



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N° 217/16

# LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES (à propos de 62 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/10/2016

PAR

Mme. BENNANI BOUTAINA

Née le 03 Avril 1991 à Laâyoune

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

TTG - Diagnostic - Traitement - Pronostic

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED.....	RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. ERRARHAY SANAA.....	} JUGES
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUBBOU MERYEM.....	
Professeur agrégé de Radiologie	
Mme. MAMOUNI NISRINE.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Gynécologie Obstétrique	

# PLAN

CHAPITRE 1 .....	6
I. INTRODUCTION : .....	7
II. Définitions et classifications : .....	9
III. Rappel histologique : .....	13
1. Aspects morphologiques: .....	15
2. caractères immunohistochimiques: .....	16
IV. Anatomopathologie : .....	22
1. Môle Invasive : .....	22
2. Choriocarcinome gestationnel : .....	24
3. Tumeur du site d'implantation placentaire : .....	27
4. Tumeur trophoblastique épithéloïde : .....	31
V. Cytogénétique : .....	34
1. Môle invasive : .....	34
2. Choriocarcinome : .....	34
3. Tumeur du site d'implantation placentaire : .....	35
VI. Pathogénie : .....	36
1. Etiologie de la môle : phénomène d'empreinte parentale : .....	36
2. Vers l'invasion et vers le cancer : .....	38
CHAPITRE 2 .....	41
I. Matériels et méthodes : .....	42
II. RESULTATS .....	49
1. Caractéristiques des patientes .....	49
1.1 Fréquence .....	49
1.2 Age maternel : .....	49
1.3 Age paternel .....	50
1.4 Origine géographique .....	50

---

1.5 Niveau socioéconomique .....	50
1.6 Groupe sanguin ABO .....	51
1.7 Profil gynéco-obstétrical : .....	51
a. Géstité-Parité : .....	51
b. Antécédent gravidique en dehors de la grossesse causale : .....	52
c. Grossesse causale .....	53
2. Diagnostic positif .....	54
2.1 Circonstances du diagnostic.....	54
2.2 Les critères diagnostiques.....	60
3. Score TTG.....	60
3.1 L'état gravidique causal .....	60
3.2 Delai entre la grossesse causale et la survenue de TTG .....	60
3.3 Taux de BHCG avant le traitement .....	61
3.4 Bilan d'extension .....	62
3.5 Cas métastatiques .....	64
3.6 Score des patientes.....	65
4. Prise en charge thérapeutique .....	66
4.1 Modalités .....	66
a- Chimiothérapie .....	66
b- Chirurgie .....	68
c- Embolisation.....	71
d- Radiothérapie .....	71
4.2 Surveillance après traitement .....	71
a- Clinique.....	71
b- Biologique.....	71
c- Radiologique .....	72

5. L'évolution : .....	73
6. Pronostic maternel : .....	75
6.1 Mortalité.....	75
6.2 Morbidité.....	76
7. Fertilité post TTG : .....	78
8. Cas particulier : grossesse gémellaire .....	78
Discussion .....	79
1. Epidémiologie .....	80
1.1 Fréquence .....	80
1.2 Facteurs de risque : .....	83
2. Diagnostic :.....	88
2.1 Clinique .....	88
2.2 Radiologie .....	92
2.3 Biologie .....	98
2.4 Critères diagnostiques .....	100
3. Bilan d'extension .....	103
4. Classification et score de pronostic .....	108
5. Traitement .....	111
6. Surveillance .....	141
7. Pronostic .....	144
8. Fertilité et devenir obstétrical .....	147
9. Cas particulier : grossesse multiple.....	149
CONCLUSION .....	151
RESUME .....	153
BIBLIOGRAPHIE .....	157

## ABREVIATIONS

AG	: Age gestationnel.
CNGOF	: Collège National de Gynécologie obstétrique de France.
CO	: contraception orale.
DIU	: dispositif intra-utérin.
EMA	: antigène membranaire épithéliale;
FIGO	: fédération internationale des gynécologues et obstétriciens
HLP	: l'hormone lactogène placentaire.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
MHC	: Mole hydatiforme complète.
MHP	: Mole hydatiforme partielle.
MI	: Mole invasive.
MTG	: maladies trophoblastiques gestationnelles.
MTX	: Methotrexate.
NFS	: numération formule sanguine.
OMS	: organisation mondiale de la Santé.
Plap	: phosphatase alcaline placentaire
RP	: Radiographie pulmonaire.
Sp1	: fraction 1 des glycoprotéines spécifique de grossesse.
$\beta$ -HCG	: fraction $\beta$ - de l'hormone chorionique gonadotrope.
TDM	: Tomodensitométrie.
TSIP	: tumeur du site d'implantation placentaire.
TTG	: tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
ECR	: Essais contrôlés randomisés.
CTAP	: cérébro-thoraco-abdomino-pelvienne.

# CHAPITRE 1

## I. INTRODUCTION:

Les maladies trophoblastiques gestationnelles comprennent un large spectre de pathologies du placenta, allant des lésions bénignes précancéreuses (les môles hydatiformes complètes ou partielles), aux néoplasies trophoblastiques gestationnelles ou TTG.

Elles présentent un intérêt particulier du fait de leur fréquence relativement élevée dans une population de bas niveau socio-économique, de son potentiel évolutif vers une maladie maligne, de l'existence d'un marqueur biologique spécifique permettant la surveillance de la maladie, et enfin des possibilités thérapeutiques efficaces et adaptées en fonction des éléments pronostiques [1].

Les maladies trophoblastiques sont en général l'apanage des femmes en période d'activité génitale, mais restent décrites lors de la périménopause et ménopause [1]. Il s'agit, pour la plupart, de maladies curables nécessitant une prise en charge spécialisée afin d'apporter aux patientes un maximum de chances de guérison [2].

Les gynécologues et les anatomopathologistes se sont longtemps méfiés de cette pathologie en raison du retard de diagnostic et des nombreux échecs d'appréciation de la gravité. Actuellement, le mythe des maladies trophoblastiques semble révolu. Chaque entité est mieux identifiée et les conduites sont clairement codifiées.

Les modalités diagnostiques et de prise en charge étaient initialement basées sur l'histoire clinique et les données biologiques. Actuellement, elles incluent en grande partie l'imagerie, notamment l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Au cours de ces dernières décennies, la pathologie trophoblastique a fait l'objet de plusieurs études et controverses, essentiellement en matière de:

- Génétique : qui a permis de mieux comprendre la pathogénie.
- Biologie : dosage de la fraction B de l'hormone chorionique gonadotrope, moyen de surveillance des moles hydatiformes qui permet de détecter rapidement une évolution anormale après moles complète ou partielle.
- Thérapeutique : les progrès réalisés par la chimiothérapie ont amélioré de façon nette le pronostic en permettant le plus souvent d'obtenir la guérison sans entraver la fonction de reproduction de l'utérus.

Nous rapportons une série rétrospective de 62 cas de TTG colligés au service de gynécologie obstétrique I de CHU HASSAN II de Fès durant une période de 7 ans allant de janvier 2009 à décembre 2015.

Les objectifs de notre étude sont :

- Rapporter et analyser les particularités des résultats de notre étude en ce qui concerne les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques.
- Confronter nos résultats avec les données de la littérature.

## II. Définitions et classifications:

### 1. Définitions :

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) représentent les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles. Elles font toujours suite à une grossesse, le plus souvent molaire (môle hydatiforme).

Elles désignent des affections ayant en commun une sécrétion anormalement élevée et prolongée d'hCG.

Il existe principalement quatre types [3]:

#### 1.1-La môle invasive :

Môle hydatiforme infiltrante se définit par la pénétration des vésicules molaires dans le myomètre et/ou les vaisseaux intramyométriaux [4]. Elle fait suite à une môle hydatiforme, le plus souvent complète [5].

La môle infiltrante peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine [6].

#### 1.2-Le choriocarcinome :

C'est la tumeur trophoblastique la plus fréquente, représente 12,8 % des maladies trophoblastiques gestationnelles [3].

Il s'agit d'une tumeur épithéliale, de haute malignité, provenant du trophoblaste à tout stade de développement placentaire [7].

Elle peut se développer chez toutes les femmes en période d'activité génitale mais surtout au-delà de 40 ans. Des cas survenus après la ménopause ont été également rapportés.

Elle peut compliquer tout état gravidique : grossesse normale [8], fausse couche, grossesse molaire et grossesse ectopique [9]. D'exceptionnels choriocarcinomes intraplacentaires ont été diagnostiqués de façon fortuite après

analyse histopathologique de placentas matures ou immatures, parfois associés à une transfusion foetomaternelle ou à des métastases foetales [10].

### 1.3-La tumeur du site d'implantation placentaire :

Tumeur rare, résulte d'une prolifération des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses, réalisant une masse tumorale infiltrant le site d'implantation placentaire.

La majorité des patientes sont jeunes, en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur. La plupart des TSIP se développe après une grossesse normale, une fausse couche ou une môle hydatiforme [11].

### 1.4-La tumeur trophoblastique épithéloïde :

C'est une tumeur rare, composée de cellules intermédiaires trophoblastiques de type chorionique [12,13]. Historiquement dénommée «choriocarcinome atypique» [14].

Elle apparaît chez les patientes en âge de reproduction (entre 15et 48 ans) et survient de 1 à 18 ans après une grossesse (moyenne de 6ans), souvent une grossesse menée à terme, ou un avortement spontané et très rarement d'une môle complète.

Les métrorragies représentent le signe clinique révélateur dans la plupart des cas. Lors du diagnostic, les taux sériques anormaux de  $\beta$ hCG sont fréquents. Mais ils restent inférieurs à ceux associés aux choriocarcinomes (2500 IU/ml) [12,13].

Les TTE peuvent être asymptomatiques ou se manifestent par une maladie extra-utérine. Elles ont un mauvais pronostic, et une chimio résistance, même avec une polychimiothérapie [15].

## 2. Classifications :

Les MTG comprennent un large spectre de pathologies du placenta, allant des lésions bénignes précancéreuses aux néoplasies trophoblastiques gestationnelles.

La classification des maladies trophoblastiques préconisée par l'OMS en 1983, se repose sur un concept clinique et macroscopique traditionnel à savoir la présence des villosités hydropiques avec ou sans embryons et les tumeurs sans villosités (Tableau 1).

L'OMS passe en revue en 2003 sa classification des MTG tout en tenant compte des caractères anatomopathologiques de toutes les entités (Tableau2).

Les MTG couvrent un groupe clinique cytogénétique hétérogène caractérisées par une différenciation désordonnée et / ou une prolifération de l'épithélium trophoblastique [18]. La classification morphologique suit la classification de l'OMS [19]. Les MTG sont différenciées en : MTG avec villosités et MTG sans villosités placentaires (Tableau3). Elles regroupent à la fois les maladies bénignes et malignes.

Tableau 1 : Classification des MTG selon l'OMS en 1983 [16].

