

ANNEE 2001

THESE N°

1711A

**A PROPOS D'UN CAS RARE
DE METRORRAGIES PERIMENOPAUSIQUES :
LA MOLE HYDATIFORME.
Revue de la littérature.**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100205 8

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le Mardi 18 Décembre 2001

par

Karine COULOUMY
épouse FAROUDJA
née le 9 Août 1970 à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur PHILIPPE	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BONNAUD	JUGE
Monsieur le Professeur MAUBON	JUGE
Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU	JUGE
Monsieur le Docteur AUBARD	DIRECTEUR DE THESE
Monsieur le Docteur HOURCABIE	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2001

THESE N° 171.

**A PROPOS D'UN CAS RARE DE
METRORRAGIES PERIMENOPAUSIQUES :**

LA MOLE HYDATIFORME

REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mardi 18 Décembre 2001

par

Karine COULOUMY épouse FAROUDJA

Née le 9 Août 1970 à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur PHILIPPE	Président
Monsieur le Professeur BONNAUD	Juge
Monsieur le Professeur MAUBON	Juge
Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU	Juge
Monsieur le Docteur AUBARD	Directeur
Monsieur le Docteur HOURCABIE	Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOIGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (C.S)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

A mon Père

*Les mots me manquent, Toi d'autant plus.
que de l'au de là, tu puisses me voir avec
fierté.*

A la mémoire de mon Grand-Père André,

*Ta tolérance, Ton humanité et ta grande
sagesse m'ont guidé, permis d'écouter et d'aimer
les autres.*

*A la mémoire de mon Grand-Père Pierre.
A ma tante Pierrette,*

Trop tôt disparue.

A la mémoire des Grands-Pères de Philippe,

*Des hommes adorables que je porte dans
mon cœur.*

A ma Grand-Mère Alexandrine,

*Tu as toujours été pour moi ce doux rayon
de soleil. Ton affection et ta tendresse sont
inégalables ; que ce travail soit pour toi un
témoignage d'amour.*

A ma Grand-Mère Jeanne,

Avec toute ma tendresse.

Aux Grands-Mères de Philippe,

En témoignage de ma profonde affection.

A ma Mère,

*Que tu sois remerciée par ce travail, de ton
amour sans faille, de ton soutien dans les
moments de doute et de découragement.*

Avec toute la tendresse que j'ai pour Toi.

A mon époux,

*Tu m'as donné ta force, ta confiance et
ton affection.*

*Merçi de m'avoir accompagnée tout au
long de ces années d'études.*

Avec tout mon Amour.

A mes fils, Antoine et Alexandre,

Ce travail est aussi pour vous.

Vous êtes ma joie, ma fierté.

Je vous aime.

A Dominique et Chantal,

A Thierry,

A Romain, Aurélie, Mélissa, Geoffrey,

*Que ce travail soit pour vous le
témoignage de ma profonde affection, et de mon
amour fraternel.*

A Françoise et Jean-Marie,

*Soyez remerciés par ce travail de m'avoir
soutenue, aidée dans l'élaboration de ce projet et
durant ces longues années.*

Votre affection m'est précieuse.

A ma marraine,

Avec toute ma tendresse.

A Éliane et Didier,

*Vous avez accompagné mon enfance et
mes études avec affection et soutien.*

Soyez en remerciés.

A ma tante Marie-Claude et mon oncle Claude,

En témoignage de mon affection.

A ma tante Irène et mon oncle Gabriel,

Pour votre affection et votre soutien.

A Josette et Raphaël,

*Pour votre chaleureux soutien Guyannais,
Pour votre affection de toujours,
Merci.*

Aux Docteurs Françoise et Jean Ganiayre,

*Témoins de ma naissance, de mon
enfance, médecins et amis.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma
profonde affection.*

A Jérôme, Sylvia, Jo, Audrey,

Affectueusement.

A mes filleuls,

*Céline, Marie, Alice, Romain, Jonathan,
Solène et Baptiste,*

Tendrement.

A tous mes Oncles et Tantes,

A tous mes Cousins,

Aux Amis de toujours.

Aux Oncles et Tantes de Philippe

A Rollande

Aux cousins de Philippe,

Avec toute mon affection.

A Kamel et Catherine,

*Kamel mon compagnon de route,
 Mon complice des bons et mauvais moments,
 Mon confrère,
 Mon Ami.
 En souvenirs de nos soirées studieuses, Merci
 d'avoir été là.*

A Magalie et Julien,

En témoignage de notre amitié.

A Arnaud,

Pour ton aide à toute épreuve !

A Patricia, Jean-Michel, Romain et Hugo,

*Pour votre dynamique soutien
 Au nom de notre Amitié*

A Sandrine, Hugo, Gabriel et Callixte

A Françoise et Serge

A Nathalie, Eric et Marius

Aux Secrétaires du cabinet médical de St Pardoux,

Au Docteur Guillout,

Au Docteur Bessou,

Et leur famille,

Amicalement.

*Au Service de Médecine
de l'Hôpital de Saint Junien*

*Pour leur accueil, leur gentillesse,
Soyez de tout cœur remercié.*

*Au Docteur Venot,
Gastro-entérologue à l'Hôpital de St Junien*

Pour sa confiance et sa gentillesse.

*Au Docteur Bayo,
Cardiologue à l'Hôpital de St Junien*

*Au Docteur Gérardin,
Gastro-entérologue à l'Hôpital de St Junien*

Pour la qualité de leur formation.

*Au Docteur Rep
Radiologue à Thiviers et Nontron*

*Au Docteur Demoures
Anatomopathologiste à Périgueux*

*Pour l'aide qu'ils m'ont apportée, je tiens
à les en remercier.*

Au Docteur Malitte - Barateau Jeannine

Au Docteur Carlat Jean - Louis

En remerciement pour leur confiance.

Monsieur le Professeur PHILIPPE Henri-Jean

GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de service

*Vous m'avez fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Que ce modeste travail puisse
satisfaire l'obstétricien que vous êtes.*

Soyez remercié de bien vouloir le juger.

Madame le Professeur TUBIANA – MATHIEU

*CANCEROLOGIE
Professeur des universités
Praticien Hospitalier
Chef de service*

Vous m'avez accueillie dans votre service en tant qu'externe. Ce fut pour moi un enrichissement aussi bien professionnel que personnel.

Vous me faites un honneur en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur BONNAUD François

PNEUMOLOGIE

Médecin des hôpitaux

Chef de service

Doyen honoraire

Avant d'avoir connu le Médecin et l'Enseignant, j'ai eu la chance d'avoir rencontré l'homme au début de mon parcours médical, à un moment où tout me semblait perdu.

Vous m'avez donné la chance de poursuivre

Que ce modeste travail soit le témoin de ma sincère reconnaissance.

Soyez remercié d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur MAUBON Antoine

RADIOLOGIE

Professeur des universités

*Vous m'avez fait l'honneur
d'accepter de juger ce travail, soyez en
sincèrement remercié.*

Monsieur le Docteur AUBARD Yves

GYNCOLOGIE OBSTETRIQUE

Praticien hospitalier

*Vous m'avez fait l'honneur
d'accepter la direction de cette thèse. Soyez
ici remercié pour votre aide et vos conseils
éclairés dans l'élaboration de ce travail.*

*Qu'il soit l'expression de ma
reconnaissance.*

Monsieur le Docteur HOURCABIE Jacques

*GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
Ancien chef de service de gynécologie
Clinique Francheville de Périgueux*

*Il y a des hommes que l'on ne peut
oublier, vous faites partie de ceux là.*

*Votre patience, votre gentillesse,
votre disponibilité à toute épreuve ...fait de
vous un être rare.*

*Merci de m'avoir prêté cette
« môle »...*

*Que cette thèse soit l'expression de
ma profonde reconnaissance autant
professionnelle que personnelle.*

- PLAN -

I INTRODUCTION

II OBSERVATION

III DEFINITION

IV REVUE DE LA LITTERATURE DE LA MOLE HYDATIFORME COMPLETE

1 Historique

2 Epidémiologie

- a Age maternel
- b Age paternel
- c Antécédents gynécologiques et obstétricaux
- d Facteurs géographiques
- e Facteurs raciaux
- f Facteurs nutritionnels
- g Facteurs environnementaux
- h Facteur viral ou immunologique
- i Rôle de la contraception orale

3 Diagnostic de la môle hydatiforme

a Signes cliniques

- Signes généraux
- Signes gynécologiques
- Autres complications

b Signes biologiques

- Structure de l'H.C.G
- Méthodes de dosages
- Cinétique de l'H.C.G
- Evolution de l'H.C.G ou de la sous unité bêta H.C.G libre

c Signes radiologiques

- Echographie
- Scanner pelvien avec injection
- I.R.M pelvienne
- Radio-immuno scintigraphie

d Signes anatomopatologiques

- Critères macroscopiques
- Critères microscopiques

4 Cytogénétique

5 Traitement

a Traitements chirurgicaux

- Aspiration +/- curetage
- Hystérectomie primitive

6 Surveillance et évolution post molaire

a Surveillance biologique

b Surveillance clinique

c Surveillance radiologique

d Contraception post molaire

7 Chimiothérapie

V DISCUSSION

1 Une orientation diagnostique trompeuse

2 Diagnostics différentiels des métrorragies péri ménopausiques

- 3 Bilan des métrorragies péri
ménopausiques**
- 4 Optimisation de la prise en charge
post molaire : un centre de référence
des maladies throphoblastiques**

VI CONCLUSION

VII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VIII REFERENCES ICONOGRAPHIQUES

I

INTRODUCTION

La môle hydatiforme complète appartient, avec la môle partielle, la môle invasive, le choriocarcinome et la tumeur du site d'implantation placentaire, au grand groupe des maladies trophoblastiques gestationnelles.

Ces différentes entités ont en commun leur origine histologique, le trophoblaste gestationnel, mais elles diffèrent par leur prise en charge thérapeutique et leur pronostic.

La description de la grossesse molaire est ancienne, datant d'Hippocrate, mais sa connaissance approfondie sur le plan anatomo – clinique, biologique et radiologique est contemporaine.

Ces dernières années de recherche ont permis un dépistage, plus précoce de la maladie et une amélioration de sa prise en charge.

La môle complète dans la majorité des cas bénigne, dégénère dans 15% des cas en tumeur trophoblastique (môle invasive, choriocarcinome ...).

On insiste ainsi sur l'importance de la rapidité diagnostique.

C'est une maladie qui reste rare en France, sa fréquence est estimée à 1/1000 grossesses.

Nous verrons qu'il existe de grandes variations d'incidence d'un pays à un autre en raison de différents facteurs dont certains, sont encore méconnus.

Dans notre étude nous rapportons un cas de môle complète, chez une femme de 47 ans en péri ménopause.

Après une revue de la littérature nous établirons une comparaison des données relatées à celles du cas présenté.

L'objet de notre travail est de rappeler que:

- l'approche diagnostique est parfois trompeuse,
- les différents moyens techniques, lorsqu'ils sont mis en œuvre, ont leur propre limite,
- l'évolution d'une môle potentiellement maligne implique une surveillance accrue et une prise en charge thérapeutique adaptée.

II
OBSERVATION

Madame M.C, 47 ans, est hospitalisée en urgence en juillet 1998 pour un épisode de métrorragie sévère.

Dans ses antécédents médicaux :

On retrouve, une intoxication au parathion en 1994, une tachycardie sinusale et une hypertension artérielle traitées par bêta bloquant en 1998, ainsi qu'une ostéoporose et une arthrose débutante.

Dans ses antécédents chirurgicaux :

la patiente a subi en février 1996 une hystéroscopie opératoire pour poly fibromatose sous muqueuse et hyperplasie endométriale suite à des épisodes ménorragiques depuis 1995.

Dans ses antécédents obstétricaux :

on note deux grossesses sans pathologies associées; une fille née en 1971 et une seconde en 1976. Les accouchements se sont fait par voie basse.

L'histoire de Madame M.C remonte donc en mars 1994 date à laquelle elle présente des épisodes ménométrorragiques nécessitant un traitement progestatif. Compte tenu de la persistance de la symptomatologie une échographie est pratiquée avec pour résultat :

« utérus fibromateux porteur d'une fibromatose sous muqueuse est d'un polype endométrial ».

On décide de pratiquer une hystéroscopie opératoire.

Cette dernière réalisée le 26 février 1996 précise :

« résection endométriale puis résection de six fibromes, trois de la face postérieure mesurant 2cm chacun, trois de la face antérieure, 2 de 2cm et 1 de 4cm. On est obligé de laisser en place le fond du coquetier du fibrome de 4 cm car celui-ci s'approche trop de la séreuse péritonéale ».

L'examen anatomopathologique donne de résultat suivant :

« - hyperplasie endométriale polypoïde avec discret déficit lutéal.

