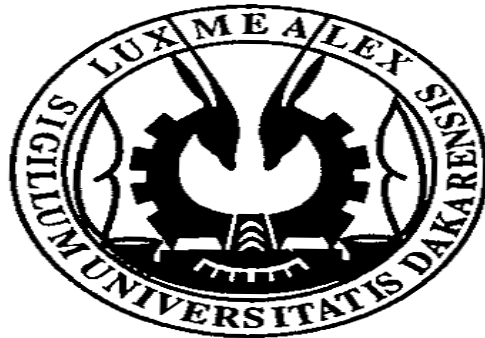


Maladies trophoblastiques gestationnelles

**CISSE CT, NIANG M, GUEYE M, MOREIRA PM,
GUEYE BA M, DIALLO D, DIOUF A, MOREAU JC**
Clinique Gynécologique et Obstétricale



Séminaire de chirurgie gynécologique Niveau 2: Oncologie mammaire et pelvienne. Dakar, 6-10 Juin 2011
Maladies trophoblastiques gestationnelles - Professeur Cheikh Tidiane CISSE

Salle des môles

«Référence nationale»

Relation étroite entre lutte contre les maladies trophoblastiques gestationnelles et histoire de l'école dakaroise de gynécologie-obstétrique

Corréa P, Diadiou F, Diop PM, Chignara PA, Cherbonnel GM.

Aspects cliniques des tumeurs trophoblastiques à Dakar

Bull. Soc. Med. Af. Noire Lang. Franç., 1974;19:315-321

Moreau JC. Contribution à l'étude bioclinique des môles hydatiformes en milieu africain Thèse Med., 1984 Dakar. n° 159

MÔLE

HYDATIFORME

I. GENERALITES

1. Définition

Anomalie de l'œuf caractérisée par:

- dégénérescence **polykystique et hydopique** d'une partie ou de la totalité des villosités choriales
- prolifération trophoblastique ⇒
 - **formation de vésicules translucides**
 - **sécrétion excessive HCG**

2.Intérêt

- **Epidémiologie**

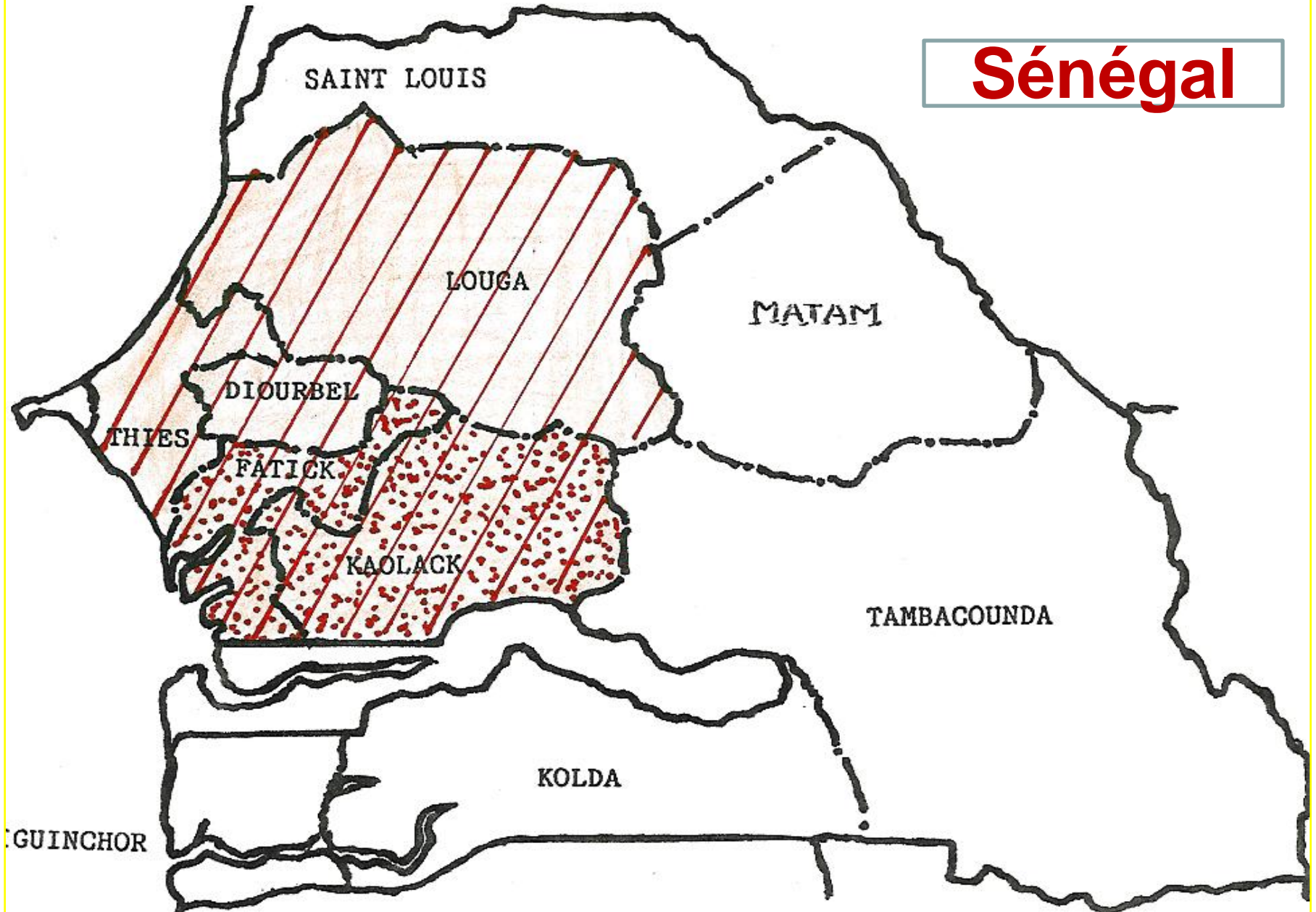
Problème de santé publique dans pays en développement 1 môle/200 grossesses versus 1 môle/3000 grossesses dans pays développés

Sénégal: 2 500 - 3 000 môles par an

Dakar: 1 môle / 8 avortements

↗ Fréquence x 5 entre 1970 et 2005 !!!

Sénégal



Répartition géographique des môles

Epidémiologie

- Environnement ?
 - biais recrutement (zones proches centre référence) ?
 - facteurs objectifs (excès fluor, aflatoxine...)
- Facteurs génétiques et raciaux?

USA: même incidence maladie chez populations

d'origines diverses (Europe, Afrique, Asie) vivant mêmes conditions socio-économiques

Epidémiologie

- **Pauvreté ⇒ déficits nutritionnels (carotène, protéines, vitamine A) ⇒ altérations chromosomiques (cyto-squelette membranaire ++)**

**Afoutou JM, Moreau JC, Couillin Ph, Corr a P.
Physiopathologie des trophoblastomes bénins
Afr. Méd., 1991; 30:165-174**

Epidémiologie

Influence du système groupes sanguins ABO:

↑ fréquence môle dans les couples O x O

↑ fréquence choriocarcinome pour couples A x O

↑ chimiorésistance patiente du groupe AB

- **Clinique:** grand polymorphisme
- **Diagnostique:** apport de l'échographie et dosage bêta HCG
- **Thérapeutique:** antimitotiques → guérison
- **Pronostique: transformation maligne** en choriocarcinome +++

3. Physiopathologie

- **Hypersécrétion β HCG**
 - Signes sympathiques de grossesse
 - Hypertrophie des ovaires (kystes lutéiniques)
 - Marqueur (diagnostic et surveillance)

- **Absence de placentation \Rightarrow érosion paroi utérine responsable des hémorragies**

II.SIGNES

Forme typique: môle hydatiforme totale

1- Clinique

- Circonstances de découverte
 - Aménorrhée et **Métrorragies**
 - Découverte fortuite (écho, avortement)
 - ↑ Signes sympathiques de grossesse
(vomissements+++)

1- Clinique

- Signes fonctionnels:
 - **Métrorragies +++**, spontanées, sang rouge, récidivantes, capricieuses, d'abondance croissante
 - **Douleurs abdomino-pelviennes** à type de pesanteur ou de coliques expulsives

1- Clinique

➤ Signes généraux :

- Pâleur
- Asthénie

1- Clinique

➤ Signes physiques :

- Palpation :

- **utérus gros**, plus gros que ne le voudrait l'âge de la grossesse,

- Utérus exagérément **mou** avec par endroit des plaques de blindage: “ **signe d'Andérodias**“

1- Clinique

- Signes physiques :
 - Palpation :
 - **Absence de ballotement** et de relief foetal
 - Mesure de la hauteur utérine : variabilité d'un examen à l'autre: «**utérus accordéon**» de Jeanin

1- Clinique

- Signes physiques :
 - Auscultation : **absence de BDC** foetal
 - Examen au spéculum : **origine endo-utérine** du saignement
 - TV : col mou , utérus gros, kystes lutéiniques

2- Paraclinique: biologie

- β HCG plasmatiques (sensible et spécifique du trophoblaste)

Taux très élevés >100.000 UI/L

- NFS : anémie

2- Paraclinique: échographie



Utérus

Absence d'embryon - Processus **échogène tissulaire, lacunaire**, homogène «frais de grenouille» ou «nid d'abeilles»

