

Maladies trophoblastiques

Pr Denis Vinatier
Faculté de Médecine Lille 2



Définitions

La maladie trophoblastique gestationnelle regroupe:

1 des entités bénignes, môles complètes (MHC) et partielles (MHP)

2 des entités cliniquement malignes appelées TTG qui incluent:

- o Môles invasives
- o Choriocarcinomes
- o Tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) et les tumeurs épithélioïdes (TTE)

Les TTG ont un fort potentiel métastatique et sont mortelles en l'absence de traitement

Epidémiologie

Incidence de la môle hydatiformes

Grandes variations régionales de l'incidence de MH

USA – Australie – Europe : 0.57 – 1.1 pour 1000 grossesses
Sud est asiatique – Japon : 2.0 pour 1000 grossesses

Variations selon les groupes ethniques

USA : ↑ Indiens, esquimaux, hispanisants, africains,
asiatiques

Incidence du choriocarcinomes

Difficultés à établir en raison de la rareté

USA – Australie – Europe :

1 cas pour 40 000 grossesses

1 cas pour 40 môles hydatiformes

Sud est asiatique: 9.2 pour 40 000 grossesses

Japon : 3.3 pour 40 000 grossesses

Facteurs de risque de môle complète

1 Age extrême de la grossesse

21 – 35 ans vs > 35 ans et < 21 ans : **Risque 1.9**

21 – 35 ans vs >40 ans : **Risque 7.5**

2 Antécédents de môle hydatiforme

Risque 1 % après une môle soit 10-20 fois le risque de la population générale

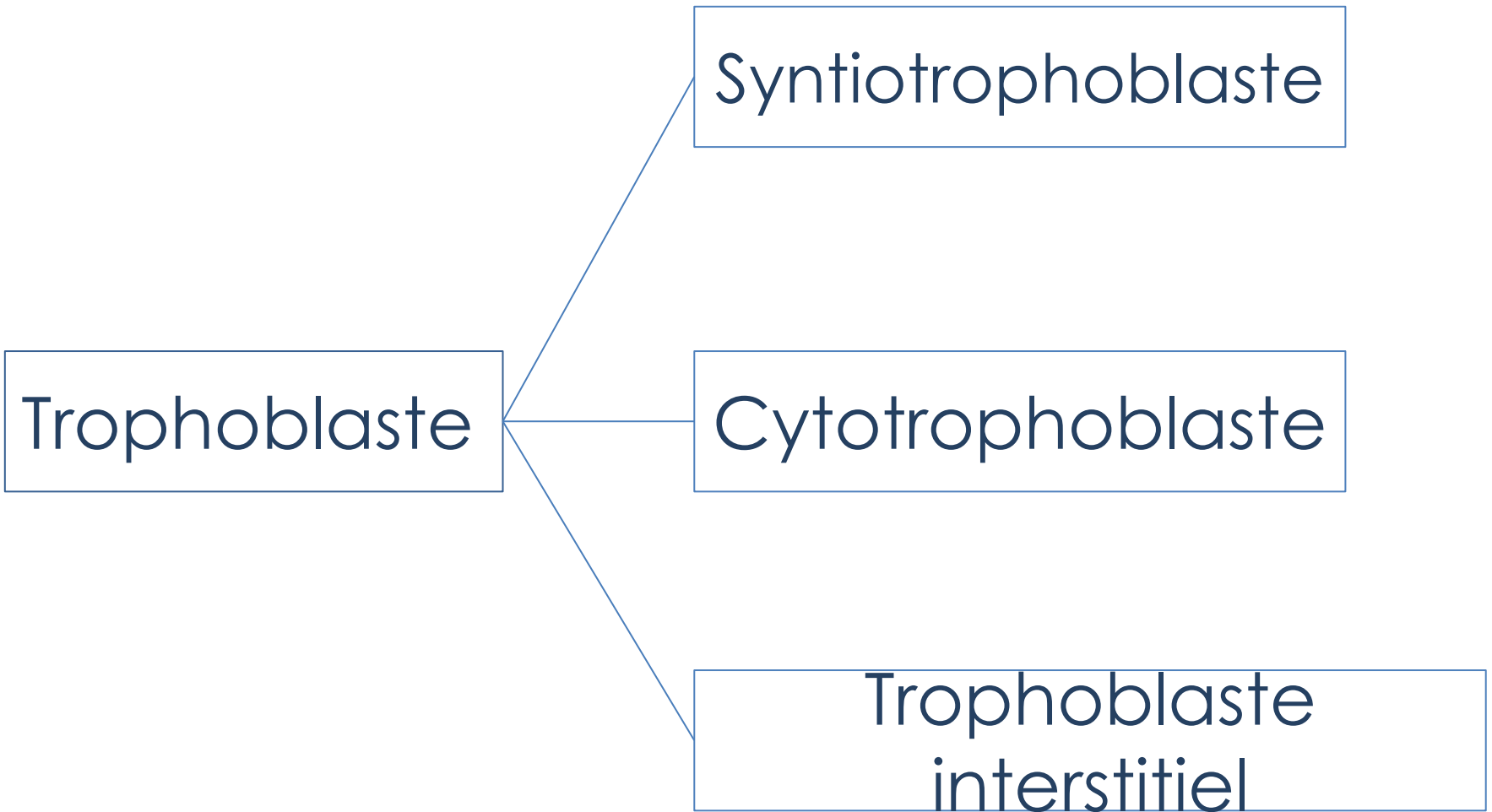
3 Antécédents d'avortements spontanés

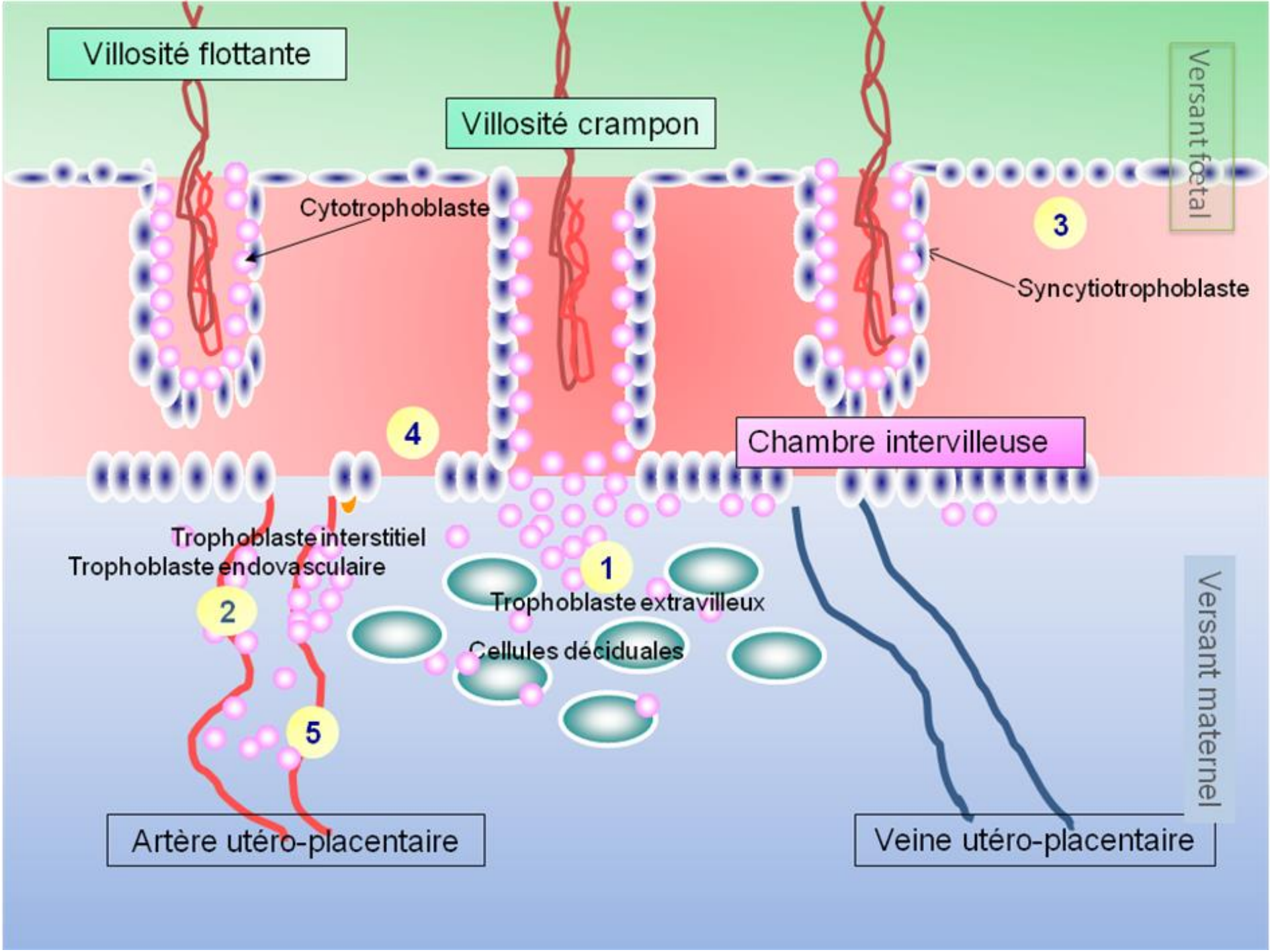
avortement vs non avortement : **Risque 2 - 3**