- présence d'une myomatose sous-muqueuse. Il n'y a aucun caractère de malignité. »

En juin 1998 Madame M.C voit réapparaître des métrorragies qui sont attribuées à la récurrence d'une hyperplasie endométriale sur un terrain hormonal en déséquilibre oestro progestatif lié à la péri ménopause.

Il n'y a pas eu de menstruations depuis l'endométréctomie ni de symptômes gynécologiques anormaux. Elle est alors traitée par progestatifs.

Le 23 juillet de la même année, nouvelles métrorragies qui font envisager un nouveau bilan spécialisé.

Le 24 juillet il est 8 heures lorsque Madame M.C appelle son médecin traitant en urgence. Elle dit « saigner beaucoup et beaucoup plus que d'habitude ».

Le médecin rapidement sur les lieux juge la situation critique. La déperdition globulaire est patente, la patiente est pâle, les lèvres encore colorées, pas de signe de choc chez cette patiente sous bêta bloquant.

La patiente est alors orientée rapidement en milieu spécialisé.

Le bilan biologique retrouve une anémie sévère à 6 g/100ml d'hémoglobine, la patiente est transfusée par plusieurs culots globulaires.

L'examen gynécologique retrouve un utérus volumineux de la taille d'une grosse orange.

L'échographie endovaginale et abdominale retrouve un endomètre très épaissi à 47 mm.

Compte tenu de l'anamnèse et de l'hémorragie il est décidé de pratiquer une hystérectomie hémostatique et curative le 27 juillet 1998.

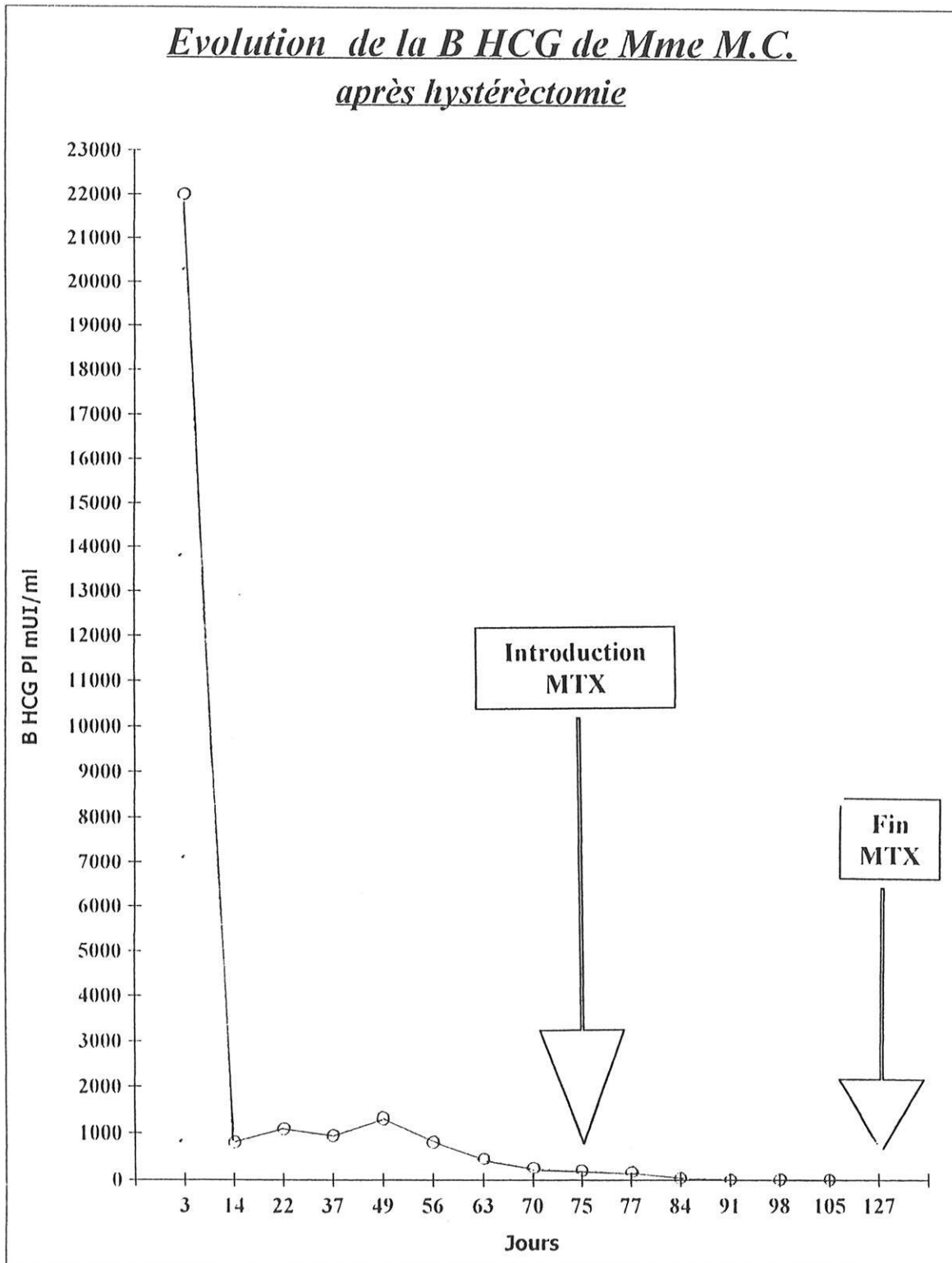
L'intervention se déroule bien et ce n'est qu'à l'examen histologique que le diagnostic se précise :

« môle hydatiforme avec importante hyperplasie trophoblastique ».

Suite à ces informations, un prélèvement sanguin est effectué, avec dosage des bêta **HCG plasmatiques** (**B HCG PI**) qui ira dans le sens du diagnostic avec un taux à 22 000 mUI/ml.

Sur le plan clinique les suites opératoires sont simples.

Sur le plan biologique l'évolution décroissante de la B HCG PI ne s'est faite que très lentement comme le montre la courbe suivante :



Dans un même temps le bilan est complété par un scanner thoraco abdomino pelvien qui retrouve une image nodulaire de 10 mm de diamètre en situation sous pleurale au niveau du lobe inférieur droit, sans spécificité à priori pour les radiologues.

A l'étage abdomino pelvien aucune anomalie n'est retrouvée notamment dans le parenchyme hépatique et splénique.

9 semaines après l'intervention, devant la persistance des BHCG Pl, un traitement par chimiothérapie est alors entrepris (méthotrexate (MTX)).

Le protocole d'administration du MTX se fait à raison de 25 mg en intra musculaire, deux fois par semaine, jusqu'à la sixième semaine incluse après que les B HCG Pl se soient normalisées. Le traitement s'est arrêté 4 mois après l'intervention (cf. diagramme 1).

Au décours de ce traitement on constate une mucite mineure grade I sans autres complications cliniques.

Le bilan hématologique est resté normal, le temps du traitement.

On note seulement en fin de chimiothérapie une légère cytolyse sans gravité SGOT à deux fois la normale, et SGPT à une fois et demi la normale, n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement.

Sur le plan hormonal, la FSH est à 6 UI/l, et la LH normale à 7 UI/l.

Madame M.C est par la suite rentrée dans un protocole de surveillance :

- Clinique : examen gynécologique, pulmonaire, abdominal, et neurologique.
- Biologique : avec contrôle hebdomadaire de la B HCG Pl , pendant le traitement. Puis un mois après la normalisation, et mensuelle pendant 6 mois.
- Imagerie : la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne de contrôle ne retrouvait pas l'image nodulaire d'origine au niveau du parenchyme pulmonaire.
- Anatomopathologie : un nouveau contrôle des lames a permis d'éliminer une môle invasive.

Un an après son intervention, on conclue :

Môle hydatiforme complète non invasive anormalement persistante sur le plan biologique, en rémission complète 3 mois après l'intervention et après la chimiothérapie.

III

DEFINITION

La môle hydatiforme se définit comme suit :

s.f. (angl.mole) . Maladie du placenta caractérisée par le développement d'une masse charnue informe dans l'utérus, issue de la dégénérescence des villosités du chorion et du placenta. La môle se termine spontanément vers le 4^o mois par un avortement. Masse plus ou moins volumineuse expulsée durant la grossesse, formée par la prolifération des villosités du chorion, unies par des pédicules présentant un aspect semblable à une grappe. (1)

IV

**REVUE DE LA LITTERATURE
DE LA MOLE COMPLETE**

1 Historique :

Ambroise Paré dans ses œuvres, consacre une partie de son livre (XXIV) à faire le point sur la genèse de l'homme à partir des hypothèses élaborées par les « anciens et les modernes ».

C'est ainsi qu'il rapporte la description de la môle hydatiforme faite par Hippocrate (- 460 ans av.J.C).

Môle vient du latin « mola » et du grec « moles » ou « myle » qui signifie meule de moulin, pour la similitude qu'elle a au niveau de la « figure qui est ronde et au niveau de la consistance qui est dure ».(2)

Hydatiforme vient du môl grec « hydatide » qui signifie sac hybride.(3)

Hippocrate définit la « moles » comme étant la « simple imprégnation d'une chair sans forme, de figure ronde et dure, contenue en la matrice, comme une masse rude, excitée d'une semence corrompue ou imbécile, et d'un flux excessif de sang menstruel ».(2)

Philonius par la suite précise : « la môle est engendrée de la semence de la femme et du sang menstruel concurrents ensembles sans semence virile ».(2)

Galien (131-201) affirme ensuite que « les poules font bien des œufs sans coq, mais que les femmes ne conçoivent sans les hommes, ni un amas de chair, ni autre chose semblable qui peuvent être dites mauvais germe ».(2)

Plusieurs siècles après et notamment au moyen âge, l'existence d'une môle attestait de la vitalité paternelle puisque chaque vésicule était apparentée à un œuf. (3)

Fernel démontre que la môle « ne peut être faite, sans la semence virile ».(2)

Au XIV[°]S A. Paré reprend les concepts antiques empruntés à ses pères avec la connotation religieuse de l'époque.(4) Il procède à des autopsies et fait une description macroscopique de la môle, illustrée figure N°1.

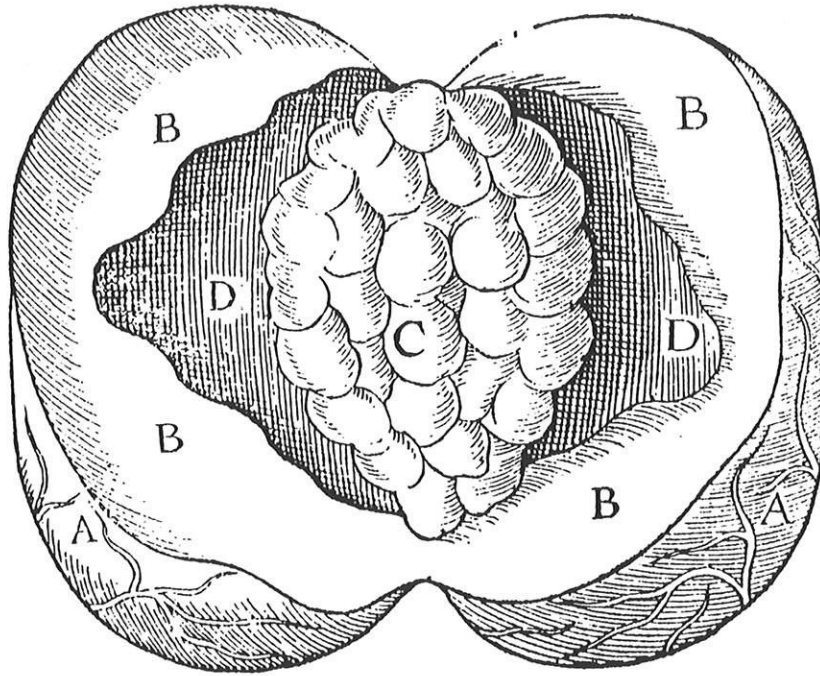
Au XIX[°]S la môle partielle est décrite par Cruveilhier (1791-1874).(3)

Et ce n'est qu'au XX[°]S, en 1977 que KAJII et al. déterminaient l'origine génétique de la môle complète.(5)

Entre temps la définition de la môle hydatiforme s'est nettement affinée grâce aux nouvelles technologies de recherches et en particulier, l'examen anatomopathologique qui demeure essentiel au diagnostic et au pronostic de la grossesse molaire.

Figure 1 : Illustration macroscopique de l'utérus contenant la môle. Œuvre d'Ambroise Paré, « de la Val au Maine ». Page IX.CLXXV.

Figure de la matrice ouverte.