2- Paraclinique: échographie



Ovaires kystes ovariens lutéiniques

2- Paraclinique: échographie

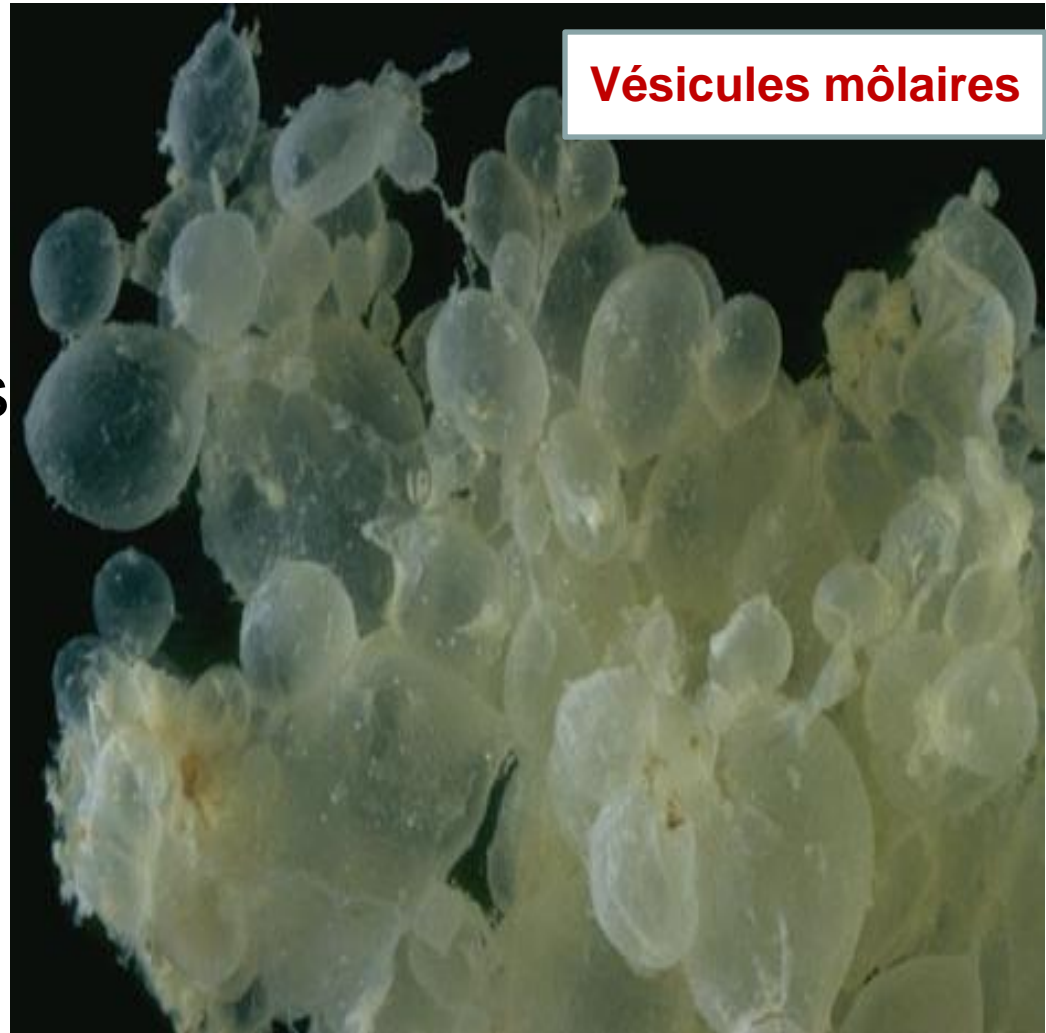


Ovaires kystes ovariens lutéiniques

2- Paraclinique: anatomie pathologique

Macroscopie

- Etat vésiculaire des villosités placentaires
 - vésicules translucides liées/fins filaments en « grappes de raisins »
- Absence d'embryon
- Quantité variable
moyenne= 500 cc
- Ovaires polykystiques



2- Paraclinique: anatomie pathologique

Microscopie

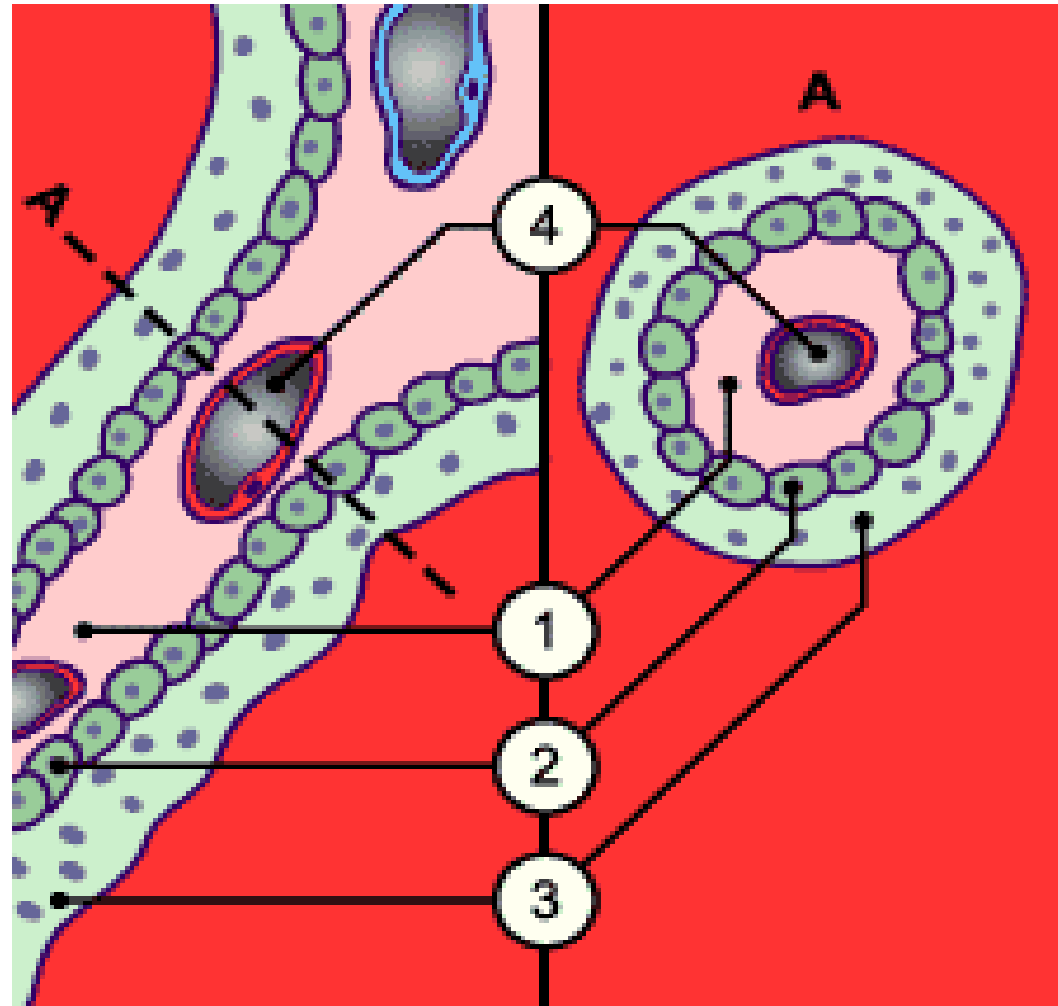
Villosité normale

1 mésoblaste extra-embryonnaire

2 cytotrophoblaste

3 syncytiotrophoblaste

4 capillaires foetaux

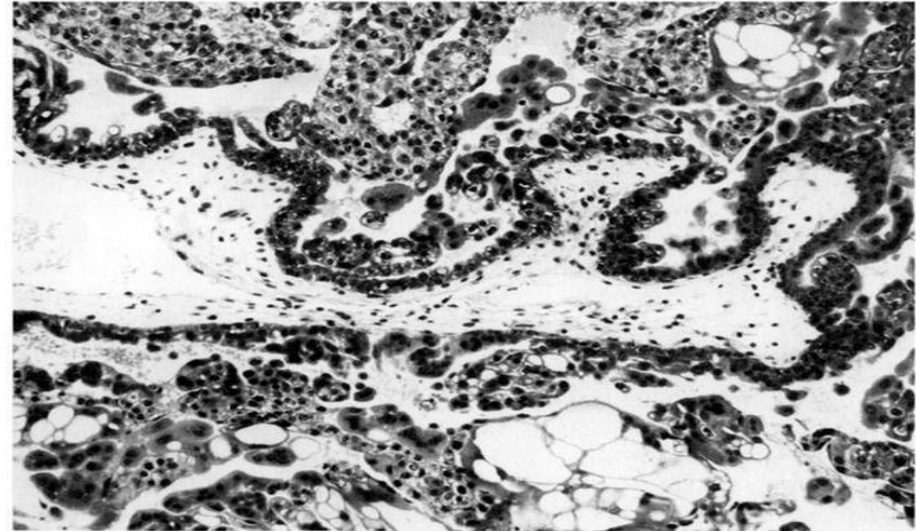
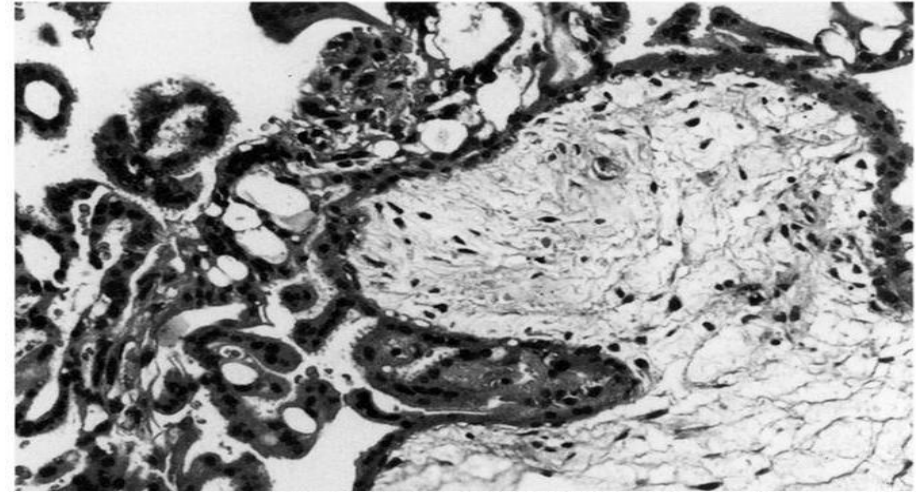


