

# RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

## MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

(Môles hydatiformes et tumeurs trophoblastiques gestationnelles)

### DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

## TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Avril 2010

## **Introduction**

Ces recommandations de bonne pratique portent sur le diagnostic et le traitement de maladie trophoblastique gestationnelle, qui comprend môle hydatiforme (MH) et des tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG).

Il existe une hétérogénéité des pratiques dans la prise en charge de ces maladies.

Les objectifs de ce travail sont :

- d'harmoniser les normes de diagnostic et de traitement, tant pour les môle hydatiforme que pour les tumeurs trophoblastiques gestationnelles,
- d'établir la liste des facteurs pronostiques utiles dans les décisions de traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles pour proposer ensuite un traitement adapté à ces facteurs pronostiques, selon le niveau de risque (risque faible ou risque élevé).

Les résultats attendus sont la diminution de la morbidité, ainsi que celle des « sur-traitement et sous-traitement ».

Les niveaux de preuve et les grades utilisés dans ces recommandations sont ceux de la Haute autorité de santé (HAS).

Ces recommandations sont destinées aux gynécologues, aux obstétriciens, aux oncologues, aux anatomopathologistes, aux biologistes et aux radiologues. Elles sont également destinées aux médecins généralistes et aux sages-femmes qui seront impliqués ou sollicités lors de la déclaration de grossesse, du postpartum ou postabortum ou lors de la surveillance d'une grossesse ultérieure.

## **1. Définitions**

La maladie trophoblastique gestationnelle (MTG) regroupe des affections ayant un vaste éventail de comportements biologiques et de risque de métastases.

La MTG regroupe :

- des entités bénignes, môles complètes (MHC) et partielles (MHP) ;
- des entités cliniquement malignes appelées tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG), qui incluent :
  - certaines môles invasives,
  - les choriocarcinomes,
  - les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (TTE).

Les TTG peuvent se métastaser et être mortelles en l'absence de traitement.

## **2. Prise en charge de la môle hydatiforme**

### **2.1. Diagnostic d'une môle hydatiforme**

Le diagnostic est habituellement fait au premier trimestre de la grossesse.

Des métrorragies inexplicables lors du premier trimestre de la grossesse doivent faire évoquer le diagnostic de môle hydatiforme.

#### **Diagnostic radiologique et biologique**

Au cours du premier trimestre de la grossesse, l'échographie pelvienne endovaginale est le seul examen d'imagerie recommandé pour établir le diagnostic de môle hydatiforme.

Il n'est pas recommandé de réaliser un doppler des artères utérines ou un doppler couleur chez ces patientes (accord professionnel).

Devant toute suspicion échographique de môle hydatiforme, il est recommandé de réaliser un dosage d'hCG totale sérique. En revanche, le dosage d'hCG après un accouchement normal ou une IVG n'est pas recommandé (accord professionnel).

#### **Diagnostic histopathologique**

Compte tenu des difficultés rencontrées pour établir le diagnostic de môle hydatiforme dans sa présentation paucisymptomatique, il est recommandé que tous les produits de conception obtenus après évacuation (médicale ou chirurgicale) d'une grossesse arrêtée ou d'une fausse-couche spontanée donnent lieu à un examen histologique. En l'absence de produit d'aspiration disponible, il est recommandé de réaliser un dosage d'hCG totale sérique à distance de la fin de la grossesse pour s'assurer de sa normalisation.

Le diagnostic histopathologique de la môle hydatiforme étant difficile, il est recommandé que les lames soient relues par un anatomopathologiste référent (Grade C). L'usage d'une fiche standardisée est recommandé (accord professionnel).

#### **Bilan d'extension**

Il n'y a pas d'indication à réaliser un bilan d'extension lors du diagnostic de môle hydatiforme.

## 2.2. Comment évacuer une môle hydatiforme ?

Le traitement des môles hydatiformes complètes (MHC) ou partielles (MHP) repose sur une évacuation utérine par aspiration faite sous contrôle échographique afin d'assurer une évacuation utérine la plus complète possible et de diminuer le risque de perforation (Grade C).

L'évacuation utérine par curette mousse n'est pas recommandé (accord professionnel).

Le faible niveau de preuve des études publiées ne permet pas de formuler de recommandations concernant la préparation cervicale par prostaglandines avant une aspiration ou l'utilisation systématique d'utérotoniques lors de l'évacuation.

Dans l'éventualité d'un utérus à l'ombilic, il est recommandé de prévoir :

- une voie d'abord veineuse de bon calibre ;
- des concentrés érythrocytaires ;
- une laparotomie ou une coelioscopie (Grade C).

