

O.Y N.I	LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES
------------	--

I/ INTRODUCTION :

- (MTG) = résultat d'une prolifération anormale des cellules trophoblastiques.
- regroupe plusieurs entités anatomocliniques bien précises sur le plan pathogénique, cliniques, histologique et évolutif :
 - Certaines franchement malignes : ex : le chorio-K et la TSIP
 - D'autres mies franchement bénignes : ex : la majorité des moles partielles et la plupart des moles complètes.
 - D'autres ont un potentiel invasif du moyométre ou de localisations ectopiques agressives : mole invasive ou chrioadénome.
- dénominateur commun : sécrétion d'hCG.
- Sous le terme de PTP ou TTG on désigne des affections ayant en commun, une sécrétion anormalement élevée et prolongée après l'arrêt de la grossesse, de la fraction BhCG.
- Intérêt : Physiopathologie mieux connue : grâce à la génétique
- Dosage du BhCG + surveillance de sa courbe évolutive suffisent au diagnostic et à la surveillance sous traitement de ces mies : L'histologie n'étant pas indispensable.
- Echographie (endovaginale) : Dc précoce (formes invasives++)

* La chimiothérapie a supplanté de longue date la chirurgie comme thérapeutiques des formes malignes qui sont très chimio-sensibles rendant leur pronostic excellent !

II/ RAPPELS EMBRYOLOGIQUE :

- Vers le 14^{ème} jour, on individualise 2 types de trophoblaste :
 - Trophoblaste périvillositaire : à l'origine du :
 - Cytotrophoblaste
 - Syncytiotrophoblaste
 - Trophoblaste intermédiaire, nommé du site placentaire (Schéma)

III/ ETIOPATHOGENIE :

- Le trophoblaste périvillositaire (Syncytiotrophoblaste + cyto) est à l'origine :
 - mole complète
 - mole partielle
 - ChorioK
- Le trophoblaste du site placentaire va donner des villosités crampons, ses cellules p migrer isolément dans l'endomètre et le myomètre et ê à l'origine des tumeurs du site.

IV/ ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

A/ Macroscopie :

1. Mole complète :

- produit de conception remplacé par des villosités anormales, sous forme de :
 - . Vésicules : 3 - 10mm → Aspect en grappes raisin
 - . Sans cavité amniotique
 - . Ni embryon

2. Mole partielle :

- Dégénérescence vésiculeuse mais partielle du placenta
- Cavité amniotique avec ou sans embryon (ou foetus +/- développé → extrême mole embryonnée)

-

3. Mole invasive :

Vésicules molaires intra myométriales, ou à distance de l'utérus (vagin, péritoine, poumon,...)

4. ChorioK :

- Tm de taille variable (quelque mm à 10 cm)
- Tm nécrotique et hémorragique → Aspect violacé
- Infiltrant nettement le myomètre +++
- Pas de vésicules ++, ni de villosités ++

5. TSIP :

- Tms jaunâtre, nécrotique
- Infiltrant le site placentaire, et envahissant le moyomètre adjacent

B/ Microscopie :

1. Mole complète :

- Hyperplasie trophoblastique villositaire diffuse
- Axe villositaire est avasculaire, œdémateux et kystique

2. Mole partielle :

- Hyperplasie est focale et discrète du trophoblaste.
- Aspect festonné des contours villositaires → microkystes
- Gonflement hydropique du chorion.
- Axes vasculaires résiduels
- Tissus membranaires et embryonnaires

3. Mole invasive :

Aspect histo = mole complète

4. ChorioK :

- Tm purement épithéliale
- Eléments cyto+ syncytiotrophoblastiques
- Pas de chorion villositaire
- Foyers de nécrose et d'hémorragie sont étendus
- Anomalies nucléaires
- Envahissement Vx : Constant +++

5. TSIP :

- Transformation des cellules du trophoblaste intermédiaire en cellules multinuclées à noyau géant
- Pas de villosités
- Mitoses sont peu nombreuses
- Envahissement Vx = incst

