INTRODUCTION

Les môles hydatiformes sont des pathologies placentaires bénignes précancéreuses qui appartiennent au groupe des maladies trophoblastiques gestationnelles (1). Elles peuvent se présenter sous deux formes, les môles hydatiformes complètes (MHC) et les môles hydatiformes partielles (MHP).

C'est une pathologie rare. Son incidence est de un pour mille grossesses pour les MHC et de trois pour mille pour les MHP (2).

La gravité de ces pathologies réside du risque hémorragique important en cas d'avortement molaire pouvant nécessiter une urgence thérapeutique, et du risque important de dégénérescence maligne. Ce risque peut aller jusqu'à 6% (3) pour les MHP et 20% (2)(4) pour les MHC. Les tumeurs qui en résultent sont des tumeurs richement vascularisées, rapidement métastatiques, mais de pronostic excellent par son caractère chimiosensible. La mortalité liée à ces tumeurs reste alarmant dans les pays en développement où elle peut atteindre 49,2% du fait du retard du diagnostic (5).

Nos objectifs sont de :

- Déterminer le profil épidémiologique
- Analyser la prise en charge
- Déterminer le profil évolutif

Notre travail va se diviser en trois parties

- Première partie : rappels
- Deuxième partie : notre étude proprement dite
- Troisième partie : discussion et suggestions

Une brève conclusion terminera ce travail.

DEFINITIONS ET CLASSIFICATION DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) se définissent comme étant une transformation kystique des villosités choriales associée à une prolifération du trophoblaste avec sécrétion excessive de l'hormone choriogonadotrophine (HCG) (6)(7).

Selon la classification de l'OMS remise à jour en 2003 (8), il y a :

- Les néoplasmes trophoblastiques :

- Le choriocarcinome gestationnel : c'est une tumeur maligne du trophoblaste villositaire dépourvue de villosité placentaire et de vésicule molaire (9).
- La Tumeur Trophoblastique Epithéloïde (TTE)
- La tumeur trophoblastique du site placentaire (TTSP) : c'est une tumeur caractérisée par une prolifération des cellules trophoblastiques intermédiaires extravillieuses, réalisant une masse tumorale infiltrant le site d'implantation placentaire (9).

- Les grossesses molaire:

- Môle hydatiforme complète (MHC) : la môle est composée exclusivement de vésicule molaire (9).
- Môle hydatiforme partielle (MHP) : la môle est faite d'un mélange de vésicule molaire et de villosités placentaires normales (9).
- Môle invasive : c'est la pénétration des vésicules molaire dans le myomètre et/ou des vaisseaux intramyométriaux (9).
- Môle métaplasique

- Les lésions trophoblastiques non néoplasiques, non molaire :

- Le nodule du site placentaire
- Le site hyperplasique ou exagéré (SPE)

RAPPEL SUR LA MOLE HYDATIFORME

II.1. Mécanisme physiopathologique

Pendant la grossesse, lors de la placentation, le trophoblaste normal envahit l'endomètre et les vaisseaux utérins pour former une zone d'échange entre le sang maternel et le sang fœtal : c'est le placenta. Dans les tumeurs trophoblastiques, les mécanismes régulant cette prolifération et cette invasion du trophoblaste sont défectueux et les tumeurs qui en résultent sont en général richement vascularisées (2).

La MHC est composée uniquement de chromosome paternel. Elle résulte de la fécondation d'un ovule qui a perdu son jeu chromosomique par un spermatozoïde haploïde qui va se dupliquer ou par deux spermatozoïdes (10).

La MHP est génétiquement triploïde avec deux jeux de chromosomes paternels et un seul jeu de chromosome maternel (11). Il y a plusieurs mécanismes pouvant conduire à une triploïdie : la dispermie (fécondation d'un ovule haploïde par deux spermatozoïdes haploïde), la diandrie (fécondation par une ovule haploïde par un spermatozoïde diploïde), la digynie (fécondation par une ovule diploïde par un spermatozoïde haploïde) ou un accident mitotique lors de l'ovogonie et ou la spermatogonie (12)(13).