Facteurs de risque de choricarcinome

- 1 Antécédents de môle complète: **Risque x 1000**
- 2 Age avancé
- 3 Africains – asiatiques –indiens
- 4 Contraceptions orales au long cours – groupe A

Histologie





Villosité flottante

Villosité crampon

Versant foetal

Cytotrophoblaste

3

Syncytiotrophoblaste

Chambre intervillieuse

4

Trophoblaste interstitiel
Trophoblaste endovasculaire

2

1

Trophoblaste extravilleux

Cellules déciduales

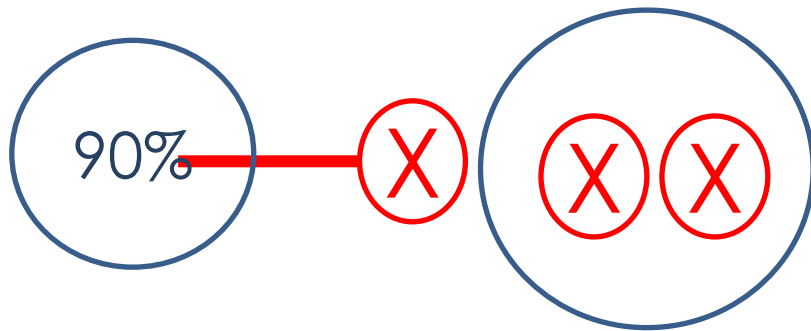
5

Versant maternel

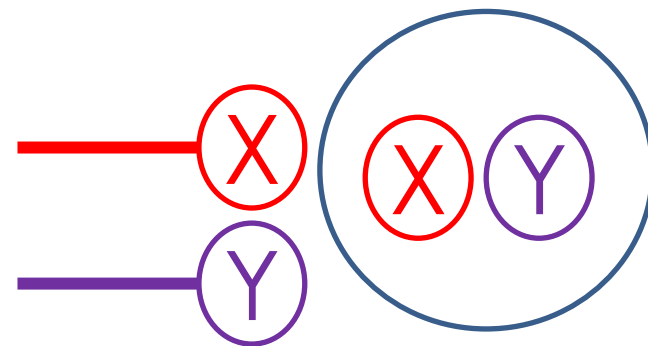
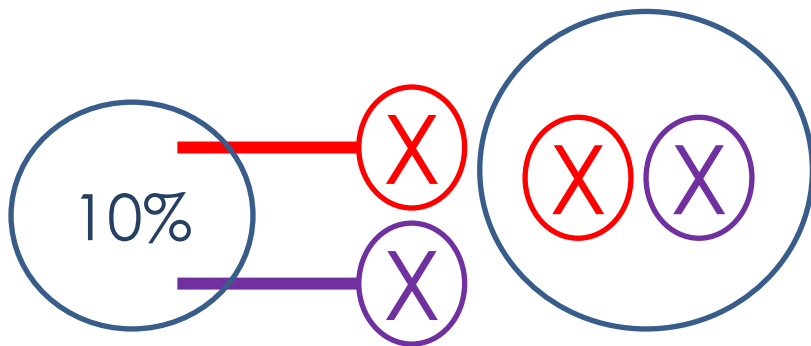
Artère utéro-placentaire

Veine utéro-placentaire

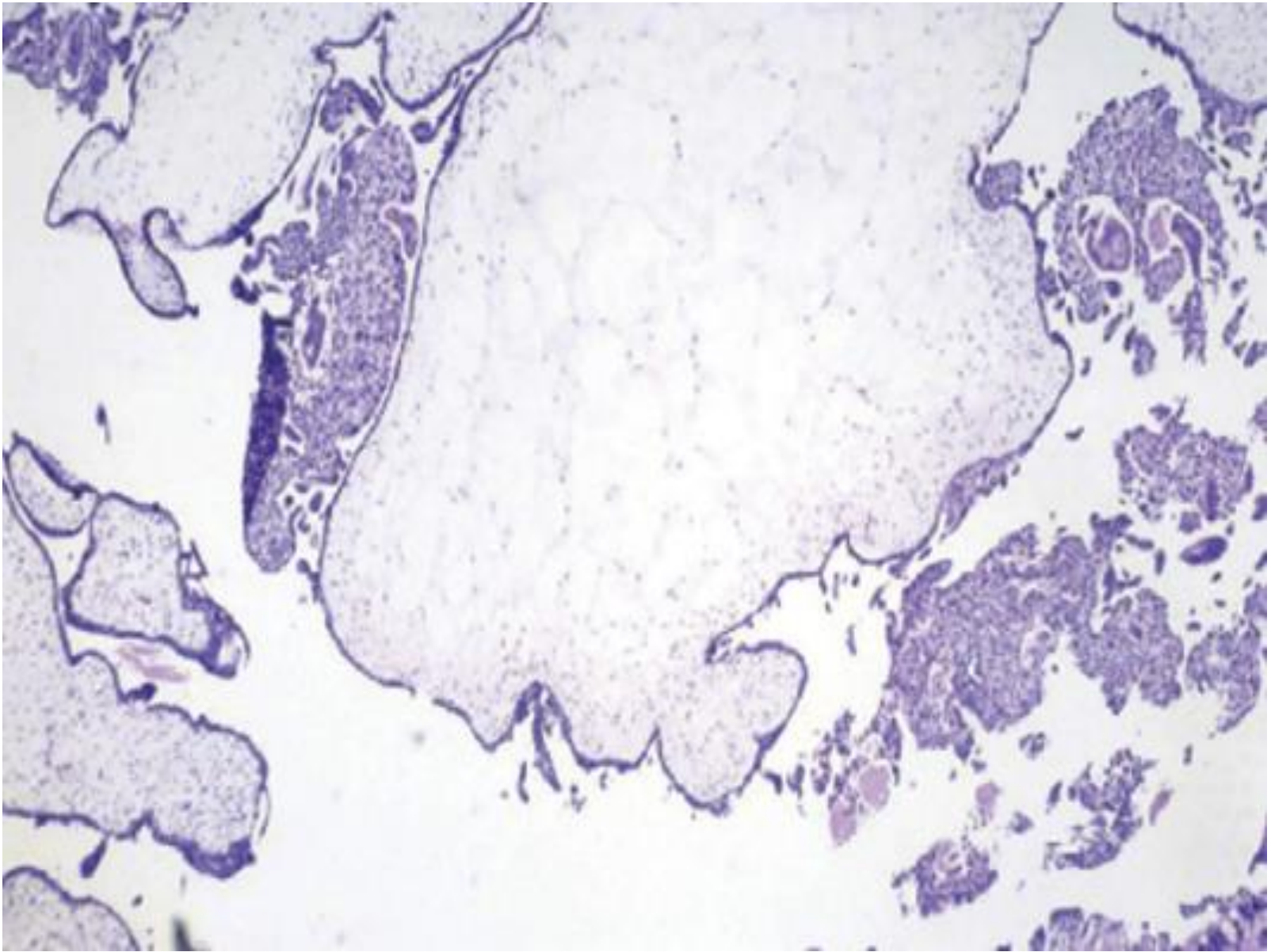
Môle hydatiforme complète



Duplication du gène spermatique haploïde avec absence ou inactivation du génome féminin