Les données sont insuffisantes pour recommander, en l'absence de métrorragies ou de rétention échographique, une deuxième évacuation utérine (Grade C).

L'indication d'une hystérectomie est une option qui peut être évoquée et discutée avec les patientes présentant une môle avérée et après accomplissement du projet parental (accord professionnel). L'hystérectomie ne dispense pas de la surveillance ultérieure du taux d'hCG totale sérique (Grade C). Une ovariectomie systématique associée à l'hystérectomie n'est pas justifiée (Grade C).

En l'absence de complications (rupture hémorragique, torsion), les kystes lutéiniques associés aux môles hydatiformes ne justifient aucune intervention et disparaissent spontanément après l'évacuation utérine (Grade C).

Une injection d'Ig anti-D doit être effectuée chez les femmes Rhésus négatif (Grade C).

## 2.3. Le suivi d'une môle hydatiforme après évacuation

### Surveillance échographique

Il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale 15 jours après l'évacuation initiale pour éliminer le diagnostic de rétention (accord professionnel).

Une deuxième évacuation utérine systématique n'est pas recommandée en l'absence de métrorragies et/ou de rétention échographique (Grade C).

Il est recommandé en cas de rétention avérée à l'échographie (diamètre antéropostérieur supérieur à 17 mm) de réaliser une seconde évacuation (accord professionnel).

Il n'est pas recommandé de pratiquer une troisième aspiration en raison de l'augmentation du risque de synéchies (Grade C).

La réalisation d'échographies pelviennes endovaginales supplémentaires est recommandée lors de la reprise des saignements et/ou de l'évolution anormale des hCG (Grade B).

### Surveillance biologique

Dans le suivi d'une môle hydatiforme, un dosage hebdomadaire d'hCG totale sérique (hCG dimérique + chaînes  $\beta$  libres) est recommandé jusqu'à négativation confirmée sur 3 taux négatifs successifs (Grade C).

Après négativation, un dosage mensuel d'hCG totale peut être proposé selon le calendrier suivant (accord professionnel) :

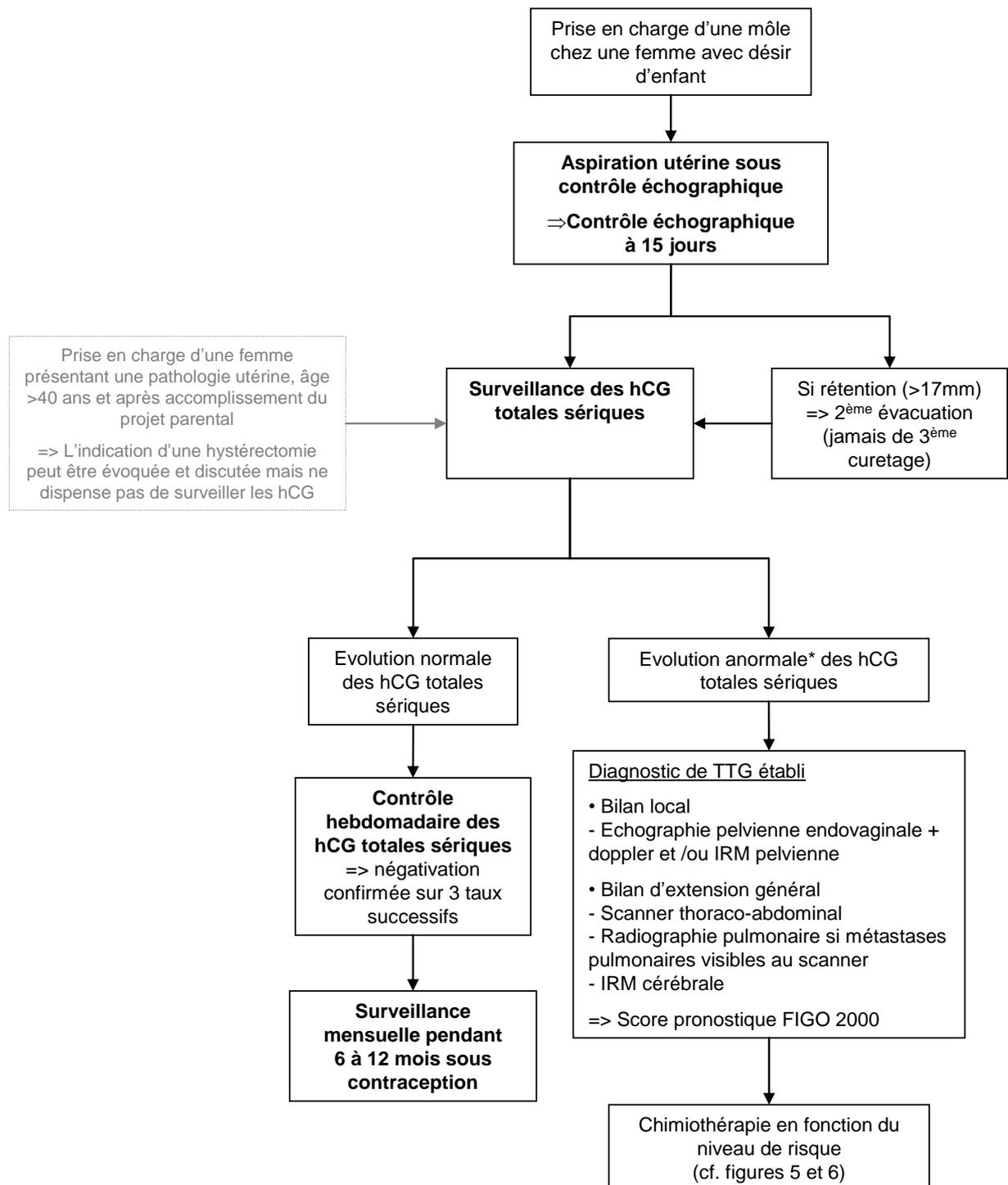
- pendant 6 mois pour les môles partielles,
- pendant 12 mois pour les môles complètes,
- pendant 6 mois pour les môles complètes qui se négativent en moins de 8 semaines.