II.2. Diagnostic (14)

II.2.1. Signes cliniques

Il y a plusieurs signes qui peuvent orienter vers une môle hydatiforme. On peut citer entre autre :

- Des métrorragies
- Une exagération des signes sympathique de la grossesse
- Des signes d'hyperthyroïdie
- Une hauteur utérine plus grosse pour le terme de la grossesse

Il n'y a pas encore de facteurs de risque de survenue de la môle hydatiforme bien élucidés en dehors des antécédents personnels de môle hydatiforme ou d'une fausse couche spontanée ou encore des fausses couches à répétition. Ces facteurs sont à rechercher systématiquement lors de l'interrogatoire.

II.2.3. Signes paracliniques

Les examens paracliniques vont confirmer la suspicion clinique de la môle hydatiforme.

Il s'agit de:

- Signe biologique : l'HCG total sérique est plus élevé pour le terme de la grossesse
- Signes échographiques :
C'est une image échogène hétérogène multivesiculaire intrautérine (image en nid d'abeille) avec des kystes ovariens lutéiniques dans la forme typique de MHC.
En cas de MHP, il s'agit d'une image de grossesse arrêtée, d'œuf clair, ou d'élargissement transversal du sac gestationnel avec placenta multikystique (15).
- Examen histologique :

C'est l'examen de référence pour la confirmation du diagnostic de la môle hydatiforme. Il concerne tous les produits d'aspiration après suspicion échographique et biologique de môle hydatiforme ainsi que les produits d'expulsion ou d'aspiration des fausses couches spontanées.

Pour la MHC, l'examen histologique montre un hydrops de l'ensemble des villosités avec phénomène de kystisation et hyperplasie du trophoblaste périvillositaire composé de syncytiotrophoblaste, de cytotrophoblaste et de cellules intermédiaires comportant des atypies cytonucléaires. Ces villosités sont très rarement vascularisées, quelques rares vaisseaux ne contenant pas d'hématies nucléés sont parfois observés dans les segments villositaires non ou peu œdémateux (2).

En cas de MHP, Il existe un mélange de villosités molaire et non molaire avec parfois hyperplasie discrète du trophoblaste périvillositaire. Le revêtement villositaire forme des invaginations et kystes à double revêtement cytotrophoblastique et syncytiotrophoblastique. Les villosités sont vascularisées et les vaisseaux peuvent contenir des hématies nucléées. Une cavité amniotique associée à des débris fœtaux est fréquemment observée. Du cytotrophoblaste récurrent intravillositaire est présent dans l'axe villositaire (2).

II.3. Prise en charge (14)

Elle est basée sur l'évacuation de la môle. Il y a plusieurs moyens pour évacuer la môle hydatiforme :

- L'aspiration sous contrôle échographique et perfusion d'ocytocique qui est recommandée avec examen anatomopathologique des produits d'aspiration.
- Le curetage à la curette mousse qui n'est pas recommandé.

Une injection d'immunoglobuline anti-D sera faite chez les femmes Rhésus négatif.

Une contraception efficace doit être débutée dès l'évacuation de l'utérus pour éviter une grossesse qui va rendre difficile la surveillance de l'HCG plasmatique.

Une échographie endovaginale de contrôle de vacuité doit être faite dans les 15 jours après l'évacuation utérine initiale.

II.4. Surveillance

II.4.1. Clinique

Il faut surveiller l'apparition de métrorragie, l'involution utérine, et l'observance du moyen contraceptif.

II.4.2. Echographique

L'échographie doppler sera faite en cas de métrorragie ou évolution anormale de l' HCG à la recherche d'une éventuelle image en faveur d'un envahissement de l'utérus.

II.4.3. Biologique

Il s'agit du dosage hebdomadaire d'HCG totale sérique jusqu'à sa négativation, confirmée par trois dosages successifs. Après négativation, un dosage mensuel sera fait pendant 6 mois en cas de MHP et de MHC au cours desquelles l'HCG totale sérique se négative en moins de 8 semaines, et pendant 12 mois en cas de MHC.

