

## LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

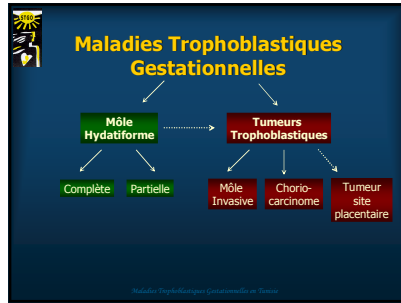
### Etat des lieux en Tunisie

N. Ben Zineb\*, M. Mourali\*, H. Boussen\*\*

\* Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital de l'Ariana  
\*\* Institut Salah Azaziez, Tunis

## Maladies Trophoblastiques Gestationnelles

- Pathologie complexe
- Nombreuses appellations
- Nombreuses classifications et scores
- Meilleur taux de survie parmi les cancers gynécologiques



## Les données Tunisiennes

## Méthodologie

- Enquêtes hospitalières rapportées dans des thèses de doctorat en médecine
- Notre propre enquête :
  - Contact de tous les services hospitalo-universitaires de Gynécologie Obstétrique de la Tunisie, et du Service de Carcinologie médicale de Tunis (17)
  - Recensement des cas de Maladie trophoblastique gestationnelle prouvée histologiquement et prise en charge entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2002
  - Analyse rétrospective des observations médicales

1. Service de Gynécologie-Obstétrique A du Pr. Hela CHELLI, CHMR TUNIS.
2. Service de Gynécologie-Obstétrique B du Pr. Hédi REZIGA, CHMR TUNIS.
3. Service de Gynécologie-Obstétrique C du Pr. Faouzia ZOUARI, CHMR TUNIS.
4. Service de Gynécologie-Obstétrique du Pr. Sadok MERIAH, Hôpital Aziza Othmana, TUNIS.
5. Service de Gynécologie-Obstétrique A du Pr. Abdelhamid KOUBAA, Hôp. Ch. Nicole, TUNIS.
6. Service de Gynécologie-Obstétrique B du Pr. Rachida SFAR, Hôpital Charles Nicolle, TUNIS.
7. Service de Gynécologie-Obstétrique du Pr. Radhouane RACHEDI, Hôpital Militaire, TUNIS.
8. Service de Gynécologie-Obstétrique du Pr. Nabil BEN ZINEB, Hôpital ARIANA.
9. Service de Gynécologie-Obstétrique du Pr. Hédi OUESLATI, Hôpital BEN AROUS.
10. Service de Gynécologie-Obstétrique du Pr. Abdelkader BEN SAÏD, Hôpital de BIZERTE.
11. Service de Gynécologie-Obstétrique du Pr. Abdelaziz FALFOUL, Hôpital de NABEUL.
12. Service de Gynécologie-Obstétrique du Pr. Hédi KHARBI, Hôpital Farhat Hached, SOUSSE.
13. Service de Gynécologie-Obstétrique du Pr. Mohamed SAOUKI, Hôpital de MONASTIR.
14. Service de Gynécologie-Obstétrique du Pr. Med Mervef SOUESSI, Hôpital de MAHDIA.
15. Service de Carcinologie Médicale, Institut Salah Azaziez TUNIS

## Fréquence

	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03
Effectif	79	103	78	60	157
Fréquence	1 / 396 Acc.	1 / 618 Gr.	1 / 496 Acc.	1 / 793 Gr.	1 / 918 Acc.

Fréquence établie probablement sous estimée :  
• Etude rétrospective  
• Inclusion sur preuve ana-path ...

## Age des patientes

	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03
Age moyen	25	30	27	31	33
% âge < 20 ans	12	10	4	5	0.6 %
% âge > 40 ans	14	16	13	15	21 %

## Age des patientes

	N-HU 2000-03	PG	p
âge ≤ 18 ans	1.3 %	0.5%	NS
âge ≥ 35 ans	37 %	18%	<<0.001

Nous confirmons l'âge maternel avancé comme facteur de risque de la maladie trophoblastique.