Pour suivre la régression du taux d'hCG (sur une courbe semi-logarithmique), il est indispensable que les dosages soient réalisés par la même technique et si possible dans le même laboratoire (accord professionnel).

Le dosage des chaînes bêta libres par une technique sensible, référencée par l'AFSSAPS pour le suivi des maladies trophoblastiques est recommandé (accord professionnel).

La décroissance de façon régulière du taux d'hCG totale dispense de tout examen d'imagerie complémentaire (accord professionnel).

**Figure 1. Prise en charge d'une môle hydatiforme**



\* Soit un plateau (variation <10%) des valeurs d'hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (J1, 7, 14 et 21), soit une augmentation (accroissement d'au moins 10%) sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (J1, 7 et 14), soit la persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation.

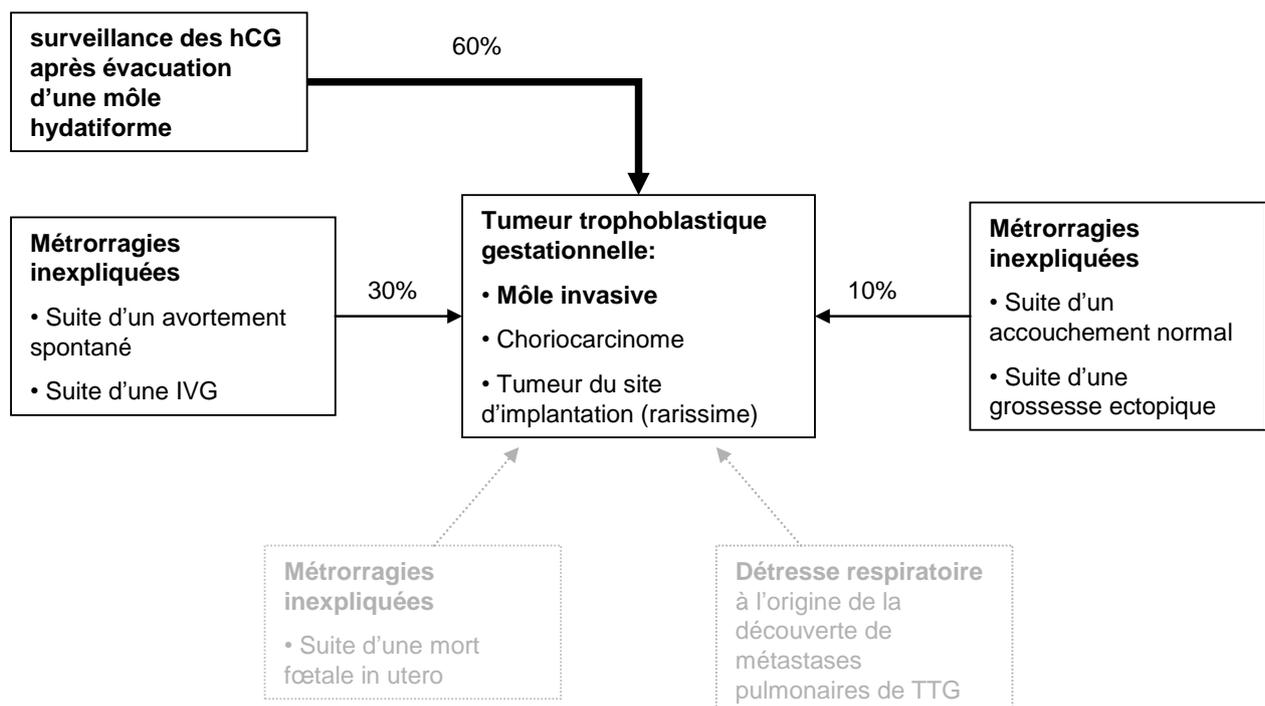
### 3. Prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

