

LA MOLE HYDATIFORME

La môle hydatiforme fait partie des maladies trophoblastiques gestationnelles qui regroupent plusieurs entités totalement distinctes :

- Grossesses molaires :

Môle partielle : môle embryonnée ou embryon triploïde.

- Môle complète.

- Tumeurs trophoblastiques :

- Môle invasive (Chorio-adénome Destruereus).

- Chorio-carcinome.

- Tumeurs du site d'implantation.

Ces maladies constituent un groupe hétérogène où coexistent des tumeurs de pronostics très différents, en effet, la plupart des grossesses molaires ont une évolution spontanée bénigne, et un petit nombre évolue vers une tumeur trophoblastique qui peut relever d'un protocole de chimiothérapie lourde.

Définition :

La môle hydatiforme est un œuf pathologique caractérisé par l'hyperplasie du trophoblaste responsable d'une sécrétion accrue de gonadotrophines chorioniques (HCG) avec transformation kystique des villosités choriales.

Fréquence :

La fréquence de la môle hydatiforme est plus importante en Asie :

1/85, alors qu'en Europe, elle est de 1/1000 à 1/2000.

Elle est fréquente aussi en Afrique centrale et en Amérique du Sud : 1/100 à 1/500.

- Taiwan : 1/82

- Philippines : 1/173.

- Vietnam : 1/200.

- Extrême Orient : 1/100 à 1/500.

- Russie : 1/330.
- France : 1/1000.
- U.K : 1/1200 à 1/2000.
- USA : 1/100 à 1/2800.

Étiopathogénie définition :

L'étiopathogénie de la môle hydatiforme reste encore inconnue, cependant on incrimine plusieurs facteurs :

- Age :

Elle est fréquente aux âges extrêmes de la vie génitale : < 20 ans et > 40 ans.

Le risque est multiplié par deux après 35 ans.

Le risque est multiplié par 7,5 après 40 ans.

- Mauvaise conditions socio-économiques : insuffisance en carotène et en graisses animales.

Malnutrition en cours de gestation.

- Multiparité. En effet, il existe plusieurs interprétations pathogéniques :

- Facteur social.
- Facteur alimentaire.
- Facteur viral.
- Facteur immunologique.

Anatomie pathologie génétique :

La classification anatomopathologique regroupe deux entités : môle hydatiforme partielle et môle hydatiforme complète.

1- La môle hydatiforme partielle :

a) Histologie :

- Macroscopie :

- Œuf clair.

- Grande cavité amniotique avec embryon et villosité vésiculaire de 3-5 mm parfois plus au 2ème trimestre.

- L'embryon peut être absent mais il faut chercher ses traces (cordon -).

- Tout produit d'expulsion doit être adressé à l'anatomopathologie.

- Diagnostic différentiel : avortements spontanés banaux d'où l'intérêt d'analyser 5 blocs de tissu.

- Selon PARADIAS et COLL : sur 400 mûles étiquetées partielles on retrouve :

50% ont été confirmées mûles partielles.

29% ont été confirmées mûles complètes.

21% absence de mûles.

- Microscopie :

- Hyperplasie focalisée et discrète du cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste.

- Gonflement hydropique du chorion villositaire.

- Aspect festonné des contours villositaires.

- Présence une fois sur deux de tissu embryonnaire dans une cavité amniotique.

b) Génétique :

- 99% des mûles partielles sont triploïdes.

- 1% des mûles partielles sont tétraploïdes.

- 69xxy, 69xxx supplémentaire de chromosomes est d'origine :

- Paternelle : 85% diandrie.

- Maternelle : 45% digynie.

- L'embryon meurt vers la 8ème semaine.

- Exceptionnellement le fœtus évolue à terme dans un tableau de syndrome poly malformatif (avec RCIU).

c) Pronostic :

- Pc bon dans 98,3%.

- Le risque de tumeurs trophoblastiques est de 1,7%.