 MH
-MHC
-MHP
 MI
 CC
 TTSIP
 Lésions trophoblastiques diverses
-site placentaire exagéré
-nodule ou plaque du site placentaire
 Lésions trophoblastiques inclassées

Tableau 2 : Classification des MTG selon l'OMS en 2003 [17].

<p><b>Grossesses molaïres (lésions trophoblastiques intermédiaires de pronostic incertain)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Môle hydatiforme complète</li> <li>• Môle hydatiforme partielle</li> <li>• Môle hydatiforme invasive</li> <li>• Môle hydatiforme métastatique</li> </ul>
<p><b>Tumeurs trophoblastiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choriocarcinome gestationnel</li> <li>• Tumeur trophoblastique du site placentaire</li> <li>• Tumeur trophoblastique épithélioïde</li> </ul>
<p><b>Lésions trophoblastiques non néoplasiques et non molaïres</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nodule ou plaque du site placentaire</li> <li>• Site d'implantation placentaire exagéré</li> </ul>

Tableau 3 : Classification des MTG selon des critères cliniques et pathobiologiques, basée sur la classification de l'OMS [19].

<p>▶ <b>Molar pregnancy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Partial hydatidiform mole (PHM)</li> <li>▶ Complete hydatidiform mole (CHM)</li> <li>▶ Invasive mole (IM)</li> </ul>	} Villous GTD
<p>▶ <b>Benign lesions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Exaggerated placental site (EPS)</li> <li>▶ Placental site nodule (PSN)</li> </ul>	
<p>▶ <b>Gestational trophoblastic neoplasia (GTN)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Choriocarcinoma (CCA)</li> <li>▶ Placental site trophoblastic tumor (PSTT)</li> <li>▶ Epitheloid trophoblastic tumor (ETT)</li> </ul>	

### III. Rappel histologique :

#### ▼ Rappel embryologique :

##### Ø Placentation :

Une semaine après la fécondation, le blastocyste a épuisé ses réserves nutritives, sa vie libre ne peut donc être que de courte durée. Il définit alors avec l'organisme maternel, par un processus d'implantation, une structure qui lui permettra de se développer au cours de la gestation : le placenta [20].

Le placenta humain est caractérisé par l'invasion majeure du trophoblaste le conduisant au contact du sang maternel (placentation hémochoriale) et par l'intensité et la spécificité de ses fonctions endocrines. Ces hormones jouent un rôle essentiel dans l'établissement et le maintien de la grossesse, l'adaptation de l'organisme maternel, la croissance et le développement du fœtus et dans le mécanisme de développement de l'accouchement à terme.

Au moment de la nidation, une décidualisation intense de toute la cavité utérine caractérise la grossesse humaine [20].

Sous l'effet de l'imprégnation oestro-progestative maternelle, les cellules stromales de l'endomètre utérin se différencient en volumineuses cellules déciduales. Celles-ci jouent un rôle majeur dans le contrôle de l'invasion du trophoblaste et un rôle immunomodulateur. Après la nidation, le trophoblaste se différencie suivant deux voies récemment résumées : le syncytiotrophoblaste villositaire (ST) et le trophoblaste extra-villositaire. Le ST est le tissu des échanges foeto-maternels et le tissu endocrine du placenta humain. Bordant directement la villosité chorionique (Fig. 1), il baigne dans le sang maternel de la chambre intervillieuse. Ce syncytiotrophoblaste, cellule plurinucléée qui se forme par fusion des cytotrophoblastes sous-jacents, présente à sa surface de nombreuses microvillosités qui favorisent sa fonction d'échange. Le ST est de plus une cellule à activité endocrine, fortement polarisée, qui sécrète plus de 99 % de ses hormones polypeptidiques dans la circulation maternelle [20].

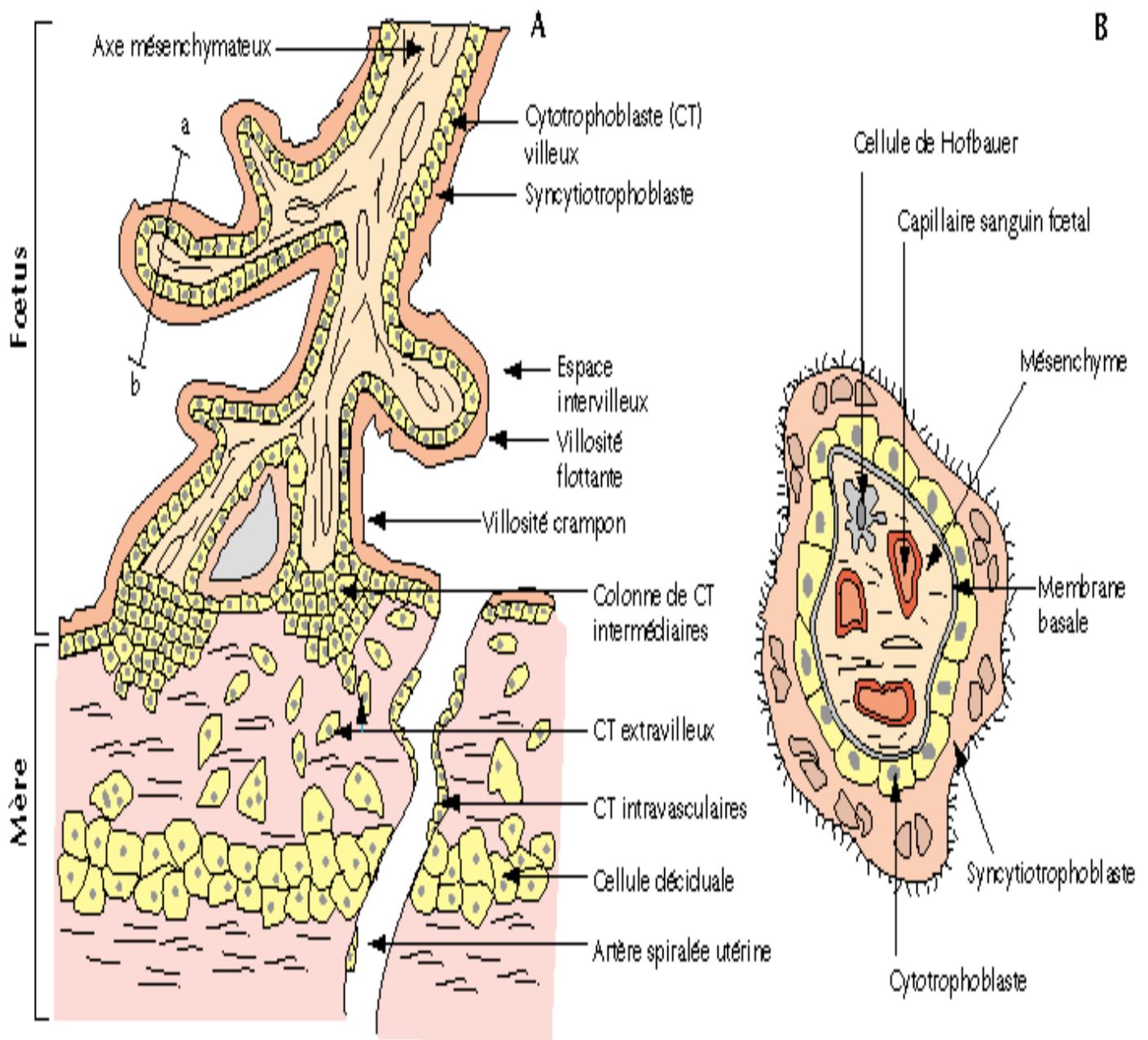


Figure 1. Structure du placenta humain. A : coupe longitudinale et B : coupe transversale (a à b) d'une villosité choriale [20].

## 1-Aspects morphologiques : (tableau 4)

Les cytotrophoblastes sont monomorphes avec un cytoplasme peu abondant et un fort potentiel prolifératif.

Le syncytiotrophoblaste forme une couche continue de cellules plurinucléées, à cytoplasme bondant bordé au pôle apical de microvillosités. Ces cellules assurent les fonctions de cellules endothéliales en bordure des lacs sanguins maternels de la chambre intervillieuse.

Les trophoblastes intermédiaires villex « murent » comme un épithélium stratifié avec des éléments éosinophiles qui subissent progressivement une augmentation et une clarification de leur cytoplasme. Les noyaux deviennent polyédriques. Ils perdent progressivement leur potentiel prolifératif.

Les trophoblastes intermédiaires du site d'implantation possèdent un cytoplasme abondant et éosinophile. Ils présentent des noyaux polymorphes, hyperchromatiques et sont parfois plurinucléés. Ils ont perdu leur potentiel prolifératif.

Les trophoblastes intermédiaires de type chorionique réalisent une couche cohésive de cellules présentant les caractéristiques des trophoblastes intermédiaires villex incomplètement différenciés avec un cytoplasme clair ou éosinophile et des noyaux ronds ou polyédriques [21 ; 22].

Tableau 4 : Caractères morphologiques des constituants cellulaires du trophoblaste [23].

	Cyto-trophoblaste	TI villositaire	TI du site D'implantation	TI chorionique	Syncytio-trophoblaste
Noyau	petit et rond uniforme	Polyédrique uniforme	volumineux, hyperchromatique rarement multinucléé pléomorphe	rond/polyédrique contour régulier	Multinucléé Arrangement linéaire
Cytoplasme	contour cellulaire net, cytoplasme peu abondant, clair à granulaire	contour cellulaire net	abondant éosinophile	abondant éosinophile	abondant, dense, avec des vacuoles multiples et des lacunes
Structure de la Prolifération	cohésive	cohésive	infiltrante	cohésive	syncytiale

## 2- Caractères immunohistochimiques : (tableau5)

### a- Marqueurs épithéliaux :

Ils sont exprimés par les trophoblastes intermédiaires et extravilloux.

Les cytokératines constituent une famille de 20 polypeptides différents qui sont exprimés en fonction du type épithélial et du degré de maturation cellulaire. AE1 / AE3 est un ensemble de deux anticorps monoclonaux contre les kératines cornées humaines qui identifie la majorité des cytokératines des cellules épithéliales mais ne reconnaît pas la cytokératine 18.

La cytokératine 18 est exprimée par de nombreux épithéliums glandulaires mais elle est absente des épithéliums stratifiés et de la majorité des carcinomes épidermoïdes.

L'EMA (Epithelial Membrane Antigen) appartient à un groupe hétérogène de protéines fortement glycosylées qui sont présentes dans de nombreux épithéliums normaux particulièrement glandulaires et néoplasiques.

Contrairement à des marqueurs habituels de néoplasie trophoblastique gestationnelle (p63, gonadotrophine chorionique humaine et lactogène placentaire humaine), une étude récente a objectivé que SALL4 a été exprimé dans 100% des choriocarcinomes et il n'a pas été détecté dans aucune tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire ou tumeur trophoblastique épithélioïde. Toutefois, la proportion des cellules positives varie dans une large gamme, allant de 10% à 70%, ce qui reflète le fait que SALL4 était spécifiquement présent dans les cellules mononucléées compatibles avec cytotrophoblaste néoplasique. Donc, SALL4 est très utile dans le diagnostic différentiel des néoplasies trophoblastiques gestationnelles [24].