VI/ CYTOGENETIQUE :

A/ Mole complète :

- Toujours d'origine androgénétique (= matériel chromosomique est d'origine paternelle !)
- Diploïde (1e +svt)
- Correspond à :
 - Duplication d'1spz haploïde 23 X dans 1 ovocyte sans noyau actif 46 XX (80%)
 - Ou
 - Fécondation : ovocyte sans Ny + 2 spz → 46 XX (10%) ou n46 XY (10%)

B/ Mole partielle :

- Triploïdie (90%) - tétraploïdes (prfs)
- Dispermie +++ = Fécondation d'un ovule nucléée par 2spz (3N chr)
- Plus rarement digynie ou diandrie

C/ ChorioK :

- carte génétique non clairement établie
- origine biparentale (mat et pat) semble très probable.
- NB : Dc cytogénétique n'est pas de pratique courante, ainsi que l'histologie n'est pas toujours demandée car c'est l'évolution jugée sur la surveillance biologique qui dictera la CAT.

VI/ EPIDEMIOLOGIE :

A/ Fréquence :

- 0,5 -2,5 ‰ Grossesses
- jusqu'à 1/85 : pays asiatiques ++ et Amérique latine
- ↑ : Amérique du Nord et en Europe : 1/ 50.000 gr

- Au Maroc : 1/300 - 1/700 grsses

* mole partielle = 20% des produits de FC et 25-40% des grossesses molaires.

* chorioK : rare : 1/1000(Asie) à 1/40.000 (Europe)

B/ FDR :

- Extrêmes de l'âge : < 20ans et > 35 - 40ans (++) : suggère qu'un dysfonctionnement ovarien peut être invoqué (immaturité de l'axe HHO ou par vieillissement ovocytaire)
- Facteurs nutritionnels : carence : B carotène - graisses animales - Vit A
- Multiparité
- NSE ↓

VII/ DIAGNOSTIC :

A/ Clinique : TDD = M.H complète

1. SF :

- Femme enceinte présentant :
 - . Métrorragies du 1^{er} trimestre, +/- abondantes [90%]
 - . Aménorrhée de durée variable = 2 à 4 mois
 - . Douleurs de type expulsives : incstes
 - . Signes Σ exagérés : 1x / 3 (Vomissements)

2. SG :

- Retentissement de l'anémie : EG, Conj décolorées, Asthénie

3. SP :

- Saignement venant de la cavité utérine +/- vésicules
- BCF (-)
- HU > AG
- Utérus mou (/x en accordéon)
- MLU bilat (kystes lutéiniques) = incstes

B/ Les examens complémentaires :

1. Biologie :

- RIA ou ImmunoE
- Prolanurie de 24h (HCG urinaires) Ou mieux BhCG plasmatique
- Intérêt Dc et surtout de surveillance après aspiration
- Taux sont très ↑↑ dans les GM

2. Echographie +++ : sus pubien ou endovaginale

- Utérus : taille ↑
- CU : comblée d'écho diffuses en « flocon de neige » +/- lacunes irrégulières de taille variable
- 2 ovaires : Recherche de kystes lutéiniques (nombre, taille) = éléments de surveillance.

3. Bilan d'extension :

a- Rx pulm : systématique

b- autres : si l'évolution anormale ou devant une orientation clinique

- Echo hépatique + abdominale
- TDM thoracique, cérébrale,...