2- Môle hydratiforme complète :

a) Histologie :

Macroscopie :

- Aspect en grappe de raisin.
- Poids ³ 300 grammes.
- Vésicules de 5 à 15 mm de diamètre.

Microscopie :

- Hyperplasie diffuse du cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste peri-villositaire.
- Dégénérescence hydropique du chorion.
- Perte progressive de l'axe vasculaire.
- Il n'y a pas de tissu embryonnaire.

b) Génétique :

- L'origine paternelle est exclusive.
- Diploïde : 46xx (90%) avec 80% monospermie et 10% dispermie. 46xy (10%).
- Au total : 20% dispermique et 80% monospermie.

c) Pronostic :

Le risque de tumeur trophoblastique est de 15-30 %.

Ce risque dépend de :

- Age >35 ans.
- Taux initial d'MCG.
- Antécédents de môle.
- Degré d'hyperplasie trophoblastique, la chimioprophylaxie semble diminuer le risque d'évolution secondaire mais augmente le risque de chimiorésistance.

Étude clinique :

La môle hydatiforme fait partie des métrorragies du 1er trimestre.

1- Signes fonctionnels :

Les métrorragies : sont le premier signe, et le plus constant, elles sont capricieuses et surviennent sans cause apparente, dans le courant du 2-3ème mois de la grossesse, faites de sang noir sépia ou rouge, d'abondance variable, elles se répètent et augmentent en intensité.

Les signes sympathiques : sont exagérés.

- Troubles digestifs : nausées
- vomissements, sialorrhée, sub-ictère.
- Troubles nerveux : insomnie, agitation, crampes, troubles psychiques.

2- Signes généraux :

L'état général dépend de l'importance de l'hémorragie on peut avoir :

- Anémie : 5 - 54 %.
- Vomissement : 8
- 25 % pouvant entraîner un état de déshydratation.

3- Signes physiques :

- Utérus mou, augmenté de volume par rapport à l'état gestationnel (il peut être diminué de volume en cas de môle morte).

- Ce volume peut différencier d'un jour à l'autre sous l'effet de la constitution et de l'évacuation de la collection sanguine, on parlera d'utérus accordéon de Jeanin.

L'utérus est trop mou, avec absence de ballottement fœtal.

- Toucher vaginal :
- le segment inférieur paraît trop rempli trop bombant
- pas de ballottement fœtal
- kyste de l'ovaire dans les culs de sac vaginaux.

Présence de kystes lutéiniques dans 40 - 50%, ils sont uni- ou bilatéraux, de taille variable : 3 - 4 à 10 - 15 mm lié à la réceptivité de HCG.

Rechercher les signes de pré éclampsie (20 - 30%) et d'hyperthyroïdie, insuffisance respiratoire dans 20%

Examens complémentaires :

1- Biologie :

Taux BHCG :

Très élevé > 500000 UI/l .

Peut être normal ou bas en cas de môle inactive.

La très grande spécificité et sensibilité de ce marqueur (BHCG) en font un élément capital dans le diagnostic initial et la surveillance.

2- Echographie :

- Absence de cavité amniotique et d'embryon.

- Montre un aspect en nid d'abeille ou en tempête de neige.

- Parfois de petites formations anéchogènes sont visibles et correspondent à des vésicules de dimension plus importante.

• Exceptionnellement la transformation vésiculaire n'atteint qu'une partie du trophoblaste et dans ce cas, seule la moitié de l'aîne utérine montre des échos neigeux typiques.

L'image produite par les môles partielles est parfois difficile à distinguer de celle d'un placenta volumineux, un fœtus peut s'y développer normalement, il est visible dans l'espace laissé libre par la môle.

• Présence de kystes lutéiniques.

L'échographie bidimensionnelle est le moyen le plus rapide et le plus sûr pour le diagnostic immédiat de la môle.