L'axe PD-1 / PD-Ls : (Programmed cell death 1/programmed cell death ligand) joue un rôle important pour la modulation et l'auto-tolérance des réponses immunitaires. En outre, l'expression aberrante de PD-L1 sur les cellules tumorales ou des cellules inflammatoires associées à la tumeur accélère l'évasion immunitaire des cellules tumorales. Une nouvelle étude immunohistochimique approfondie de 5536 tumeurs a révélé que PD-L1 est constitutivement et fortement exprimé dans les trophoblastes du placenta, ainsi que les choriocarcinomes et les composants trophoblastiques des cellules des tumeurs germinales. L'immunohistochimie du PD-L1 peut avoir un certain rôle dans le diagnostic différentiel des tumeurs

immunophénotypiques et l'identification des candidats potentiels pour l'anti-PD-1 / PD-L thérapie de point de contrôle immunitaire [25].

b-Marqueurs fonctionnels : les facteurs hormonaux :

L'hCG est une glycoprotéine synthétisée exclusivement par les syncytiotrophoblastes. Elle intervient sur la croissance placentaire par voie humorale et elle est donc naturellement exprimée par les cellules qui bordent les lacs sanguins maternels.

L'hLP (hormone Lactogène Placentaire) est également exprimée par les cellules en contact avec le sang maternel : syncytiotrophoblastes et trophoblastes intermédiaires du site d'implantation.

La PLAP (Phosphatase Alcaline Placentaire) apparaît spécifiquement exprimée par les trophoblastes intermédiaires villosités de type chorionique.

L' $\alpha$ -inhibine est une glycoprotéine hormonale produite par les cellules de la granulosa des follicules ovariens et par les cellules de Sertoli des tubes séminifères du testicule. Elle agit en combinaison avec l'activine pour réguler la sécrétion de FSH (follicle stimulating hormone), mais sa présence dans des tissus non gonadiques indique que ses peptides possèdent d'autres fonctions. Elle a été associée à l'ensemble des cellules trophoblastiques de type intermédiaire. Elle est fortement exprimée par les cellules syncytiales des choriocarcinomes [26].

Le facteur endocrine angiogénique placentaire "EG-VEGF" est aussi décrit dans la littérature par son rôle potentiel des expressions différenciées dans l'évolutivité de mole hydatiforme vers une reprise ou au développement de la tumeur trophoblastique gestationnelle. L'augmentation des données dans la littérature suggère une association étroite entre le développement de TTG et une mauvaise vascularisation placentaire au cours du premier trimestre de la grossesse. Une perturbation de l'expression de facteurs angiogéniques pourrait contribuer à

l'invasion de l'utérus ou des tissus extra-utérine par le trophoblaste extravilleux, ce qui contribue au développement de TTG. Décrypter les mécanismes par lesquels le facteur angiogénique influe sur ces processus aidera à comprendre la physiopathologie de MGT et de créer des opportunités pour le diagnostic et le traitement de celui-ci au début [27].

c- Marqueur de l'activité prolifératrice :

Le Ki 67 identifie les cellules en phase de synthèse et apparaît positif dans 25 à 50% des cytotrophoblastes, et dans plus de 90% des trophoblastes extravilleux prolifératifs des villosités d'ancrage. Ce marquage reste négatif dans les cellules différenciées que représentent les syncytiotrophoblastes et les trophoblastes intermédiaires du site d'implantation. Il ne marque qu'un faible pourcentage (3 à 5%) de cellules intermédiaires de type chorionique observées dans l'épaisseur des membranes libres [23].

d- Marqueur de la transformation cellulaire :

L'EGF-R (Epidermal Growth Factor Receptor), est un facteur de croissance qui a été associé au développement de TTG post-môlares. Il est normalement exprimé dans le trophoblaste intermédiaire proximal et disparaît dans les éléments distaux au niveau des villosités crampons. La distribution du C-erb-B2 est inverse [28].

e- Marqueurs de l'adhésion cellulaire :

Le Mel-CAM (Melanoma Cell Adhesion Molecule) est une molécule d'adhésion de la superfamille des gènes d'immunoglobuline. Elle est fortement exprimée par les trophoblastes intermédiaires extravilleux, incluant les cellules plurinucléées, au niveau du site d'implantation normal [29]. Il marque également les cellules envahissant les artérioles spiralées de la caduque maternelle. Son expression est constamment corrélée à l'absence du marqueur de prolifération : le Ki 67, ce qui

témoigne d'une association avec les cellules en G0. Son ligand est observé sur les myocytes utérins ce qui suggère un effet anti-invasif [30].

La fibronectine oncofoetale est une forme spécifique de fibronectine à distribution limitée dans les tissus humains et qui est exprimée dans les trophoblastes du site d'implantation.

La Cadhérine E est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des molécules d'adhésion. Elle intervient dans les liaisons intercellulaires des cellules épithéliales. Elle concentre le récepteur de l'EGF au niveau des zones de contact cellulaire. La diminution de son expression dans les processus carcinomateux est associée à une évolution métastatique. Elle est exprimée par les trophoblastes intermédiaires et elle est remplacée par la VE-Cadhérine lors de l'invasion vasculaire [30].

#### f- Marqueur de la réactivité antigénique :

La tolérance de l'organisme maternel vis à vis du produit de conception, qui représente une greffe semi-allogène a longtemps été attribuée à une absence d'expression des molécules du système majeur d'histocompatibilité au niveau des cellules trophoblastiques. Il est actuellement démontré que les cellules trophoblastiques de type intermédiaire expriment une molécule non classique de classe I, l'HLA-G, et faiblement les HLA-E et F. Son expression est restreinte aux types intermédiaires, ces cellules étant destinées à entrer en contact avec les tissus maternels. Elle est observée dans toutes les MTG [31].

#### ▼ En conclusion

L' $\alpha$ -inhibine, la cytokératine 18 et le prolyl 4-hydroxylase identifient tous les types de trophoblastes intermédiaires.

Le Mel-CAM, l'hPL et l'oncofoeto-fibronectine apparaissent comme des marqueurs de la différenciation des trophoblastes intermédiaires à cytoplasme

éosinophile du site d'implantation avec une expression qui augmente de la base des villosités crampons vers la partie distale infiltrant la caduque maternelle et qui persiste au niveau des éléments invasifs.

Ils ne sont pas ou peu exprimés par les cellules du chorion des membranes libres.

La PLAP est spécifique des trophoblastes intermédiaires à cytoplasme clair, chargé en glycogène, de type chorionique individualisés dans les membranes libres.

L'intérêt d'identifier ces caractères immunohistochimiques, réside dans le diagnostic différentiel des différents types de TTG.

Tableau 5: Caractères immunohistochimiques des constituants cellulaires du trophoblaste [23].

caractères Immunohisto-chimiques	Cyto-trophoblaste	TI villeux	TI du site d'implantation	TI chorionique	Syncytio-trophoblaste
HLA-G	-	++++	++++	+++1	-
$\beta$ hCG	-	-	-/+	-	++++
hLP	-	-/++	++++	-/+	++++
Mel-CAM	-	-/++++	++++	-/+	-
PLAP	-	-	-	+++	-
Ki-67	25-50%	>90%	0	3-10%	0

## IV. Anatomopathologie :

### 1. Môle Invasive :

Appelée aussi môle hydatiforme infiltrante, chorioadénome destruens, môle hydatiforme maligne et mola destruens.

#### 1.1 Macroscopie :

La môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine [4], elle peut rompre l'utérus, déborder sur les paramètres, et envahir le péritoine. Les métastases à distance sont rares, essentiellement poumon, vagin, vulve, et cerveau [32].



Image1 : aspect macroscopique présence au sein du myomètre de villosités molaires [33].



image 2 : Aspect macroscopique de la MI (une de MI masse hémorragique infiltrant la moitié de l'épaisseur de la paroi du myomètre) [34, 35].

## 1.2 Microscopie :

La masse tumorale comporte des vésicules molaires infiltrant le myomètre (image3). La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin [36].

La confirmation anatomopathologique de la môle invasive ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie, ou sur métastase [37].

La môle invasive doit être distinguée de la môle complète, du placenta accreta et percreta, du site placentaire exubérant et ses variantes (nodule ou plaque du site placentaire), de la tumeur du site d'implantation et du choriocarcinome [36].

En effet, la présence de villosités au sein du myomètre dans la lumière des vaisseaux permet d'éliminer une môle hydatiforme complète [37].

Le placenta accreta ou percreta et le site placentaire exubérant sont caractérisés par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre [39]. La tumeur du site d'implantation placentaire et le choriocarcinome ne comporte ni villosités ni vésicules molaires [36].

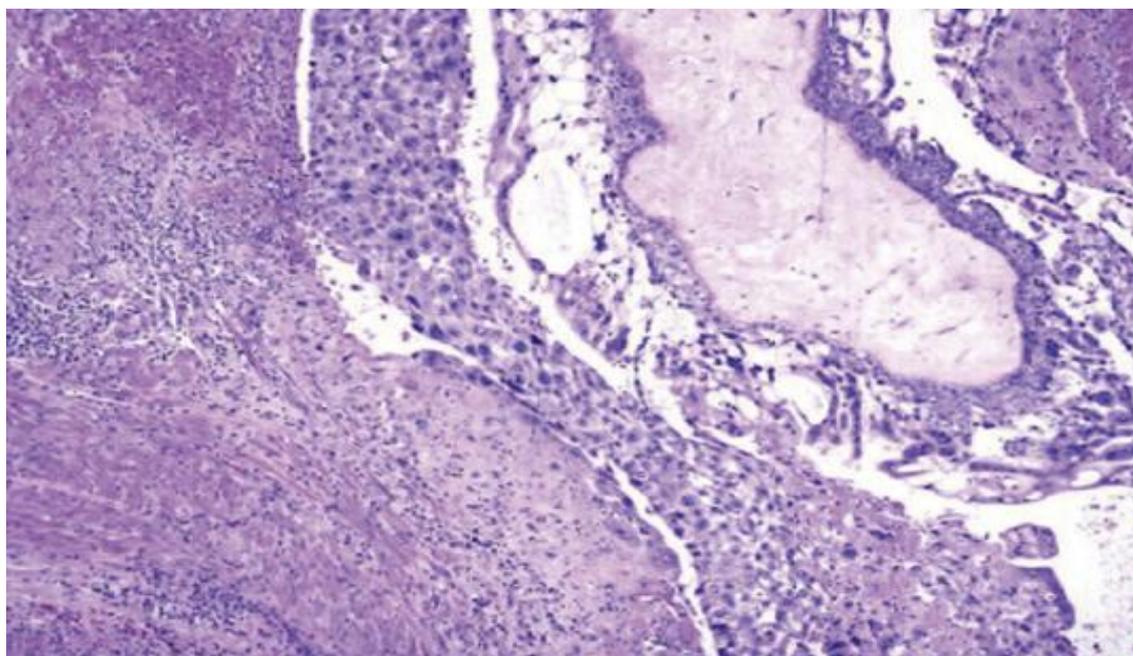


Image3 : invasion directe du myomètre par le tissu molaire incluant des villosités hydropiques recouvertes de trophoblaste hyperplasique [38].