- A Montre le corps de la matrice.
- B Le testicule.
- C Le col de ladite matrice, auquel la petite tumeur estoit contenuë.
- D L'extremité du col de la matrice séparé, ensemble les vaisseaux par lesquels ladite matrice estoit nourrie.

2 Epidémiologie :

L'incidence de la môle hydatiforme en France est estimée à 1/1000 grossesses, soit 800 môles par an.

La fréquence est extrêmement variable d'un pays à l'autre et on retrouve plusieurs facteurs de risque :

a. Age maternel :

Il semble être un facteur prédominant, déjà rapporté au XVII^eS par Hirtzman. Celui ci trouvait une prédominance des cas chez « les femmes âgées ».

« sur 35 cas, 14 femmes avaient de 25 à 35 ans et 21 avaient plus de 35 ans ». (6)

De nos jours on constate une augmentation des cas aux deux extrêmes de la vie génitale avec une nette prédominance chez les femmes de plus de 40 ans.

« Le risque relatif est multiplié par 1,5 si les patientes ont moins de 20 ans, et par 7,6 après 40 ans ». (3)

Si on rapporte le nombre de môle au nombre de grossesse, il y a 0,74 môles sur 1000 grossesses avant 40 ans, 2,86/1000 entre 40 et 45 ans, et 31,25/1000 après 45 ans.

b. Age paternel :

Il est contesté par la plupart des auteurs sauf pour Parazzini qui trouvait dans son étude en 1986 une incidence augmentée chez les hommes de plus de 45 ans.(7)

c. Les antécédents gynécologiques et obstétricaux :

Ils sont recensés dans la littérature comme étant des facteurs de risques significatifs mais inférieurs à celui de l'âge maternel.

- **Antécédent de môle hydatiforme :**

Le risque de récurrence de môle complète est multiplié par 10 après une grossesse molaire et plus après deux ou plusieurs antécédents.(8)

- **Antécédent d'avortement spontané :**

Un avortement spontané multiplierait le risque de môle hydatiforme par 3.(9)

- **Antécédent de grossesse gémellaire de multiparité et de procréation médicalement assistée:**

Sont d'autres facteurs de risques suggérés par Querleu.(10)

Cet ensemble de données comprenant l'âge maternel et les antécédents gynéco-obstétricaux implique une participation du vieillissement ovocytaire dans la conception de la môle, mais il est impossible de conclure quant à leur implication indépendante.

d. Les facteurs géographiques :

Les dernières études recensées, en tenant compte des différents biais (recrutement, population hétérogène) montrent de grandes différences d'incidence d'un pays à l'autre :

- 0, 26/1000 au Paraguay.
- 0,4/1000 grossesses molaires aux états unis et en Europe.
- 2/1000 à 5/1000 en Asie du Sud Est (Chine Japon)
- 1/1000 à 2/1000 en Amérique du Sud (Mexique et Brésil).
- 9,94/1000 en Indonésie.(11)

e. Les facteurs raciaux :

Les différences raciales peuvent expliquer de telles variations d'incidence. Le taux chez les Asiatiques est plus élevé que chez les blancs, même à l'intérieur d'un même pays. (12)

f. Les facteurs nutritionnels :

Certains auteurs constatent une augmentation du risque de môle en cas de carence ou de réduction des doses de carotène, de vitamine A, de protéines et graisses animales.(13)(14)(15)

g. Les facteurs environnementaux :

Le niveau de radiations naturelles, le tabac, la prise de toxique pourraient jouer un rôle favorisant sur l'incidence des grossesses molaires.(10)(3)

h. Un facteur viral ou immunologique
peut être en cause.(16)

i. Le rôle de la contraception orale

semble être discuté. Toutefois pour Berkowitz , sur une étude en 1995 une prise de contraception orale de plus de 4 ans ou des irrégularités menstruelles pourrait augmenter l'incidence des môles mais uniquement les partielles.(26)

En considérant l'ensemble de ces données, il est difficile de déterminer quelle est la part respective de chacun des facteurs, qui sont en fait plus ou moins intriqués.

Le niveau socio-économique est déterminant sur les conditions alimentaires et sanitaires. De ce fait, l'incidence des mûles est plus élevée, dans les pays en voie de développement, où les femmes sont plus carencées, où les grossesses sont multiples et étendues sur toute la période d'activité génitale, en raison en particulier de l'absence de contraception efficace.

3 Diagnostic de la môle hydatiforme complète :

Il repose sur un ensemble de données : cliniques, biologiques, échographiques et anatomopathologiques.

a- Signes cliniques :

- **Signes généraux :**

Ils témoignent des signes d'intoxication gravidique plus ou moins sévère (élévation du taux de l'HCG). Les **vomissements** sont souvent décrits comme incoercibles avec une résistance anormale à la thérapeutique.

On les rencontre dans 1/3 des cas, pouvant conduire à une **altération de l'état général**. Dans les deux études décrites par Goldestein en 1981 et en 1995 on retrouve respectivement 26 % d'altération de l'état général en 81 contre 8% en 95 chez les patientes atteintes de môle hydatiforme.(17)(18)

En cas de métrorragie, on retrouve une **anémie** avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl dans 54% des cas, sur la série de 1981.(18)

Le pourcentage est probablement inférieur à l'heure actuelle en raison du dépistage plus précoce des môles mais il n'y pas eu d'étude récente à notre connaissance.

Le **syndrome vasculo-rénal**, avec pré éclampsie voir éclampsie est plus rarement observé toujours en raison du dépistage plus précoce.

- **Signes gynécologiques :**

Ils sont dominés par les **métrorragies du premier trimestre de la grossesse**. Celles ci sont parfois séro-hématiques, mais le plus souvent hémorragiques et d'abondance variable. Elles sont liées au décollement du tissu molaire de l'utérus entraînant l'ouverture des vaisseaux utérins. On les retrouve dans 84% des cas. (17)

L'expulsion de vésicules est rare, ces dernières sont à différencier macroscopiquement des vésicules chorales rencontrées dans les rétentions prolongées banales. (19)

L'examen physique rapporte la triade pathognomonique :

-> **disproportion entre le volume utérin et l'âge supposé de la grossesse**

-> **utérus anormalement mou**

-> **absence d'activité cardiaque fœtale à l'auscultation et absence de mouvements fœtaux.**

L'utérus est plus volumineux que ne le voudrait l'âge de la grossesse en raison de la prolifération trophoblastique et de la rétention intra-utérine de caillots. La différence est dans la moitié des cas supérieure à 4 semaines par rapport à une grossesse normale. (18)

Lorsque les métrorragies apparaissent, le volume utérin varie d'un jour à l'autre en fonction de l'extériorisation des saignements.

Le corps utérin est particulièrement mou et donne la sensation de « la pression d'une éponge mouillée »(20) car le myomètre est distendu par les vésicules hydatiformes.(21)

Un quatrième signe, s'il existe, n'est pas sans valeur. La présence de **kystes ovariens bilatéraux** dans la majorité des cas est un argument de plus en faveur de la môle. Ils sont la conséquence directe de la lutéinisation des follicules par hypersécrétion de l'HCG. Ils sont détectables par échographie ou lors de complications cliniques secondaires (hémorragie, rupture, torsion, infection).(21)

Ces complications sont rares, Montz retrouvait en 1988 dans son étude 3 cas sur 102 patientes.(22) La présence de ces kystes ne nécessite aucun traitement (en l'absence de complications), ils régressent le plus souvent spontanément avec la décroissance de l'HCG après l'évacuation molaire.(23)

- **Autres complications :**

En dehors des signes cliniques gynécologiques on peu retrouver des complications touchant la thyroïde et l'appareil respiratoire qui sont : **l'hyperthyroïdie et l'embolie trophoblastique**

L'hyperthyroïdie liée à l'action thyroïdienne de l'HCG se traduit directement par, une tachycardie, des tremblements, et une augmentation du volume de la thyroïde.

Ces signes cliniques sont rarement évidents. Pour Goldstein on les rencontre dans 2% à 7% des cas sur son étude faite en 1981. En revanche dans 25% des cas l'hyperthyroïdie biologique est présente.(25) Afin d'éviter une thyrotoxicose, un traitement par bêta bloquant est préconisé avant tout traitement spécifique.

L'embolie trophoblastique est rarissime mais potentiellement mortelle, Goldstein retrouve 2% de cas d'embolie, sans aucun cas mortel en 1981.(24) Elle provoque une insuffisance respiratoire aiguë, survenant le plus fréquemment après évacuation utérine et sur un important volume utérin.

b- Signes biologiques :

Le dosage quantitatif de l'HCG et surtout de sa sous - unité bêta est un argument complémentaire au diagnostic de môle et constitue, grâce à son taux initial, de base de référence à la surveillance post-molaire.

• Structure de l'HCG :

L'HCG (human chorionic gonadotrophin ou hormone chorionique gonadotrope), est une glycoprotéine placentaire de poids moléculaire égal à 30000, composée de 2 sous-unités.

La *sous-unité alpha* est commune à celle des hormones hypophysaires ; LH(hormone lutéinique), FSH(hormone folliculo-stimulante), TSH(hormone thyro-stimuline). Elle comporte 92 acides aminés et deux chaînes glucidiques.

La *sous-unité bêta* a une partie commune de 89 acides aminés avec la LH (à la partie C-OOH terminale) et une partie qui lui est propre composée de 30 acides aminés(à la partie -NH₂ terminale) et de composants carbohydrates spécifiques. (27)

Les sous unités de l'HCG sont codées par des gènes différents, la chaîne alpha n'est codée que par un seul gène qui se situe sur le chromosome 7.

La chaîne bêta est codée par sept gènes qui se trouvent sur le chromosome 19. Ces deux chaînes libres une fois constituées se lient sous forme d'un dimère, seul actif biologiquement.

L'activité biologique est portée par la sous-unité bêta, mais elle ne peut s'exprimer qu'en se liant à la chaîne alpha. Sous forme libre elle est totalement inactive.

- **Méthodes de dosages :**

Les premiers dosages biologiques sont effectués en 1923 par Asheim et Zondek (28) à partir d'urine animale, mais cette technique coûteuse, complexe et imprécise est abandonnée au profit des méthodes immunologiques.

C'est donc en 1960 que Wide utilise la technique d'inhibition d'hémagglutination. Cette technique simple et largement utilisée présente l'inconvénient de ne pas être assez sensible ; la limite de détection se situe seulement à **1000 UI/l**. Cette méthode utilisée pour les dépistages de grossesses ne peut servir de méthode de surveillance des maladies trophoblastiques gestationnelles.(28)

Les techniques radio-immunologiques, utilisées par la suite, basées sur le principe de la compétition de l'inhibition apportent une sensibilité meilleure avec une limite de détection à **1 UI/l** (dans les urines et le plasma).

L'utilisation des immuns sérums polyclonaux provenaient de lapins ou de souris immunisées avec la molécule d'HCG entière. L'inconvénient de ces méthodes provenait de l'apparentée structurale entre l'HCG et la LH. En exemple, la détection de l'HCG était impossible en cas de pic ovulatoire de LH.

Ce n'est qu'en 1972 que Vaitukaitis et al. (29) décident d'utiliser comme immunogène la sous-unité bêta de l'HCG pour produire les immuns sérums. Le seuil de détection est de **5 mUI/ml** d'où une meilleure *sensibilité*. Au niveau de la *spécificité* de faibles réactions croisées persistaient encore avec la LH car les immuns sérums reconnaissaient les sous-unités bêta libres et le dimère HCG.

C'est avec les techniques immunoenzymologiques (ELISA) et immunoradiométriques (IRMA) découvertes dans les années 1980 que l'on arrive à une nette amélioration de la sensibilité avec un seuil de détection à **0,03 mUI/ml** (utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques). Les anticorps monoclonaux dirigés contre l'extrémité carboxy-terminale de l'HCG permet de doser cette molécule sans réaction croisée avec la LH ou la bêta HCG libre. On peut doser aussi séparément les chaînes bêta HCG libres et alpha HCG libres.(10)

• Cinétique de l'HCG :

Au cours d'une grossesse normale le taux d'HCG est détectable dans le plasma cinq à sept jours après l'implantation de l'œuf. Sa concentration va doubler toutes les 36 heures pendant les premières semaines, pour observer un pic au premier trimestre (entre 10 et 12 semaines d'aménorrhée) de 50000 à 100000 mUI /ml. On constate ensuite une décroissance progressive jusqu'à la 25^e semaine d'aménorrhée puis un plateau jusqu'à la fin de la grossesse.(29)

En début de grossesse la sous-unité bêta HCG libre est plus élevée correspondant à la phase de prolifération accrue du trophoblaste. Elle est basse en fin de grossesse alors que la sous-unité alpha HCG libre, elle, est augmentée. Les taux de la bêta HCG libre ne dépassent pas 70 ng/ml en cas de grossesse normale. Mieux que la valeur du taux de bêta HCG libre, le rapport bêta HCG libre / HCG dimérique, oriente sur l'origine de la sécrétion hormonale. Il est compris entre **0,05% et 1%** dans la grossesse normale.