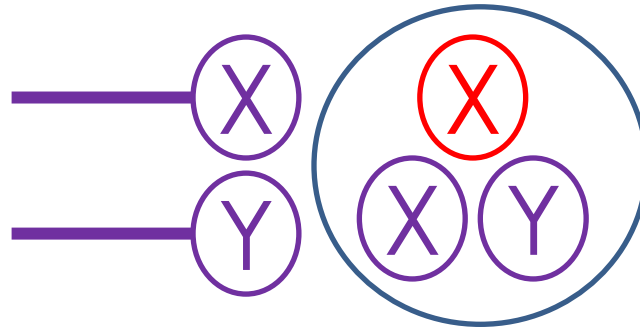


Fécondation d'un ovocyte vide par deux spermatozoïdes

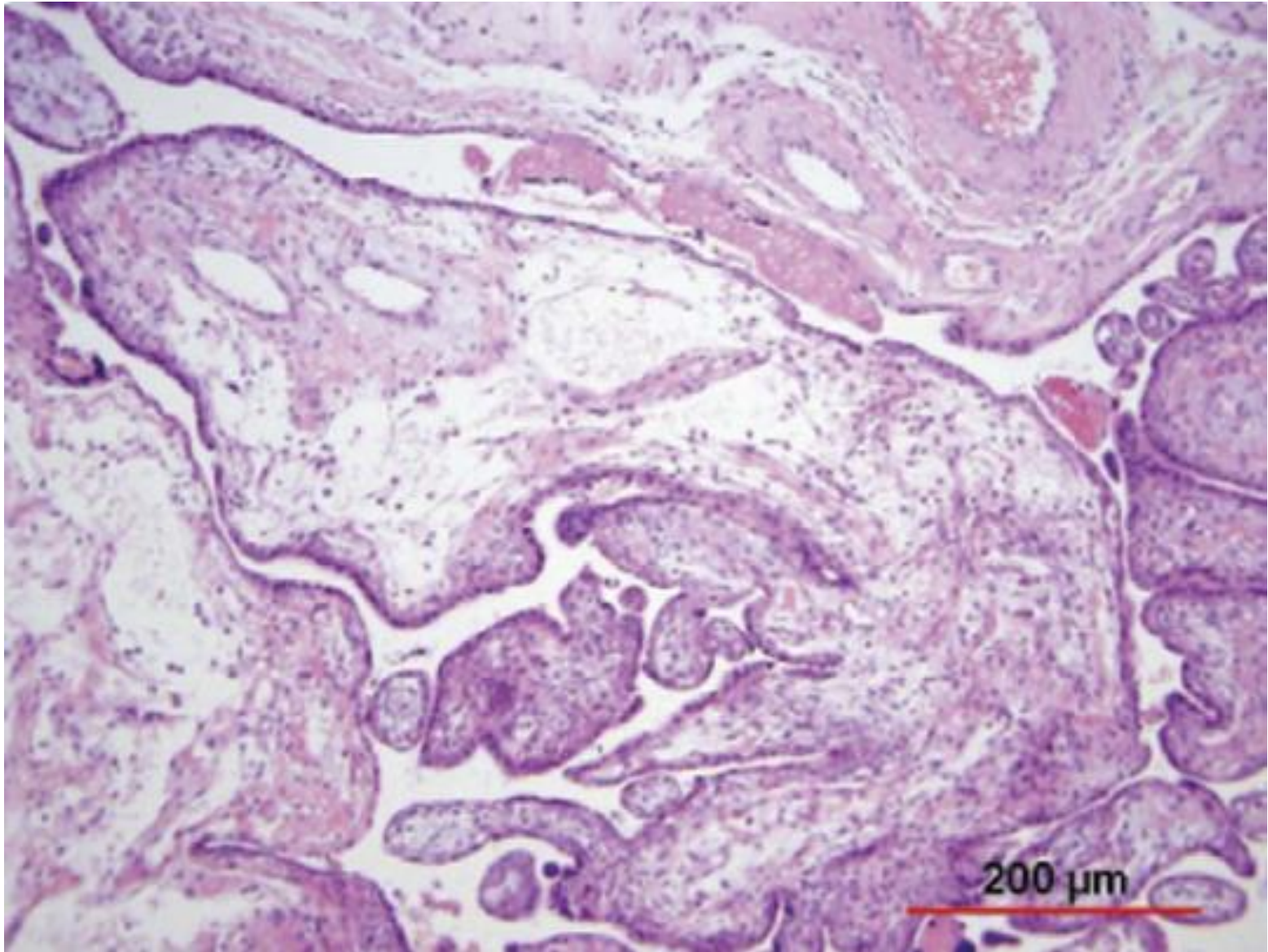


Môle complète: Villosité hydropique , absence de vaisseaux sanguins
prolifération du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste

Môle hydatiforme incomplète



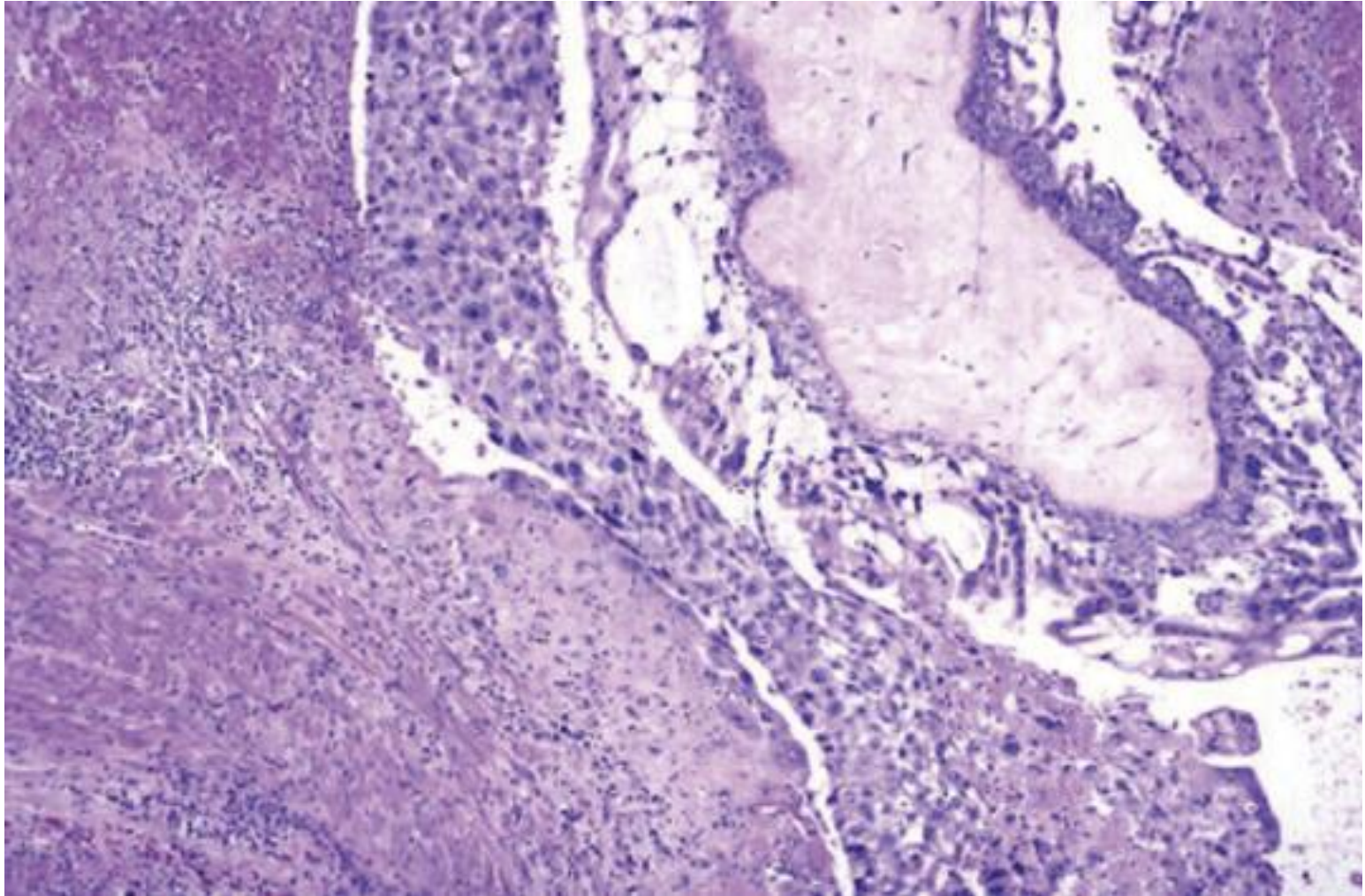
Fécondation d'un ovocyte normal par deux spermatozoïdes haploïdes X ou Y



Môle incomplète: villosités de taille et de forme variables avec des vaisseaux sanguins fonctionnels. Prolifération du trophoblaste atypique

Môle hydatiforme invasive

- ❑ Une tumeur bénigne qui provient de l'envahissement du myomètre par une môle hydatiforme directement dans les tissus ou les vaisseaux .
- ❑ **10 – 17 %** des môles deviennent invasives
- ❑ **15 %** des môles invasive sont métastatiques (poumons et/vagin)