2- Paraclinique: anatomie pathologique

Macroscopie

Villosité molaire →

1. **Hyperplasie** (prolifération) trophoblastique
2. **Dégénérescence hydropique** de l'axe conjonctif des villosités
3. **Absence réseau vasculaire** → «villosités avasculaires»



3- Evolution

Avortement +++ souvent avant 4^{ème} mois

- **très hémorragique,**
- **parcellaire: vomiques**

- guérison le plus souvent si traitement adapté:
- complications si traitement absent ou inadéquat, parfois malgré traitement

3- Evolution

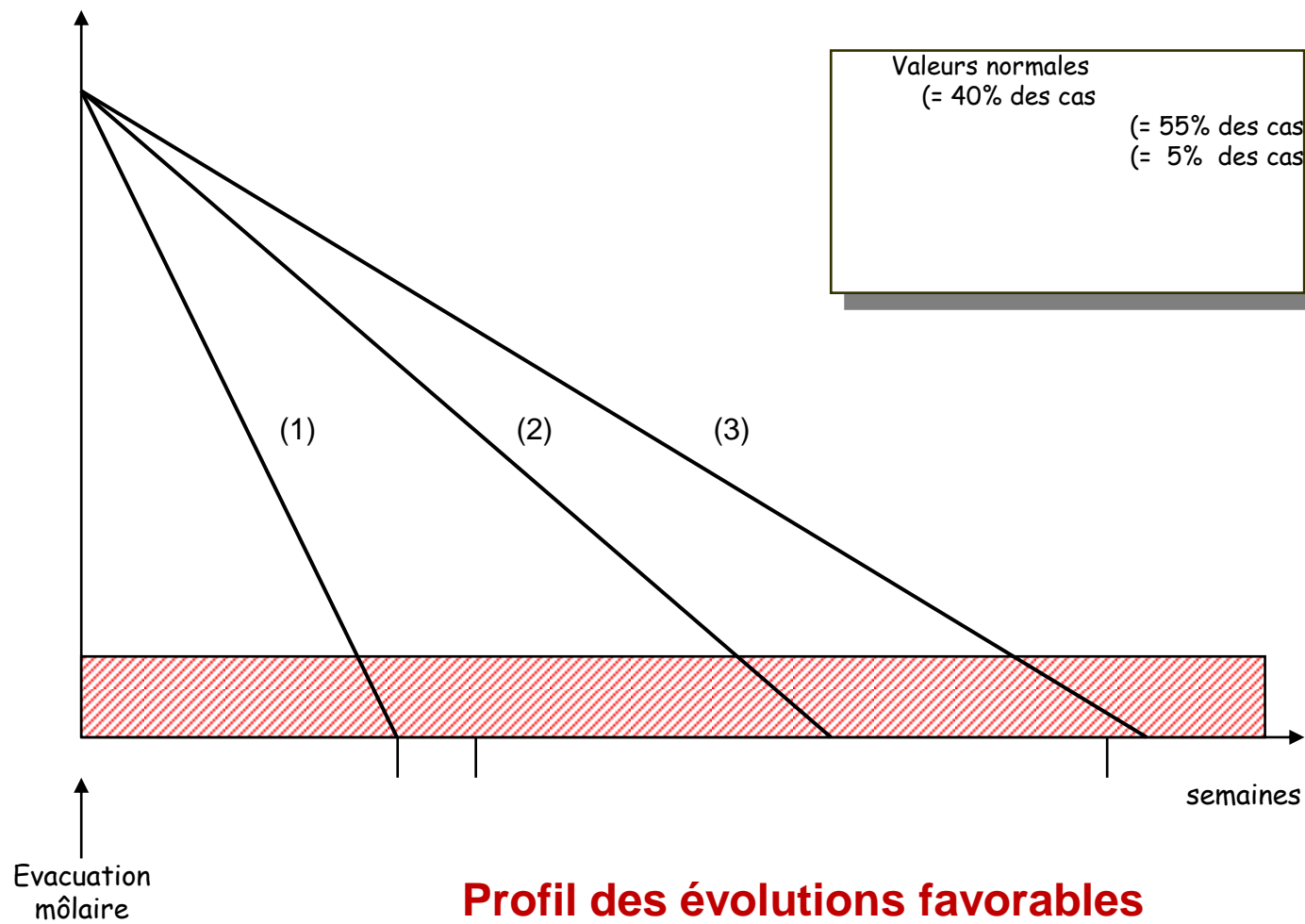
(CGO/CHU de Dakar 1996-1998)

75%: évolution favorable

15%: maladie trophoblastique persistante

10%: choriocarcinome

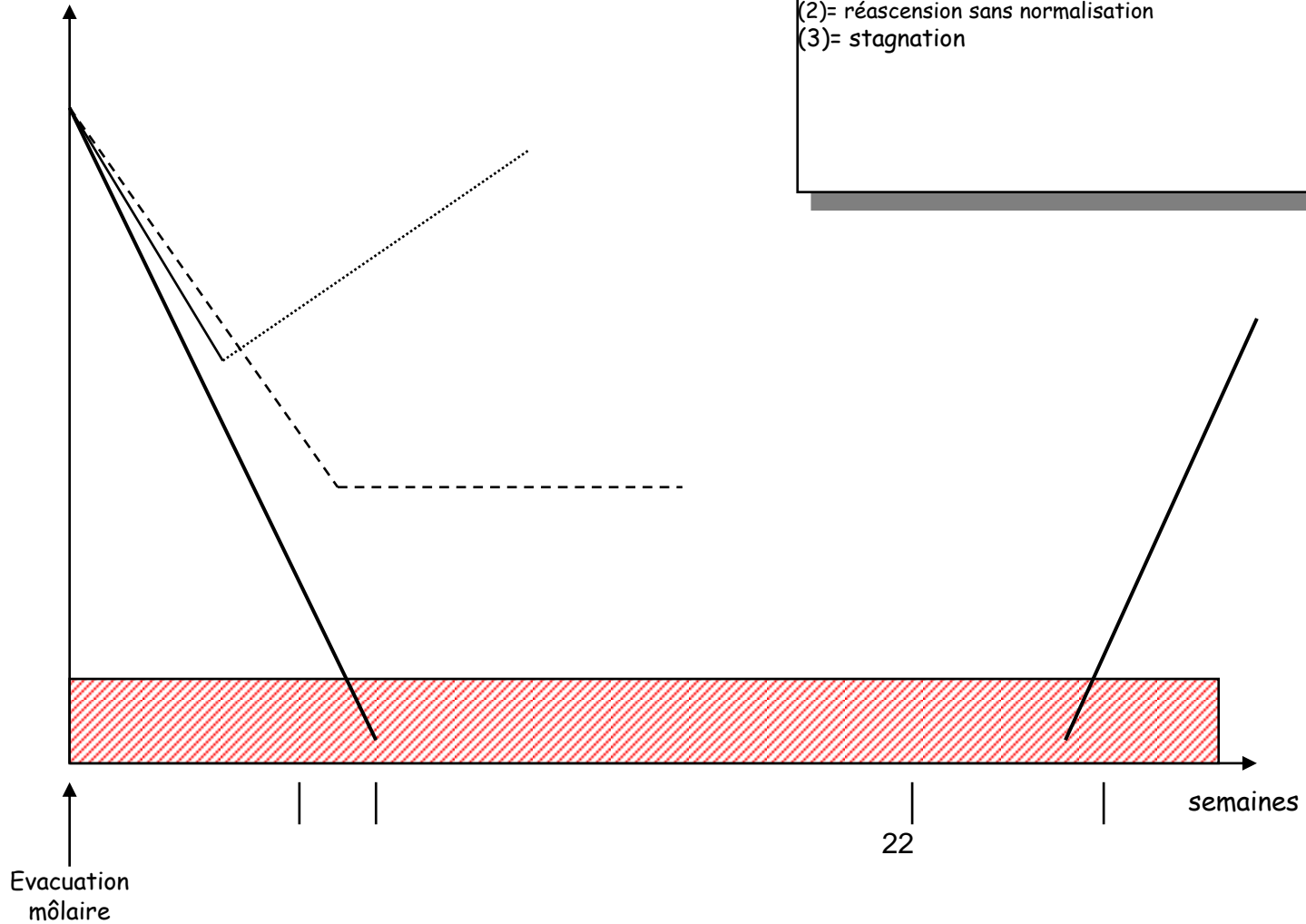
*Cissé CT, Tahri JH, Fall-Gaye MC, Moreau JC, Mendes V, Diadhiou F
Contraception Fertilité Sexualité, 1999;27:65-72*



Profil des évolutions favorables

hCG
sérique
mUI/mL

Valeurs normales
(1)= réascension après normalisation
(2)= réascension sans normalisation
(3)= stagnation