## 2. le choriocarcinome gestationnel :

### 2.1 Macroscopie : (image 4)

Le choriocarcinome gestationnel est représenté par des lésions nodulaires habituellement bien circonscrites [22], à développement intracavitaire et/ou intramural, extrêmement hémorragiques et souvent nécrotiques. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine [36].



(a)



(b)

Image 4 : Aspect macroscopique d'un choriocarcinome utérin en stade précoce (a) et avancé avec l'aspect très hémorragique typique(b) [39].

## 2.2 Microscopie : (image 5)

Cette prolifération tumorale est décrite comme biphasique, incluant des cellules mononucléées identifiées comme étant des trophoblastes intermédiaires et des cellules multinucléées de type syncytiotrophoblastes en proportion variable. Ces différents éléments conservent leurs caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques propres mais avec des atypies nucléaires plus ou moins marquées. Ces éléments bordent des lacs sanguins et détruisent les parois vasculaires, ce qui rend compte des remaniements hémorragiques et nécrotiques majeurs, essentiellement centraux [22]. Il est classiquement admis qu'il ne doit pas exister de villosités placentaires résiduelles identifiables lors du diagnostic sauf dans les choriocarcinomes survenant au niveau d'un placenta mature [40; 41; 42].

L'activité mitotique et l'indice de prolifération sont élevés mais n'apparaissent pas comme des facteurs pronostiques [22].

Le choriocarcinome pose le problème de diagnostic différentiel surtout avec les retentions persistantes après aspiration molaire, tumeur de site d'implantation placentaire, ainsi que la tumeur trophoblastique épithélioïde et le carcinome indifférencié dont l'étude immunohistochimique permet de typer la tumeur à l'aide des anticorps appropriés. Le choriocarcinome non gestationnel au niveau d'une métastase présente également un diagnostic différentiel du choriocarcinome. Son origine gestationnelle sera étayée par l'anamnèse et éventuellement par la mise en évidence du génome paternel au niveau des cellules tumorales.

Les éléments syncytiotrophoblastiques infiltrant le myomètre colonisent les vaisseaux et migrent à distance. Les sites métastatiques sont par ordre décroissant, le poumon (80%), le vagin (30%), le pelvis (20%), le cerveau (20%) et le foie (10%) les autres localisations (gastrointestinales, rénales, médiastinales et spléniques) sont exceptionnelles [36].

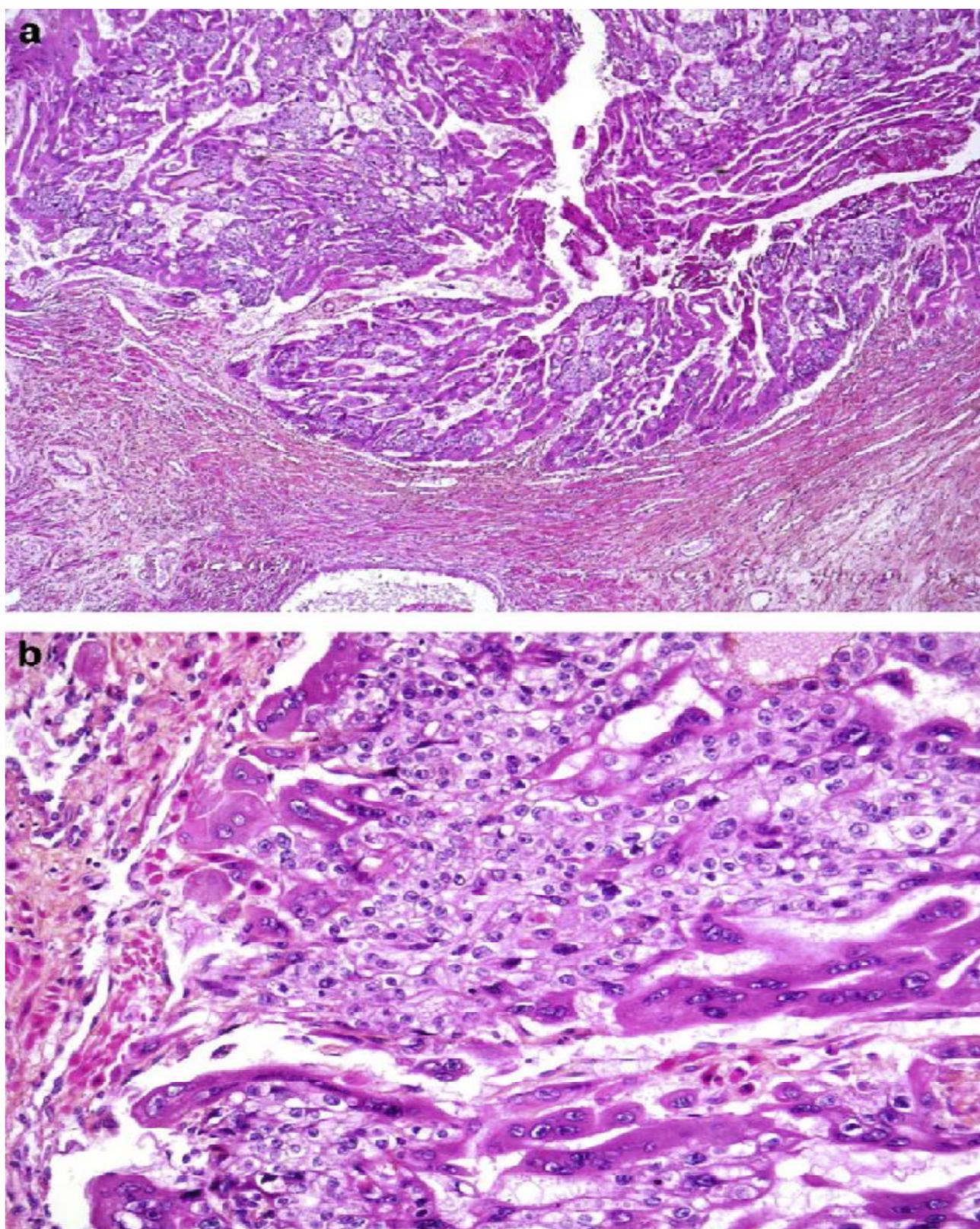


Image 5 : Aspect microscopique du choriocarcinome : Prolifération biphasique sans villosité placentaire infiltrant le myomètre (a : HES  $\times$  20), composée de cellules mononuclées entourées de cellules syncytiotrophoblastiques (b : HES  $\times$  200) [3].

### 3. Tumeur du site d'implantation placentaire :

#### 3.1 Macroscopie : (image 6)

Elle peut se présenter comme un polype endocavitaire ou une volumineuse tumeur nodulaire intra-myométriale, parfois mal limitée [43; 44; 45; 46] et pouvant infiltrer la totalité de la paroi utérine avec extension au niveau du ligament large ou des annexes. Elle apparaît blanc-jaunâtre avec de petits foyers de remaniements essentiellement nécrotiques ou plus rarement hémorragiques [47].



Image 6 : pièce d'hystérectomie totale.volumineuse tumeur à développement intramural et intracavitaire, de couleur jaunâtre, relativement bien limitée [33].

### 3.2 Microscopie : (image 7)

Elles sont caractérisées par la présence d'une substance fibrinoïde éosinophile extracellulaire et par une invasion vasculaire très particulière se rapprochant de celle observée dans l'implantation normale [48; 49 ; 50] et peu d'invasion vasculaire [47].

Les cellules sont groupées en nids ou travées qui infiltrent le myomètre en périphérie, en dissociant les fibres musculaires. Elles possèdent les particularités morpho-fonctionnelles des trophoblastes intermédiaires du site d'implantation mais elles n'en partagent pas les caractéristiques immunohistochimiques. Le cytoplasme est abondant, faiblement éosinophile, à contours polyédriques, arrondis ou occasionnellement fusiformes. Elles sont le plus souvent mononucléées avec des noyaux polymorphes ponctués d'un nucléole proéminent, mais il peut exister quelques cellules plurinucléées. Les mitoses sont peu nombreuses, moins de 5/10 champs x 400. Certaines lésions apparaissent histologiquement plus agressives avec des atypies cytonucléaires et une activité mitotique marquées et s'accompagnent de nécrose. Une activité mitotique supérieure à 5/10 champs x 400 a été associée à un risque plus élevé de récurrence [48]. Pour d'autres auteurs une activité mitotique importante ou une nécrose extensive ne semblent pas devoir être associées avec un plus mauvais pronostic [51 ; 52 ; 53].