Dans la grossesse molaire les taux de bêta HCG libre sont 7 à 13 fois supérieurs, entre 10 et 18 semaines d'aménorrhée. En dessous de 8 semaines d'aménorrhée les taux sont compatibles à ceux d'une grossesse normale.

Le rapport bêta HCG libre / HCG dimérique donne une indication plus fiable, il est compris entre **1% et 5%** (contre 1% dans la grossesse normale)

- **Evolution de l'HCG ou de la sous-unité bêta HCG libre :**

Après l'évacuation d'une môle hydatiforme (par aspiration ou après hystérectomie), la décroissance doit être régulière et rapide. Le temps de décroissance jusqu'à une négativité complète du taux de bêta HCG varie en fonction des études et des auteurs.

Dans une évolution favorable (vers une rémission complète), on retiendra que « l'HCG plasmatique retourne à la normale en moins de 8 semaines dans 40% des cas, en 9 à 22 semaines dans 55% des cas et en plus 22 semaines dans 5% des cas ».(27)

L'évolution est parfois moins favorable avec :

- **stagnation** de la courbe (existence d'un plateau dans la courbe décroissante défini par la succession de trois taux hebdomadaires consécutifs identiques).
- **ascension** des taux de bêta HCG à deux examens consécutifs.
- **absence de normalisation** de l'HCG plasmatique 2 à 3 mois après évacuation molaire.

Nous pouvons donc conclure que le taux de bêta HCG sérique et surtout son évolution quantitative et temporelle, sont des éléments décisifs sur la classification définitive de la maladie et déterminant sur la conduite à tenir thérapeutique.

c- Signes radiologiques :

C'est en 1966 que Hernandez-Torres et Pelegrina obtiennent la première image radiologique de môle. **(21)**

La technique consistait à injecter un produit de contraste dans l'utérus par voie abdominale. Ils obtenaient alors une image caractéristique en nid d'abeille. Cette technique a été rapidement abandonnée en raison de son risque infectieux majeur au profit de nouvelles méthodes dont l'échographie.

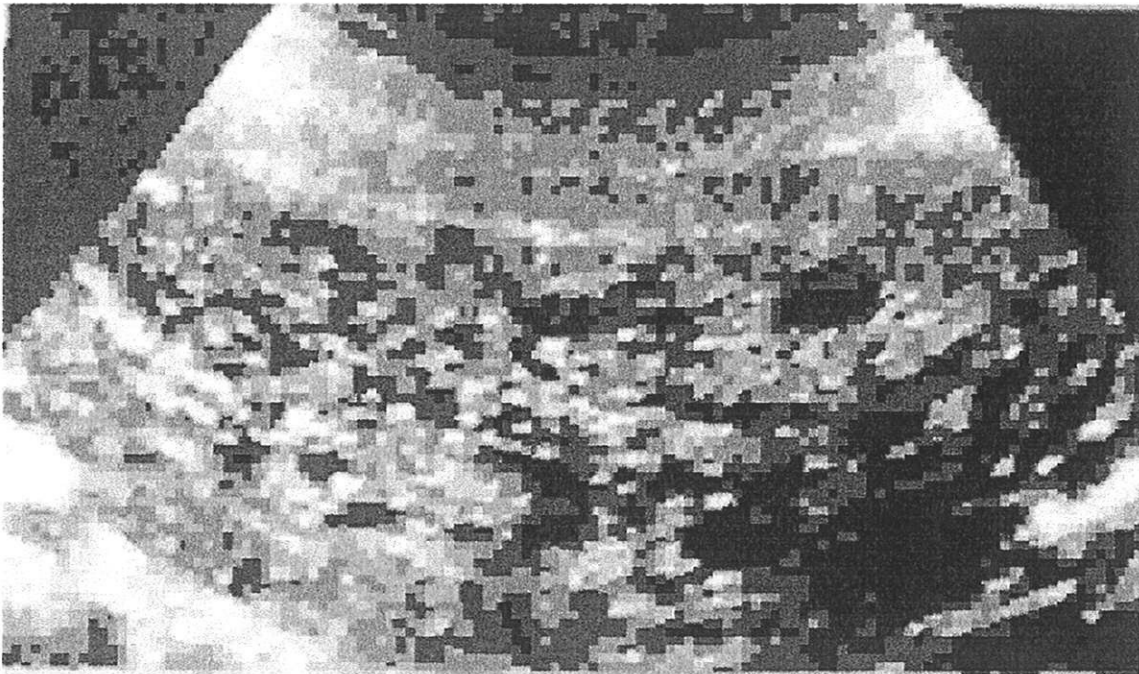
- **Echographie :**

C'est un examen fondamental qui représente un test diagnostique sensible mais non infaillible.

On décrit typiquement dans la littérature au deuxième mois de la grossesse une image floconneuse en « tempête de neige » remplissant la totalité de la cavité utérine, celle-ci déjà trop large pour le terme. **(10)**

Cette description macroscopique faite par l'emploi des appareils bistables a évolué et montre actuellement l'aspect de vésicules liquides multiples, de tailles différentes, au sein d'une masse de tissu d'importance variable. **(37)(Doc.1)**

Document 1
Echographie



Echographie : Image typique de môle hydatiforme.

Selon le stade d'évolution de la grossesse et surtout en début de grossesse l'échographiste peut s'orienter vers un diagnostic différentiel et notamment une rétention ovulaire banale ou un caillot. En effet dans les formes jeunes les vésicules peuvent être très petites et / ou peu nombreuses.

L'échographie transvaginale à ce stade apporte une meilleure définition de l'image et permet un dépistage plus précoce de la môle. Dans 50% des cas des kystes lutéiniques bilatéraux, multiloculaires sont mis en évidence. L'échographie reste un outil de référence dans l'aide au diagnostic tout en connaissant ses limites.

Nous l'avons vu, il existe des pièges surtout en début de grossesse, mais aussi chez des femmes ayant une hyperoestrogénie avec une hypertrophie endométriale. Il est possible de confondre une môle et une hypertrophie glandulokystique de l'endomètre.

Le doppler pulsé retrouve quant à lui une circulation importante dans ce tissu anormal qui confirme fonctionnellement le faible degré d'invasion des vaisseaux maternels par ce trophoblaste anormal.

- **Scanner pelvien avec injection :**

Il montre un agrandissement de l'utérus avec des masses intra-utérines iso denses ou hypodenses par rapport au myomètre normal. Lorsqu'il existe une extension tumorale aux annexes (môle invasive), le scanner permet de bien la visualiser, elle se présente sous forme d'une masse irrégulière para-utérine de densité proche de l'utérus. Les kystes ovariens sont également vus mais mieux évalués par l'échographie (21) et l'I.R.M.

- **I.R.M Pelvienne :**

Les coupes sagittales et perpendiculaires à l'axe utérin en T1 et T2 après injection de Gadolinium et saturation du signal de la graisse permettent d'estimer l'invasion de l'utérus et de la cavité pelvienne. L'I.R.M pelvienne est considérée comme facultative pour Kohorn et al.(31). Cependant dans la pratique contemporaine de nombreux praticiens la considère comme indispensable.

- **Radio-immunoscintigraphie :**

Cette technique pourrait fournir une réponse spécifique en cas de récurrence de la maladie gestationnelle trophoblastique.

La méthode consiste à utiliser des anticorps monoclonaux anti-bêta HCG marqué à l'Iode 131, permettant de localiser avec une grande sensibilité le site d'une tumeur.

Ces trois dernières techniques d'imagerie sont indiquées dans le suivi post molaire à la recherche d'une récurrence, donc d'une maladie trophoblastique persistante. L'échographie, bien qu'elle manque de spécificité reste l'examen radiologique principal du dépistage d'une môle hydatiforme.

d- Signes anatomopathologiques :

Le diagnostic anatomique de môle complète repose sur des critères macroscopiques et microscopiques. Ce diagnostic ne sera précis que dans deux circonstances, car la pièce tumorale est prélevée entièrement :

- lors d'une hystérectomie de nécessité en cas de métrorragie abondante ou d'infection sévère.
- Lors d'une hystérectomie curatrice chez une femme proche de la ménopause ne désirant plus de grossesse.

En dehors de l'hystérectomie, le diagnostic histologique peut être douteux avec des faux positifs et des faux négatifs dans les circonstances suivantes :

- lors d'une évacuation par aspiration-curetage, le diagnostic est moins fiable. Il existe une probabilité d'erreur non négligeable car il est impossible de détecter les nodules de môle invasive ayant pénétré le myomètre ou un chorioépithéliome qui reste inaccessible à ces techniques d'évacuation.
- Lors d'un avortement molaire le problème est alors identique à la situation précédente.

- **Critères macroscopiques :**

Le diagnostic est en général évident à l'œil nu. **(doc. 2)**

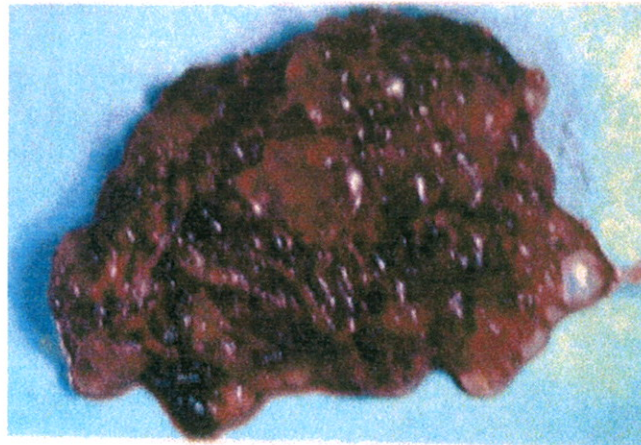
Document 2



Aspect macroscopique de môle hydatiforme complète : utérus distendu par les vésicules molaires entourées de thromboses.

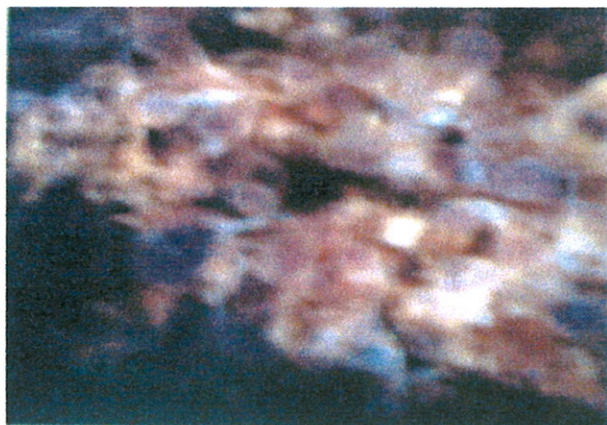
Le poids de la môle est en moyenne de 200 g et peut atteindre 2000 g. Le placenta est d'aspect vésiculaire en grappe de raisin, sans cavité amniotique donc sans cordon ni embryon. (**Document 3 et 4**)

Document 3



Môle hydatiforme : masse hémorragique avec multiples vésicules.

Document 4



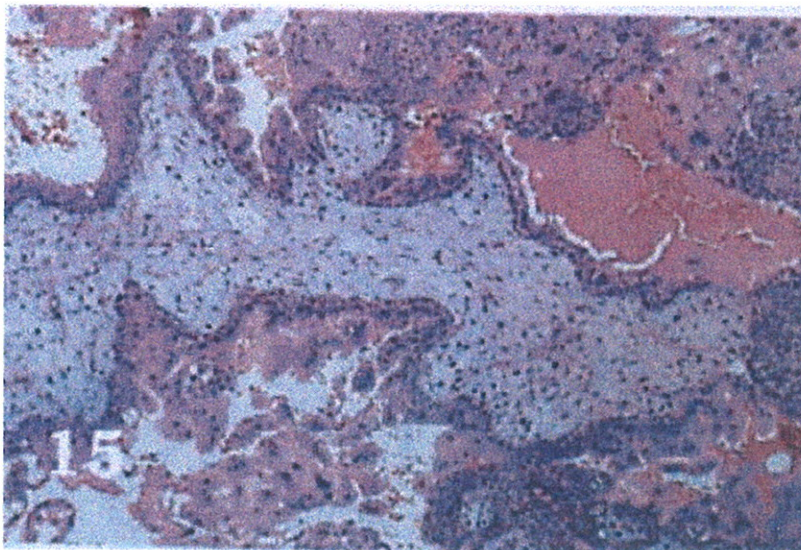
Môle hydatiforme : aspect en grappe de raisin.