- NFS + PLT (anémie fréquente)
- Fonction rénale
- /x bilan thyroïdien
- Bilan hépatique : si chimiothérapie prévue

VIII/ LES FORMES CLINIQUES :

A/ Formes anatomocliniques :

1. La mole partielle (Tripléidie)

1^{er} trimestre : AVS d'apparence banal (Dc : anapath)

2^{ème} trimestre : . Métorragies

- . HU : = ou même < AG, /x >AG
- . Proportionnellement : Taux de BhCG moindre que dans la mole complète
- . Echo : peut montrer une partie du placenta normal et l'autre partie vésiculeuse, une cavité amniotique voire un embryon ou fœtus malformé

2. La mole invasive : = une forme évolutive

- MC évolue → mole invasive (15 - 36%)
- MP évolue → mole invasive (2 à 4%)
- Dc soupçonné lors de suivi clinique et biologique d'une mole :
 - Localisation myométriale (écho vaginale), p → rupture utérine.
 - Localisation vaginale (ex au sp)
 - Localisation pulm (Rx pulm, TDM)

→ D'autres localisation : Céréb, Hép,....

NB : biopsie CI : risque hémorragique +++

3. ChorioK : Rare

- Survient le plus souvent après une mole (75%), 1 AVT banal (22%) et Exceptionnellement après une grossesse normale ou GEU.
- Peut rester :. asymptotique
 - . Métastases inauguales (poumon, cerveau, foie, rate vagin,...)
- Dc histo : de moins en moins accessible du fait du traitement conservateur (chimioS)
- Peut ⇔ décès par complications hémorragiques ou dissémination métastatiques

4. Tm du site d'implantation :

- ♀ en activité génitale
- Souvent après une grossesse normale, plus rarement après 1 FC ou GM
- Signe révélateur : métrorragies persistantes du PP.
- Marqueur biologique : hLP > hCG
- Evolution locale lente peu métastatique
- Mais peu chimiosensible

B/ Formes symptomatiques :

1. Toxémie gravidique :

Sd Vx rénal tôt < 22 SA est évocateur et p m → une éclampsie (rare)

2. Hyperthyroïdie :

hyperthyroïdie biologique fréquente, mais manifestations cliniques rares.

3. IR : / embolie pulm

4. Autres :

- Formes de découverte fortuite / Echo
 - GG molaire : 1GM+1gsse normale
 - GEU molaire
- } Exceptionnelles

IX/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

A/ Clinique :

1. Métrorragies du 1^{er} trimestre :

- Menace d'avortement
- Rétention placentaire
- GEU

2. HU / AG :

- GG
- Grossesse + Fibrome
- Erreur de datation

B/ Echo :

- Grossesse arrêtée avec dégénérescence hydropique
→ Anapath redresse le diagnostic

X/ EVOLUTION :

A/ Spontanée :

1. Avortement molaire : Tardif - hémorragique - incomplet

2. Invasion myométriale ou méta à distance

NB : La filiation mole invasive → chorioK n'est plus admise !!

B/ Après évacuation :

1. Surveillance

- Clinique : métrorragies, localisation vaginale, autres signes d'appel
- Echo :
 - systématique après aspiration
 - Puis surveillance si KL ou évolution biol. anormale
- Bio :
 - 1 BhCG/sem → négativation
 - → 1x /mois pdt 3 mois
 - → 1x / 3 mois pdt 1an

2. Evolution favorable :

- Clinique : Disparition des métrorragies, autres localisation = 0
 - Echo : Vacuité utérine, pas d'image d'invasion
 - Biolo : ↓ exponentielle du BhCG + avec négativation : 6 - 12 SA
- Rémission = 3 dosages successifs (-) : 1semaine d'intervalle

3. Evolution défavorable : PTP ⇨

3 types de courbes :

- Réascention de l'hCG (pdt 2sem)
- Stagnation du taux d'hCG (3sem)
- BhCG reste + après 12 SA

Et dans ces cas le bilan clinique et paraclinique peut révéler :

- . mole invasive (myométriale ou méta)
- . chorio K +/- méta
- . forme biologique quand bilan d'extension (-)

XI/ PRONOSTIC :

A/ grossesse molaire : +ieures classification Pc dont celle de Curry 75

RR de PTP semble lié à :