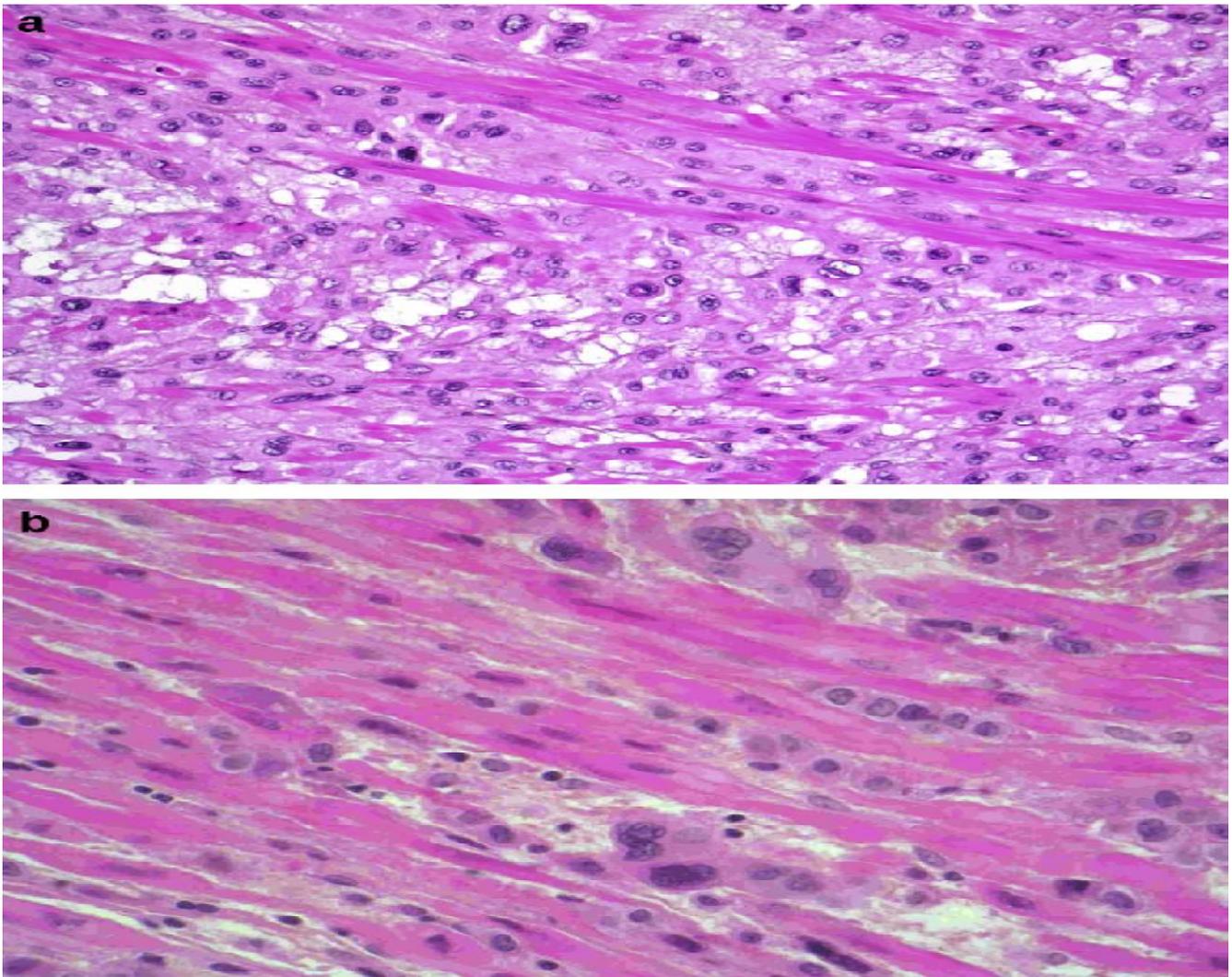


Image 7 : Lésions trophoblastiques de la zone de nidation. Tumeur trophoblastique du site d'implantation (a : HES  $\times$  200) composée de cellules polygonales à cytoplasme éosinophile ou clarifié dotées d'un noyau central et atypique, qui infiltrent le myomètre sous forme d'amas, dissociant les faisceaux musculaires lisses sans engendrer de stroma-réaction desmoplastique. Réaction exagérée du site d'implantation (b : HES  $\times$  400) avec des cellules tropho-blastique intermédiaire atypiques infiltrant le myomètre de façon individuelle sans formation d'amas [3]. La coexistence de la composante mixte associant TSIP et choriocarcinome ou TTE, aussi l'association choriocarcinome et TTE ont été rapporté dans la littérature [54 ; 55 ; 56 ; 57].

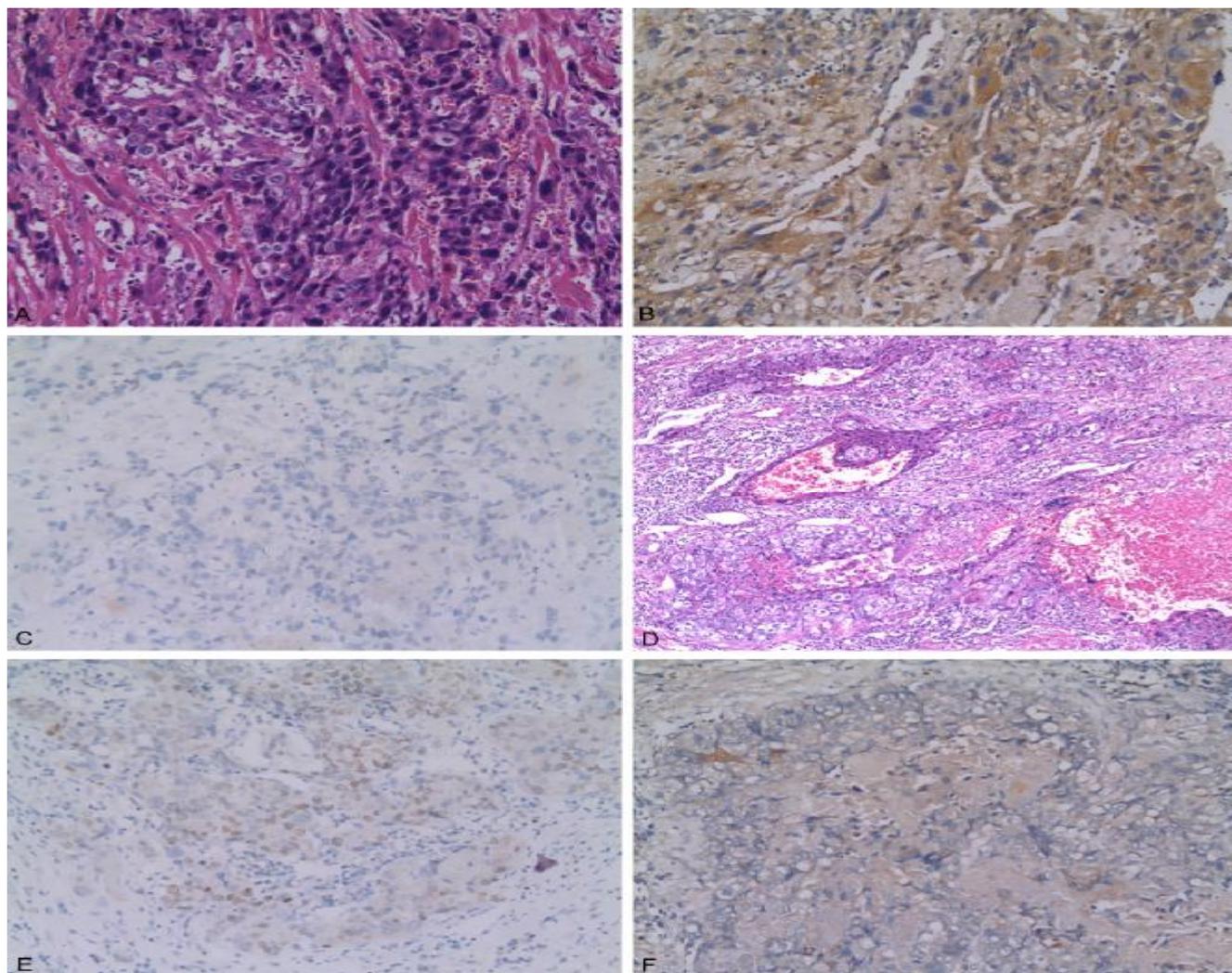


Image 8 : coexistence de TTSIP et TTE [57].

A : la tumeur est composée de bandes et de cordons de cellules trophoblastiques intermédiaires monomorphes avec cytoplasme éosinophile abondant. Ils sont polygonaux et polymorphes. Ils ont envahi le myomètre dans les cordons de cellules, en disséquant et séparant les faisceaux musculaires lisses. B : L'immunohistochimie a montré une coloration positive diffuse pour hPL. C : négatif pour p63. D : lésion nodulaire focale constituée de cellules épithélioïdes relativement uniformes disposés en nids. Ces cellules tumorales ont un contour régulier, cytoplasme clair et noyau rond relativement uniforme avec chromatine fine. Des cellules multi nucléés ont été trouvées occasionnellement. Matériel hyalin éosinophile dense et débris nécrotiques en périphérie ou au centre de cellules néoplasiques en nids. E : L'immunohistochimie a montré une coloration modérée pour P63. F : MEL-CAM et hPL focale, positive ou négative.

#### 4-La tumeur trophoblastique épithélioïde :

##### 4.1-macroscopie : (image 9)

C'est une lésion nodulaire, pouvant parfois atteindre 5 cm et apparaître prolabée dans la cavité utérine. Elle est localisée au niveau du fond utérin, du segment inférieur de l'utérus ou de l'endocol. A la coupe elle est hétérogène, solide ou kystique. Les territoires solides apparaissent jaunes ou bruns et sont remaniés par des zones de nécrose et des foyers hémorragiques.



Image 9 : aspect macroscopique de la tumeur épithélioïde situé dans le segment inférieur de l'utérus, extension vers l'endocol, et envahissant la paroi utérine entière

[58].

#### 4.2- Microscopie : (image 10)

Elle est généralement bien circonscrite mais peut présenter une tendance infiltrative en périphérie [13]. Les plages cellulaires sont organisées en travées ou massifs à contours découpés de façon caractéristique « en cartes de géographie » au sein d'une matrice hyaline, et fibrinonécrotique éosinophile [59] qui peut en imposer pour de la kératine. Ces amas tumoraux florides s'organisent autour de vaisseaux occasionnellement modifiés par des dépôts fibrinoïdes mais non envahis. Les éléments tumoraux sont monomorphes et mononucléés, au cytoplasme éosinophile ou clarifié car chargé en glycogène. Les contours cellulaires sont très nets. Les noyaux restent petits, arrondis. La chromatine est dispersée et rarement pourvue de nucléoles proéminents.

Morphologiquement ces cellules sont proches des trophoblastes intermédiaires de type chorionique avec des membranes libres et des nodules du site placentaire. L'activité mitotique est très variable, en moyenne deux mitoses par champ au grossissement x 400 et le Ki 67 marque 5 à 25% des cellules [59 ; 60].

Des aspects, morphologiquement et immunohistologiquement typiques, de choriocarcinome ont été associés dans les suites d'une MHC [59]. La composante épithélioïde pourrait être responsable d'une chimiorésistance lors d'un diagnostic de choriocarcinome, d'où la nécessité de caractériser cette lésion.