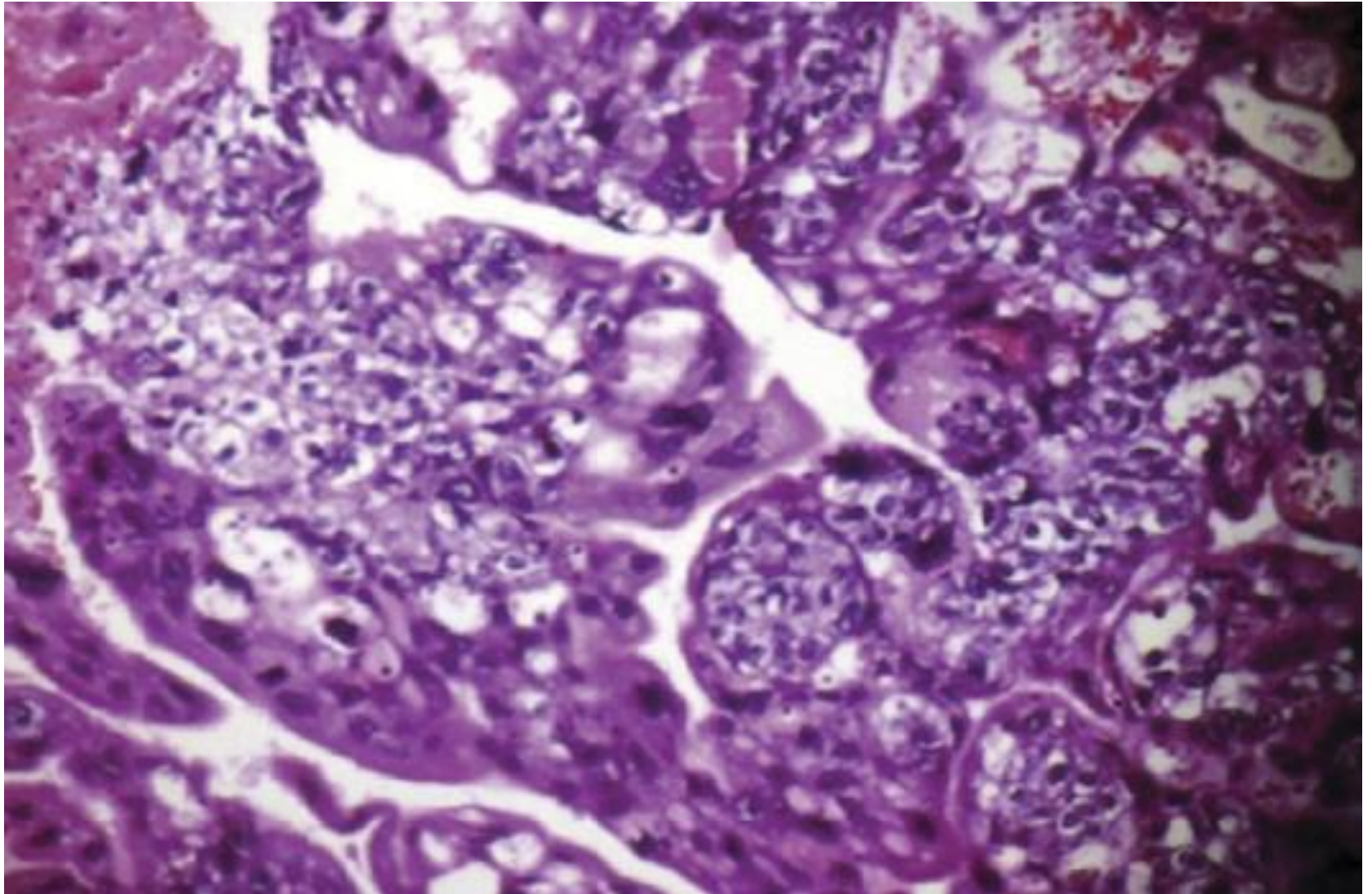
Môle invasive : invasion directe du myomètre par le tissu molaire incluant des villosités hydropiques recouvertes de trophoblaste hyperplasique .

Choriocarcinome

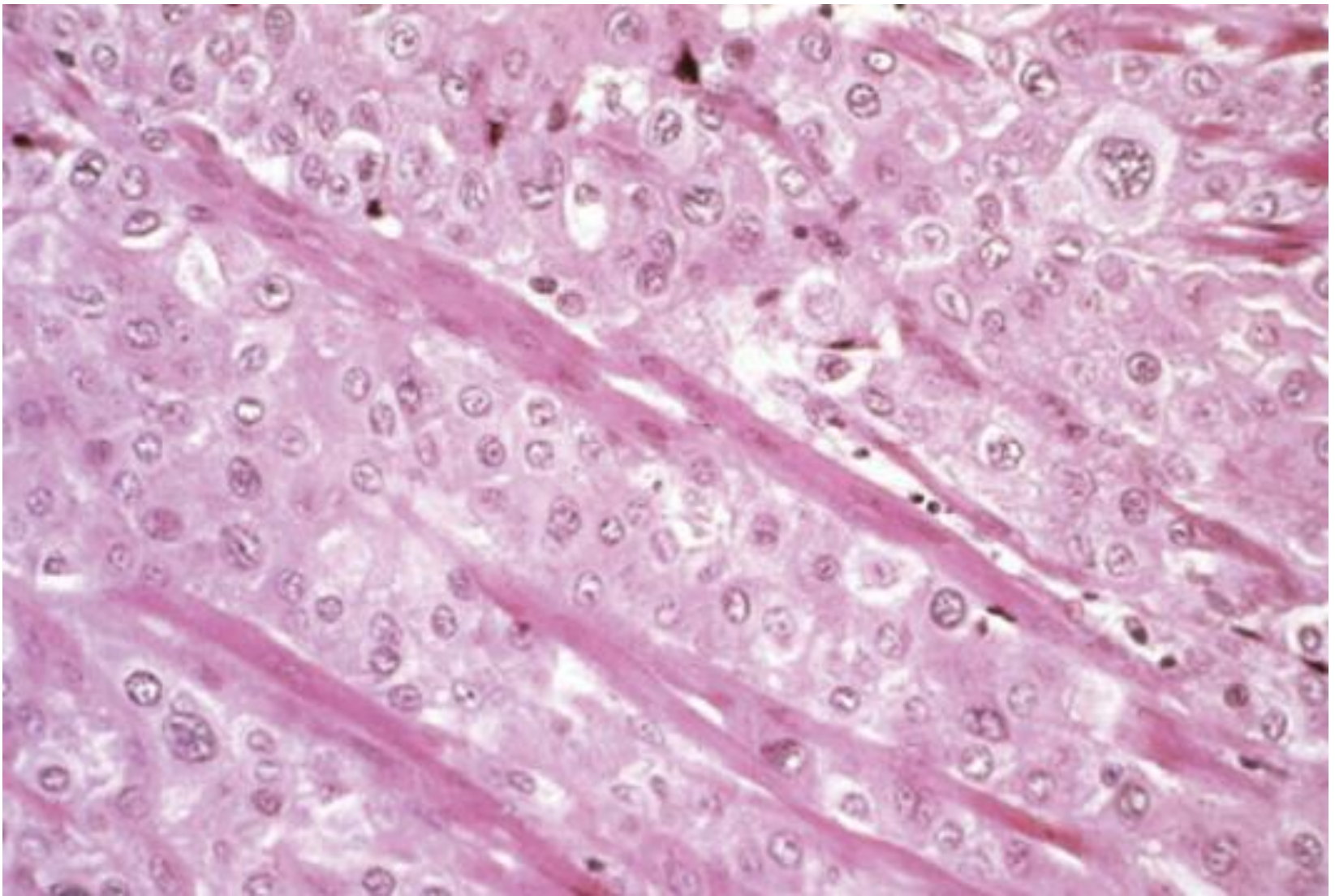
- Hyperplasie et dysplasie du trophoblaste
- Absence de villosité
- Hémorragies
- Nécroses
- Invasion directe du myomètre et des vaisseaux

- **25 %** après un avortement ou une GEU
- **25 %** après une grossesse normale
- **50 %** après une môle

Seulement 2 à 3 % des môles évoluent vers le choriocarcinome



Choriocarcinome: cyto et syncytiotrophoblaste anormaux avec hyperplasie et anaplasie, absence de villosité, hémorragie et nécrose.



Tumeur trophoblastique du site d'implantation (TTSI): Avancée de colonnes de trophoblaste entre les fibres musculaires sans villosité

Présentation clinique

La môle hydatiforme complète

Hémorragies génitales

6 à 16 semaines de gestation dans 80-90 % des cas.

Autres signes:

Utérus trop volumineux pour l' âge gestationnel (28 %)

Vomissements incoercibles (8%)

HTA gravidique (1%)

Kystes ovariens bilatéraux (15%)

hCG > 100 000 mUI/ml

Absence d'activité cardiaque foetale

La môle hydatiforme partielle

Signes d' avortement spontané dans 80-90 % des cas
métrorragies dans 75 % des cas.