#### 3.1. Circonstances de découverte d'une TTG

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) ne sont observées que chez des femmes au moins primigestes. Elles peuvent survenir après n'importe quel type d'antécédent de grossesse :

- après évacuation d'une môle hydatiforme (partielle ou complète), lors de la surveillance des hCG (plus de 60% des cas). Le diagnostic positif de TTG sera réalisé sur l'évolution anormale des hCG sériques.
- après un avortement spontané ou après une IVG dans un contexte habituel de métrorragies persistantes et inexpliquées à distance de l'avortement (environ 30%). L'échographie pelvienne et un dosage d'hCG mettront sur la voie du diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle.
- très occasionnellement, dans les suites d'un accouchement normal ou d'une grossesse ectopique (environ 10%). Le diagnostic sera suspecté chez une patiente présentant des métrorragies inexpliquées dans les semaines ou dans les mois suivant l'accouchement.
- exceptionnellement, le diagnostic peut également être suspecté lors d'une consultation en urgence pour détresse respiratoire. A cette occasion, des métastases pulmonaires peuvent être découvertes. La recherche étiologique de telles métastases chez une patiente saignant de façon anormale dans les suites d'un accouchement normal doit alors guider le praticien vers un dosage d'hCG.

Figure 2. Circonstance de découverte d'une TTG



### 3.2. Diagnostic de TTG

Un dosage d'hCG totale sérique est recommandé pour rechercher une tumeur trophoblastique gestationnelle :

- devant tout saignement génital anormal chez une femme en âge de procréer, au décours d'une grossesse quelle qu'en soit l'issue (Grade C) ;
- devant toute patiente en âge de procréer, présentant des métastases d'emblée (pulmonaires, hépatiques, cérébrales ou rénales) (accord professionnel).

#### Les critères diagnostiques de TTG

Les critères diagnostiques retenus sont ceux proposés en 2000 par la FIGO Oncology Committee (FIGO, 2002). Ils reposent sur un consensus d'experts.

Le diagnostic d'une TTG post-molaire est porté sur l'un des critères suivants :

- existence d'un plateau (variation inférieure à 10%) des valeurs d'hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (jours 1, 7, 14 et 21) (cf. figure 3) ;
- existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10%) des valeurs d'hCG sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14) (cf. figure 4) ;
- persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation ;
- diagnostic histologique de choriocarcinome.

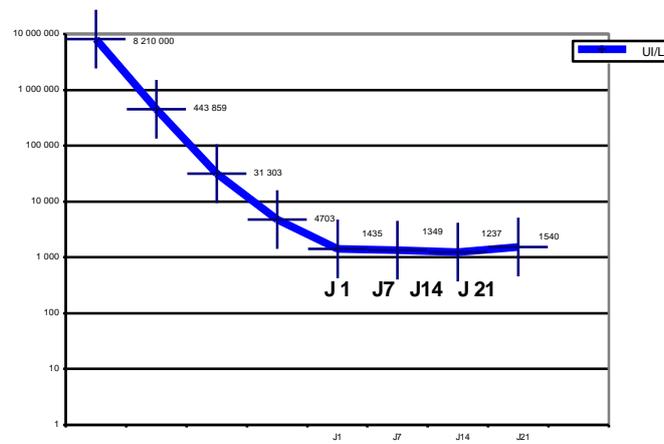
#### Le dispositif d'annonce de la maladie

Le diagnostic devra être annoncé à la patiente conformément aux préconisations du dispositif d'annonce<sup>1</sup> et lui apporter les informations nécessaires afin qu'elle participe activement à sa prise en charge.