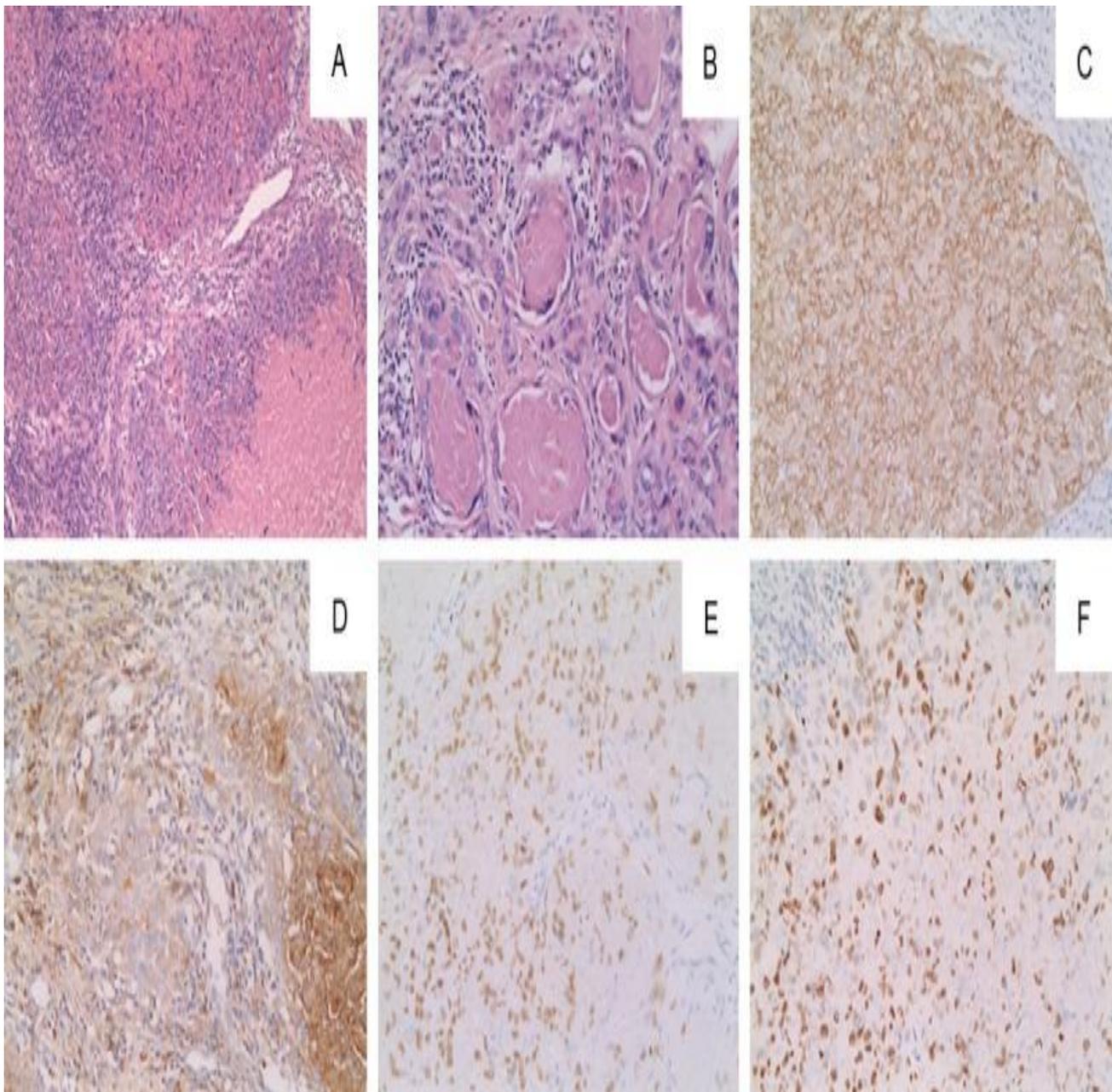


Image 10 : tumeur trophoblastique épithélioïde (ETT).

(A) Les affichages de tumeur mononucléées cellules trophoblastiques intermédiaires, une répartition géographique de la nécrose entourant les nids de cellules néoplasiques, (B) matériel hyalin éosinophiles Dense et débris nécrotique kératine ressemblait vaguement. Les cellules néoplasiques sont diffus et fort positif pour CK18. (C) la réactivité focal pour  $\beta$ -hCG. (D) p63 nucléaire. (E) exprimé dans 58% des cellules tumorales. (F) Ki-67 index de prolifération est de 77% [58].

## V. Cytogénétique :

### Ø Interêt :

Les techniques d'étude utilisées sont multiples : analyse cytogénétique en métaphase, utilisation de sonde en génétique moléculaire, cytométrie de flux, hybridation in situ et actuellement la CGH (hybridation génomique comparative) [37]. Elles permettent d'étudier la ploïe, homozygotie et hétérozygotie, l'origine parentale ainsi que différentes transformations chromosomiques et épichromosomiques.

### 1. Môle invasive :

La môle invasive est observée essentiellement dans les suites d'une môle complète, dont elle a les mêmes caractéristiques génétiques. Cependant, certains cas d'aneuploïdie sont rapportés [61].

### 2. Choriocarcinome :

Sa carte génétique est très polymorphe [1]. Il est surtout diploïde d'origine biparentale et il porte une hétéroploïdie habituelle aux carcinomes sans stigmates particuliers permettant d'établir sa filière paternelle exclusive comme le voudrait l'opinion courante d'une filiation d'une môle complète au carcinome trophoblastique [61].

Le carcinome trophoblastique diploïde n'est pas forcément précédé d'une grossesse diploïde : un cas après môle complète tétraploïde et trois autres après môles partielles triploïdes ont été rapportés [61].

On a également souligné des gains et des pertes chromosomiques divers dont certains sont récurrents [61].

Certains choriocarcinomes ont un taux d'ADN aneuploïde, d'autres un taux polyploïde [62].

### 3. Tumeur du site d'implantation placentaire :

Les études portent toutes sur des séries limitées (2 à 10 lésions) mais elles apparaissent concordantes montrant le caractère en règle diploïde de ces tumeurs [63; 64; 65; 66] y compris dans deux cas de tumeurs malignes avec métastases pulmonaires et extension ovarienne [67]. Un seul cas de tétraploïde a été rapporté [66]. Il apparaît que la contribution génomique parentale au niveau de la tumeur est comparable à celle observée au niveau de la grossesse qui a précédé : les grossesses normales sont suivies d'une tumeur du site avec expression des deux génomes paternel et maternel et les tumeurs survenues après une MHC sont d'origine exclusivement androgénique [68; 69; 46]. L'évolution d'une môle partielle vers une tumeur du site placentaire n'a pas été décrite [46].

## VI. Pathogénie :

Trois questions se posent:

- Ø D'abord quelle est l'étiologie de la môle?
- Ø Quelles sont les raisons de la transformation maligne qui ne touche pas toutes les môles ?
- Ø Quelles sont les raisons de cette disparité évolutive qui va de la guérison relativement aisée sous traitement voir spontanément, à la mort inéluctable?

### 1. Etiologie de la môle : phénomène d'empreinte parentale :

Contrairement à certaines plantes ou espèces animales, parthénogenèse et androgenèse aboutissent chez les mammifères et chez l'homme en particulier, à des conceptions hautement pathologiques.

La comparaison de l'évolution des môles complètes suggèrent assez clairement que les génomes provenant du père et de la mère jouent un rôle différent dans les premières phases du développement d'un conceptus. Le premier apparaît plus spécifiquement dédié au développement des annexes et le second à celui de l'embryon [61].

Les MHC sont essentiellement associées à un oeuf diploïde [22; 70; 71; 72] qui ne possède que le génome paternel [73 ; 74]. L'origine exclusivement paternelle de l'ADN ovulaire a été démontrée par l'analyse de marqueurs chromosomiques polymorphes comme l'hétéromorphisme des bandes chromosomiques [75] et l'analyse des séquences d'ADN hypervariables [76]. 75 à 85% des MHC sont homozygotes pour tous les marqueurs polymorphes [50; 73; 77 ; 78]. Elles résulteraient de la fertilisation d'un ovule qui a perdu la totalité de son patrimoine génétique nucléaire par un spermatozoïde haploïde qui va secondairement

dupliquer ses propres chromosomes. En théorie, elles peuvent être 46, XX ou 46, YY. 11 à 15 % des môles complètes sont hétérozygotes pour les marqueurs polymorphes et les deux allèles de certains loci proviennent de deux allèles d'origine paternelle [73;74]. Elles sont donc compatibles avec la fertilisation d'un ovule vide par deux spermatozoïdes. Elles devraient se présenter 46, XX ; 46, XY ; 46, YY.

Les MHP sont essentiellement associées à un oeuf triploïde [54; 70; 71; 72; 76;79; 80 ; 81] qui conserve un jeu normal de chromosomes maternels mais avec deux jeux de chromosomes paternels (triploïdie diandrique), et résultent de la fertilisation d'un ovule apparemment normal par deux spermatozoïdes [79]. L'ADN mitochondrial reste d'origine maternelle. La formule chromosomique est donc 69, XXX, 69, XXY ou 69, XYY avec une probabilité également plus faible d'un double YY : 70% de 69, XXY ; 27% de 69, XXX ; 3% de 69, XYY [82].

Parmi la soixantaine des gènes actuellement connus pour être soumis à cette empreinte une large majorité présente une fonction importante dans le développement placentaire et fœtal dont les plus classiques sont H19 et IGF2. Très schématiquement, le déséquilibre génomique en faveur du génome paternel, implique le développement anarchique des annexes. Celles-ci prennent l'aspect molaire caractéristique au détriment de l'embryon. Ce dernier disparaît totalement dans le cas des môles complètes diploïdes où les deux jeux sont d'origine paternel [83].

## 2. Vers l'invasion et vers le cancer :

Les môles hydatiformes peuvent devenir invasives, ou dégénérer en un choriocarcinome.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans cette transformation :

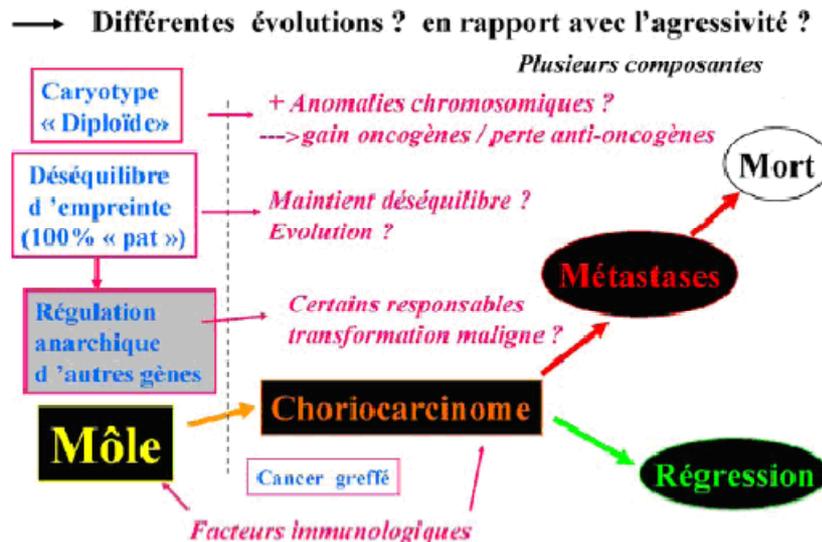


Figure 2 : Représentation schématique de l'évolution des môles vers le choriocarcinome

[61].

### 2.1 Facteurs génétiques :

Comme toute tumeur, la transformation maligne résulte d'une cascade d'événement secondaire à un déséquilibre entre prolifération, différenciation, apoptose et invasion.

On a pu identifier que le déséquilibre des gènes soumis à empreinte, avec expression anarchique de nombreux autres gènes par effet cascade ainsi que l'acquisition et ou la perte secondaire d'oncogène et anti-oncogène sont d'autant éléments pouvant intervenir sur l'évolution cancéreuse.

L'ensemble des résultats significatifs obtenus tant par la cytogénétique que par l'étude des gènes, a été résumé schématiquement sur le tableau 6.