Diagnostic souvent posé sur l'examen histologique

hCG > 100 000 mIU/ml dans 10 % des cas

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Les tumeurs post-môle (môle invasive et choriocarcinome)

- Hémorragies après évacuation d'une môle
- Taille de l'utérus anormalement élevée
- Persistance des kystes ovariens
- Découverte d'un nodule vaginal

Les tumeurs associées à une grossesse non molaire

- Signes d'invasion de l'utérus: douleur abdominales
- Signes des métastases: hémoptysies, méléna, céphalées, convulsions, dyspnée, toux douleurs thoraciques

Hémorragie + mauvaise involution utérine après l'accouchement

- TTG
- Rétention placentaire
- Endométrite
- Métastase d'une tumeur d'un autre organe

- Grossesse

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Les tumeurs post-môle (môle invasive et choriocarcinome)

- Hémorragies après évacuation d'une môle
- Taille de l'utérus anormalement élevée
- Persistance des kystes ovariens
- Découverte d'un nodule vaginal

Les tumeurs associées à une grossesse non molaire

- Signes d'invasion de l'utérus: douleur abdominales
- Signes des métastases: hémoptysies, méléna, céphalées, convulsions, dyspnée, toux douleurs thoraciques

Hémorragie + mauvaise involution utérine après l'accouchement

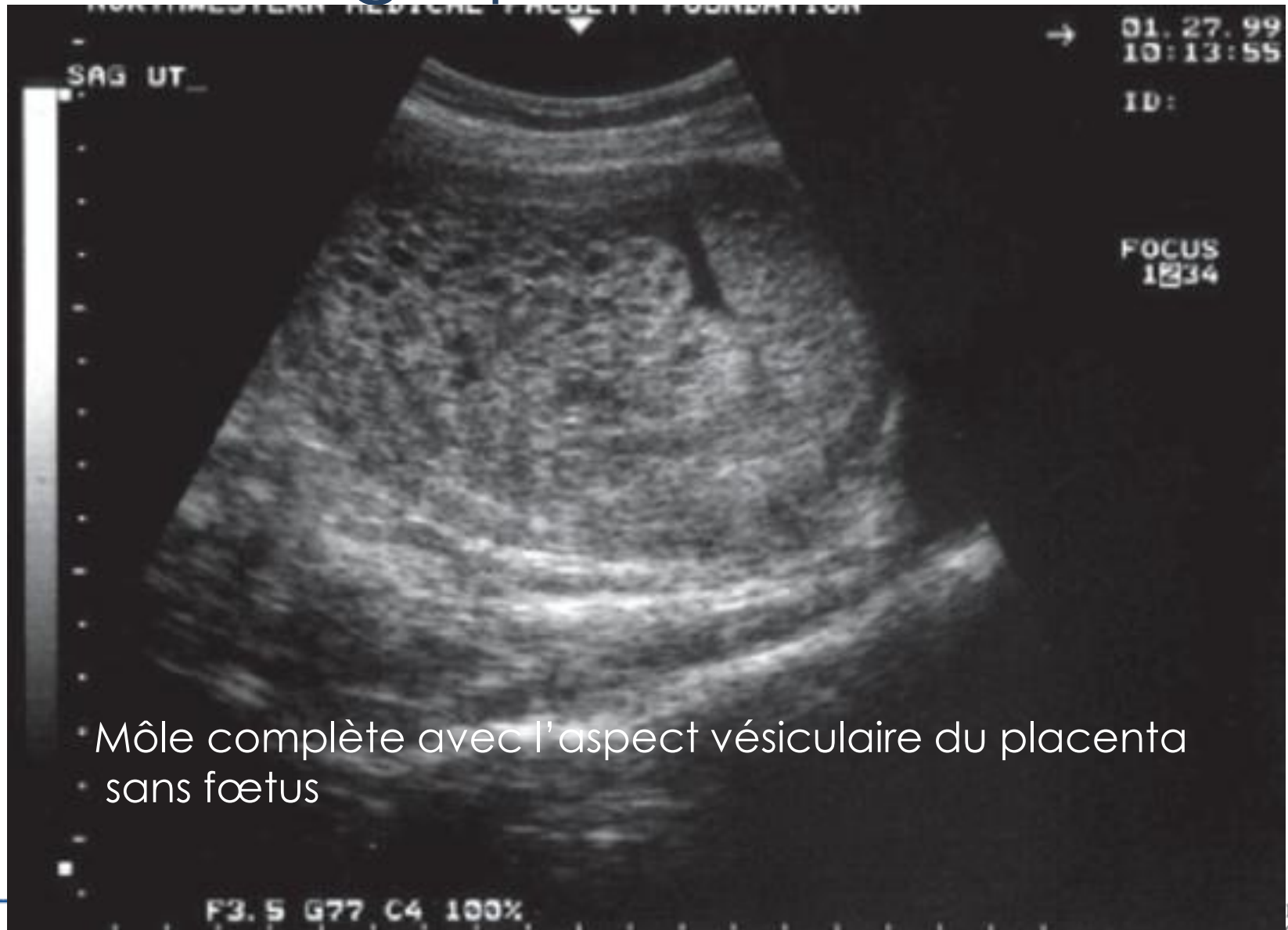
- TTG
- Rétention placentaire
- Endométrite
- Métastase d'une tumeur d'un autre organe
- Grossesse

Diagnostic

Ultrasonographie

hCG

Ultrasonographie: seul examen



- Môle complète avec l'aspect vésiculaire du placenta
- sans foetus

hCG totales sériques + chaînes β

50 % des môles complètes : taux $> 100\,000$ mIU/ml

10 % des môles partielles : taux $> 100\,000$ mIU/ml

TTG: ré-ascension ou plateau de l'hCG après évacuation d'une môle.

Choriocarcinome : Ascension de hCG + métastases

TTSI et TT épithélioïdes: légère ascension de hCG

TTG quiescente; taux < 200 mIU/ml pendant au moins 3 mois

Prise en charge de la môle hydatiforme complète et partielle

Prise en charge de la môle hydatiforme complète et partielle

Evacuation utérine sous contrôle échographique

Faible niveau de preuve ne permet pas de recommander:

- prostaglandines
- utilisation d'utéro-tonique en per et post opératoire

Dans le cas d'utérus volumineux il faut prévoir

- une voie d'abord de bon calibre
- des concentrés érythrocytaires
- une laparotomie ou une coelioscopie

Hystérectomie est une option

- surveillance post opératoire
- pas d'ovariectomie

- Les kystes en l'absence de complication : pas de traitement

-- Injection d'immunoglobulines anti-D si Rh négatif

Surveillance d'une môle après évacuation

Surveillance nécessaire pour détecter les séquelles
Mole invasive ou choriocarcinome apparaissent:
15 % des MHC
1-5 % des MHP

1 / surveillance échographique

2 / surveillance biologique

Surveillance d'une môle après évacuation

Le risque de maladie persistante après évacuation d'un MHC augmente avec:

- 1 – Taux d'hCG > 100 000 mUI/ml
- 2 – Taille utérine importante
- 3 – Kystes de l'ovaire > 6 cm

>1 signe entraîne un risque de TTG de 40 % vs 4 % en l'absence de signes

Surveillance échographique

Il est recommandé:

1 / Echographie dans les 15 jours pour éliminer une rétention. Une deuxième évacuation utérine n'est pas recommandée en l'absence de métrorragies et/ou de rétention échographique

2 / Seconde évacuation si la rétention est avérée en échographie (> 17mm)