La taille des vésicules varie de 1cm à 4 cm de diamètre, elles se développent le long des villosités et sont reliées par des segments villositaires filiformes avasculaires. On retrouve un aspect typique de micro thromboses entourant les vésicules (issues du sang inter vilieux)

- **Critères microscopiques :**

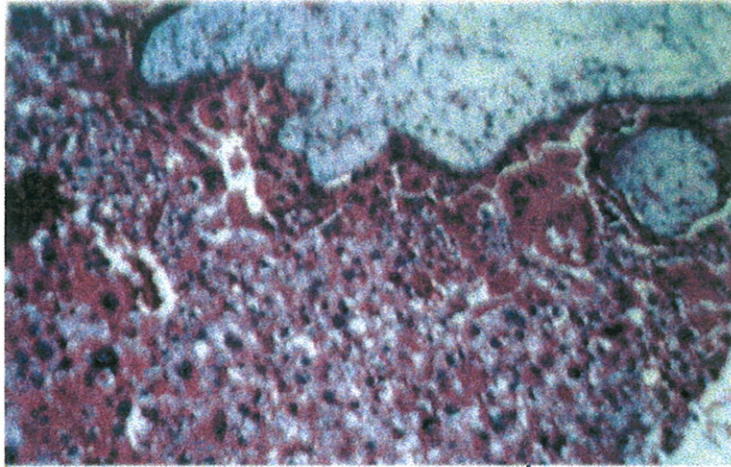
A l'histologie, le diagnostic repose sur l'hyperplasie du trophoblaste périvillositaire. Cette hyperplasie est bimorphe, à la fois cyto et syncytiotrophoblastique. (**Document 5.6.7**)

Document 5



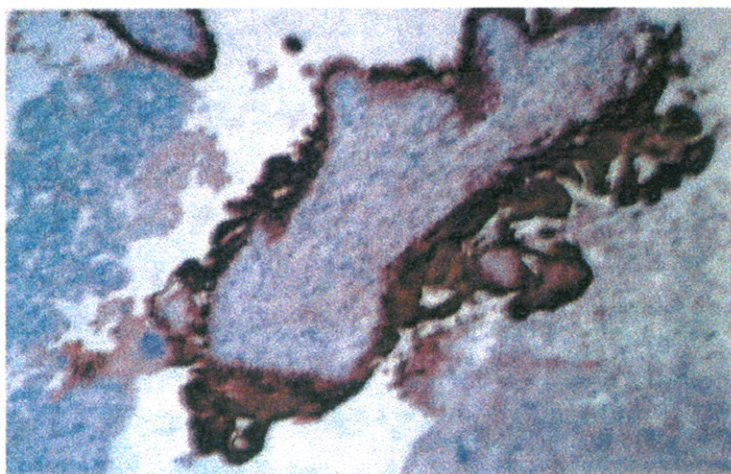
*Môle hydatiforme : hyperplasie trophoblastique bimorphe (cyto et syncytiotrophoblastique).
Aspect microscopique*

Document 6



Môle hydatiforme : hyperplasie trophoblastique avec mitose. Aspect microscopique.

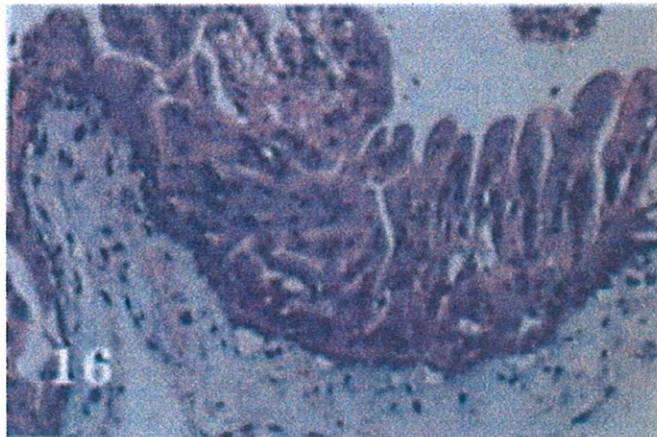
Document 7



Môle hydatiforme : marquage du trophoblaste par des anticorps anti bêta HCG. Aspect microscopique.

A la surface du pourtour villositaire, le syncytiotrophoblaste se détache et tend secondairement à se rejoindre formant ainsi des bulles (dystrophie bulleuse du trophoblaste). L'hydrops villositaire s'accompagne de volumineuses citernes (cavités centro villositaires limitées par des cellules endothéliiformes)(Doc. 8). Des fentes capillaires peuvent apparaître mais leur lumière est virtuelle sans globules rouges fœtaux.

Document 8



*Môle hydatiforme : hyperplasie bimorphe
(cisterna en bas de l'image microscopique)*

On peut distinguer trois variétés d'hyperplasies trophoblastiques périvillositaires (38) :

- Hyperplasie périvillositaire jeune (môle à son début détectée par un dépistage précoce)
- Hyperplasie périvillositaire abortive (exceptionnelle)
- Hyperplasie périvillositaire focale associée à un placenta normal et un fœtus vivant correspondant au départ à une grossesse gémellaire avec transformation molaire d'un seul œuf.

En 1956 Hertig (39) proposait un système de classement selon des critères histologiques dans le but d'évaluer le pronostic de la môle et d'en améliorer sa prise en charge. Ce système n'est plus employé à l'heure actuelle, d'une part car plusieurs études montrent la faible corrélation de celui ci avec le devenir clinique et d'autre part car les résultats anatomopathologiques ne sont parfaitement fiables que sur une pièce d'hystérectomie.

4 Cytogénétique :

On doit la découverte de l'origine paternelle de la môle hydatiforme complète à Kajii et Ohama en 1977, grâce à l'étude du polymorphisme chromosomique.(34)

Cette étude sera confirmée par la suite avec l'utilisation de sondes génétiques. Ces techniques sont aujourd'hui amplifiées par d'autres méthodes : restriction enzymatique, amplification génique, cytométrie en flux, hybridation in situ en interphase, utilisation d'oncogènes dans le but de préciser le pronostic de la môle hydatiforme.(3)

Les môles complètes sont toutes d'origine paternelle.Elles sont le plus souvent diploïdes comprenant deux jeux de chromosomes paternels avec la persistance d'un ADN mitochondrial maternel. (35)

Ceci implique le concept de la fécondation d'un ovule anucléé et non d'un simple globule polaire. La môle hydatiforme complète est donc une allogreffe totale avec dans 80% à 90% des cas un caryotype 46 XX et dans 10% 46 XY. Un faible pourcentage est accordé au caryotype YY, forme toujours létale.

Il existe trois types de mécanismes constitutifs des môles complètes représentées par le tableau I et le schéma I.

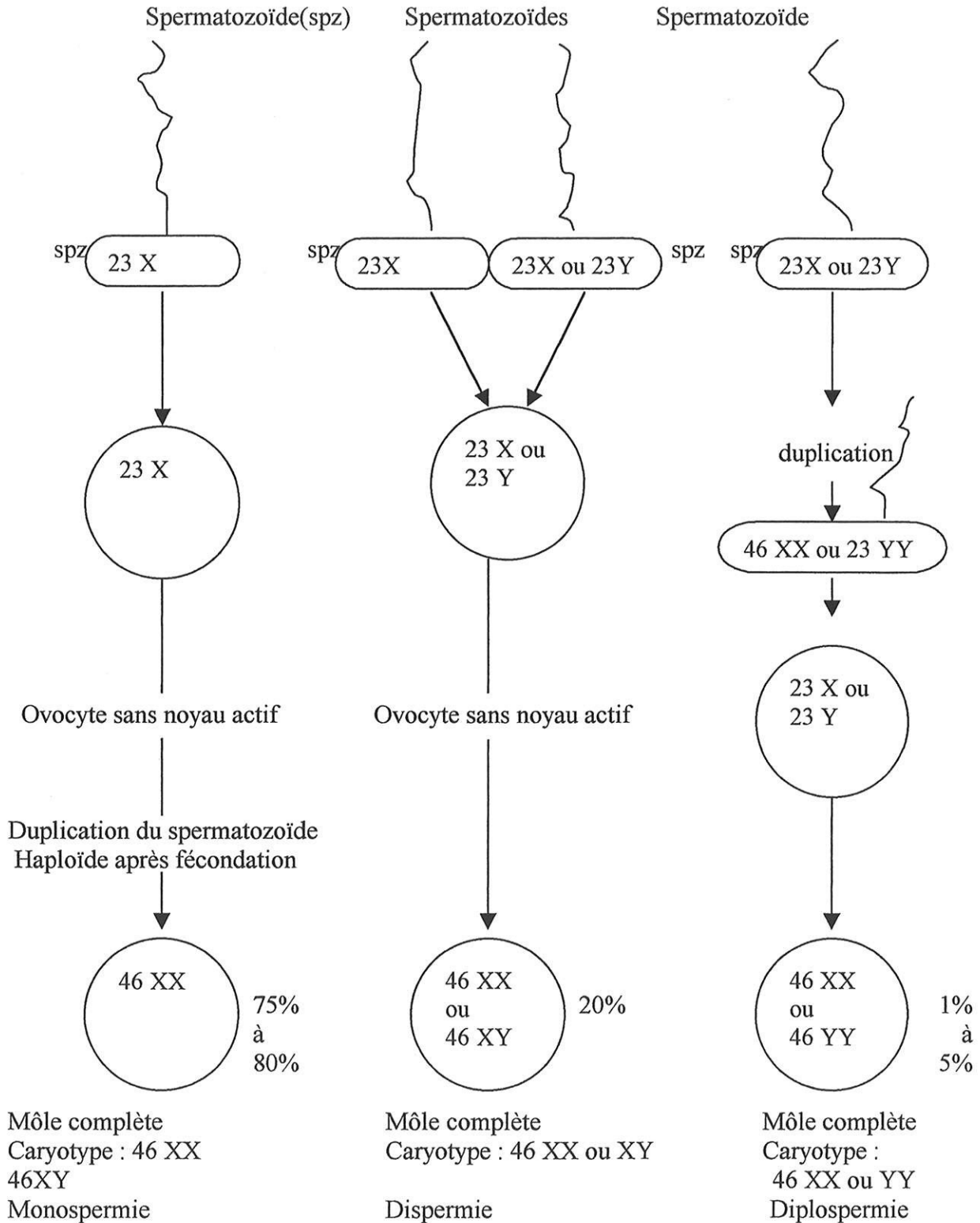
Tableau I

Mécanismes génétiques de la môle complète

<i>Mécanisme</i>	<i>Mère</i>	<i>Père</i>	<i>Caryotype</i>
Diandrie (monospermie)	Anucléée	1 haploïde répliqué	46 XX Homozygote
Dispermie	Anucléée	2 haploïdes	46XX ou 46 XY Hétérozygote
Diplospermie	Anucléée	1 haploïde	46XX ou 46 YY létale

Les trois types de mécanismes sont la diandrie où le matériel chromosomique du spermatozoïde se réplique après la fécondation de l'ovocyte anucléé ; la dispermie dans laquelle deux spermatozoïdes pénètrent l'ovocyte et la diplospermie où la duplication se fait dans le spermatozoïde avant la fécondation. (35)(36)

Schéma I

Mécanismes génétiques de la môle hydatiforme complète

Après avoir décrit le contenu génétique des môles complètes et leurs mécanismes chromosomiques constitutifs, la recherche cytogénétique se tourne vers l'évolution et le pronostic de ces môles mais actuellement il n'y a aucun marqueur génétique ni aucune méthode de biologie moléculaire pour prédire l'agressivité d'une tumeur trophoblastique.(36) Certains auteurs évoquent pourtant un potentiel d'agressivité dans les môles complètes hétérozygote (46XY) plus important que la contre partie homozygote (46XX).(37)

5 Traitements :

Nous aborderons dans ce chapitre les différents modes de prise en charge thérapeutique au cours de la môle hydatiforme. La connaissance de cette maladie et de son évolution potentielle vers le choriocarcinome a permis d'élaborer une stratégie thérapeutique qui détermine le pronostic de ces tumeurs hautement malignes.

a. Les traitements chirurgicaux :

On sous entend par traitement chirurgical l'évacuation de la môle soit par :

- une technique d'aspiration + /- curetage
- hystérectomie, geste plus invasif et plus rare réservé à une catégorie de femmes plus âgées.

• Aspiration +/- curetage :

Spontanément, la môle hydatiforme aboutit à un avortement classiquement tardif (fin du premier trimestre) mais incomplet et hémorragique.