Tableau 6 : récapitulatif schématique des gènes et des anomalies chromosomiques récurrentes des môles et des choriocarcinomes [84].

chromosomes	gènes	môles	choriocarcinomes
1q32	Kiss1		(---)(lignées)
5q13	Doc-2	(---)	(---)
5q33	c-fms	(+++) trophoblaste invasif	
7p15	HOX A11	(++)	(---)
12q13	HOXC6	(++)	(---)
17q13	HIC 1	(--)	(--)
17q21	HOX B6	(++)	(--)
17qter	c-erb-b2	(+++)	
19q13	Kiss ir		(---)(lignées)

Les signes (++) et (--) indiquent respectivement la surexpression ou la sous expression des gènes par rapport au placenta normal.

Les principaux gènes suppresseurs étudiés pour les TTG sont le p53, p21, Rb, GTPase-activating proteins, et le DOC-2 ; dont l'expression est altérée en cas de choriocarcinome.

En ce qui concerne les gènes oncogènes un nombre limités est identifié jusqu'à présent, essentiellement le c-myc ; c-erb-b-2 ; bcl-2 ; et le mdm-2 [84].

D'autres mécanismes étaient également suggérés dans la pathogénie de la transformation maligne essentiellement le rôle de la télomérase, l'activité et l'expression de certaines molécules d'adhésion et des métalloprotéinases [83]. Les résultats divergents témoignent de la complexité de la pathogénie, et impliquent l'identification d'autres mécanismes et molécules pour mieux éclaircir la pathogénie, déterminer le pronostic et même guider la thérapeutique.

## 2.2 Facteurs immunologiques :

Ils ont également leur importance dans la pathogénie.

- Ø Effet immunosuppresseur : Les travaux de Markert et al ont suggéré une activité immunosuppressive des choriocarcinomes car les surnagants de leur culture in vitro, inhibent l'expression des motifs antigéniques CD25, 69, 71, 134, Cd/HLA-Dr sur des lymphocytes stimulés à la PHA [61].
- Ø Le rôle d'HLA-G : La molécule HLA de classe 1 HLA G, spécifiquement exprimée sur les cytotrophoblastes à l'interface foeto-maternelle, joue un rôle dans l'invasion naturelle en permettant aux cellules qui les portent d'échapper aux lymphocytes T CD8 et aux NK. Elles sont largement exprimées sur les môles. Cette propriété leur semble bien spécifique car aucune expression HLA G n'a été retrouvée chez 75 lignées de tumeurs diverses [61].
- Ø Le rôle d'HLA A-B et d'une éventuelle compatibilité : On a suggéré qu'une relative compatibilité immunologique HLA entre les deux membres du couple peut intervenir à deux niveaux :
  - La facilité de la double fécondation de l'ovocyte
  - Le développement de la mole et du choriocarcinome en minimisant les rejets immunologiques. Mais jusqu'à présent le rôle des antigènes HLA, en particulier A et B, n'est pas encore clarifié [83].
- Ø Le rôle d'une éventuelle immunodépression : Une étude sénégalaise a essayé de trouver une corrélation entre les TTG et les virus endémique à cette zone essentiellement le VIH. Elle a conclut qu'il n'y a pas d'évidence pour une prévalence augmentée de choriocarcinome chez les sujets porteurs de VIH, mais en revanche que cet état influence sur le pronostic et le traitement [85].

# CHAPITRE 2

## I. Matériels et méthodes :

### 1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 7 ans, allant de janvier 2009 à décembre 2015, et portant sur 62 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles diagnostiquées, traitées et suivies au service de gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II, FES.

### 2. Recueil des informations :

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir du registre d'hospitalisation. Les données des dossiers ont été collectées et notées sur une fiche d'exploitation (détaillé ci-dessous), puis intégrées dans une base de données informatique.

### 3. Analyse statistique :

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel 2007, puis analysées par le logiciel SPSS version 20. L'analyse statistique des données a été réalisée en collaboration avec l'équipe du laboratoire d'épidémiologie de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

Les résultats devraient significatifs si  $p < 0,05$ . Par la suite, les analyses univariées ont été utilisées pour ressortir les facteurs de risque liés à la réponse thérapeutique de chimiothérapie.

## Fiche d'exploitation

### Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles :

#### *Identification :*

- IP :                      -N° d'ordre :
- Age :                    - <20ans    -20 – 29 ans    -30 – 39 ans    -≥40 ans
- Provenance :    -Rurale    -Urbaine
- Origine géographique : -saïs    -sud    -rif    -ouest
- Etat matrimonial : -mariée    -divorcée    -célibataire    -veuve
- Profession :    -femme au foyer            -fonctionnaire    -autres
- Mode d'admission : -venue d'elle-même    -référée
- Motif :            -métrorragie    -douleur pelvienne    -Fausse couche   
                       -mole hydatiforme    -TTG    -rupture utérine   
                       -état de choc             -altération de l'état général

#### *ANTECEDENTS :*

- ATCD médicaux :        RAS    HTA    asthme    diabète   
                                   cardiopathie    goitre
- ATCD chirurgicaux :    -opérée: -oui    -non   
                                   si oui → type : -césarienne   
   -pathologie gynécologique   
   -thyroidectomie
- ATCD gynécologiques :
- \*Ménarche à : -    ans                    -imprécises
- \*Géstité :    -primigeste    -paucigeste (2-4)   
                       -multigeste (5-6)    -grandemultigeste≥7
- \*Parité :    -nullipare    -primipare    -paucipare (2-4)   
                       -multipare (5-6)    -grande multipare≥7
- \*grossesse précédente : -mole    -avortement    -grossesse à terme
- \*Avortement :    -oui    -non   
                       Si oui : -spontané    -curetage
- \*Anapath : -manque    -MHC    -MHP    -MI    -CC   
                       -TSIP             -TTE             -caducue remaniée
- \*délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG : - 1-2mois   
   - 2-6mois   
   - > 6mois
- \*notion de contraception :    -oui    -non   
                                   Si oui : le type : -orale             la durée : - imprécise   
   -DIU                                     - mois  
   - ans

**ETUDE CLINIQUE :**

-Circonstance de découverte :

\*Métrorragies persistantes inexpliquées à distance de :

- avortement spontanée  -IVG
- accouchement normal  -grossesse ectopique

\*Surveillance de  $\beta$ HCG : -absence de normalisation de  $\beta$ HCG 

- réascension des taux de  $\beta$ HCG  -stagnation des taux de  $\beta$ HCG

\*présence de métastase sans cancer primitif connu : -poumon  -foie 

- cerveau  -rein  -vagin

Critères diagnostiques des TTG :

1) TTG post molaire :

- Si oui : - existence d'un plateau (variation inférieure à 10 %) des valeurs de  $\beta$ HCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (J1, J7, J14, J21)
- existence d'une augmentation (variation inférieure à 10 %) des valeurs de  $\beta$ HCG sur au moins 3 dosages successifs sur une période de 2 semaines (J1, J7, J14)
- persistance de  $\beta$ HCG détectable plus de 6 mois après évacuation
- diagnostique histologique de choriocarcinome

2) TTG dans les suites d'une grossesse non molaire :

- Si oui : -métrorragies inexpliquées persistantes au-delà de 6sem dans les suites d'une grossesse connue ou fortement suspectée quelque soit son issue
- métastases sans cancer primitif connu
- un taux élevé de  $\beta$ HCG (nouvelle grossesse exclue)
- diagnostic histologique de choriocarcinome

-Examen général :

\*Etat général : -bon  -passable  -altéré \*conjonctives : -normo colorées  -décolorées \*TA : -hypotension  -normale  -hypertension 

-Examen gynécologique :

\*TV : - taille de l'utérus : -normal  -augmentée  -difficile à préciser -Masses latéro-utérine bilatérales: -oui  -non -col : -normal  -dur et régulier 

\*speculum :

+col : -normal  -rouge  -violacé  -hypertrophié  -perte de substance +vagin : -normal  -présence de lésions -Examen pleuropulmonaire normal : -oui  -non  type.....-Examen abdominal normal : -oui  -non  type.....-Examen neurologique normal : -oui  -non  type.....

-Examen cervical : -présence de goitre: -oui  -non

## **EXAMEN PARACLINIQUE:**

\*Biologie :

-Groupage ABO: -manque  -A  -B  -O  -AB

-βHCG augmentée : -oui  -non

-HLP : -normale  -augmentée

-TSHus : -normale  -diminuée  -augmentée

\*Imagerie :

-Echo-doppler pelvienne: -normale  -image de rétention

-image typique de mole  -myomètre hétérogène

-envahissement locorégional

+kystes lutéiniques : -oui  -non

\*Bilan d'extension :

-radiographie du poumon : -oui  -non

-TDM thoracique : -oui  -non

-TDM abdominale : -oui  -non

-TDM cérébrale : -oui  -non

-IRM pelvienne : -oui  -non

⇒ Métastases :

-pulmonaires: -oui  -non

-hépatiques: -oui  -non

-cérébrales : -oui  -non

-vaginales : -oui  -non

\*taux de BHCG avant le ttt : ->10\*3  -10\*3-<10\*4  -10\*4-<10\*5(3)

->10\*5

>>>SCORE DE FIGO 1: - ≤6  - ≥7

Tableau : Classification pronostique FIGO 2000

Score <sup>a</sup>	0	1	2	4
Age (ans)	< 40	≥ 40		
Grossesse precedente	Mole hydatiforme	Avortement	Grossesse a terme	
Intervalle <sup>c</sup> : Grossesse precedente - Debut de chimiotherapie (mois)	< 4	4 – 6	7 – 12	≥ 13
hCG totale serique (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'uterus		3 – < 5 cm	≥ 5 cm	
Site des metastases	poumon	rate, rein	tube digestif	cerveau, foie
Nombre de metastases identifiees <sup>d</sup>	0	1 – 4	5 – 8	> 8
chimiotherapie anterieure	Non		Echec de monochimiotherapie	Echec de polychimiotherapie
Score total <sup>b</sup> : ≤ 6 = TTG à bas risque ; ≥ 7 = TTG à haut risque				

<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) separant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) precedent et la date de debut de la chimiotherapie.

<sup>d</sup> Compter toutes les metastases et non les sites. Le denombrement des metastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomographie.