- importance du taux de BhCG initial +++ > 100.000mUI/ml
- Age > 35 ans
- ATCD de mole
- Degré d'hyperplasie trophoblastique (à l'ex histo)

* Le type cytogénétique de la GM :

- Mole complète → PTP dans 15 - 40%
- Mole partielle → PTP dans 2 - 4%

B/ PTP : score de l'OMS

Dont les facteurs sont les suivants :

- Age
- Grossesse antérieure (mole, AVT, Grossesse normale)
- Intervalle grossesse-Dc de PTP
- Métastases (localisation, nombre et taille)
- Chimiothérapie Ant (monoc ou polyc)

⇨ Résultats :

Score < 8 : bas risque

Score > 8 : haut risque

- Intérêt thérapeutique +++

XII/ TRAITEMENT :

- But : - Evacuer les moles → éviter complications hémorragiques et probablement invasives.
- PTP : éradiquer foyers myométriaux et méta tt en préservant la fertilité si possible

A/ Les moyens :

1. Evacuation utérine :

- Aspiration
- Sous AG, perfusion d'ocytociques, couverture AT B
- Vérification de la vacuité utérine /curette mousse

2. Chimiothérapie :

a- Mono chimiothérapie :

- MTX : 1mg/kg, 1j/2 en alternance avec Ac folinique 7,5mg/kg
⇒ Cures répétées 1 sem/2
- Actinomycine D : 12µg/kg/IV pdt 5j
→ Toxicité : muqueuse ++, hémato

b- Poly chimiothérapie : plusieurs protocoles

- EMA (Etoposide, Methotrexate, ActinomycineD)
- MAC
- EMA / CO,....
- Toxicité : hémato, rénale, hépatique
- Bilan pré chimiothérapie : NFS, Transaminases, Fonction rénale

3. Chirurgie :

- Hystérectomie interannexielle
- Résection de métastase

4. Radiothérapie : très limitée

B/ Indications :

1. Grossesse molaire simple

Evacuation + surveillance

2. PTP : elles sont uniques dans leur chimiosensibilité

➤ Bas risque : (Score < 8)

Mono chimiothérapie. MTX

. Si Résist → Act D

. Si Résist → Polyc

➤ Haut risque :

. Poly chimiothérapie

. Si Résist → autre protocole polyc et/ou HST

➤ nHST : p ê discutée

→ Si PTP (en dehors de TSIP)

. Si Femme > 40 ans, multipare, localisation utérine

. HST permettrait de ↓ le nombre de cures de chimiothérapie nécessaire pour négativer le BhCG

→ TSIP : HST = indication de choix

3. Radiothérapie :

- limitée aux localisations neuro-méningées chimioR et/ou inaccessibles à la chirurgie

C/ Surveillance :

1. Prophylaxie Anti D : *si femme Rh-*
2. Contraception efficace +++
 - CO - OP
 - DIU après (-) BhCG
 - LT
3. Surveillance :
 - Clinique, échographique
 - Bio +++ : qq soit le type de MTG, et le Ttt adapté
(pdt : 1an → F bénignes, 2 ans → F malignes)

D/ Résultats :

* survie moyenne pour PTP : 95%

* mortalité liée : complications hémorragiques, pulmonaires (embolie), ou cérébrales.
Complications de la chimiothérapie

XII/ AVENIR OBSTETRICAL ET A LONG TERME :

A/ Fertilité :

- chimiothérapie anti T est peu gonadotoxique → Pc de fertilité bon même après poly chimio
- Grossesse autorisée : 2 ans après chimiothérapie

B/ Grossesses ultérieures : peu d'études

- Semble t-il : pas de problème particuliers par % à la population générale
- Par contre risque plus important de chorioK ultérieur : ⇔ faire BhCG 6sem après chaque nouvelle grossesse.

C/ Cancers chimioinduits :

- Avec les protocoles lourds de poly chimiothérapie : Leucémies, Kc colon, Kc du sein