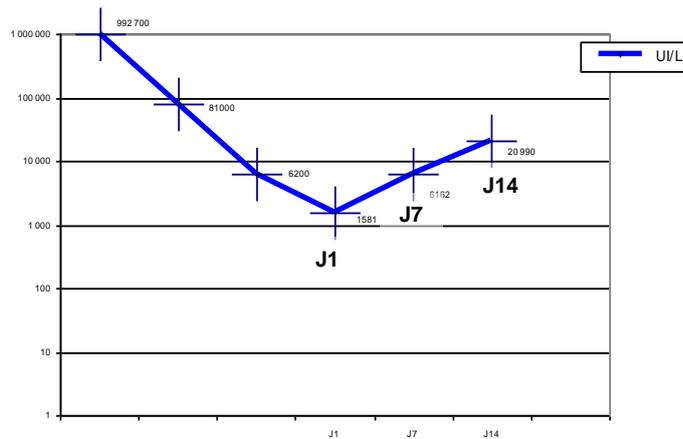
---

<sup>1</sup> Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé. Novembre 2005. Disponible sur [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).

**Figure 3. Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle**



**Figure 4. Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle**



### **3.3. Bilan d'extension des TTG**

#### Bilan local

Devant une suspicion de TTG, il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur (Grade C).

L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale de la TTG (Grade B).

#### Bilan d'extension à distance

Une fois le diagnostic de TTG posé, il est recommandé que le bilan d'extension soit réalisé en accord avec les critères définis dans la classification pronostique de la FIGO publiée en 2000 (Grade C).

Le calcul du score pronostique impose la recherche du statut métastatique. La réalisation des examens complémentaires suivants est recommandée :

- recherche de métastases pulmonaires : scanner thoracique (Grade C). S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire est recommandée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000 (Grade C).
- recherche de métastases hépatiques : scanner abdominal (Grade B).
- recherche de métastases cérébrales : IRM cérébrale ou à défaut par scanner (Grade C).

En cas de métastases pulmonaires avérées, la recherche de métastases abdominales par échographie ou scanner et celle de métastases cérébrales par IRM sont recommandées (accord professionnel).

#### Classification pronostique FIGO 2000

Les spécificités de ces maladies conduisent à proposer des indications thérapeutiques en fonction du score pronostique (niveau de risque) et ne tiennent pas compte du stade anatomique.

La classification pronostique FIGO 2000 (cf. tableau 1) est celle adoptée par tous les grands centres pour les TTG :

- tumeur à bas risque : score inférieur ou égal à 6 avec présence ou non de métastases
- tumeur à haut risque : score supérieur ou égal à 7 avec présence ou non de métastases

Le risque intermédiaire a été éliminé.

**Tableau 1. Classification pronostique FIGO 2000**

Score <sup>a, b</sup>	0	1	2	4
Age	< 40	≥ 40		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle <sup>c</sup> : Grossesse précédente - Début de chimiothérapie (mois)	< 4	4 – 6	7 – 12	≥ 13
hCG sériques (UI/L)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> – < 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> – < 10 <sup>5</sup>	≥ 10 <sup>5</sup>
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3 – < 5 cm	≥ 5 cm	
Site des métastases	poumon	rate, rein	tube digestif	cerveau, foie
Nombre de métastases identifiées <sup>d</sup>	0	1 – 4	5 – 8	> 8
chimiothérapie antérieure	Non		Echec de monochimiothérapie	Echec de polychimiothérapie
<b>≤ 6 Bas risque ; ≥ 7 Haut risque</b>				

<sup>a</sup> Les tumeurs du site d'implantation sont exclues de ce score.

<sup>b</sup> Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.

<sup>c</sup> **L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie.**

<sup>d</sup> Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la TDM.

### 3.4. Traitement des TTG à bas risque

Cf. figure 5

La prise en charge des TTG à bas risque repose sur un traitement par monochimiothérapie, dont la toxicité est relativement faible. Le taux de guérison après traitement est proche de 100%.

- Le méthotrexate (MTX) en monochimiothérapie est le traitement de première ligne de référence des TTG à bas risque (Grade B).

Le protocole recommandé est :

- MTX 1mg /kg J1 J3 J5 J7 en intramusculaire (IM) et folinate de calcium (acide folinique) 0,1mg/kg en IM ou 10mg per os J2 J4 J6 J8
  - Dans ce schéma le J1 revient tous les 14 jours
  - En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, l'actinomycine D est le traitement de choix (Grade C).
- 
- En cas d'échec du traitement avec le MTX :
    - lorsque le taux d'hCG totale sérique est inférieur ou égal à 500UI/L au moment de la mise en route du traitement, l'utilisation de l'actinomycine D en monothérapie est licite (Grade C) ;
    - lorsque le taux d'hCG totale sérique est supérieur à 500UI/L, le recours à une polychimiothérapie est recommandé (Grade C).
- 
- La chirurgie n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des TTG à bas risque (Grade C). L'hystérectomie peut néanmoins s'envisager avant une éventuelle chimiothérapie en cas de TTG non métastatique chez une patiente après accomplissement du projet parental (accord professionnel). Les complications hémorragiques graves des TTG peuvent justifier la chirurgie :
    - une embolisation si elle est techniquement possible,
    - une hystérectomie d'hémostase (accord professionnel).