3- Histologie :

Examen sur produit d'ABRT, de curetage, de pièce d'hystérectomie (exceptionnelle), biopsie d'une métastase.

Diagnostic positif :

La clinique seule ne permet pas de faire le diagnostic de grossesse molaire, il faut faire appel aux examens complémentaires :

1) Biologie :

Dans la majorité des cas le diagnostique (T) se fait sur le dosage du taux β HCG > 500000 UI/L.

Causes d'erreur :

- Grossesse gémellaire à la 9ème SA.
- Mômes ne s'accompagnent pas toujours d'un taux élevé de HCG.

2) Échographie :

Est actuellement le moyen le plus rapide et le plus sûr.

3) Electrocardiographie fœtale et ultrasons à effet doppler :

Retrouvent les bruits du cœur fœtal et éliminent de ce fait le diagnostique de môle.

4) Histologie :

Fait le diagnostique de certitude de môle hydatiforme.

Traitement :

Le but du traitement est double :

Obtenir une guérison tout en conservant les possibilités de grossesses ultérieures.

Il s'agit donc, dès le début de la prise en charge de ne pas sous-traiter ces patientes mais également de ne pas les surtraiter.

Une fois le diagnostic histologique porté, un bilan clinique, biologique, radiologique est donc réalisé afin d'évaluer le pronostic.

L'exérèse de la môle reste le TRT de 1er Choix : l'évacuation dépendra de facteurs tels que : la présence ou non d'un travail d'expulsion, le volume utérin, hémorragie, la parité ,l'évacuation se fera soit :

- Par voie basse : sous perfusion ocytotique par curetage aspiratif et révision à la grosse curette.

Il faut se préparer à une laparotomie à la moindre anomalie (suspicion de perforation hémorragie).

- Par voie haute : sous anesthésie générale.

La môle recueillie est adressée à l'Anat-Path.

Chez la femme âgée de plus de 40 ans, les multipares, une hystérectomie totale peut être proposée mais elle ne prévient pas l'apparition de métastase et ne dispense pas de surveillance ultérieure mais elle exclue le risque de localisation utérine.

Après le curetage : on instituera une anti-biothérapie, sérum anti-D si femme Rh(-) , supplément en fer + foline voire transfusion.

Suites de mûles :

Dans la suite de l'avortement molaire, une surveillance clinique et surtout biologique très stricte doit être instituée.

Surveillance clinique :

Métrorragie, involution utérine, apparition de métastase vaginale.

Surveillance para-clinique :

Radiologique :

- Telethorax : 0 - 4 semaines.

- Échographie. Biologique : indispensable.

- Le dosage plasmatique ou urinaire des HCG par radio immunologie permet de déceler de manière fiable toute activité trophoblastique persistante.

- Dosage β HCG : 1 fois par semaine la négativation s'obtient en 6 - 8 semaines (maximum 12s).

Après négativation, le dosage des β HCG doit être fait une fois par mois pendant 06 mois en cas de mûle partielle et 1 fois par mois pendant 12 mois en cas de mûle complète.

Évolution :

1- Évolution favorable :

Négativation des β HCG à la 8ème semaine : certains auteurs acceptent la persistance d'un taux de 85000 UI/24H de HCG jusqu'à la 10ème semaine après l'évacuation.

La contraception est systématique juste après le curetage et après la négativation des taux β HCG.

Une grossesse est autorisée après une année de surveillance. 03 mois après chaque nouvelle grossesse, il faut demander un taux de β HCG.

Devant toute métrorragie, il faut demander un dosage β HCG.

2-Évolution défavorable :

Suites molaires défavorables :

Si le taux des β HCG reste positif après 24 semaines (6 mois), on parle de maladie trophoblastique persistante métastatique ou non, qui exige un bilan d'extension et une classification à la recherche de tumeurs trophoblastiques.

a- Môle invasive :

Chorio-adénome

Destrueux.