II.5. Evolution

L'évolution de la môle hydatiforme peut se faire vers les trois situations suivantes :

- Guérison : décroissance normale du taux d'HCG total sérique jusqu'à la négativation et absence d'augmentation secondaire pendant la durée de la surveillance.
- Môle invasive : environ 15 % des grossesses môlares évoluent vers la môle invasive [9].
- Choriocarcinome : 0,5 à 6 % des MHP et 10 à 20% des MHC évoluent vers la choriocarcinome (2)(3).

II.6. Facteurs de pronostiques

On sait que le risque de dégénérescence est plus important pour les MHC que les MHP. Les facteurs pronostiques pour prédire l'évolution défavorable de la môle hydatiforme ne sont pas encore bien connus. Les auteurs ont évoqué beaucoup de critères.

Selon Ayhan A. 1996 (16) :

- Un taux élevé de l'HCG plasmatique,
- L'abondance de métrorragie,
- Une hypertension artérielle,

- L'âge élevé de la patiente,
- L'existence d'antécédent de môle hydatiforme,
- L'existence de prolifération avec des atypies des trophoblastes,
- L'existence de nécroses tissulaires,
- Le taux d'ADN haploïde.

Selon Matsuda T. 1997 (17) :

- L'absence de gène suppresseur localisé sur le chromosome 7 paternel.

Selon Balaram P. 1999 (18)

- Un taux d'HCG supérieur à 300 mUI/ml quatre semaines après l'évacuation molaire,
- La présence d'atypie cytologique.

Selon Nieman I. 2007 (19)

- La présence d'hyperplasie trophoblastique avec un œdème vilieux,
- La présence d'une diploïdie.

Selon Guerulath A.H. 2002 (20)

- Une évacuation médicamenteuse de la môle hydatiforme,

Selon Noal S. 2010 (21) et Boufettal H. 2011(22)

- Groupe sanguin A et AB.

RAPPEL SUR LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES

GESTATIONNELLES (TTG) OU MALADIES TROPHOBLASTIQUES PERSISTANTES

III.1. Diagnostic

III.1.1. Circonstances de découverte

Les TTG peuvent être observées après n'importe quelle grossesse. Les signes révélateurs sont principalement:

- l'absence de normalisation ou la réascension des taux d'HCG totale sérique après évacuation d'une MHC ou MHP (plus de 60 % des cas)
- des métrorragies persistantes inexplicées à distance d'un avortement spontané ou après une interruption volontaire de grossesse (environ 30 % des cas) ; le diagnostic est alors fondé sur l'échographie pelvienne et un dosage d'HCG totale sérique
 - Très occasionnellement, le diagnostic est suspecté devant des métrorragies inexplicées dans les semaines ou dans les mois suivant un accouchement normal ou une grossesse ectopique (environ 10 % des cas)
 - Exceptionnellement, le diagnostic peut être suspecté devant des manifestations thoraciques par la découverte de métastases pulmonaires, dont la présence chez une femme en période d'activité génitale doit faire pratiquer un dosage d'HCG.

III.1.2. Critères diagnostiques

Le diagnostic de ces tumeurs est biologique. Il est retenu devant les situations suivantes :

- Stagnation des valeurs d'HCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de trois semaines.
- Augmentation des valeurs d'HCG sur au moins trois dosages hebdomadaires successifs sur une période de deux semaines.
- Persistance d'HCG détectable plus de six mois après évacuation.
- Diagnostic histologique de choriocarcinome.

III.2. Prise en charge des tumeurs trophoblastiques (14)

III.2.1. Bilan d'extension

Le bilan comprend :

- Une Echographie endovaginale avec doppler couleur pour évaluer l'extension locale
- Une IRM pelvienne pour évaluer l'extension locorégionale

➤ Un Scanner thoracique à la recherche des métastases pulmonaires. S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire est recommandée pour les dénombrer et les mesurer pour établir le score pronostic de FIGO.

➤ Un Scanner abdominal pour rechercher des métastases hépatiques

➤ Et une IRM cérébrale ou à défaut un scanner cérébral pour rechercher les métastases cérébrales.

III.2.2. La chimiothérapie

Le type de chimiothérapie est choisi en fonction du degré de risque de résistance au traitement défini par le score pronostic de FIGO 2000 (tableau I).