3 / Pas de troisième évacuation : risque de synéchies

4 / Echographie si reprise des saignements ou anomalies de hCG

Surveillance biologique

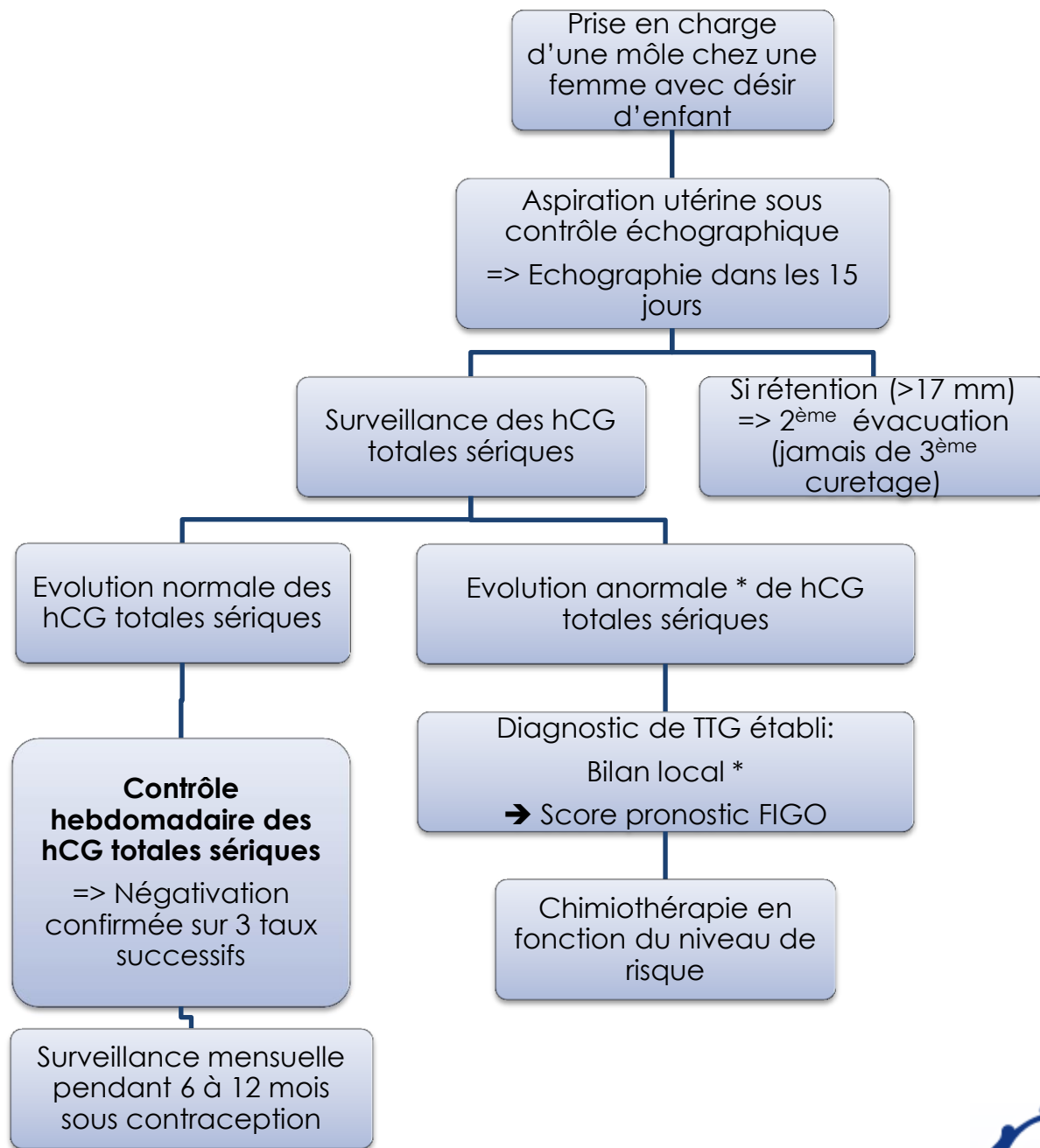
Il est recommandé:

1 / dosage de l'hCG totale sérique hebdomadaire jusqu'à négatification confirmée par 3 dosages successifs

2 / Après négatification, dosage mensuel de l'hCG selon le calendrier suivant:

- pendant 6 mois en cas de MHP
- pendant 12 mois en cas de MHC
- pendant 6 mois en cas de MHC si l'hCG s'est négativé en moins de 8 semaines

3 / Pour suivre la régression : papier semi logarithmique – même laboratoire – même technique



Les TTG comprennent:

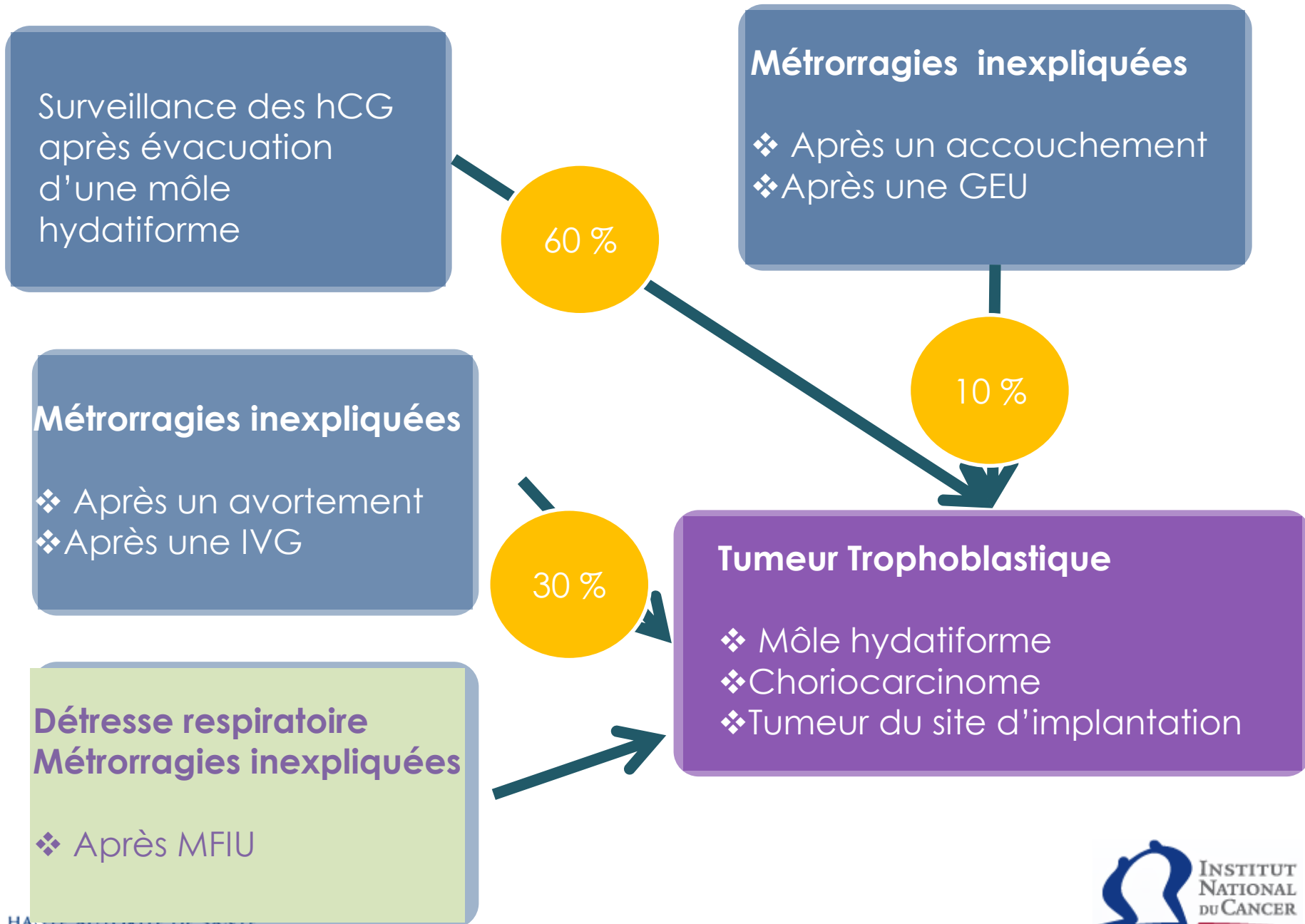
1 môle invasive

2 choriocarcinome

3 tumeur trophoblastique du site d'implantation
(TTSI)

4 tumeur épithélioïde trophoblastique

Les TTG peuvent survenir après n'importe quelle grossesse

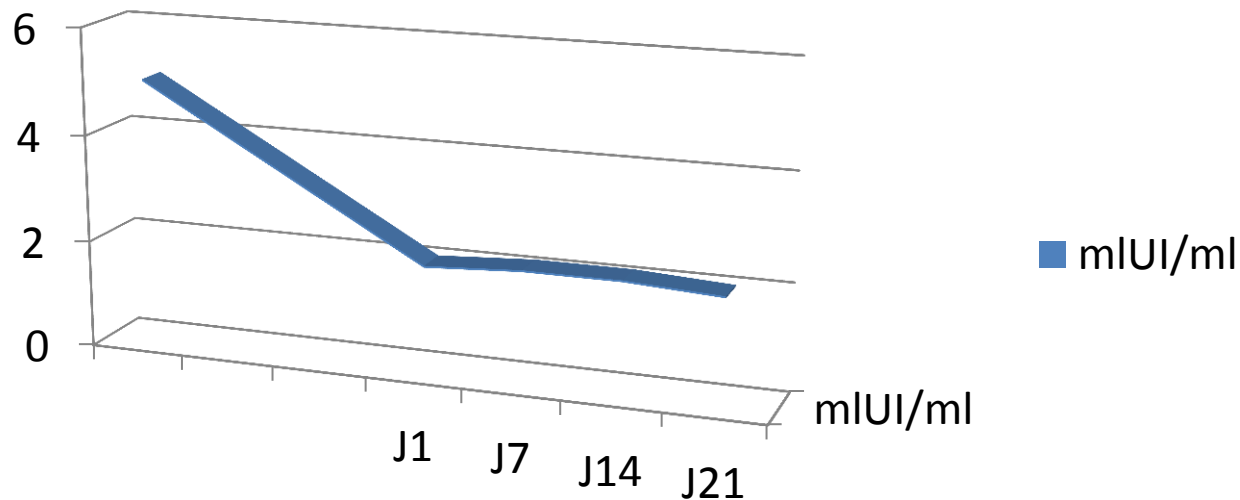


Le diagnostic de Tumeur trophoblastique gestationnelle (TTG) repose sur l'hCG totale