C'est la pénétration du myomètre par la môle hydatiforme complète ou rarement par la môle partielle, le tissu molaire peut migrer à distance (maladie trophoblastique) et il est difficile de le différencier du choriocarcinome.

Diagnostic :

- Biologie :

Courbe de décroissance de β HCG non satisfaisante.

- Anatomopathologie :

Sur pièce d'hystérectomie car la tumeur est enchâssée dans le myomètre.

- Artériographie. N.B :

Cette confirmation n'est pas nécessaire pour l'instauration de la chimiothérapie car la distinction entre choriocarcinome et chorioadénome n'est pas nécessaire pour le traitement. bChoriocarcinome :

C'est une tumeur maligne purement épithéliale intéressant le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste mais sans villosités chorales, d'où la distinction avec la môle invasive.

L'envahissement vasculaire est constant.

Cytogénétique : diploïde d'origine biparentale.

Circonstances d'apparition :

- Après une grossesse molaire (50%).

- Après un avortement banal (25%).

- Après une GEU (2,5%), grossesse normale (22,5%).

Selon Hertig :

La fréquence est de :

- 1/160000 en cas de grossesse normale.
- 1/15386 en cas d'avortement.
- 1/5333 en cas de GEU.
- 1/10 en cas de grossesse molaire. Clinique :
- Âge : 27
- 56 ans.
- Parité : 2 - 6.
- Les signes sont polymorphes : hémorragie, surtout en cas de tumeur vaginale.

Signes de métastase (hémoptysie, hémorragie cérébrale, hémorragie vasculaire).

- Le décès est lié à l'hémorragie ainsi que le nombre et le siège des métastases (poumon 60% - Vagin 30% - Cerveau et foie 15%).

Indications du traitement cytotoxique après môle hydatiforme :

Un traitement spécifique est indiqué après môle hydatiforme dans les cas suivants :

- L'excrétion quotidienne d'HCG urinaire est supérieure à 40000 UI, 4 à 6 semaines après l'exérèse de la môle où dépasse 25000 UI : 10 semaines après l'intervention.
- Lorsque 6 mois après l'extraction de la môle, on continue à déceler une excrétion urinaire de HCG et ce, quel qu'en soit le niveau.
- L'étude morphologique montre de manière évidente une image de choriocarcinome alors que la production d'HCG est persistante.
- S'il existe des métastases cérébrales, génito-urinaires hépatiques ou gastro-intestinales.
- Si les métastases pulmonaires sont associées à des taux accrus de HCG.
- Si un taux élevé d'HCG est associé à des hémorragies intensives persistantes ou récidivantes.

On parlera d'activité trophoblastique persistante pour décrire l'état d'une patiente continuant à sécréter des quantités élevées d'HCG après exérèse d'une grossesse molaire sans toutefois que l'on ait pu démontrer une image de môle invasive ou de choriocarcinome. Toute prolifération trophoblastique consécutive à un accouchement

ou à un avortement est vraisemblablement attribuable à un choriocarcinome et mérite un traitement.

Agents cytotoxiques :

Parmi les nombreux agents cytotoxiques utilisés avec plus ou moins de succès dans le traitement des suites molaires défavorables, le methotrexate et l'actinomycine D restent les plus efficaces.

a- Methotrexate :

Cette molécule est compétitive de l'acide folique pour l'enzyme folate réductase, ainsi, elle inhibe la production du coenzyme normal, l'acide formyle tétra hydrofolique, essentiel à la synthèse d'ADN.

Cette drogue agit principalement en phase S du cycle cellulaire au moment de la duplication de l'ADN.

L'acide folinique se substitue utilement à la production enzymatique déficiente et peut dès lors, par son emploi judicieux, prévenir les effets biologiques adverses.

La séquence thérapeutique appropriée de Methotrexate et d'acide folinique se révèle supérieure à l'emploi du seul methotrexate.