### Gestité, Parité

	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03	PG
Gestité moy.	4	-	-	4	4	2
Parité moy.	3	-	3	2	2	2
% nullipares	31	21	26	29	22	-

Modèle Épidémiologique généraliste de Tunisie

### Autres facteurs de risque

	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03	PG
Groupe sanguin <b>A</b>	37 %	26 %	39 %	18 %	35 %	31%

Modèle Épidémiologique généraliste de Tunisie

### Terme au diagnostic

	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03
Terme Moyen au Diagnostic	13 SA	13 SA	12 SA	13 SA	11 SA

Réduction de l'âge gestationnel au moment du diagnostic :

- Apport de la diffusion de l'examen échographique,
- Augmentation des consultantes en début de grossesse.

Modèle Épidémiologique généraliste de Tunisie

### Tableau clinique

%	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03
Métrorragies	91	91	88	92	72
Sympathiques	26	40	21	35	15
Gros utérus	50	59	52	57	40
K. Ov.	7	3	8	7	14
Echo. Typique	79	89	82	72	75
Prolans > 5.10 <sup>4</sup> ui/l	-	82	68	91	Plasma

Modèle Épidémiologique généraliste de Tunisie

### Evacuation de la môle

%	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03
Aspiration Curaçage, Curaçage digital	98	100	100	100	97

Autres modes :

- Hydrectomie,
- Décollement môle partielle

Modèle Épidémiologique généraliste de Tunisie

### Les retentions

%	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03
Rétention après 1 <sup>er</sup> évacuation	-	5	3	10	21

Nous confirmons la fréquence élevée des rétentions (cas où il y'a eu plus d'une seule révision utérine) après l'évacuation d'une môle, ce qui incite à rendre systématique l'échoguidage lors de l'aspiration.

Modèle Épidémiologique généraliste de Tunisie

### Les môles partielles

%	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03
Môle partielle	9	-	14	45	30

Modèle Épidémiologique généraliste de Tunisie

### Evolution

%	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03
Mal connue	5	0	15	0	39

Taux élevé d'évolution mal connue :

- Enquête rétrospective,
- Double dossier consultation externe et hospitalisation,
- Retour au médecin d'origine après évacuation ...

Modèle Épidémiologique généraliste de Tunisie

### Guérison

%	Tunis-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunis-CN 1991-98	N-HU 2000-03
Négativation HCG	72	87	95	90	79

Notre taux est probablement sous estimé vu le nombre élevé de cas dont l'évolution est mal évaluée.

Modèle Épidémiologique généraliste de Tunisie

### Les cas d'évolution défavorable

%	Tunisie-R 1981-86	Sfax 1987-92	Sousse 1989-93	Tunisie-CN 1991-98	N-HU 2000-03
Evolution défavorable	27	13	5	10	21

Taux d'évolution défavorable dans la littérature :

- 15% après une môle complète,
- 2% après une môle partielle.

Modèle Propylactique gynaecologique de Tunisie

### Les cas d'évolution défavorable

N-HU 2000-03	Nombre	%
Anomalie HCG (= métrorragies, invasion à l'écho)	14	70
Môle invasive (histologie)	1	5
Choriocarcinome (histologie)	1	5
Métastase	4	20

Modèle Propylactique gynaecologique de Tunisie

### Les taux de survie

- Survie de 100% dans les cas où l'évolution est connue dans notre série
- Autres séries :
  - Survie de 100% en cas de risque faible (voir scores)
  - Survie de 75% en cas de risque élevé
- Les principales causes de mortalité :
  - Hémorragie
  - Dissémination métastatique
  - Toxicité de la chimiothérapie

Modèle Propylactique gynaecologique de Tunisie

### Quelques insuffisances relevées

La prise en charge des patientes peut être améliorée

- Sur le plan diagnostique :
  - Le dosage grossier des HCG urinaires est désuète
  - Diagnostic du type de môle parfois erroné ; toute tripléidie n'est pas une môle partielle
- Sur le plan thérapeutique :
  - Classification et scores
  - Choix d'une mono ou poly chimiothérapie
  - La surveillance après évacuation

Modèle Propylactique gynaecologique de Tunisie

### Quelques problèmes

- Dosage des HCG
- Problèmes ana-path.