- dans les suites d'une MH connue
- au décours d'une grossesse , connue ou suspecte et devant toute métrorragies persistants plus de 6 semaines
- devant toute patiente en âge de procréer présentant des métastases (pulmonaires, hépatiques, cérébrales, vaginales ou rénales) sans cancer primitif connu

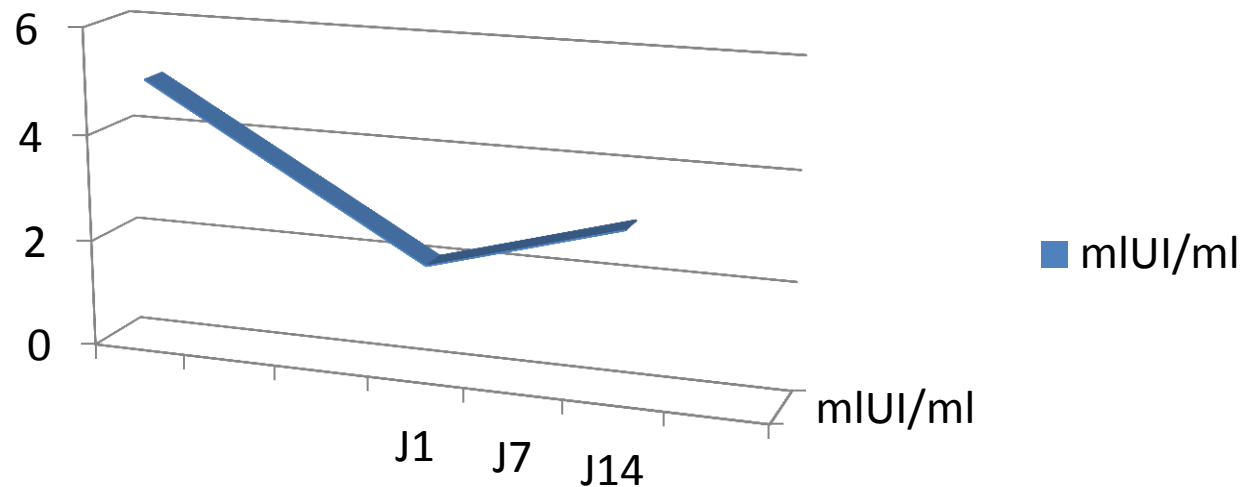
Les 4 critères diagnostiques de TTG post molaires (FIGO 2002)

1 - Existence d'un plateau (variation inférieure à 10%) des valeurs d'hCG sur au moins quatre dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (J1, J7, J14 et J21)



Les 4 critères diagnostiques de TTG post molaires (FIGO 2002)

2 - Existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10%) des valeurs d'hCG sur au moins trois dosages hebdomadaires successifs durant une période de 2 semaines (J1, J7, J14)



Les 4 critères diagnostiques de TTG post molaires (FIGO 2002)

3 - Persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation.

4 - Diagnostic histologique de choriocarcinome

Le TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association

- 1- de métrorragies inexplicables persistantes au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse quelle que soit son issue
- 2 – de métastases sans cancer primitif connu
- 3 – un taux élevé d'hCG totale sérique
- 4 – un diagnostic histologique de choriocarcinome

Bilan d'extension des TTG qui conditionne le score

1- Extension locale

Echographie endovaginale et doppler couleur

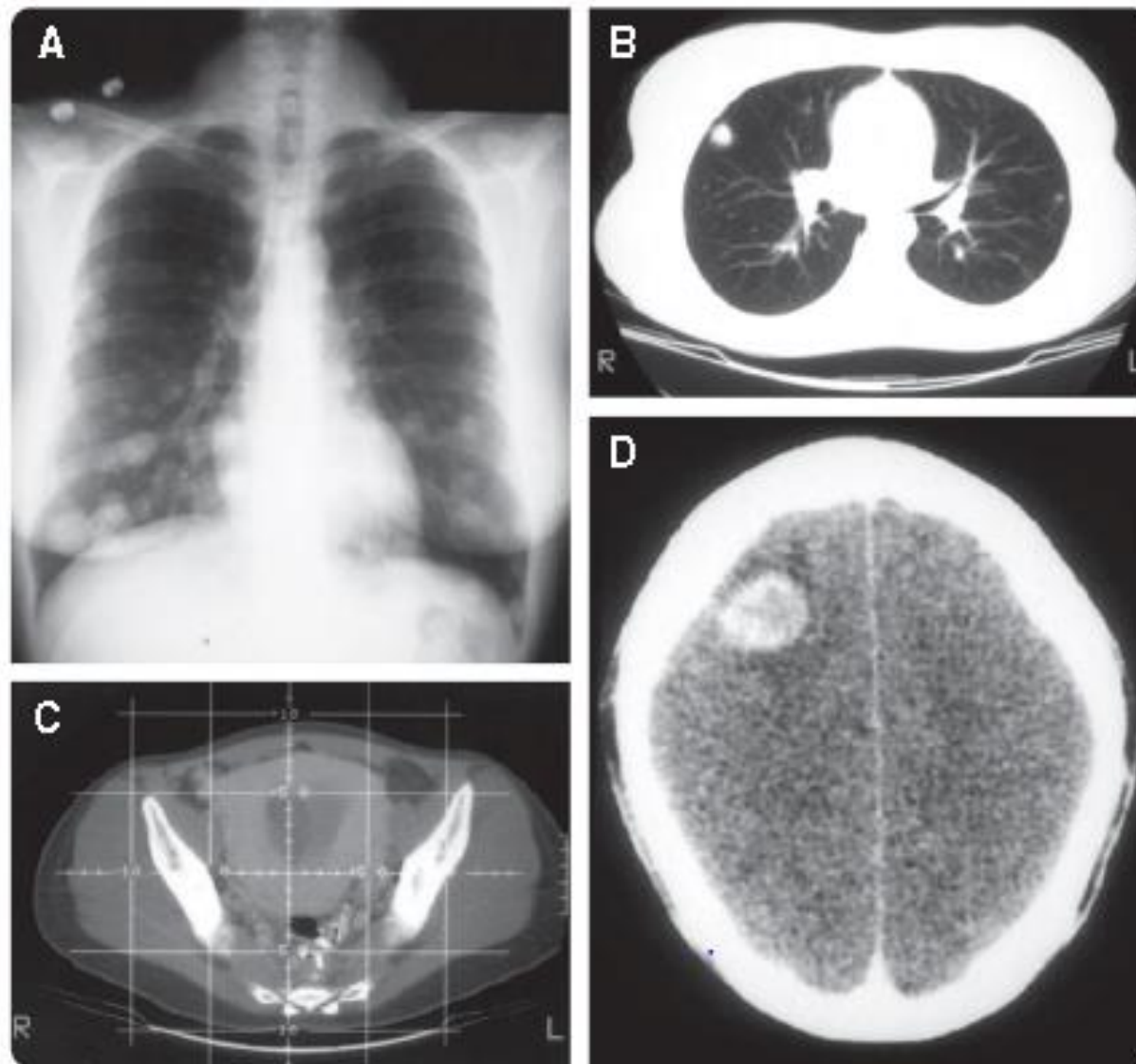
2 – Extension locorégionale

IRM pelvienne

3 – Extension à distance

- Recherche de métastases pulmonaires par scanner. Cliché de thorax pour les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000
- Recherche de métastases hépatiques Scanner
- Recherche de métastases cérébrales IRM

Bilan d'extension des TTG qui conditionne le score



Le stade FIGO 2002 est un score composé de:

1 Stadification anatomique

2 Score de risque modifié de l'OMS

Stadification anatomique

Stade	Description
I	Maladie limitée à l'utérus
II	Maladie dépassant l'utérus restant sur l'appareil génital
III	Métastases pulmonaires avec ou sans atteinte génitale
IV	Autres métastases

Score de risque de l'OMS

Score	0	1	2	4
Age	<39	>39	-	-
Grossesse précédentes	Môle	Avortement	Terme	
Intervalle entre grossesse et évènement (mois)	<4	4-6	7-12	>13
hCG totale sérique	<10 ³	10 ³ – 10 ⁴	10 ⁴ – 10 ⁵	>10 ⁵
Taille de la tumeur incluant l'utérus	<3 cm	3-5 cm	>5 cm	
Site des métastases	poumon	rate, rein	tube digestif	Cerveau, foie
Nombre de métastase identifiées	0	1-4	5-8	>8
Chimiothérapie antérieure	Non		Echec de monochimiothérapie	Echec de polychimiothérapie

Classification pronostique FIGO 2000

Indications thérapeutiques en fonction du score pronostic.
Le score FIGO est adopté par la plupart des centres .