L'évacuation de celle ci est donc décidée rapidement après avoir éliminé et traité si besoin des complications : une anémie, une pré éclampsie, une détresse respiratoire par embolie trophoblastique ou une hyperthyroïdie.(31)

La technique consiste à faire une aspiration sous anesthésie générale et sous contrôle échographique. A la fin de l'intervention une perfusion d'ocytocine est nécessaire pour assurer une meilleure rétraction utérine, une antibioprophylaxie est instaurée afin d'amoindrir le risque d'endométrite. Une injection de gammaglobulines anti-D est indispensable chez les femmes rhésus négatif.(31) Cette technique est complétée selon les équipes par un curetage prudent servant à évacuer les résidus de tissus molaires. Mais compte tenu de la fragilité du myomètre et de son risque de perforation, ce geste n'est pas fait en première intention du moins pour certaines équipes.

L'induction du travail par prostaglandines ou ocytocine était préconisé par certains auteurs surtout lorsque l'utérus était volumineux. Cette stimulation s'avère inutile, voir dangereuse sauf en cas de môle embryonnée.(32) Cette technique est la plus courante car elle préserve la fertilité des femmes en étant la plus atraumatique. L'efficacité de l'aspiration est égale à celle de l'hystérectomie réservée aux femmes de plus de 45 ans et supérieure à celle de l'hystérectomie de même qu'un curetage chez les femmes de moins de 40 ans.(10)

- **Hystérectomie primitive :**

Elle ne perd pas son intérêt chez les femmes âgées de plus de 40 ans et /ou ne désirant plus de grossesse. Curry décrit en 1975 une diminution du risque de maladie trophoblastique gestationnelle persistante chez les femmes âgées de plus de 45 ans après hystérectomie.(33)

L'hystérectomie avec préservation des annexes se pratique aussi à visée hémostatique lors d'une hémorragie cataclysmique. Ce geste est parfois supplanté par une technique nouvelle d'embolisation artérielle sélective des artères utérines. Cette méthode est utilisée chez les femmes jeunes désirant préserver leur fertilité.

6 Surveillance et évolution post molaire :

L'évolution de la grossesse molaire est dans la **majorité des cas bénigne**, avec une **rémission complète** de la maladie. Cette rémission est caractérisée par des critères biologiques, cliniques, radiologiques et anatomopathologiques.

Dans un certain nombre de cas la môle évolue de façon anormale, s'intégrant alors dans le groupe des **maladies trophoblastiques gestationnelles persistantes**.

On distingue :

- la môle invasive ayant un caractère intermédiaire de malignité (15% des cas de môle complète).
- le choriocarcinome, tumeur hautement maligne mais très chimiosensible
- la tumeur trophoblastique du site d'implantation(5% des cas).

La difficulté tient au fait que la frontière est parfois difficile à fixer entre une môle d'évolution bénigne mais retardée et une môle prenant des allures de maladie trophoblastique persistante.

Tous les auteurs se rejoignent pour dire que la surveillance post molaire est avant tout une **surveillance biologique et clinique**. C'est l'évolution de la courbe de **décroissance de l'HCG ou de la BHCG qui dirigera** l'orientation diagnostique et les conduites à tenir en thérapeutique secondaire.

a- Surveillance biologique :

Le dosage quantitatif sérique de l'HCG , faite par un même laboratoire (dosage immunoenzymologique ou immunoradiométrique ++) est **hebdomadaire jusqu'à négativation complète, pendant les 3 semaines consécutives à la rémission, puis mensuelle pendant 12 mois pour les môles complètes.**

(cette période peut être réduite à 6 mois pour les môles partielles et en cas de décroissance rapide)

Il est utile de réaliser une courbe de décroissance semi logarythmique à partir des différents résultats de l'HCG afin d'en étudier le type d'évolution.

L'évolution apparaît **normale** lorsque la **décroissance est régulière et exponentielle en moins de 12 semaines.** La normalisation est parfois plus lente (supérieure à 12 semaines) sans pour cela tendre forcément vers une issue péjorative.

On peut considérer qu'une évolution est **anormale** lorsque l'HCG :

- stagne pendant 3 semaines consécutives (formation d'un plateau).
- augmente pendant 2 semaines consécutives.
- reste positive plus de 24 semaines après le traitement initial.(40)(41), ce délai est variablement apprécié selon les auteurs. Pour Yedema (42) le temps moyen

de normalisation de l'HCG est de 74 jours, et les patientes ayant un temps de normalisation plus long ont un risque supérieur de maladie trophoblastique persistante. D'autres auteurs proposent la chimiothérapie en cas de décroissance lente de l'HCG à partir de la 8^o semaine.

Même si le délai reste à l'appréciation des équipes cliniques, il peut être raisonnablement fixé à 3 mois dès lors que la décroissance reste régulière.(10)

b- Surveillance clinique :

Elle impose un examen physique général et gynécologique, une semaine après le traitement initial, toutes les deux semaines jusqu'à normalisation de l'HCG, puis tous les trois mois pendant 1 an.

L'examen gynécologique s'assure de la disparition des saignements (signe d'une rétention molaire), de l'involution utérine, de la régression des kystes lutéiniques et de l'absence de métastases vulvo-vaginales.

L'examen clinique général s'assure de l'absence de signes neurologiques, pulmonaires et hépatiques.

c- Surveillance radiologique :

Elle se fait par la **radiographie pulmonaire** avant le traitement initial et 4 semaines après. Elle se fait aussi par **tomodensitométrie thoracoabdominopelvienne** à la recherche de métastases pulmonaires, hépatiques et pelviennes.

Un **scanner cérébral** est réalisé en cas de signes neurologiques.

L'échographie pelvienne est utile pour vérifier l'absence de rétention molaire massive ou pour déceler des signes d'invasion du myomètre en cas d'évolution clinique ou biologique anormale. Elle permet de suivre l'évolution de la régression des kystes ovariens souvent très lente.

L'échographie hépatique vérifiera l'absence d'image suspecte.

d- Contraception post molaire :

Il est évident et indispensable d'éviter une grossesse pendant la première année suivant la rémission de la maladie, ceci afin de surveiller correctement l'évolution de l'HCG.

Bagshawe et Stone dans leurs publications en 1976 puis en 1980 évoquent le risque accru d'évolution vers une maladie trophoblastique gestationnelle persistante en cas de prise d'oestroprogestatifs, avant la négativation complète de l'HCG.(43)(44) Cette étude n'a pas été confirmée par Curry en 1989 qui, à partir d'une étude prospective randomisée comparant la contraception orale et la contraception mécanique, ne retrouve aucune différence concernant

le risque de maladie trophoblastique gestationnelle persistante.(45)

La prudence est de décaler le début de la prise des oestroprogestifs après la négativation complète de l'HCG.

La contraception orale reste la méthode de choix lors d'une surveillance post molaire par sa plus grande fiabilité.

Le dispositif intra utérin ne peut être posé avant la normalisation de l'HCG en raison du risque de perforation utérine et du saignement pouvant nuire à la surveillance clinique.(21)

Le diagnostic exact secondaire lors de l'évolution post molaire est souvent difficile à établir :

- par les difficultés d'interprétation de la courbe de décroissance de l'HCG.
- par l'absence de diagnostic anatomopathologique précis.

Ceci explique que le taux d'évolution anormale publié par différents auteurs varie de 5,7% pour Bagshawe à 20% pour Goldstein et 26% pour Morrow.(46)

7 Chimiothérapie :

La maladie trophoblastique gestationnelle est le seul exemple en cancérologie où la chimiothérapie est couramment débutée sans preuve histologique sur la seule persistance de l'HCG.

On doit envisager le traitement des môles hydatiformes qui n'évoluent pas simplement après leur traitement initial et après avoir éliminé une rétention molaire. En cas d'absence de normalisation de l'HCG sérique que l'on fixe dans un délais de 2 à 3 mois, après évacuation, une chimiothérapie doit être proposée.

Plusieurs protocoles ont été admis à des doses et rythmes variables (Hertz et Hollande). A l'heure actuelle il semble que le protocole le plus fréquent dans le traitement d'une môle reste la mono chimiothérapie avec le méthotrexate (protocole de l'Institut Gustave Roussy CCMi 91).

Le MTX s'utilise à une dose de $15\text{mg}/\text{m}^2$ en intramusculaire 2 fois par semaine et ce, jusqu'à normalisation de l'HCG (ou de la bêta HCG) puis pendant 6 semaines consécutives. La durée du traitement est par conséquent variable.

En cas d'élévation secondaire, au cours du traitement ou après la normalisation du marqueur biologique, le traitement sera celui d'une tumeur trophoblastique de mauvais pronostic. (Poly chimiothérapie).

La surveillance thérapeutique (MTX) est clinique et biologique :

- clinique :

sur le plan digestif, l'apparition d'une stomatite ou d'une mucite, de nausées, de vomissements, et d'une diarrhée, impose un traitement symptomatique.

- biologique :

Tableau II

Récapitulatif de la surveillance biologique au cours du traitement par MTX

<u>Bilan</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Type</u>	<u>Remarque Recherche</u>
<i>Hématologique</i>	Bihebdomadaire	NFS plaquettes	Leuco neutropénie
<i>Rénal</i>	Hebdomadaire	Urée créatininémie ionogramme	Insuffisance rénale
<i>Hépatique</i>	Hebdomadaire	ASAT ALAT	Insuffisance hépatique

NB : le nadir se situe entre le 7^o et le 14^o jour après introduction du traitement

La surveillance hématologique permettra l'adaptation des doses de MTX au cours du traitement.

Tableau III

Adaptation des doses de MTX en fonction des leucocytes et des plaquettes.

Leucocytes 10 ⁹ /l	Plaquettes 10 ⁹ /l	MTX
> 3,5	> 100	100 %
2,5 - 3,4	70 - 99	50% - 75%
< 2,4	< 69	Différer l'injection d'une semaine

Les modalités d'une chimiothérapie sont actuellement décidées en fonction de la forme bio clinique de la maladie.

Le dépistage d'une môle, évoluant anormalement, doit être rapide permettant ainsi une amélioration de la survie par l'introduction précoce et adaptée d'une chimiothérapie.

V

DISCUSSION

C'est au travers de la discussion et grâce au cas présenté que nous aborderons les difficultés diagnostiques et les diagnostics différentiels.

L'histoire de Mme M.C. marque sa différence par rapport aux autres cas décrits dans la littérature, et c'est ce qui en fait son originalité.

Il était en effet licite de ne pas avoir évoqué une grossesse et encore moins une grossesse molaire chez cette femme de 47 ans, qui deux ans auparavant avait subi une endométrectomie, et qui en dehors de l'arrivée inopinée des métrorragies ne présentait aucun signe sympathique de grossesse :

1 Une orientation diagnostique trompeuse :

- l'âge de la patiente :

On rappelle qu'il existe un déclin certain de la fécondité avec l'âge, par vieillissement ovocytaire. Sur environ 760 000 naissances par an en France, on dénombrait 37 grossesses entre 50 et 54 ans pour l'année 1990.(47)

- les antécédents gynécologiques :

L'endométrectomie est un facteur d'infertilité, il est rare qu'une grossesse puisse s'implanter après une telle intervention. L'orientation était d'autant plus trompeuse, qu'aucune récurrence hyperplasique ou fibromateuse n'avait été signalée, Madame M.C. était en aménorrhée et sans signes de carence oestrogénique.

- les signes cliniques :

En dehors des métrorragies, qui pouvaient faire suspecter une grossesse pathologique (métrorragies du premier trimestre de la grossesse), Madame M.C. ne présentait aucun signe sympathique de grossesse.

L'examen gynécologique retrouvait quant à lui un utérus de la taille d'une grosse orange, l'échographie montrait un endomètre très épaissi sans l'image typique d'une môle.

Face à cet ensemble de données le tableau était celui de métrorragies pré ménopausiques, évocateur d'une récurrence d'une hyperplasie endométriale avec fibromes. Chez cette femme de 47 ans, en péri ménopause, qui dans le cas présent nécessitait un geste chirurgical d'urgence afin de stopper l'hémorragie, une hystérectomie hémostatique et curatrice est alors pratiquée d'emblée.

Ce n'est qu'après l'analyse anatomopathologique que le diagnostic se fait connaître : contre toute attente, une môle hydatiforme!

C'est au travers de l'histoire de cette femme, que l'on perçoit la difficulté diagnostique, surtout lorsque le diagnostic de grossesse n'a pas été fait à son début en raison du contexte trompeur.

Dans l'hypothèse d'une suspicion de grossesse molaire l'hystérectomie reste un acte validé dans la mesure où la patiente avait plus de 40 ans et que l'hémorragie pouvait mettre sa vie en péril.

L'étude concernant Madame M.C. nous permet d'évoquer le problème des diagnostics différentiels devant l'apparition de métrorragies en période péri ménopausique :

2 Diagnostics différentiels des métrorragies péri-ménopausiques.

Plusieurs diagnostics sont à envisager en dehors des hémorragies de la grossesse :

Touchant la cavité utérine, on peut évoquer :

- le cancer de l'endomètre
- les polypes de l'endomètre
- l'hyperplasie endométriale
- les synéchies
- les endométrites
- les déséquilibres oestroprogestatifs et notamment les carences en progestatifs avec hyperestrogénie relative.