Modèle Propylactique gynaecologique de Tunisie

### Dosage plasmatique HCG

- EIA : technique immuno-enzymatique
  - Elle détecte les chaînes  $\beta$  liées aux chaînes  $\alpha$  et les chaînes  $\beta$  libres
  - Elle n'est pas précise pour les HCG dégradés
  - Grandes variations inter-kits : répéter le dosage toujours au même laboratoire
  - Peu sensible pour les taux faibles (< 500 ui/l)
- RIA : dosage radio-immunologique
  - Technique de référence pour la surveillance des taux bas
  - Disponible dans les laboratoires spécialisés

Modèle Propylactique gynaecologique de Tunisie

### Problème ana-path.

- Certains termes prêtent à confusion : état pré-molaire ...
- Le diagnostic de môle partielle peut être méconnu si l'examen n'a pas intéressé la lésion qui est généralement focale
- Le diagnostic ana-path. d'une tripléidie n'implique pas qu'il s'agit d'une môle partielle

Modèle Propylactique gynaecologique de Tunisie

### Les tripléidies

- 0.1% des grossesses cliniques
- 20% des aberrations chromosomiques au cours des avortements du 1<sup>er</sup> trimestre
- 85% des tripléidies sont des môles partielles (= môles embryonnées) avec un fœtus tripléide et des anomalies trophoblastiques
- 99% des môles partielles ont un caryotype tripléide

Modèle Propylactique gynaecologique de Tunisie

### Recherche bibliographique

- Medline
- Mesh words : gestational trophoblastic disease, neoplasia
- EBM

Modèle Propylactique gynaecologique de Tunisie

## Essais randomisés [3]

[1] Contraception après évacuation d'une môle: contraception orale vs barrières

	Contraception orale	Barrières
Evolution défavorable	23%	33%
Délai négativation HCG	9 semaines	10 semaines

*Am J Obstet Gynecol 1990; 162 (5) : 1345*

Cet essai répond à l'affirmation d'un risque accru d'évolution anormale en cas de prise d'œstroprogestatifs avant la négativation complète des HCG.

*Bagshawe KD et coll.  
Lancet 1980, 2 : 1250  
Br J Obstet Gynaecol 1976, 83 : 913 - 6*

[2 - 3] Chimiothérapie prophylactique après évacuation d'une môle complète:

- Réduction des évolutions défavorables
- Augmentation de la morbidité
- Augmentation de la chimiorésistance en cas de dégénérescence

→ Absence d'avantage certain

*Obstet Gynecol 1986, 67 (5) : 690 - 4  
J Reprod Med 2001, 46 (2) : 110 - 6*

## Méta analyse

Néant

## Guidelines

- Sociétés Canadiennes :  
*J Obstet Gynaecol Can 2002; 24 (5) : 434-46*
- FIGO :  
*Int J Gynaecol Obstet 2000; 70 (2) : 209-62*

## Recommandations

- Examen anatomo-pathologique systématique des produits d'avortements
- Contraception après 40 ans
- Echographie systématique du 1<sup>er</sup> trimestre
- Echoguidage systématique des aspirations des môles
- Disponibilité du dosage de HCG plasmatique
- Etude prospective des maladies trophoblastiques ...

## Pour des centres de référence

- Ces centres existent en Angleterre, USA, France
- Prérégatives :
  - Fournir des conseils multidisciplinaires actualisées au médecin public ou privé en charge de la patiente.
  - Standardiser l'attitude diagnostique et thérapeutique
  - Eviter les risques médicaux et économiques des sur- et sous-traitements.
  - Relecture ana-path, en particulier pour les môles partielles et les triploïdies, par un anatomo-pathologiste référent.
  - Possibilités d'évaluation et d'essais cliniques et thérapeutiques par regroupement des malades
- Mise en place :
  - Soutien du Collège National de Gynécologie Obstétrique
  - Soutien de la Société Tunisienne de Gynécologie Obstétrique

## Essai de codification de la prise en charge

## Môle Hydatiforme

**Aspiration**

- Contrôle échographique
- Perfusion d'ocytocine

**Surveillance + Contraception : 1 an**

**HCG**

1 fois / semaine jusqu'à 3 taux négatifs  
Puis 1 fois / mois

**Ultrasonnement :**

- Echographie T1 à chaque grossesse
- HCG 3 mois après chaque nouvelle grossesse
- HCG à chaque épisode de métrorragie inexpliquée ou de tumeur inhabituelle