Tumeurs à bas risque :

Stade I

Stade II et III avec un
score < 7

Tumeurs à haut risque:

Stade IV

Stade II et III avec Score
 ≥ 7

Chemotherapy regimen	Primary remission rate, %
1. MTX 0.4 mg/kg (maximum 25 mg)/d IV or IM for 5 d; repeat every 14 d	87–93
2. MTX 30–50 mg/m ² IM weekly	49–74
3. MTX 1 mg/kg IM d 1, 3, 5, 7; folinic acid 0.1 mg/kg IM d 2, 4, 6, 8; repeat every 15–18 d, or as needed	74–90
4. MTX 100 mg/m ² IVP, then 200 mg/m ² in 500 mL D5W over 12 h; folinic acid 15 mg IM or PO q 12 h for 4 doses beginning 24 h after start of MTX; repeat every 18 d, or as needed	69–90
5. Act-D 10–13 µg/kg IV qd for 5 d; repeat every 14 d	77–94
6. Act-D 1.25 mg/m ² IV every 2 wk	69–90
7. Alternating MTX/Act-D regimens 1 and 5	100

ACT-D, actinomycin D; D5W, dextrose 5% in water; IM, intramuscular; IV, intravenous; IVP, intravenous push; MTX, methotrexate; PO, by mouth; qd, daily.

Lowain. Gestational trophoblastic disease II. *Am J Obstet Gynecol* 2011.

Traitement des tumeurs à bas risque

Monochimiothérapie – toxicité faible – 100% de guérison

MTX : méthotrexate est la drogue de première ligne

Le protocole recommandé:

- MTX 1 mg/kg J1, J3, J5, J7 en IM et acide folique 0.1 mg/kg per os J2, J4, J6, J8
- J1 revient tous les 14 jours
- *En cas de contre indication ou intolérance au MTX , l'actinomycine D est recommandé*
- *En cas d'échec*

Si hCG était <500 mUI/ml à l'initialisation du traitement: **Actinomycine D**

Si hCG était > 500 mUI/ml à l'initialisation du traitement:

polychimiothérapie

Les résultats de la monochimiothérapie

359 patientes

Stade I et stade II et III score <7

Réponse complète	79 %
MTX	78 %
Act-D	86 %
MTX puis Act-D	92%

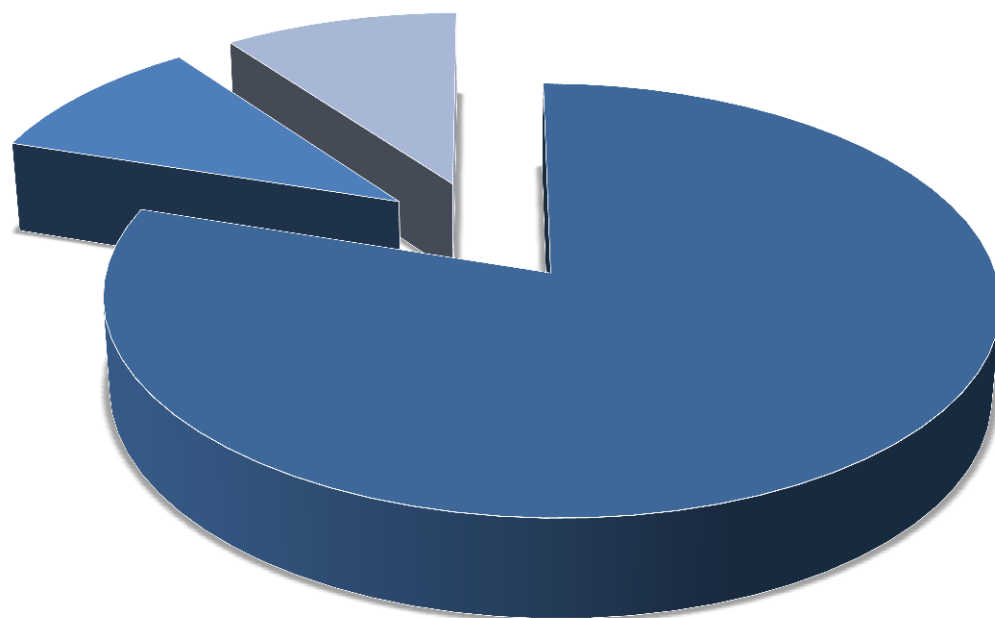
Réponse complète pour **les 8 %** avec polychimiothérapie

Brewer trophoblastic Disease Lurain et al Am J Obstet Gynecol 2011;janvier 2011: 11-18

Les résultats de la monochimiothérapie

359 patientes

Taux de guérison 100%



- Réponse complète au premier médicament 80 %
- Réponse complète au second médicament 10 %
- Réponse complète à la polychimiothérapie 10 %

Brewer trophoblastic Disease Lurain et al Am J Obstet Gynecol 2011;janvier 2011: 11-18

Traitement des tumeurs à haut risque

Polychimiothérapie –Taux de guérison est de 80 %

Deux types de protocoles utilisables en première intention

1 protocole EMA – CO: etoposide+MTX+actinomycine
°cyclophosphamide+vincristine

2 protocole à base de platine: moins étudié, utile en cas de contre indication au MTX

Traitement des tumeurs à haut risque

Polychimiothérapie – Taux de guérison est de 80 %

En cas de TTG avec métastases cérébrales d'emblée

1 protocole EMA – CO MTX forte dose + MTX intra thécale

2 Si échec du platine sans MTX : EMA-CO forte dose

3 Pas d'irradiation cérébrale

Suivi des tumeurs gestationnelles après traitement

- Dosage hebdomadaire d'hCG pendant 8 semaines
- Puis tous les 15 jours les 8 semaines suivantes
- Puis tous les mois, pendant:
 - 12 mois pour les TTG à bas risque
 - 18 mois pour les TTG à haut risque

Contraception et MTG

Contraception après évacuation est recommandée

Stérilet n'est pas formellement contre indiqué
absence de rétention
bonne involution utérine
absence de CI habituelles

Fertilité et grossesse après **môle hydatiforme**

Une nouvelle grossesse est envisageable après:

- 6 mois de dosage hCG négatif en cas de MHP
- 12 mois de dosage hCG négatif en cas de MHC
- 6 mois pour MHC lorsque les hCG se négativent en 8 semaines et moins

Fertilité et grossesse après **tumeur trophoblastique**

Une nouvelle grossesse est envisageable après:

- 12 mois de dosage hCG négatif en cas de TTG bas risque
- 18 mois de dosage hCG négatif en cas de TTG haut risque

Au cours de la grossesse après **MH ou TTG**

- Echographie à 8 semaines
- Examen histologique du placenta après l'accouchement
- Dosage hCG 3 mois après la fin de la grossesse quelle que soit l'issue.

Cas particuliers

- grossesse gémellaire
- tumeur trophoblastique du site d'implantation

Grossesse gémellaire:

une grossesse molaire + une grossesse molaire

- ❑ Soit continuation de la grossesse avec complications plus fréquentes (hémorragies, fausse couche tardive, mort foetale in utero et éclampsie)
- ❑ Soit interruption de la grossesse

Le risque de TTG étant plus élevé justifie la surveillance par hCG en post opératoire

Tumeur trophoblastique du site d'implantation (TTSI)

- ❑ La classification FIGO ne convient pas
- ❑ Hystérectomie est le traitement de référence
- ❑ En absence de résidu tumoral : pas de chimiothérapie
- ❑ En cas de métastase: hystérectomie + chimiothérapie

La chimiothérapie de TTSI n 'est pas standardisée

CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES DE LYON

Centre Hospitalier Lyon Sud
Bâtiment 3 B - 2ème étage
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 PIERRE BENITE
Tel: 04.78.86.66.78
Fax : 04.78.86.65.54





Merci de votre attention