Les effets secondaires principaux se traduisent par une stomatite ulcéreuse, troubles gastro-intestinaux, alopecie thrombocytopenie, leucopenie, généralement transitoires.

Une dermatite érythémateuse peut accompagner les premières phases du traitement, certains patients présenteront en outre une pleurésie.

La methotrexate est en majeure partie excrétée par voie urinaire si bien que le moindre défaut de fonction rénale retardera profondément sur la durée d'action de cette drogue ; parfois, une élévation transitoire des transaminases témoignera d'une altération légère de la fonction hépatique.

b- Actinomycine D :

L'actinomycine D appartient à un groupe d'antibiotiques produits par les streptomyces inhibiteur de la synthèse nucléaire, il s'intercale entre les 2 brins de l'hélice de l'ADN, modèle pour l'ARN polymérase.

Habituellement, le schéma thérapeutique s'étale sur 5 - 7 J et comporte une injection IV quotidienne de 0,5 mg. Le délai entre 2 séquences thérapeutiques est d'au moins 7 - 8 jours.

La toxicité du produit se traduit par des nausées, des vomissements, un syndrome dépressif ou encore une anorexie importante.

C'est également une substance thrombosante qui impose de prendre des précautions si le traitement se prolonge.

L'administration d'actinomycine D, peut sans inconvénient, faire suite à un schéma thérapeutique de methotrexate ; la réciprocity n'est vraie que si l'on a la sagesse d'attendre au moins 10 jours entre les 2 séquences.

c- Azauridine (6 - A) :

C'est un antimétabolite qui bloque l'action enzymatique de la décarboxylase orthodyle dans la voie des pyrimidines.

Cette molécule qui a un pouvoir toxique certain chez la femme enceinte, potentialise l'effet des autres agents cytotoxiques sur le trophoblaste, probablement en synchronisant leur action et le cycle cellulaire.

La toxicité se traduit par la somnolence, et un surdosage de 6 - A a été rendu responsable de quelques cas de coma.

Conduite de traitement cytotoxique :

Mono chimiothérapie :

Plusieurs cures espacées de 07 J jusqu'à négativation de taux de β HCG puis 03 cures de consolidation.

Alternance :

Methotrexate : 01 mg/Kg/J à J1, J3, J5 ; J7.

Acide folinique : 0n1 mg/Kg/J à J2, J4, J6, J8.

Surveillance :

- clinique.
- hématologique.
- Hépatique.
- Rénale.
- Taux β HCG.

Poly chimiothérapie :

Indiquée s'il y a résistance à la mono chimiothérapie, cures espacées de 15 J.

Methotrexate : 01 mg/Kg/J à J1, J3, J5, J7.

Ac folinique : 0,1 mg/Kg/j à J2, J4, J6 et J8.

Actinomycine D : 12 mg/Kg/J à J1, J2, J3, J4, J5.

Cyclo phosphamide : 30 mg/Kg/J à J1, J2, J3, J4, J5.

Conclusion :

Toute patiente fera l'objet d'une surveillance étroite après exérèse d'une môle hydatiforme : les dosages d'HCG par radio immunologie seront le témoin fidèle d'une éventuelle extension de la prolifération trophoblastique.

L'objectif de cette surveillance est d'éviter de traiter de manière agressive des patientes dont l'infection régresserait spontanément et de traiter celles dont la maladie en évolution est à un stade où l'on peut encore espérer un succès thérapeutique.

L'évaluation des taux sériques et céphalorachidiens d'HGC et l'établissement de leur rapport contribuent de manière certaine à la détection et à la surveillance des métastases localisées au niveau du système nerveux central.

Depuis l'introduction de Methotrexate, le traitement des patientes porteuses de tumeur trophoblastique a gagné en complexité.

Alors que la moitié seulement des patients répondent à la combinaison non toxique du Methotrexate et de l'acide folinique, la poly chimiothérapie assure à 90% de la fraction restante une rémission certaine.