 12 semaines d'aménorrhées [6].

De nos jours, le diagnostic est presque toujours porté devant des métrorragies avant l'apparition des autres signes cliniques. L'utilisation de l'échographie constitue un progrès réel dans le diagnostic de mûle hydatiforme. L'image classique de la mûle complète est celle en grappes de raisins occupant totalité de la cavité utérine sans association à une structure embryonnaire ou foetale. Les signes échographiques de la mûle partielle sont plus discrets, n'atteignant qu'une partie du trophoblaste ; et il existe fréquemment des reliquats foetaux sans augmentation exagérée de la taille de l'utérus. L'échographie doppler peut retrouver une vitesse du pic systolique élevée et des index de résistance et de pulsatilité bas des artères utérines. Mais le rôle du doppler est limité et n'aura d'intérêt clinique qu'en cas de mûle invasive.

Les cellules trophoblastiques sécrètent l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) qui sert de marqueur de la présence de tissu trophoblastique. Une valeur élevée de β hCG sérique au moment de l'échographie oriente le diagnostic vers une mûle complète précoce. Le diagnostic définitif nécessite une confirmation par l'anatomopathologiste [7].

Dans notre étude, toutes les patientes ont bénéficié d'un dosage de β hCG, qui était élevé chez toutes les patientes avec des extrêmes de 6889 et 1123570UI/ml. Le taux était supérieur à 105UI/ml pour 69% des mûles complètes, et 25% des mûles partielles.

c) Traitement

La prise en charge thérapeutique des mûles fait appel, dans la très grande majorité des cas, à une évacuation utérine par aspiration et à la surveillance

ultérieure du taux sérique d'hCG. Les recommandations de la FIGO publiées en 2006 signalent la possibilité de réaliser en fin d'aspiration un curetage prudent avec une curette tranchante, afin de vérifier la vacuité utérine. L'évacuation utérine doit être programmée aussi rapidement que possible compte tenu du fait que les complications augmentent avec l'âge gestationnel de la grossesse molaire après 18 semaines d'aménorrhée [8]. Un suivi soigneux est essentiel après l'évacuation d'une grossesse molaire, pour identifier les patientes à risque d'évoluer vers une tumeur trophoblastique. Une échographie pelvienne est envisagée après deux semaines pour éliminer une rétention des tissus trophoblastique. La réalisation d'échographies pelviennes endovaginales supplémentaires est recommandée en cas de reprise des saignements et/ou de l'évolution anormale des β hCG. Un dosage hebdomadaire de β hCG totale sérique est recommandé jusqu'à négativation confirmée sur trois dosages successifs puis un suivi mensuel pendant six à 12 mois.

Dans notre étude, 68% des môles avaient une évolution favorable dont 61.5% était des môles partielles. 32% avait évolué vers des tumeurs trophoblastiques qu'étaient toutes de bas risque. Ils ont bien évolué sous chimiothérapie.

Actuellement, quelques indications chirurgicales persistent, notamment chez femmes ayant accompli leurs projet parental, pour limiter les récides des tumeurs trophoblastiques à haut risque métastatique, pour assurer l'hémostase en cas de complications hémorragiques graves et en cas de tumeur du site d'implantation. La modalité du traitement chirurgical la plus commune est l'hystérectomie totale interannexielle. Les tumeurs trophoblastiques n'étant pas hormono-dépendante et les métastases ovariennes étant rares, les ovaires pourront être conservés selon l'âge des patientes. Dans notre série, on n'avait pas réalisé d'hystérectomie.

V. PRONOSTIC ET CONCLUSION

Les maladies trophoblastiques ont le plus souvent une évolution favorable, elles n'interfèrent pas dans l'avenir obstétrical de la femme, quoi qu'elles exposent à un risque important de récidence de la môle. Le taux global de rémission est de 80 à 95 % selon la littérature, sous réserve d'un suivi rigoureux selon des protocoles bien établis. La création un centre de référence de maladies trophoblastiques au Maroc à l'instar des centres existants déjà dans d'autres pays, pourrait apporter une aide à la décision aux médecins et de constituer une garantie de la qualité des stratégies proposées aux patientes. L'enregistrement de l'ensemble des maladies trophoblastiques permettrait ainsi d'avoir un registre à l'échelon national et les travaux de recherche clinique dans ce domaine en serait facilité.

REFERENCES RÉFÉRENCES REFERENCIAS

1. Michael J Seckl, Neil J Sebire, Ross S Berkowitz. Gestational trophoblastic disease ; *www.thelancet.com* Vol 376 August 28, 2010.
2. J. Muhlstein, F. Golfier, L. Frappart, G. Poulizac, F. Abel, I. Touitou, T. Hajri, D.Raudrant ; les môles hydatiformes à répétition. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 38 (2010) 672-676
3. M, Tissier I, Philippe E ; Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classification, épidémiologie et bases génétiques ; *J. Obstet Biol. Reprod* 2000 ; 29 : 125-130.
4. Andrea A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J and La Vecchia C; Epidemiology and oetiology of gestational trophoblastic diseases; *The lancet-Oncology* ; Volume 4; November 2003.
5. Lindholm, H. and F. Flam ; The diagnosis of molar pregnancy by sonography morphology, *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*; 1999; v:78; pages 6-9.
6. Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P. et al; Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; Volume 198; Issue 3; March 2008; Pages 302.e1-302.e4.
7. FIGO and IGCS ; 2006; Staging classifications and Clinical practice guidelines for gynaecology cancers ; pages:23.
8. John R. Lurain, MD ; Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole ; *American Journal of Obstetrics & Gynecology* DECEMBER 2010 ; 531 ; 539 ;