III.2.2.1. Les tumeurs à bas risque

Le traitement par méthotrexate (MTX) en monochimiothérapie est le traitement de référence. En cas de contre-indication ou intolérance au MTX, l'actinomycine D en monothérapie est recommandée.

Le protocole est formulé ci après:

➤ Méthotrexate 1 mg/kg le premier jour (J1), le troisième jour (J3), le cinquième jour (J5), et le septième jour (J7) en intramusculaire (IM).

➤ Folate de calcium (acide folinique) 0,1 mg/kg en IM ou 10 mg per os le deuxième jour (J2), le quatrième jour (J4), le sixième jour (J6), et le huitième jour (J8).

➤ Dans ce schéma le J1 revient tous les 14jours.

En cas d'échec du traitement par le MTX :

➤ Lorsque le taux d'HCG totale sérique est inférieur ou égal à 500 UI/L au moment de la mise en route du traitement, l'utilisation de l'actinomycine D en monothérapie est recommandée.

➤ Lorsque le taux d'HCG totale sérique est supérieur à 500 UI/L, le recours à une polychimiothérapie est recommandé.

Tableau I : Score pronostic de FIGO 2000 (Raudrant D)(14)

Score	0	1	2	4
Age	<40ans	≥40ans		
Grossesse antérieure	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle grossesse précédente et début de chimiothérapie (mois)	<4	4-6	7-12	≥13
HCG totale sérique	<10 ³	10 ³ - <10 ⁴	10 ⁴ - <10 ⁵	≥10 ⁵
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3 - <5cm	≥5cm	
Site des métastases	Poumon	Rate, rein	Tube digestif	Cerveau, foie
Nombre de métastases identifiées	0	1 - 4	5 - 8	>8
Chimiothérapie antérieure	Non		Echec monochimio thérapie	Echec de polychimio thérapie
Score total : ≤ 6 = TTG à bas risque ; ≥ 7 = TTG à haut risque				

III.2.2.2. Les tumeurs à haut risque

La prise en charge des TTG à haut risque repose sur une polychimiothérapie. Le taux de guérison après traitement est d'environ 80 %. Deux types de protocoles sont utilisables en première intention:

- Les protocoles à base de MTX (EMA-CO : étoposide, methotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine)
- et les protocoles à base de cisplatine, qui peuvent être proposés, notamment en cas de contre-indication au méthotrexate.

En cas de TTG avec métastases cérébrales d'emblée :

- Il est recommandé d'utiliser un protocole à base de MTX, de préférence avec augmentation de la dose de MTX délivrée (EMA-CO fortes doses) en l'associant avec du MTX intrathécal;
- il n'est pas recommandé d'y associer une irradiation cérébrale.

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.

III.2.3. La chirurgie

Une hystérectomie n'a pas d'indication qu'en cas de tumeur localisée au niveau de l'utérus (Stade I de FIGO) (tableau II) chez les patientes qui a terminé son projet obstétrical.

Les complications hémorragiques graves des TTG peuvent justifier une embolisation artérielle si elle est techniquement possible ou une hystérectomie d'hémostase.

La chirurgie des métastases n'a que des indications exceptionnelles. Après négativation du taux d'HCG totale sérique, la persistance à l'imagerie de nodules pulmonaires n'est pas une indication à opérer ces lésions.

Tableau II : Stadification anatomique FIGO (FIGO oncology committee)(23)

I	Maladie limitée à l'utérus
II	TTG étendue en dehors de l'utérus, mais limitée aux structures génitales (annexes, vagin, ligament large)
III	TTG étendue aux poumons avec ou sans atteinte connue du tractus génital
IV	Tout autre site métastatique

III.3. Suivi des TTG après traitement

Dans le suivi d'une TTG après chimiothérapie, il est recommandé de réaliser:

- un dosage hebdomadaire d'HCG totale sérique pendant 8 semaines
- puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes
- puis tous les mois au-delà de la 16^{ème} semaine après le traitement, pendant :
 - 12 mois pour les TTG à bas risque,
 - 18 mois pour les TTG à haut risque.

Une contraception efficace sera prescrite systématiquement pendant 12 mois après un dosage négatif d'HCG total sérique pour les TTG à bas risque et 18 mois en cas de TTG à haut risque.