Touchant le myomètre, on retrouve :

- les pathologies fibromateuses
- l'adénomyose

Touchant le col utérin, on retrouve :

- les cancers du col
- les pathologies bénignes du col(ectropion, cervicites)

En dehors d'un contexte d'hémorragie aiguë, il est habituel d'explorer les métrorragies péri ménopausiques de la manière suivante :

3 Bilan de métrorragies pérимénopausiques :

Le premier bilan est avant tout clinique. Après avoir éliminé les saignements du col et les saignements vaginaux, on peut affirmer le diagnostic de métrorragies par l'examen au speculum. A ce stade il est utile de vérifier l'absence de grossesse par le dosage biologique des Bêta H.C.G. La réalisation d'un toucher vaginal et d'une échographie sus pubienne permet d'évaluer la taille de l'utérus.

Si celui ci est de taille normale, une hystérocopie ou une hystérosonographie est alors pratiquée.

Ces examens mettent en évidence certaines pathologies de la cavité utérines, comme le cancer de l'endomètre, l'hyperplasie endométriale, les synéchies et les polypes.

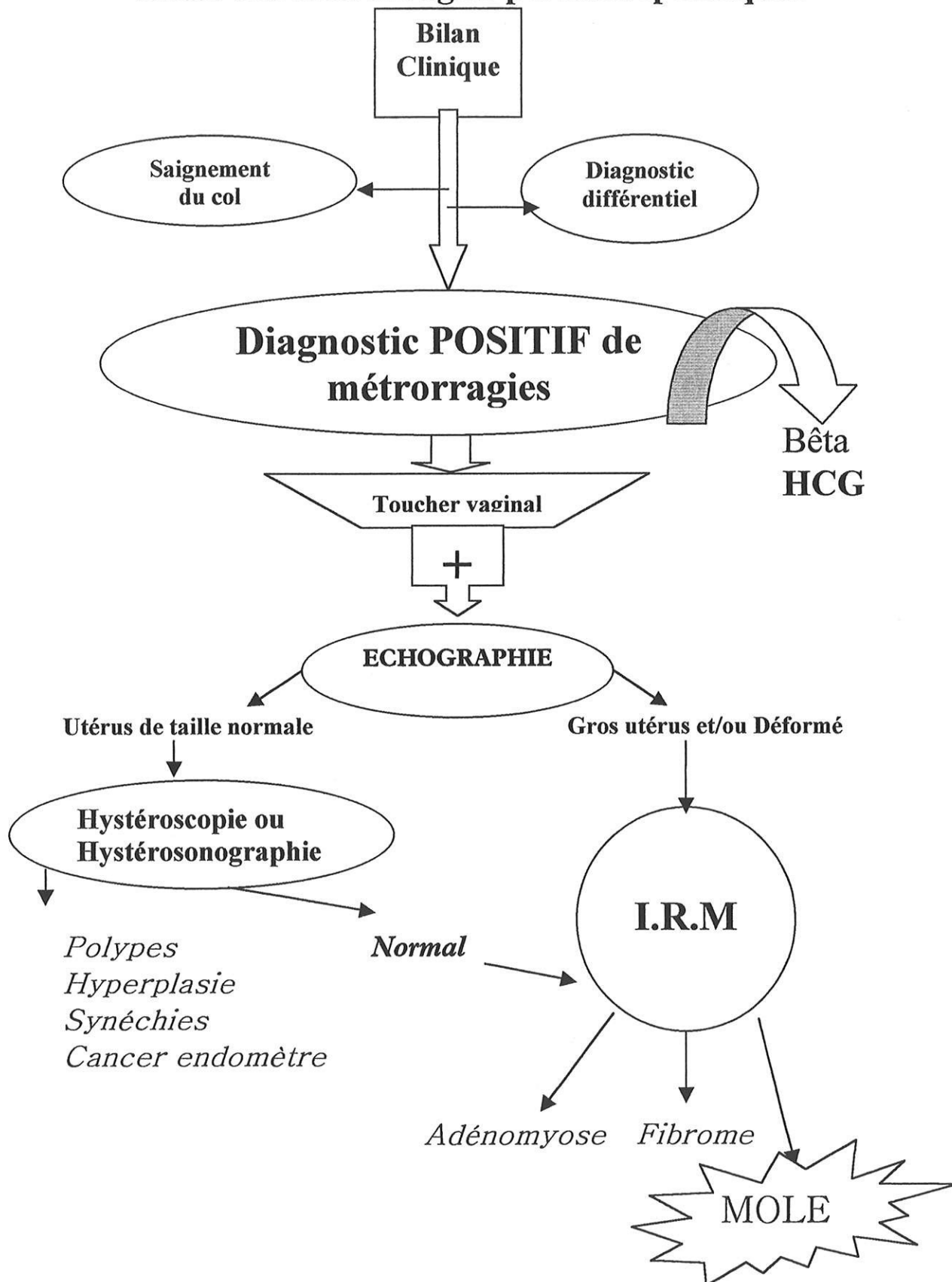
Si les investigations endocavitaires se révèlent normales, une I.R.M est demandée et permet de découvrir, plus aisément, une adénomyose, des myomes ... une grossesse molaire !

Si l'utérus est augmenté de volume, déformé ou non, on peut envisager d'emblée une I.R.M., qui permettra de confirmer le diagnostic ou de découvrir une grossesse molaire et son degré d'invasion dans l'utérus.

Cet arbre décisionnel (cf schéma 2), bien qu'il puisse être admis, ne tient pas forcément compte des réalités locales, géographiques et d'une situation d'urgence qui n'autorise pas le moindre retard.

SCHEMA 2

Bilan des métrorragies péri-ménopausiques



4 Optimisation de la prise en charge post molaire : Un centre de référence des maladies trophoblastiques.

Dans le chapitre concernant la surveillance et l'évolution post molaire nous avons pris connaissance du risque de transformation de la grossesse molaire en maladie trophoblastique persistante.

Cette dégénérescence s'observe dans 15% à 20% des môles complètes. Le nombre de môle étant estimé à 800 / an en France il faut donc s'attendre à voir apparaître dans la même année 100 à 140 tumeurs trophoblastiques.

L'évolution de la môle est donc potentiellement maligne et c'est pourquoi on insiste sur son suivi et sur sa prise en charge thérapeutique.

Toute la difficulté, nous l'avons vu dans la littérature, réside dans l'interprétation de la courbe de décroissance des HCG et dans l'instauration d'une thérapeutique adaptée.

Concernant Madame M.C. : suite à l'hystérectomie et la découverte anatomopathologique de la môle, un premier dosage des bêta HCG effectué montre un taux à 22000 mUI/ml. Au bout de 6 semaines après des dosages hebdomadaires, on constate que la courbe de décroissance des Bêta HCG est insatisfaisante avec une stagnation de la courbe (cf courbe).

Après concertation avec les oncologues, une chimiothérapie par méthotrexate est entreprise. La décroissance de la courbe est alors par la suite exponentielle.

Il semble, que pour certains auteurs, l'instauration à ce stade d'une chimiothérapie a été prématurée, d'une part car la patiente ne présentait pas de haut risque de développer

une tumeur trophoblastique, et d'autre part le dosage immuno enzymologique n'est pas assez sensible pour les taux d'HCG bas. La radio immunologie est considérée comme la technique de référence indispensable pour la surveillance des taux bas, mais elle ne se pratique que dans quelques laboratoires spécialisés, ce qui limite évidemment l'interprétation de la courbe pour les équipes médicales n'ayant pas accès à cette méthode.

Le risque de développer une tumeur trophoblastique persistante semblait être minime : la patiente était hystérectomisée, il n'y avait pas de métastase, le volume utérin n'était pas très augmenté et les kystes lutéiniques étaient inférieurs à 6 cm. Cependant nous n'avons pas le taux initial (avant hystérectomie) des bêta HCG qui est un critère principal de l'évaluation du risque. On considère que le risque est élevé pour un taux initial supérieur à 100000 mUI/ml.

En l'absence de ce taux initial, la construction de la courbe est biaisée, ajoutant ainsi un doute supplémentaire quant à son évolution de départ.

Aurait - il fallu attendre quelques semaines de plus afin de mieux évaluer l'évolution de la courbe ?

N'aurions nous pas perdu de temps et risquer une tumeur trophoblastique à haut risque ?

Justement, afin d'uniformiser et d'améliorer la prise en charge des môles hydatiformes et des tumeurs trophoblastiques, l'idée actuelle partagée et souhaitée par un grand nombre de praticiens est la création de centres de références des maladies trophoblastiques en France.

Un centre a déjà été créé en 1999 à l'Hôtel Dieu de LYON dirigé par le Professeur RAUDRANT.

Il apporte une aide à la réalisation et à l'interprétation de la courbe de décroissance de l'HCG (après s'être assuré que les dosages radio immunologiques sont effectués pour les taux bas), il donne des recommandations multidisciplinaires actualisées aux médecins en charge de la patiente.

Les grossesses molaires et les tumeurs trophoblastiques sont des maladies rares et complexes, expliquant les difficultés de prise en charge pour les équipes médicales.

La création de plusieurs centres de référence, travaillant en réseau, pourrait apporter une aide satisfaisante sur le plan national. Ils permettraient à terme, en dehors d'une optimisation de la prise en charge, d'amplifier la compréhension et les progrès concernant ces maladies, par un regroupement national de l'ensemble des cas (création d'un registre).

VI

CONCLUSION

Dans ce travail nous rapportons un cas de grossesse molaire chez une femme de 47 ans en péri ménopause, anomalie découverte fortuitement à l'examen anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie.

Au travers de cette histoire, nous percevons les difficultés diagnostiques partagées par le médecin traitant, le gynécologue et l'échographiste.

Elle souligne également les difficultés de suivi post molaire et notamment l'interprétation parfois complexe de l'évolution biologique des bêta HCG, qui détermine ou non l'existence d'une tumeur trophoblastique persistante.

La môle hydatiforme s'intègre avec la môle invasive, le choriocarcinome et les tumeurs du site d'implantation dans le groupe des maladies trophoblastiques gestationnelles.

Ces maladies sont rares et complexes. Malgré les progrès de ces vingt dernières années concernant la compréhension et la prise en charge de ces maladies, de nombreuses questions restent en suspens quant à leurs étiologies et leurs relations. Ceci justifie l'existence de centres de référence.

La grossesse molaire, bien qu'elle soit un diagnostic d'exception pour le médecin généraliste, existe, et à tout âge.

Comme la grossesse extra utérine, « il faut toujours y penser ».

VII

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) QUEVAUVILLIERES Jacques et FINGERHUT Abe
Dictionnaire médical Masson.
13 éd. Paris 1999 – 1, 1429.
- (2) PIERRE DE TARTAS
Œuvre d'Amb. PARE.
De la val au maine, Tome III, M.CCXLV.
- (3) M. DREYFUS, I. TISSIER, E. PHILIPPE
Les maladies trophoblastiques gestationnelles,
classifications, épidémiologie et bases génétiques.
J. Gynécol. Obstét. Biol Reprod. 2000 ; 29 : 125 – 130.
- (4) J-C SOURNIA
Histoire de la Médecine et des médecins,
Paris : éd Larousse, 1991. 1, 585.
- (5) KAJII T., OHAMA K.
Androgenic origin of hydatiform mole.
Nature 1977 ; 268 : 633 – 4.
- (6) A.RIBEMONT – DESSAIGNES et G. LEPAGE
Précis d'obstétrique – 3^o Edition.
Paris : Masson . M.DCCC X C X V II – 1, 1395.

- (7) PARAZZINI F., LA VECCHIA C., PAMPALLONA.
Parental age and risk of complete and partial hydatiform mole.
Br J. Obstet. Gynecol. 1986 ; 93 : 582 – 5
- (8) SAND P.K., LURAIN J.R., BREWER J.I.
Repeat gestational trophoblastic disease.
Obstet. Gynecol. 1984 ; 63 : 140 – 4
- (9) PARAZZINI F., MANGILI G. LA VECCHIA C.,
NEGRI E., BOCCIOLONE L., FASOLIM.
Risk Factors for gestional traphoblastic disease : a
separate analysis of complete and partial hydrtiform
moles.
Obstet. Gynecol. 1991 ; 78 : 1039 – 45.
- (10) D. QUERLEU
Tumeurs trophoblastiques.
Encycl. Med. Chir. Obstétrique
(Paris-France).1992, 5 – 070 – c – 10. 10p
- (11) SEMER D.A., MACFEE M.S
Gestational Trophoblastic disease : epidemiology.
Semin Oncol 1995 ; 22 : 109-12.