Profil des évolutions défavorables

Formes cliniques

1. Formes symptomatiques

➤ Formes incomplètes

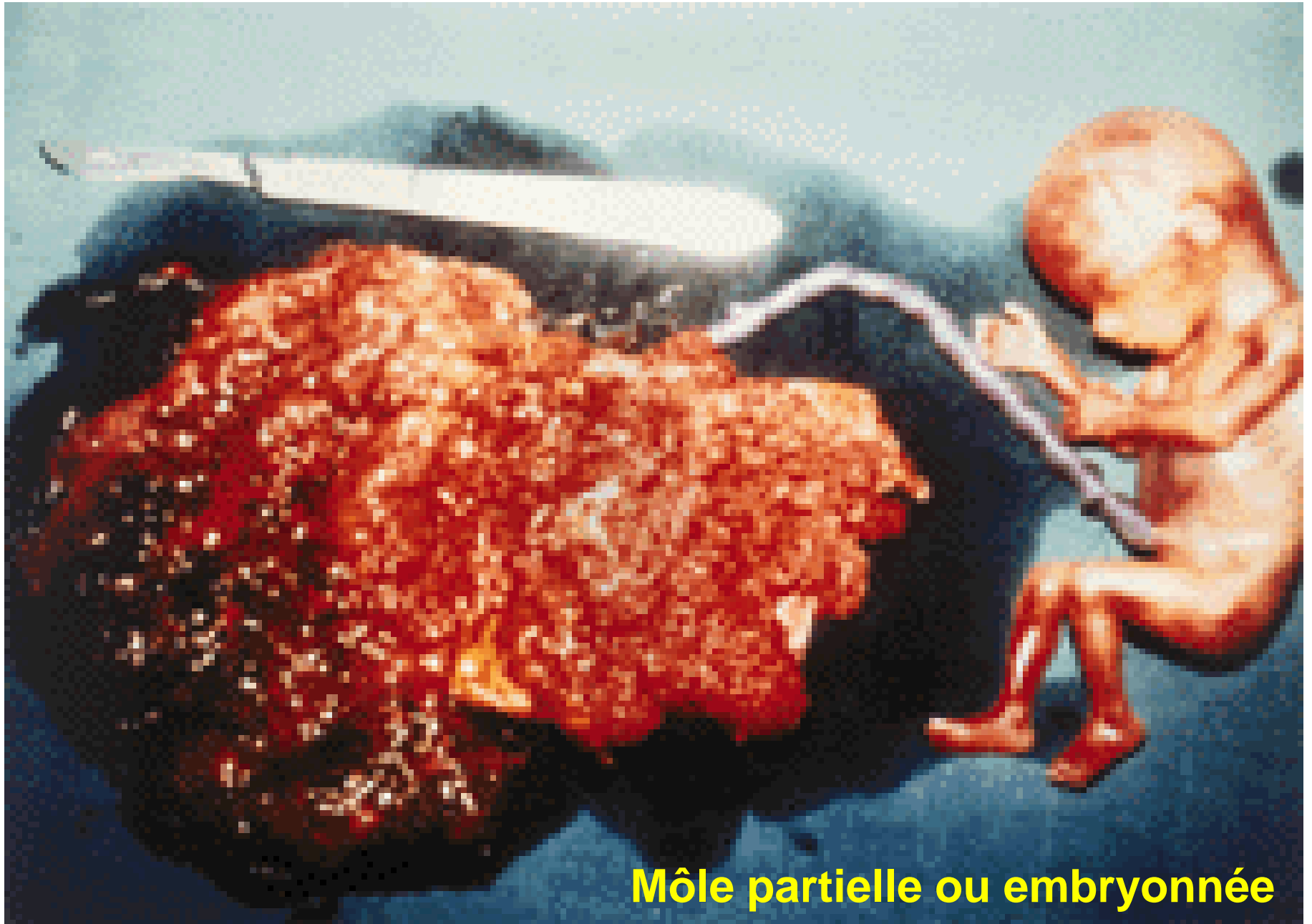
➤ Formes toxiques

- vomissements graves
- syndrome de thyrotoxicose
- pré-éclampsie sévère et précoce
- ictérique

➤ Formes hypertrophiques simulant un hydramnios

2. Formes anatomiques

- môle micro ou macrovésiculaire
- môle microscopique : avortement en apparence banal ou accouchement normal
- môle vivante ou morte
- môle invasive: chorio-adenoma destruens
- môle métastatique
- môle ectopique: extra-utérine
- môle totale ou partielle (embryonnée)



Môle partielle ou embryonnée

3. Formes compliquées

- Hémorragies génitales → anémie voire choc
- Infections locales
- Torsion ou rupture de kyste lutéinique
- Perforation utérine spontanée ou iatrogène
- **Dégénérescence choriocarcinomateuse**

III. DIAGNOSTIC

1- Positif

Clinique

Métrorragies/aménorrhée/anomalies taille et consistance utérus

Paraclinique

Echographie

Dosage β HCG dans certains cas

Histologie: diagnostic de certitude

1- Différentiel

Hémorragie/1^{er} trimestre grossesse

- Menace d'avortement spontané
- Grossesse extra-utérine
- Hématome décidual
- Lésions cervico-vaginales

Gros utérus

- Grossesse gémellaire
- Hydramnios
- Fibrome et grossesse

IV.TRAITEMENT

1-Buts

- Evacuer l'utérus
- Eviter et/ou traiter les complications
(surtout prévenir le choriocarcinome)
- Préserver si possible le potentiel de fertilité

2-Moyens et méthodes

Obstétricaux

- Aspiration manuelle (**AMIU**) ou électrique
- Curage

(proscription de toute intervention intra-utérine comme curetage ou hystéroscopie)

- Hystérectomie totale avec ou sans annexectomie

2-Moyens et méthodes

Médicaux

- Ocytociques: Syntocinon®
- Utérotoniques: Méthergin®
- Prostaglandines : F2, E2, ovules ou cp
- Antimitotiques: Methotrexate, Actinomycine D
- Sang et dérivés
- Solutés de remplissage
- Antibiotiques

3-Indications

1. Evacuation avec ou sans dilatation cervicale
2. Traitement médical
3. Prélèvement pour examen histologique
4. Toilette secondaire à J8 (BRET)
- 5. SURVEILLANCE POST- MOLAIRE**

V.SURVEILLANCE

Problématique suivi post-môlaire

Nécessité suivi pendant au moins 2 ans

- Faible observance suivi post-môlaire
 - bas niveau socio-économique
 - rareté centres de référence
- ⇒ Choriocarcinome 10 % môles
- ⇒ Mortalité maternelle

Quelles solutions adaptées

- Qu'elle est la meilleure stratégie pour faire face à ce problème?
- Comment la mettre en œuvre?
- Comment passer à l'échelle

1^{ère} étape

Mise à jour profil épidémiologique et évaluation
nouveau protocole surveillance simple par
intermédiaire étude de cohorte 1996-1998

Cisse CT, Tahri JH, Fall-Gaye MC, Moreau JC, Mendes V, Diadhiou F

Contracept Fertil Sex, 1999;27:65-72

Surveillance post-môlaire

Schéma classique: β HCG / 15 jours jusqu'à négativation, puis tous les mois pendant 6 mois et tous les 3 mois pendant 1 an.

Protocole **trop onéreux** pour patientes qui ont un faible niveau socio-économique

(un seul dosage revient actuellement à 10 000 FCFA ou 15 Euros)

Surveillance post-molaire

- Contrainte liée au nombre très limité de Laboratoires capables de réaliser ces dosages, notamment en milieu rural
- Taux élevés de pertues de vue observés antérieurement
- Patientes revues le plus souvent au stade de choriocarcinome métastatique

Surveillance post-molaire

Pour améliorer observance du suivi post-molaire, expérimentation protocole simplifié avec β HCG / 6 semaines jusqu'à négativation puis / 3 mois pendant 1 an

1er Novembre 1996 et 31 octobre 1998, suivi cohorte de 102 avortements molaire pendant 2 ans

Surveillance post-môlaire

Réduction significative taux de perdues de vue

Détection et traitement plus précoce évolutions défavorables

⇒ Adoption du protocole et diffusion à toutes les maternités des hôpitaux et centres de santé

Protocole surveillance post-môlaire

- Examen clinique:
 - Aspect et importance des pertes
 - Involution utérine
 - Signes de métastases: pulmonaires, urogénitales ou cérébrales
- Imagerie médicale au besoin (poumon, abdomen, cerveau)

Protocole surveillance post-molaire

- Biologique : Dosage β HCG
 - tous les 45 jours jusqu'à négativation puis,
 - tous les 3 mois pendant 1 an puis,
 - tous les 6 mois pendant 1 an.
- Contraception durant la surveillance pendant 2 ans au moins (pilule oestro-progestative ++)

Protocole surveillance post-molaire

- Surveillance simple des suites molaire
insuffisante car n'influe pas sur évolution
naturelle maladie, permet seulement une
détection précoce des complications
- En moyenne 10 % vont développer un
choriocarcinome si expectative

Nécessité prévention active

2^{ème} étape

-Revue littérature: absence proposition score pour apprécier le niveau du risque de choriocarcinome propre à chaque patiente après un avortement molaire

-Scores proposés (OMS, Bagshawe, Hammond, Lurain, FIGO...) concernent plutôt le choriocarcinome déjà installé

2^{ème} étape

- Mettre au point un outil permettant de mieux évaluer le risque de dégénérescence pour chaque cas
- Développer une stratégie de prévention en fonction du niveau de risque

Etude évolution 1098 môles sur 9 ans
pour mise au point score pronostique

Cissé CT, Lô N, Moreau JC, Fall-Gaye MC, Mendes V, Diadhiou F

Gynécologie Obstétrique Fertilité 2002;30:863-869

Score pronostique de Dakar

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------|-----------|----------|---------|------|
| Age / ans | 20-29 | 30-39 | < 20 | > 40 |
| Parité | II - III | IV- V | 0 - I | > IV |
| Résidence | Dakar | <100km | >100km | - |
| GS-Rh | A | B | AB | - |
| Revenu | Moyen | Faible | Sans | - |
| β HCG | - | (+) J45 | plateau | (++) |
| Vésicules | partielle | macro | micro | - |
| Tolérance | 2 mois | 2-3 mois | >3 mois | - |
| Atcd môle | - | - | Oui | - |

*Cissé CT, Lô N, Moreau JC, Fall-Gaye MC, Mendes V, Diadhiou F
Gynécologie Obstétrique Fertilité 2002;30:863-869*