### **3.5. Traitement des TTG à haut risque**

Cf. figure 6

La prise en charge des TTG à haut risque repose sur un traitement par polychimiothérapie (Grade C). Le taux de guérison après traitement est d'environ 80%.

Deux types de protocoles sont utilisables (Grade C) :

- les protocoles à base de MTX (EMA-CO : étoposide, MTX, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine), qui ont été les plus étudiés
- les protocoles à base de cisplatine étudiés dans la littérature avec des effectifs restreints mais qui peuvent être proposés, notamment en cas de contre-indication au MTX.

En cas de TTG avec métastases cérébrales d'emblée :

- il est recommandé d'utiliser un protocole à base de MTX (Grade C), de préférence avec augmentation de la dose de MTX délivrée (EMA-CO fortes doses) en l'associant à du MTX intrathécal (Grade C),
- l'irradiation cérébrale n'est pas recommandée (Grade C).

Après échec d'un protocole à base cisplatine, sans MTX initial, il est recommandé d'utiliser une association à base de MTX à fortes doses type EMA-CO (accord professionnel).

La chirurgie des métastases n'a que des indications exceptionnelles (accord professionnel). Après négativation du taux d'hCG totale sérique, la persistance à l'imagerie de nodules pulmonaires n'est pas une indication à opérer ces lésions (Grade C).

### **3.6. Suivi des TTG après traitement**

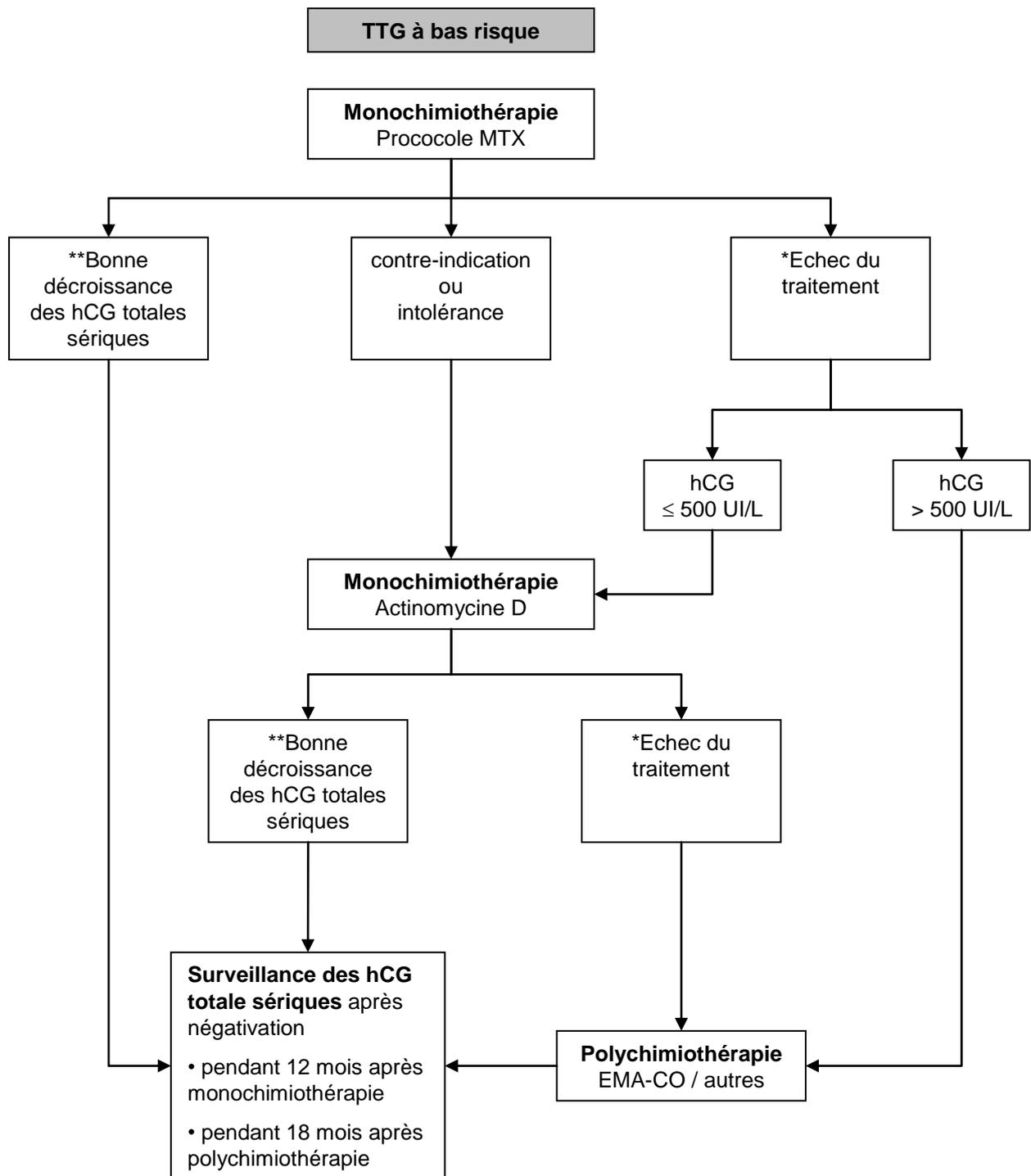
Dans le suivi d'une TTG après chimiothérapie, il est recommandé de réaliser :