- (12) CRAIGHILL M.C., CRAMER D.W.
Epidemiology of complete molar pregnancy.
J. Repod. Med., 1984, 29, 784 – 787.
- (13) BERKOWITZ R.S., CRAMER D.W., BERNSTEIN
M.R., CASSELS S., DRISCOLL S.G., GOLDSTEIN
D.P.
Risk factors for complete molar pregnancy from a case –
control study.
Am. J. Obstet. Gynécol . 1985 ; 152 : 1016 – 20.
- (14) PARAZZINI F., LA VECCHIA C., MANGILI G.,
CAMINITI C., NEGRI E., CECCHETTI G. et al.
Dietary factors and risk of trophoblastic disease.
Am.J. Obstet. Gynecol. 1988 ; 158 : 93 – 9.
- (15) SCHILTZ PATRICK
La maladie trophoblastique persistante : Etude critique à
partir de 3 obs.
Thèse de Médecine : Gynécologie Obstétrique :
Nancy I – 1983.
- (16) M. DE TOURNIS, R. HENRION, M. DELCOUR.
Abrégé Illustré Gynécologie et Obstétrique . MASSON.
5° édition , 1984, 620 P.

- (17) SOTO – WRIGHT V., BERSTEIN M.R., GOLDSTEIN D.P.
The changing clinical presentation of complete molar pregnancy.
Obstet. Gynecol. 1995 ; 86 : 775 – 779.
- (18) GOLDSTEIN D.P., BERKOWITZ R.S., BERNSTEIN M.R.:
Management of molar pregnancy.
J.Repro.Med;. 1981 ; 26 : 208 – 212.
- (19) VUILLARD E., TABOURY.J.
La Grossesse molaire : Guide pratique d'échographie obstétricale et gynécologique.
MASSON. Paris, 1999 ; pp61-63.
- (20) HENRI BEDRINE, PAUL HOULNE,
JEAN PORTEAU.
Ostétricie Pratique. Paris : Librairie Le François, 1963.
6° , 634.
- (21) GALAIS CAROLINE
Maladie trophoblastique gestationelle. 122 .
Thèse de médecine : Gynécologie : Montpellier I – 1998.
- (22) MONTZ F.J., SCHLAERTH J.B., MORROW C.P.
The natural history of theca lutein cysts.
Ostet. Gyneco. 1998 ; 72 : 247 – 251.

- (23) SCHEER K. , GOLDSTEIN D.P. :
Use of ultrasonography to follow regression of theca
lutein cysts.
Radiology . 1973 ; 108 : 673.
- (24) GOLDSTEIN D.P., BERKOWITZ R.S., BERNSTEIN
M.R. :
Management of molar pregnancy.
J. Reprod. Med. 1981 ; 26 : 208 – 212.
- (25) AMIR S.M., OSATHANON D.H.R., BERKOWITZ R.S.
et al . :
Human chorionic gonadotrophin and thyroid fonction in
patients with hydatiform mole.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1984 ; 150 : 723.
- (26) BERKOWITZ R.S., BERNSTEIN M.R., ARLOW B.L.,
et al. :
Case – control study of risk factors for partial molar
pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1995 ; 173 : 788 – 794.
- (27) DROZ. J.P. et LHOMME.C.
Choriocarcinome placentaire.
Document Medespace – 1999 .
Source : Cancer : évaluation, traitement et surveillance.
JM ANDIEU et P COLONA Ed.
Estem, Paris 1997.

- (28) BESNARD – CHARVET Christelle.
Maladies gestationnelles trophoblastiques persistantes :
Facteurs pronostiques et conséquences thérapeutiques.-
237.
Thèse de médecine Gynécologie : LYON I, 1991.
- (29) VAITUKAITIS J.L., BRAUNSTEIN G.D.,
ROSS G.T. :
A radioimmunoassay which specifically measures human
chorionic gonadotropin in the presence of human
luteinizing hormone.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1972 ; 113 : 751 – 758.
- (30) GOLDSTEIN D.P., AONO T., TAYMOR M.L.,
JOHELSON K., TODD R., HINES E.
Radioimmunoassay of serum chorionic gonadotrphin
activity in normal pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynec. ; 1968 ; 102, 1 : 110 – 114.
- (31) F. GOLFIER, L. FRAPPART, A.-M. SCHOTT,
D. RAUDRANT.
Plaidoyer pour la création de centres de référence des
maladies trophoblastiques en France.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Repro. 2000 ; 29 : 538 – 547.
- (32) SCHLAERTH J.B., MORROW C.P., MONTZ F.J. et al .
Initial management of hydatiform mole.
Am.J. Obstet. Gynecol. 1988 ; 158 : 1299 – 1306.

- (33) CURRY S.L., HAMMOND C.B., TYREY L. :
Hydatiform mole : diagnosis, management and long –
term follow – up of 347 patients.
Obstet. Gynecol. 1975 ; 45 : 108 – 113.
- (34) KAJII T., OHAMA K.
Androgenic origin of hydatiform mole.
Nature 1977 ; 268 : 633 – 4.
- (35) AZUMA C., SAJI F., TOKUJAWA Y., KINURA T.,
NOHUNAGA T., TAKE – nura M. et al :
Application of gene amplification by polymerase chain
reaction to genetic analysis of molar mitochondrial
DNA. The detection of anuclear empty ovum as the
cause of complete mole.
Gynecol Oncol 1991 ; 40 : 29 – 33.
- (36) WOLF N.G., LAGE J.M.
Genetic analysis of gestational trophoblastic disease : a
review.
Semin. Oncol . 1995; 22 : 113 – 20.

- (37) J.P. SCHAAPS / J. HUSTIN / H.J. THOUMSIN /
J.M. FOIDART.
Pathologie d'origine fœtale : tumeurs trophoblastiques.
Encycl. Med. Chir. Obstétrique.
(Paris – France). 1990
- (38) E. PHILIPPE
Pathologie Foeto – placentaire.
Collection d'histopathologie publiée sous la direction de
Jean de Brux
MASSON, Paris, 2^o edition.
- (39) HERTIG A.T., MANSELL H. :
Tumors of the female sex organs. Part I :
Hydatiform mole and choriocarcinoma, atlas of tumor
pathology.
Washington, DC, Fascicle 33, armed Forces Institutes
of pathology, 1956.
- (40) KOHORN EI.
Criteria toward the definition of nonmetastatic
gestational trophoblastic disease after hydatiform mol.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1982 ; 142 : 416 – 9.
- (41) KOHORN EI.
Evaluation of the criteria used to make the diagnostic of
nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia.(sec
comments).
Gynecol. Oncol. 1993 ; 48 : 139 – 47.

- (42) YEDEMA K.A., VERHEIJEN R.H.,
KENEMANS P. et al. :
Identification of patients with persistent trophoblastic
disease by means of a normal human chorionic
gonadotrophin regression curve.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1993 ; 168 : 787 – 792.
- (43) STONE M., DENT J., KARDANA A.,
BAGSHAW K.D.
Relationship of oral contraception to development of
trophoblastic tumor after evacuation of hydatiform mole.
Br J. Obstet. Gynecol. 1976 ; 83 : 913 – 6.
- (44) BAGSHAW K.D., STONE M.
Oral contraceptives and post – molar trophoblastic
tumours (letter)
Lancet 1980 ; 2 : 1250.
- (45) CURRY S.L., SCHAERTH J.B., KOHURN E.I. et al.
Hormonal contraception and trophoblastic sequelae
after hydatiform mole (a gynaecologic oncology group
study)
Am. J. Obstet. Gynecol. 1989 ; 160 : 805 – 811.
- (46) ENCYCLOPEDIE DES CANCERS dirigé par
BERNARD HOERNI.
Cancers gynécologiques et mammaires.
Yves Rochet, Claude lagarde, Alain Bremond.
Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1986, 442p.
- (47) Dr HENRI ROZENBAUM
La Pérимénopause.
Ed ESKA ; Paris ; 1998 ; 141p.

VIII

REFERENCES ICONOGRAPHIQUES

Figure N°1 :

Œuvres d'Ambroise Paré.

De la Val au Maine.

Illustration Macroscopique de l'utérus contenant la môle.

Documents N°1, N°3, N°4, N°6, N°7 :

Nessmann C. ; Jeanne Claudie Laroche.

Atlas de Pathologie Placentaire.

Edition Masson.

Documents N°2, N°5, N°8 :

E. Philippe, C. Charpin.

Pathologie gynécologique et obstétricale.

Edition Masson. 1992 – Paris . 333 p.

TABLE DES MATIERES

I	INTRODUCTION.....	26
II	OBSERVATION.....	29
III	DEFINITION	37
IV	REVUE DE LA LITTERATURE DE LA MOLE HYDATIFORME COMPLETE.....	39
	1 Historique.....	40
	2 Epidémiologie.....	43
	a Age maternel.....	43
	b Age paternel.....	44
	c Antécédents gynécologiques et obstétricaux.....	44
	d Facteurs géographiques.....	45
	e Facteurs raciaux.....	45
	f Facteurs nutritionnels.....	46
	g Facteurs environnementaux.....	46
	h Facteur viral ou immunologique.....	46
	i Rôle de la contraception orale.....	46
	3 Diagnostic de la môle hydatiforme.....	48
	a Signes cliniques.....	48
	• Signes généraux.....	48
	• Signes gynécologiques.....	49
	• Autres complications.....	51

b	Signes biologiques.....	52
•	Structure de l'H.C.G.....	52
•	Méthodes de dosages.....	53
•	Cinétique de l'H.C.G.....	54
•	Evolution de l'H.C.G ou de la sous unité bêta H.C.G libre.....	55
c	Signes radiologiques.....	57
•	Echographie	57
•	Scanner pelvien avec injection.....	60
•	I.R.M pelvienne.....	60
•	Radio-immuno scintigraphie.....	61
d	Signes anatomopatologiques.....	61
•	Critères macroscopiques	62
•	Critères microscopiques.....	64
4	Cytogénétique.....	68
5	Traitement.....	72
a	Traitements chirurgicaux.....	72
•	Aspiration +/- curetage.....	72
•	Hystérectomie primitive	74
6	Surveillance et évolution post molaire.....	74
a	Surveillance biologique.....	76
b	Surveillance clinique.....	77
c	Surveillance radiologique.....	78
d	Contraception post molaire.....	78

	7 Chimiothérapie.....	80
V	DISCUSSION	84
	1 Une orientation diagnostique trompeuse	85
	2 Diagnostics différentiels des métrorragies péri ménopausiques.....	88
	3 Bilan des métrorragies péri ménopausiques.....	89
	4 Optimisation de la prise en charge post molaire : un centre de référence des maladies throphoblastiques.....	91
VI	CONCLUSION.....	94
VII	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	96
VIII	REFERENCES ICONOGRAPHIQUES.....	106

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 171

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

COLOUMY (Karine, épouse FAROUDJA). — A propos d'un cas rare de métrorragies périménopausiques : La môle hydatiforme. Revue de la littérature. — 111 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 2001).

RESUME :

Nous rapportons un cas de grossesse molaire chez une femme de 47 ans en périménopause ayant subi deux ans auparavant une endométréctomie par hystéroscopie opératoire pour fibromes sous muqueux et hyperplasie endométriale. L'arrivée inopinée de métrorragies après deux ans d'aménorrhée nous a conduit finalement à un diagnostic d'exception : une môle hydatiforme !

L'idée est avant tout d'évoquer les difficultés diagnostiques rencontrées chez cette femme, qui par l'histoire de la maladie, la présentation clinique, le tout dans un contexte d'urgence, ne permettait pas d'évoquer, à priori, un tel diagnostic.

En raison du risque potentiel de développer une tumeur trophoblastique persistante, nous abordons les difficultés rencontrées au cours du suivi post molaire et les questions posées par les décisions thérapeutiques.

Enfin, malgré la complexité parfois rencontrée, la môle hydatiforme est une pathologie dans la plupart des cas bénigne, le traitement initial est souvent simple, de même que son évolution vers une rémission complète.

Grâce à une meilleure connaissance de cette maladie et une amélioration des moyens des diagnostics, le diagnostic précoce est capital.

Il permet une diminution de la morbidité globale et du risque de développer une tumeur trophoblastique.

MOTS CLES :

- HCG.
- Môle hydatiforme complète.
- Métrorragies.
- Périménopause.
- Tumeurs trophoblastiques.

JURY :

- | | | |
|--------------------|---|--|
| Président | : | Monsieur le Professeur PHILIPPE. |
| Juges | : | Monsieur le Professeur BONNAUD.
Monsieur le Professeur MAUBON.
Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU. |
| Directeur de Thèse | : | Monsieur le Docteur AUBARD. |
| Membre Invité | : | Monsieur le Docteur HOURCABIE. |