Score pronostique de Dakar

- Score < 8: Surveillance simple
- Score entre 8 et 15: Chimio prophylaxie
- Score >15: Hystérectomie préventive

*Cissé CT, Lô N, Moreau JC, Fall-Gaye MC, Mendes V, Diadhiou F
Gynécologie Obstétrique Fertilité 2002;30:863-869*

Chimio prophylaxie

- Bilan pré et post-thérapeutique
- Methotrexate
- Administration quotidienne de 20mg/m²
- pendant **5 jours** sans interruption dans 250 cc de SGI puis rinçage avec 250 cc de Ringer

*Cissé CT, Sall A, Moreau JC, Mendes V, Touré M, Afoutou JM
Lettre du Gynécologue 2005; 307:8-14*

| Score Evolution | Risque faible ≤ 7 | Risque moyen 8-15 | Risque élevé ≥ 16 |
|---|---------------------------------------|---|--|
| Cohorte 2003 Choriocarcinome | 10 surveillance 0 | 66 chimio prophylaxie 0 | 31 hystérectomie 2 (6,5%) |
| Cohorte 1997 Choriocarcinome | 17 surveillance 0 | 57 surveillance 4 (7%) | 28 surveillance 6 (21,4%) |
| Différence de risque (DR) | 0 | 7 IC [6,3 – 7,7] | 15,1 IC[15,08–15,12] ↘ incidence 82 % |

Evolution môles à faible risque

*Cissé CT, Sall A, Moreau JC, Mendes V, Touré M, Afoutou JM
Lettre du Gynécologue 2005; 307:8-14*

| Score Evolution | Risque faible ≤ 7 | Risque moyen 8-15 | Risque élevé ≥ 16 |
|---|---------------------------------------|---|--|
| Cohorte 2003 Choriocarcinome | 10 surveillance 0 | 66 chimio prophylaxie 0 | 31 hystérectomie 2 (6,5%) |
| Cohorte 1997 Choriocarcinome | 17 surveillance 0 | 57 surveillance 4 (7%) | 28 surveillance 6 (21,4%) |
| Différence de risque (DR) | 0 | 7 IC [6,3 – 7,7] | 15,1 IC[15,08–15,12] ↘ incidence 82 % |

Evolution môles à risque moyen

*Cissé CT, Sall A, Moreau JC, Mendes V, Touré M, Afoutou JM
Lettre du Gynécologue 2005; 307:8-14*

| Score Evolution | Risque faible ≤ 7 | Risque moyen 8-15 | Risque élevé ≥ 16 |
|---|---------------------------------------|---|--|
| Cohorte 2003 Choriocarcinome | 10 surveillance 0 | 66 chimio prophylaxie 0 | 31 hystérectomie 2 (6,5%) |
| Cohorte 1997 Choriocarcinome | 17 surveillance 0 | 57 surveillance 4 (7%) | 28 surveillance 6 (21,4%) |
| Différence de risque (DR) | 0 | 7 IC [6,3 – 7,7] | 15,1 IC[15,08–15,12] ↘ incidence 82 % |

Evolution môles à risque élevé

*Cissé CT, Sall A, Moreau JC, Mendes V, Touré M, Afoutou JM
Lettre du Gynécologue 2005; 307:8-14*

Aspects économiques

Coût moyen surveillance 80 000 FCFA

6-9 dosages β HCG X 10 000 FCFA

Chimio prophylaxie 47 000 FCFA

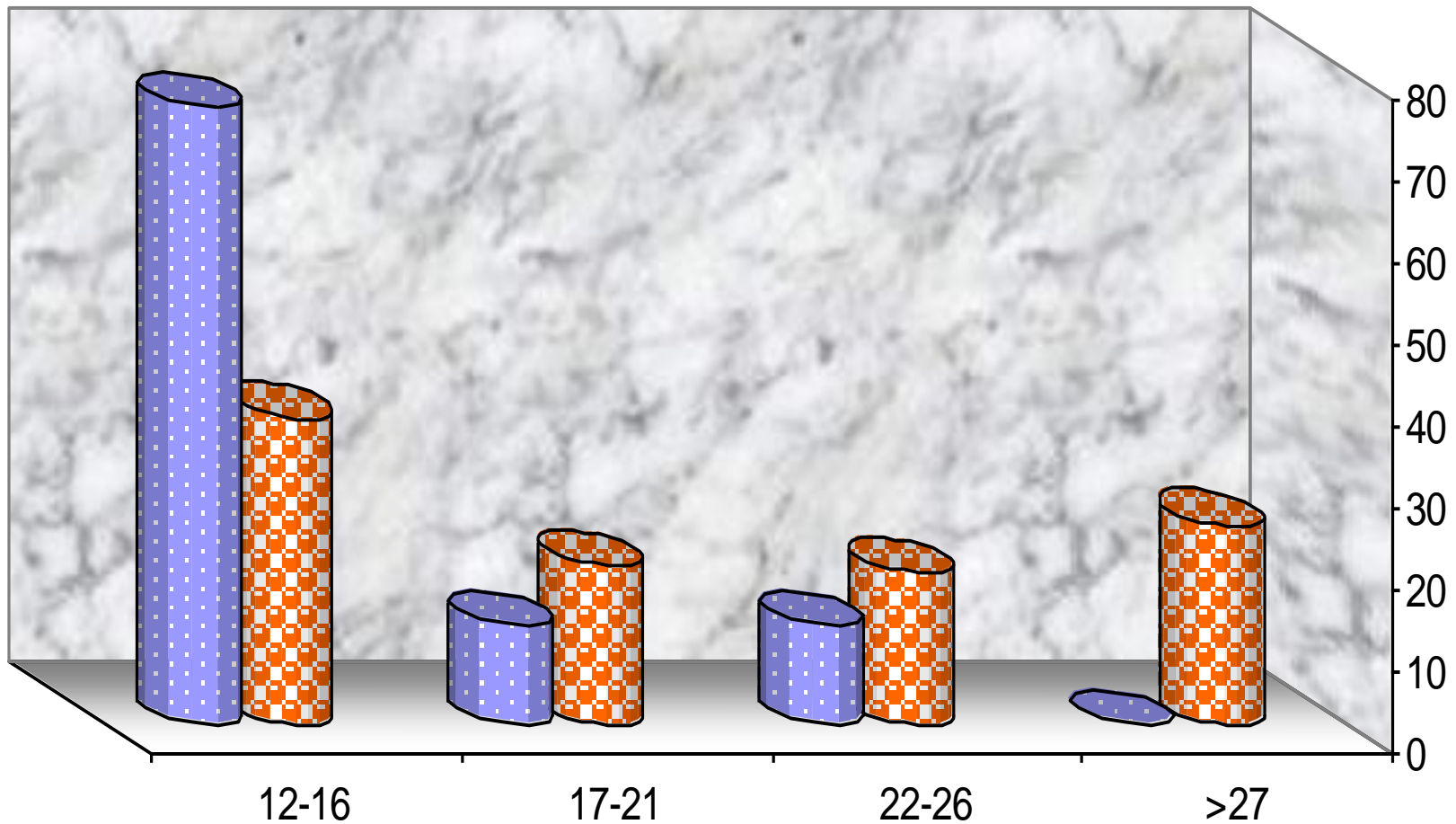
- bilan biologique 22 000 FCFA

- Méthotrexate 25 000 FCFA

Hystérectomie préventive 110 000 FCFA

Traitement choriocarcinome stade I 914 000 FCA

■ cohorte 2003 ■ cohorte 1997



Délai négativation β HCG parmi 2 cohortes de mères suivies au CHU de Dakar en 1997-1998 et 2003-2005



**Séminaire de chirurgie gynécologique Niveau 2: Oncologie mammaire et pelvienne. Dakar, 6-10 Juin 2011
Maladies trophoblastiques gestationnelles - Professeur Cheikh Tidiane CISSE**

CHORIOCARCINOME

I. GENERALITES

1. Définition

Tumeur **maligne** d'origine trophoblastique

- **histologiquement primitive**
- **topographiquement secondaire**
- **proliférante, destructrice et métastasiante**

2.Intérêt

- Seul cancer d'un tissu vivant à l'état de greffe
- Spécifique de l'espèce humaine
- Traitement: antimitotiques et chirurgie

3. Physiopathologie

Mécanisme transformation maligne des cellules môleuses reste incomplètement connu à ce jour (facteurs de promotion)

Séries africaines et asiatiques 6-15 % môleuses

Pays développés: 0,03 % môleuses

Explications de cette différence d'incidence?