### Diagnostic d'une évolution défavorable Ou indication de la chimiothérapie

- FIGO 2000 :
  - HCG stagne pendant 3 semaines consécutives : 4 valeurs ou plus de HCG en plateau (+ 10%)
  - Élévation de HCG de 10% ou plus pendant 2 semaines consécutives (3 valeurs)
  - Persistance de HCG à 6 mois de l'évacuation (24 semaines)
  - Diagnostic histologique de Chorioncarcrome ou de môle invasive
- Autres :
  - Métastases

- Le diagnostic précoce d'une évolution défavorable entraînant l'indication rapide d'une chimiothérapie est le seul facteur pronostique sur lequel on peut agir et améliorer le pronostic

### Bilan en cas d'évolution défavorable

- Echographie pelvienne
- HCG plasmatique
- Radiographie pulmonaire
- Echographie abdominale
- Si métastases pulmonaires : TDM ou IRM cérébral et abdominal

\* 40% des métastases pulmonaires ne sont pas visibles sur la radiographie pulmonaire, accessibles au TDM thoracique

### Scores et Classifications

- Classification du NH : classification clinique de Hammond, 1973
- Score de Bagshawe : ancêtre du score OMS, 1976
- Classification cytogénétique de Dreyfus
- Classification de IAJCC : American Joint Committee on Cancer
- Classification TNM
- Score de Brewer, 1991
- Staging FIGO : stadification clinique
- Score OMS : score établi en 1980, révisé à plusieurs reprises

### Score OMS

- Le plus utilisé dans le monde
- Analyse multidimensionnelle : c'est le meilleur prédicteur des résultats
- Am J Obstet Gynecol 1991, 164 : 611 – 616*
- Préconisé par la FIGO après révision (2002)

### Score OMS – FIGO 2000

SCORE	0	1	2	4
Age	< 40	> 40	-	-
Chromos. trisodique	Môle hydatiforme	Avortement ou accouchement	Accouchement	-
Mois d'insémination après le diagnostic	< 4	4 - 6	7 - 12	> 12
HCG plasmatique (iUI)	< 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> - < 10 <sup>5</sup>	10 <sup>5</sup> - < 10 <sup>6</sup>	> 10 <sup>6</sup>
Diamètre de la plus grande tumeur (cm)	< 3	3 - 4	> 5	-
Siège des métastases	Aucun	Rate	Tube digestif	Foie Cerveau
No de métastases	0	1 - 4	5 - 8	> 8
Chimiothérapie antérieure	-	-	Mono chimiothérapie	Poly chimiothérapie

### Score OMS – FIGO 2000

- 0 – 6 : FAIBLE RISQUE
  - Mono chimiothérapie  
*MTX, Actinomycine D*
- ≥ 7 : HAUT RISQUE
  - Poly chimiothérapie  
*MAC, EMA-CO, EMA-CE ...*

- Quels agents ?
- 1 ou 2 cures après négativation de HCG ?
- Place de la chirurgie d'exérèse ?
- Place de la radiothérapie : métastases foie, cerveau ?

### Conclusion

- Notre enquête confirme la relative fréquence des maladies trophoblastiques en Tunisie.
- « Engager en Tunisie un travail prospectif permettrait :
  - d'évaluer la fréquence précise des tumeurs trophoblastiques,
  - et d'envisager la création d'un groupe ou d'un centre de référence susceptible d'unifier et de standardiser l'attitude diagnostique et thérapeutique.



*Le raccourcissement du délai de prise en charge des tumeurs trophoblastiques passe par une éducation des équipes soignantes et le recours standardisé au dosage sérique de la  $\beta$  hCG avec une étude précise de la courbe de décroissance après aspiration.*

- *Le diagnostic histopathologique doit être plus précis en particulier pour les molas partielles.*
- *La chimiothérapie doit se faire en milieu spécialisé en adaptant le protocole à la catégorie pronostique des patientes évaluée selon le score de l'OMS. »*

*H. Bousset et coll.  
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001 ; 30 : 288*

Revue de Pédiatrie et de Gynécologie