- un dosage hebdomadaire d'hCG totale sérique pendant 8 semaines,
- puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;
- puis tous les mois au-delà de la 16ème semaine après traitement (accord professionnel).

Pour les TTG à bas risque, le dosage mensuel doit se poursuivre durant 12 mois.

Pour les TTG à haut risque, le dosage mensuel doit se poursuivre durant 18 mois.

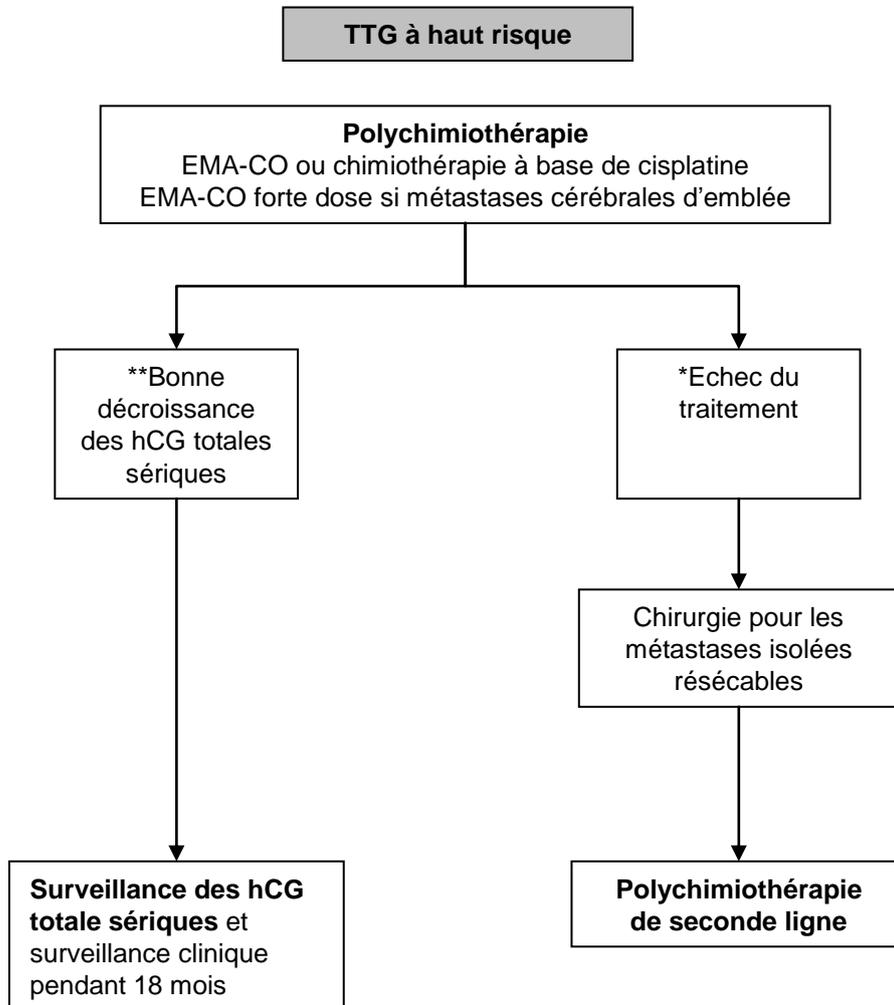
**Figure 5. Traitement par chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques à bas risque**



\*Stagnation ou augmentation du taux d'hCG totales sériques après au moins deux cycles consécutifs de chimiothérapie, soit après 4 à 6 semaines en fonction du protocole utilisé.