II. DIAGNOSTIC

1- Positif

Clinique: Circonstances de découverte

- Métrorragies: spontanées ou provoquées, plus ou moins abondantes, répétées, sang rouge
- Douleurs pelviennes mal systématisées
- Asthénie, pâleur, amaigrissement
- Localisation secondaire (cérébrale ou pulmonaire)

1- Positif

Clinique: examen physique

- Palpation: utérus gros, mou, indolore
- Spéculum:
 - hémorragie d'origine endo-utérine
 - présence d'une masse charnue vaginale ou vulvaire plus ou moins nécrotique et hémorragique
- TV: utérus mou
gros ovaires
- Examen des appareils: **poumons, cerveau +++**

1- Positif

Paraclinique

▪ Biologie

persistance, réapparition ou ascension HCG avec souvent des taux très élevés

▪ Echographie

Utérus: masse échogène, hétérogène, hypervascularisée (Doppler couleur) à développement intracavitaire, envahissant le myomètre «atteinte multicouches»

*Diouf A, Cisse ML, Laico A, Ndiaye D, Moreau JC, Diadhiou F
Journal de Radiologie 2005;8:469-473*

Ovaires: kystiques lutéiniques inconstants

1- Positif

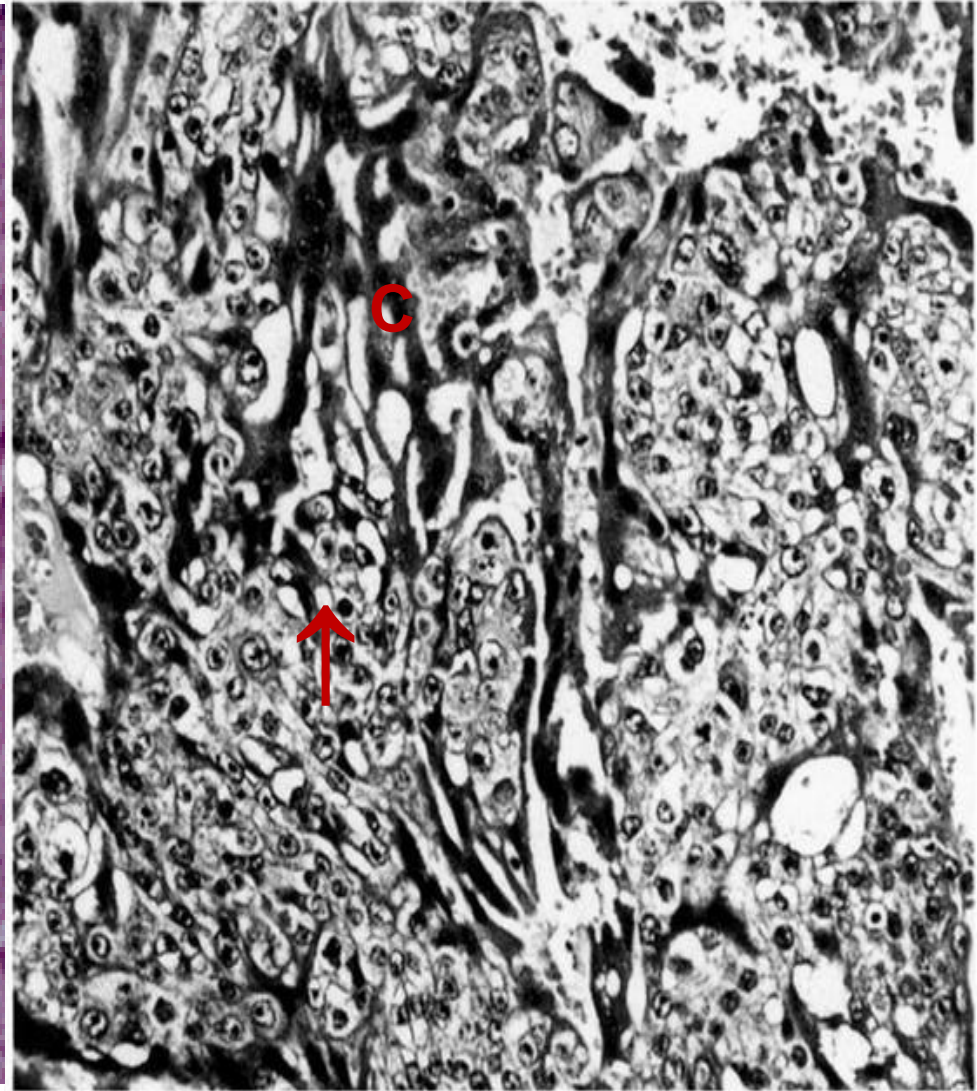
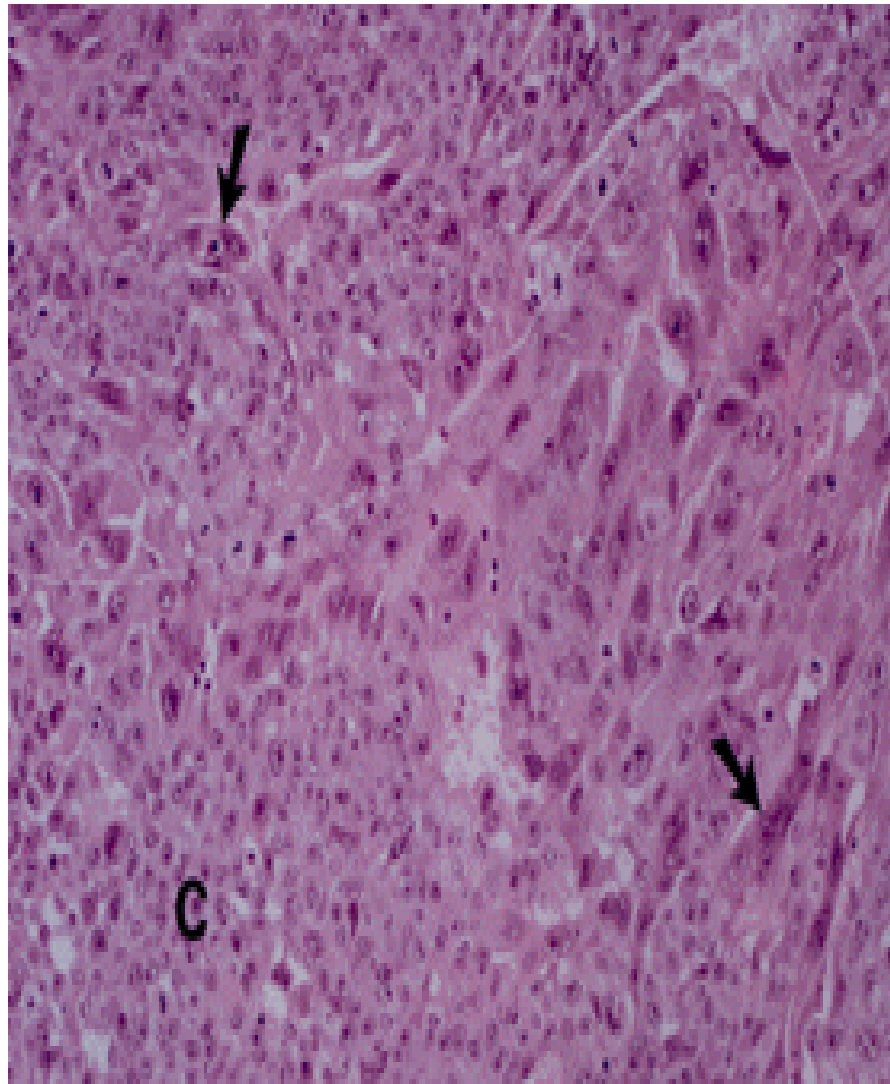
Paraclinique: anatomie pathologique

Macroscopie

- Tumeur charnue, bourgeonnante, pourpre, friable et **hémorragique**
- Ovaires polykystiques

Microscopie

- Prolifération trophoblastique intense
- Envahissement vasculaire
- Pénétration et destruction myomètre
- Villosités avasculaires



Carcinome trophoblastique gestationnel
Amas de cellules cytotrophoblastiques C coiffés de cellules syncytiotrophoblastiques ↑

- **Bilan d'extension de la maladie**
 - **Loco-régional** : examen clinique (TV,TR), cystoscopie, UIV, Scanner pelvien, IRM
 - **Général:**
 - Examen clinique,
 - Bilan rénal, hépatique, hématologique,
 - Rx poumons, Echographie abdominale, Scanner ou IRM pelvien et cérébral

- **Bilan de la malade**

Classification : FIGO,1991

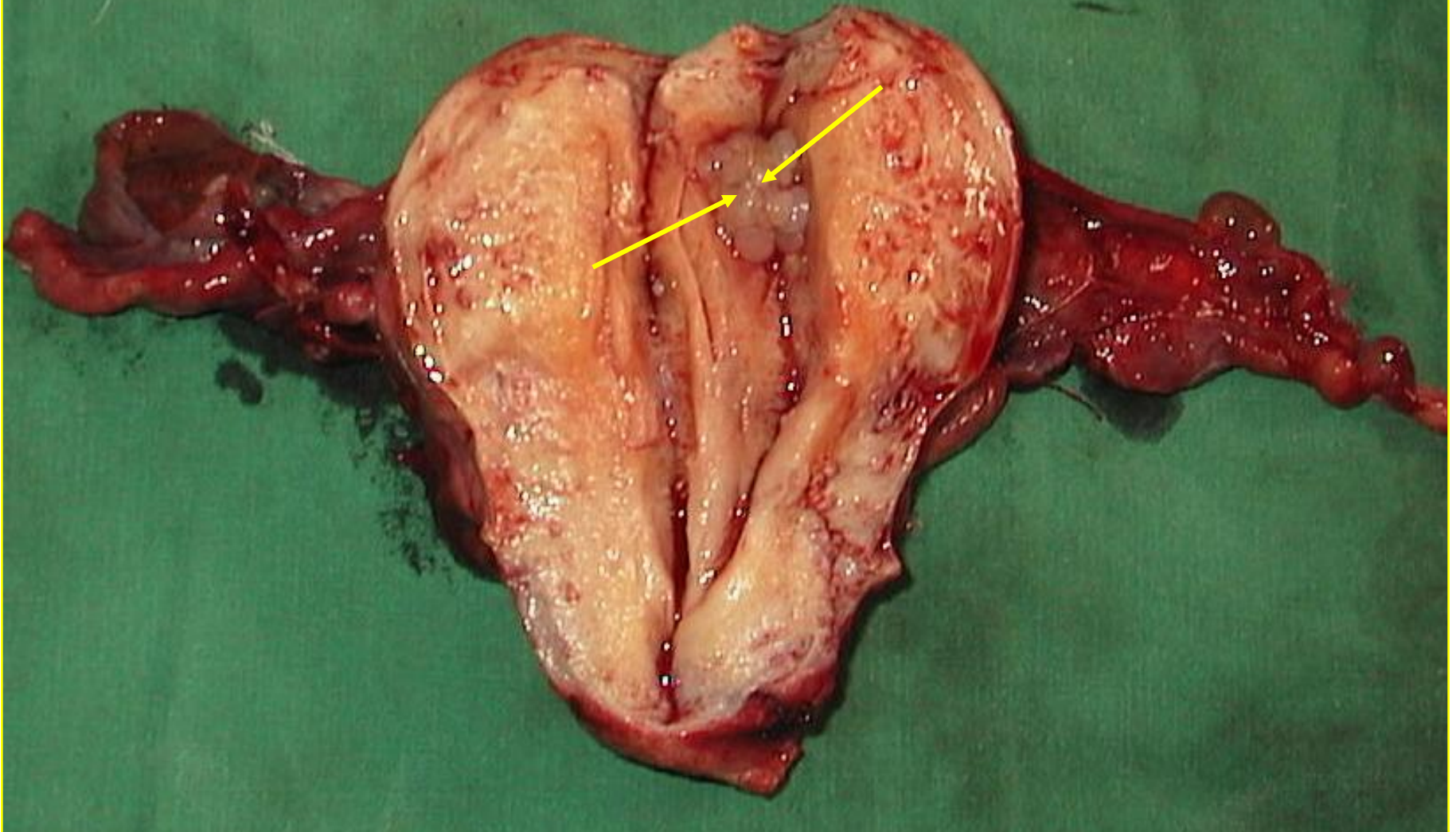
Stade I: utérus

Stade II: extension pelvienne

Stade III: Métastases pulmonaires

Stade IV: Métastases autres que pulmonaires

Choriocarcinome



Choriocarcinoma



Choriocarcinoma

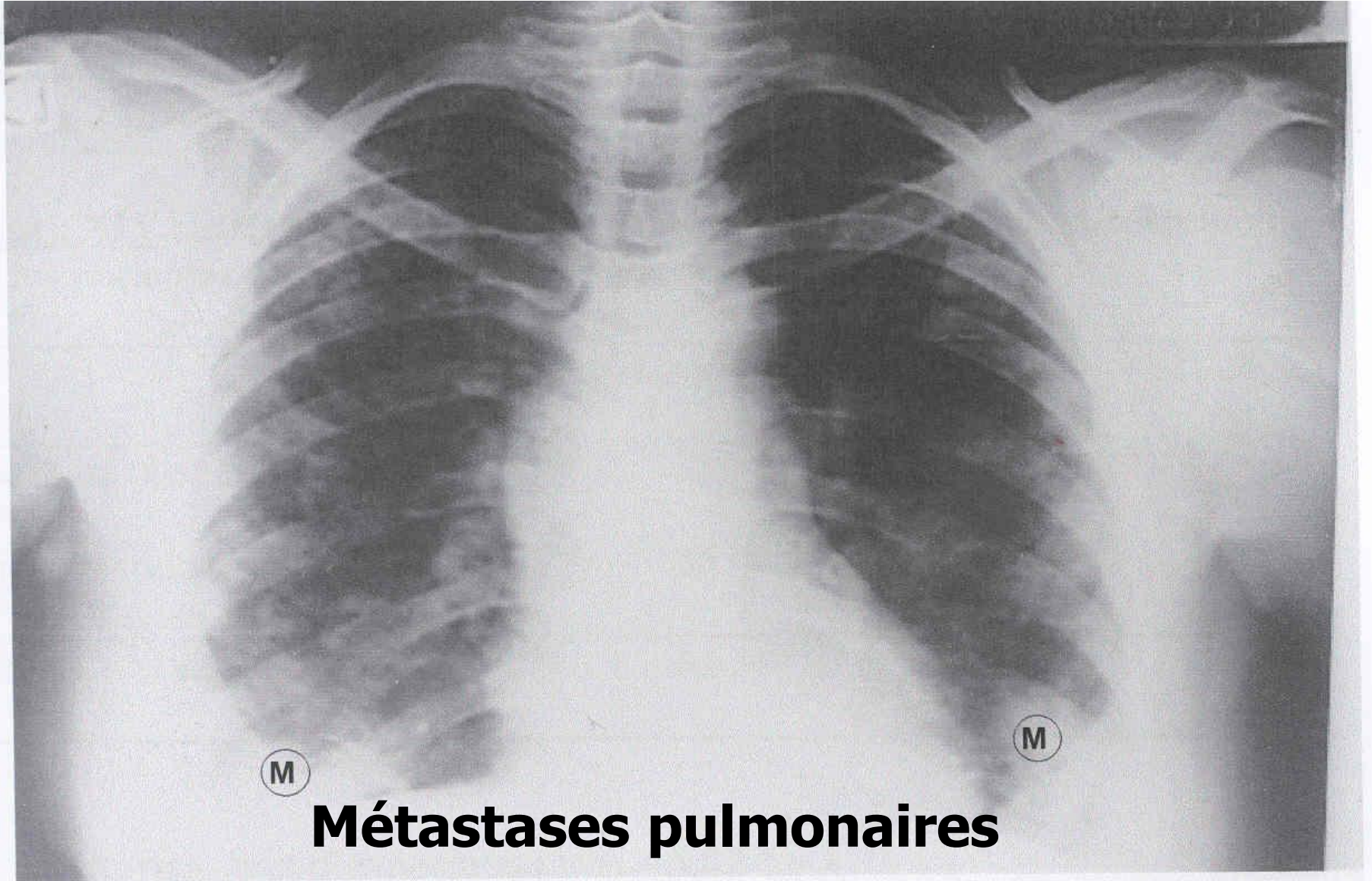


Choriocarcinome



Métastase vaginale

Choriocarcinome



Métastases pulmonaires

Stadification choriocarcinome à Dakar selon FIGO

100%

80%

60%

40%

20%

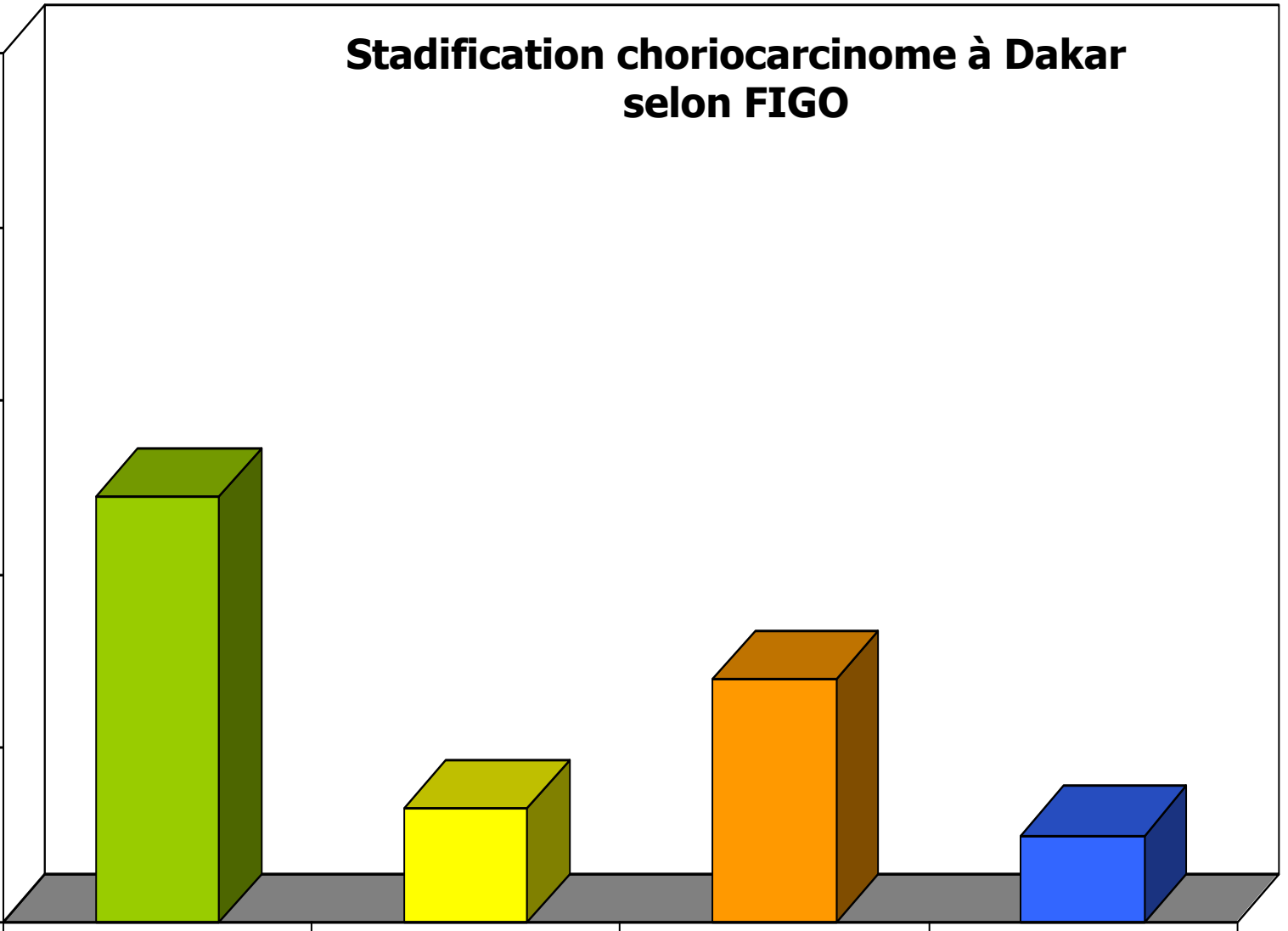
0%

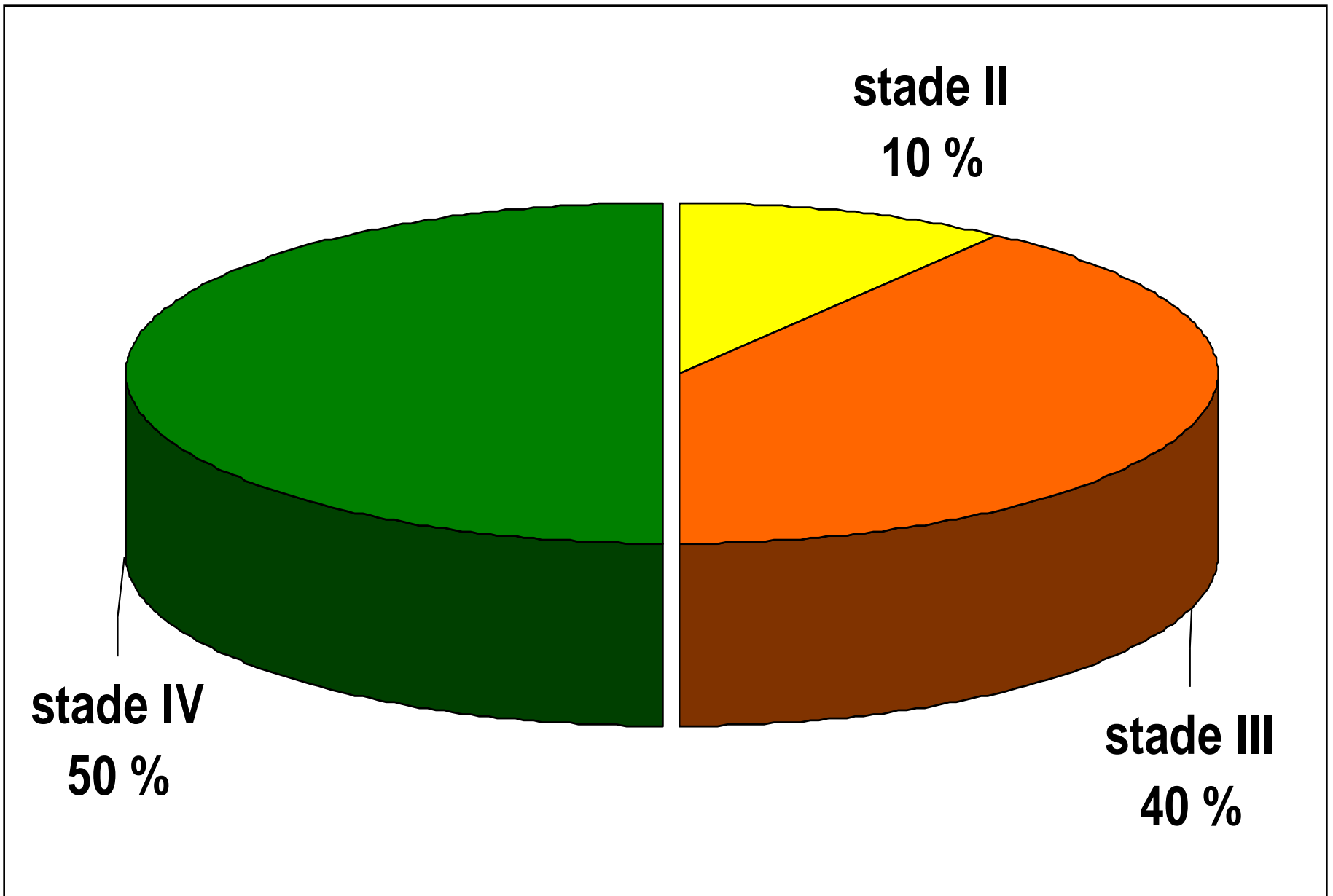
stade I

stade II

stade III

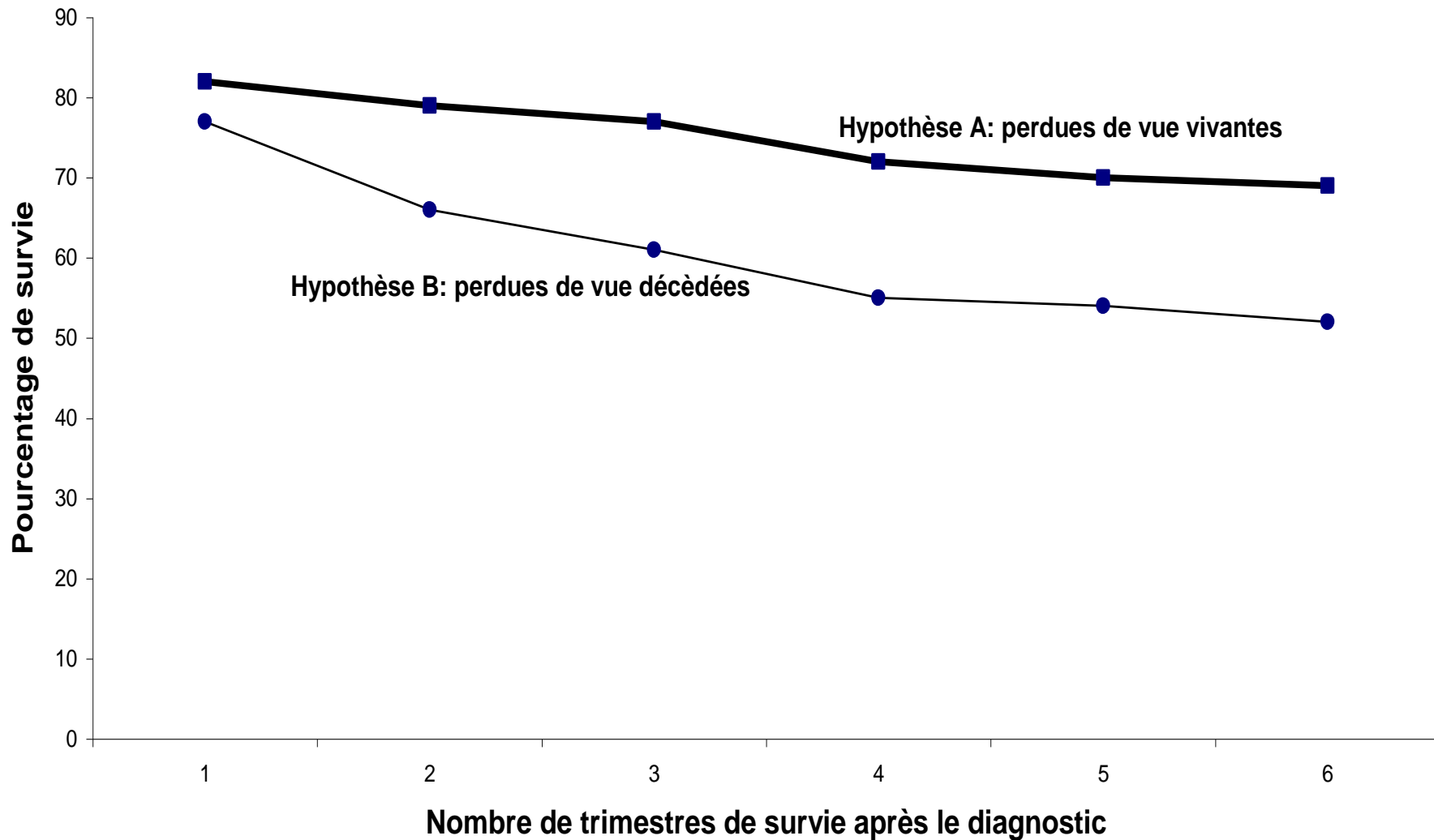
stade IV





Choriocarcinome: létalité selon stade évolutif à Dakar

Figure 1: Courbe de survie à 18 mois des choriocarcinomes au CHU de Dakar entre 1992 et 2000 (méthode actuarielle)



2- Différentiel

- Hémorragies du premier trimestre
- Gros utérus
- Hyperprolanémie (maladie trophoblastique persistante, nouvelle grossesse?)

3- Etiologique: facteurs de risque

- Etiologie inconnue: facteurs de risque
 - ✓ Age et parité extrêmes (<18 et >40)
 - ✓ Tolérance molaire
 - ✓ Bas niveau socio-économique
 - ✓ Facteurs environnementaux
 - ✓ Groupe sanguins A/B

III. TRAITEMENT

1- Buts

- Contrôler la prolifération tumorale
- Améliorer la survie

2- Moyens

▪ Médicaux

Antimitotiques: Méthotrexate, Actinomycine D