\*\*La diminution des hCG d'au moins 10% à chaque dosage hebdomadaire définit leur « bonne » décroissance.

Figure 6. Traitement par chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques à haut risque



\*Stagnation ou augmentation du taux d'hCG sériques après au moins deux cycles consécutifs de chimiothérapie, soit après 4 à 6 semaines en fonction du protocole utilisé.

\*\*La diminution des hCG d'au moins 10% à chaque dosage hebdomadaire définit leur « bonne » décroissance.

## **4. Contraception et MTG**

Le principe d'une contraception après évacuation d'une grossesse molaire est recommandé (Grade C).

Après évacuation d'une môle, il n'y a pas de contre-indication avérée à la pose d'un dispositif intra-utérin, après s'être assuré de l'absence de rétention, de la bonne involution utérine et de l'absence des contre-indications habituelles (Accord professionnel).

## **5. Fertilité et grossesse après MTG**

Après une grossesse molaire, une nouvelle grossesse est habituellement envisageable :

- après 6 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique, en cas de môle partielle,
- après 12 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique, en cas de môle complète,
- après 6 mois pour les môles complètes lorsque les dosages d'hCG totale sérique se négativent en 8 semaines ou moins (accord professionnel).

Après une TTG, une grossesse est habituellement envisageable (accord professionnel) :

- après 12 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique, en cas de TTG à bas risque,
- après 18 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique, en cas de TTG à haut risque.

Si une grossesse survient avant cette période, le diagnostic de récurrence de la TTG peut être gêné par la survenue de cette grossesse. Il est recommandé d'explorer tout saignement anormal ou signe systémique lors de cette grossesse pour éliminer une récurrence de la TTG (accord professionnel).

Lors d'une grossesse ultérieure après môle ou TTG, il est recommandé d'effectuer :

- une échographie endovaginale vers 8 semaines d'aménorrhée ;
- un examen histologique du placenta après l'accouchement ;
- un dosage d'hCG totale sérique 3 mois après la fin de la grossesse quelle qu'en soit l'issue (accord professionnel).

Il est recommandé d'informer la patiente et son médecin traitant de cette surveillance à effectuer (accord professionnel).

Si une grossesse survient avant le délai recommandé, il n'y a pas de justification à une interruption médicale de grossesse (accord professionnel).

## **6. Cas particuliers**

### **6.1. Grossesse gémellaire associant un fœtus vivant et une grossesse molaire**

En cas de grossesse gémellaire associant un fœtus vivant et une grossesse molaire, la grossesse pourra être poursuivie jusqu'au terme si la patiente le souhaite après avoir été informée des risques et des complications les plus fréquemment rapportées : hémorragies, fausse couche tardive, mort fœtale *in utero*, et pré éclampsie (Grade C).

Néanmoins, si la patiente en fait la demande, l'interruption médicale de grossesse pourra être envisagée (Grade C).

Le risque plus élevé de TTG secondaire justifie la surveillance par dosage d'hCG totale, après l'issue de la grossesse, comme pour une môle hydatiforme bénigne (Grade C).

### **6.2. Tumeurs trophoblastiques du site d'implantation placentaire (TTSI)**

La classification pronostique de la FIGO 2000 ne doit pas être utilisée pour les TTSI qui sont des tumeurs très rares.

L'hystérectomie totale est le traitement de référence des TTSI. Elle permet l'exérèse de la tumeur (Grade C).

La chirurgie conservatrice ne se conçoit qu'en cas de désir de grossesse et qu'après une évolution favorable clinique, biologique et radiologique de la tumeur (accord professionnel).

En l'absence de résidu tumoral pelvien et/ou de métastases, une chimiothérapie complémentaire n'est pas recommandée (accord professionnel).

En cas de métastases et en raison de la chimiorésistance fréquente de ce type de tumeur, la priorité reste à l'hystérectomie complétée par une chimiothérapie (Grade C). Une chirurgie d'exérèse peut être discutée en cas de métastases réfractaires avérées (accord professionnel).

La chimiothérapie des TTSI n'est pas standardisée. Les associations de type EMA-CO ou EMA-EP (etoposide, platine) peuvent être utilisées (accord professionnel).