Cyclophosphamide, Vincristine...

Ocytociques

Antibiotiques

Sang et dérivés

▪ Chirurgicaux

Hystérectomie + Annexectomie

3- Indications

Stade I et II

Monochimiothérapie /MTX 40mg/m²

Hystérectomie post chimiothérapie: femme multipare et/ou âgée de plus de 40 ans

Stade III et IV

Methotrexate et Endoxan J1, J8 et J21

Methotrexate: $40\text{mg}/\text{m}^2$

Endoxan: $600\text{mg}/\text{m}^2$

Hystérectomie encadrée: femme multipare et/ou
âgée de plus de 40 ans

4- Surveillance

Obligatoire avec ou sans hystérectomie

Tous les 3 mois la première année,
puis tous les 6 mois les 2 années suivantes

Surveillance clinique:

Sphère génitale et urinaire, poumons, foie,
système nerveux, squelette

Surveillance paraclinique: Biologie et Imagerie

Conclusion

Pathologie grave à cause de sa létalité élevée
surtout en cas de diagnostic tardif

-Possibilité de guérison totale et de retour à
une fertilité normale

-Se méfier des avortements étiquetés banals

-Faire un prélèvement anatomo-pathologique
pour tout avortement

Conclusion

- Information et sensibilisation des patientes par rapport à l'importance du suivi
- Prévention ciblée et adaptée au niveau de risque (chimio prophylaxie, hystérectomie)
- Décentralisation de la prise en charge avec création de centres de référence dans chaque région