>>>SCORE FIGO 2 : -≤6  -≥7  -non

## Traitement :

\*chimiothérapie :

>>>TTG à bas risque :

-Si monochimiothérapie : -MTX  -Actinomycine D

-Si polychimiothérapie : - protocole à base de MTX (EMA-CO)   
- protocole à base de cisplatine- etoposide   
- EMA-CO forte dose   
-BEP  -paclitaxel/adrablastine

>>>TTG à haut risque :

-polychimiothérapie : - protocole à base de MTX (EMA-CO)   
- protocole à base de cisplatine- etoposide   
- EMA-CO forte dose  -BEP   
-paclitaxel/adrablastine  -MTX en intrathécal

Nombre de cures : Cures après négativation : -... -en cours

⇒ Effets secondaires : -aucun  -métrorragies  -anémie  – neutropénie   
 -thrombopénie  -aménorrhée II  -erythème noeux  -troubles digestifs   
 -mucites  -aphtes génitales  - conjonctivite  -toxidermie

\*chirurgie :

-Hystérectomie : - d'hémostase  -diagnostique   
 -résistance à la chimiothérapie

\*Embolisation: –oui  -non

## Surveillance:

1-Clinique : -RAS  -signes sympathiques  -persistance de métrorragies   
 -ictère  -signes neurologiques  -signes pulmonaires  -nécrose des doigts   
 -asthénie  -métastase au col utérin

2-biologique :

-Dosages de  $\beta$ HCG au cours du ttt : -oui  -non

-laboratoire : -unique  -différent

-rythme de surveillance :

+bon  : -dosage tous les 21j

-puis mensuel après négativation

⇒ 12mois après monochimio

⇒ 18mois après polychimio

+mauvais

+en cours

>>>Evolution : -bonne  (diminution HCG au moins 10% à chaque dosage hebdomadaire)

-echec  (stagnation ou augmentation HCG après au moins 2cycles consécutifs de chimio soit après 4à6S en fonction du protocole utilisé)

-perdue de vue

-en cours

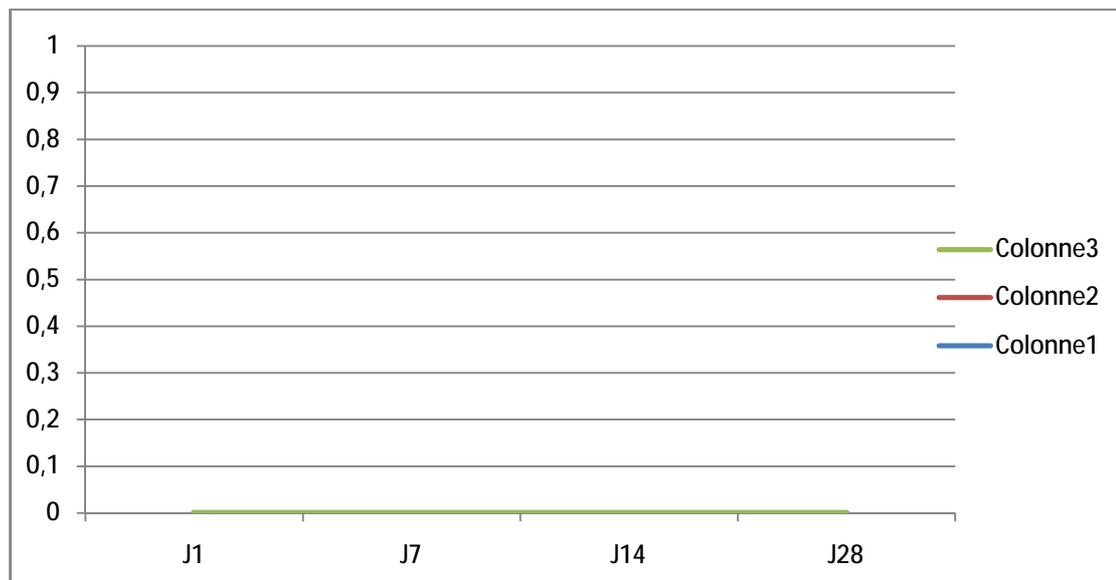
3- radiologique :

-TDM TAP : -non  -M\* pulmonaires  -M\* hépatiques

-M\* pulmonaires et hépatiques

-TDM CTAP : -non  -M\* cérébrales, pulmonaires et pelvienne

-IRM pelvien : -non  -métastase vaginale



- Anapath :      -mole invasive       -choriocarcinome   
                          -tumeur du site d'implantation       -TTE
- Contraception : -oui       -non       -le type : -orale       -DIU   
 -la durée : -continue durant la période du ttt       -irrégulière
- Résultat : -guérison       -métastases       -en cours       -décès
- Grossesse ultérieure :
- >>>délai par rapport à la survenue de TTG :
  - >>>déroulement : -normal       -métrorragies
  - >>>surveillance : -echo endovaginale à 8SA 
    - examen histologique du placenta après accouchement
    - dosage  $\beta$ HCG 3mois après la fin de la grossesse quelque soit l'issue
  - >>>recidive : -mole       -mole puis TTG

## II. RESULTATS :

### 1- Caractéristiques des patientes :

#### 1.1- Fréquence :

Durant une période de 7 ans nous avons admis 17053 femmes pour accouchement. Pendant la même période, nous avons recensé 228 cas de maladies trophoblastiques gestationnelles (soit une incidence de 1/75 accouchements). L'incidence des TTG est de 1/275 accouchements. Alors que la fréquence de la transformation maligne des môles hydatiformes était de 10%. Malheureusement on n'a pas de registre d'avortement, ce qui provoque une surestimation.

#### 1.2- Age maternel :

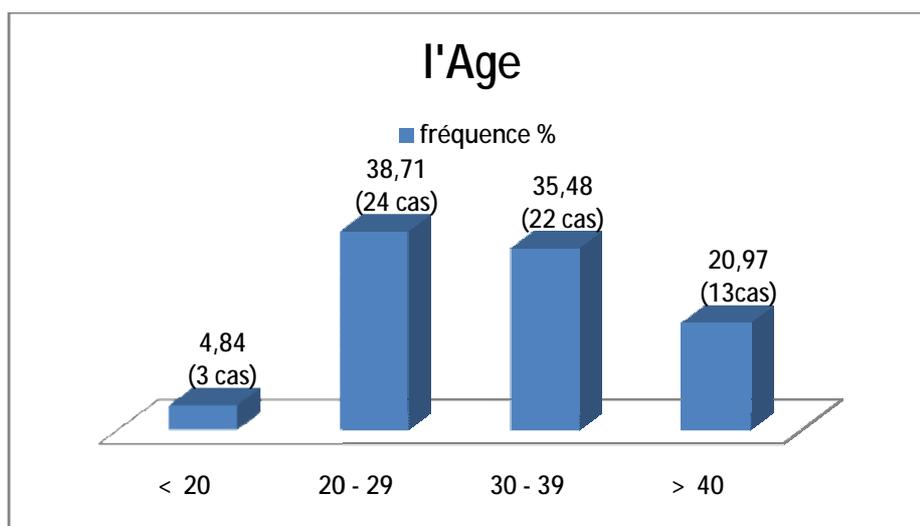


Figure 3 : Répartition des patientes en fonction de l'âge.

On note des fréquences approximatives pour les tranches d'âge (entre 20 - 29ans et entre 30 - 39ans) qui étaient les plus concernées, soient respectivement 38,7% et 35,5%.

La moyenne d'âge était de 34ans et demi, avec des extrêmes de 17 ans et 52 ans.

### 1.3-Age paternel :

L'âge paternel n'était pas mentionné sur la plupart des dossiers.

### 1.4-Niveau socio-économique :

La plupart de nos patientes avaient un bas niveau socio-économique.

### 1.5-Origine géographique:

La plupart de nos patientes prévenaient la région de saiss (85%), la région de sud représente 8%, 4% pour la région du rif, et 3% pour la région d'ouest.

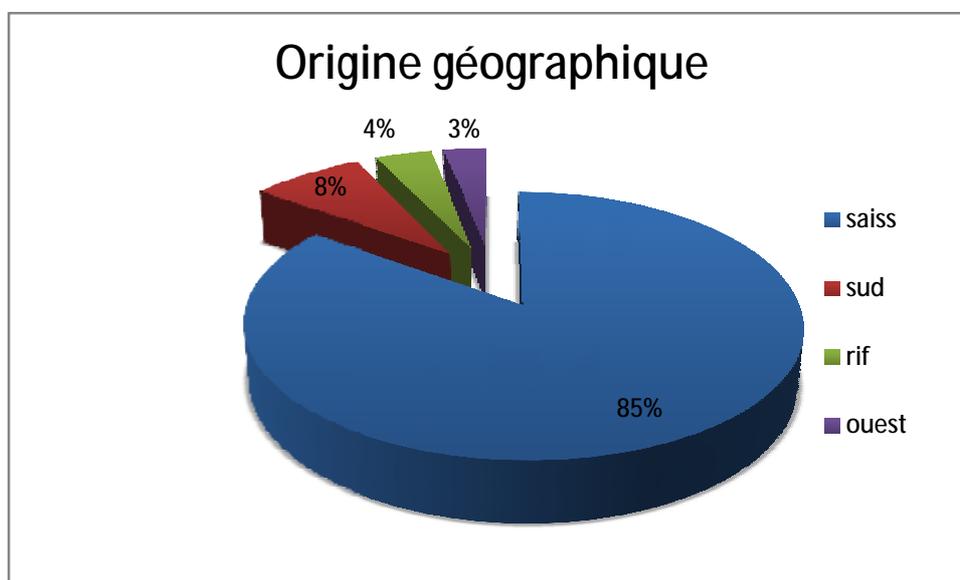


Figure 4 : Répartition des patientes en fonction de l'origine géographique.

### 1.6-Groupage ABO :

Le groupage sanguin n'a été mentionné que chez 33 patientes.

Le graphique suivant résume les résultats obtenu : système ABO

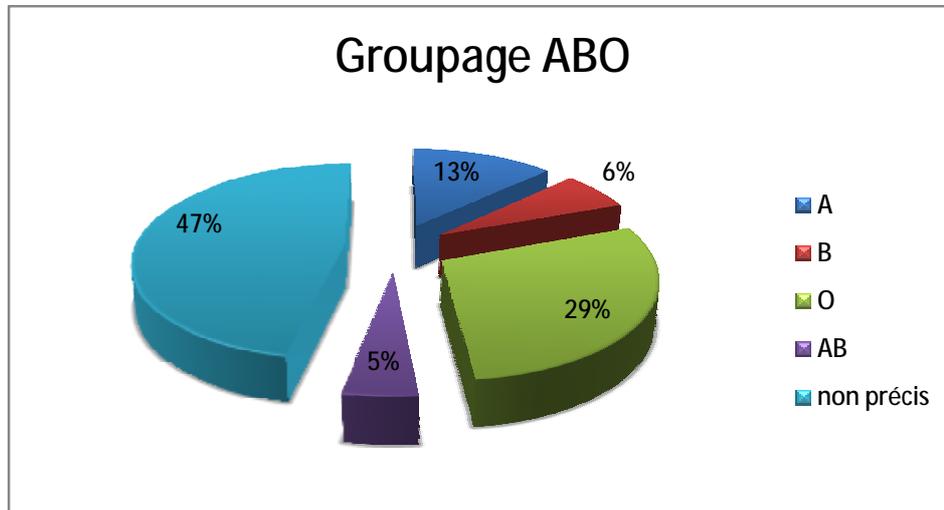


Figure 5 : Répartition des patientes selon le groupe ABO.

### 1.7-profil gyneco obstetrical :

#### a-Géstité-Parité

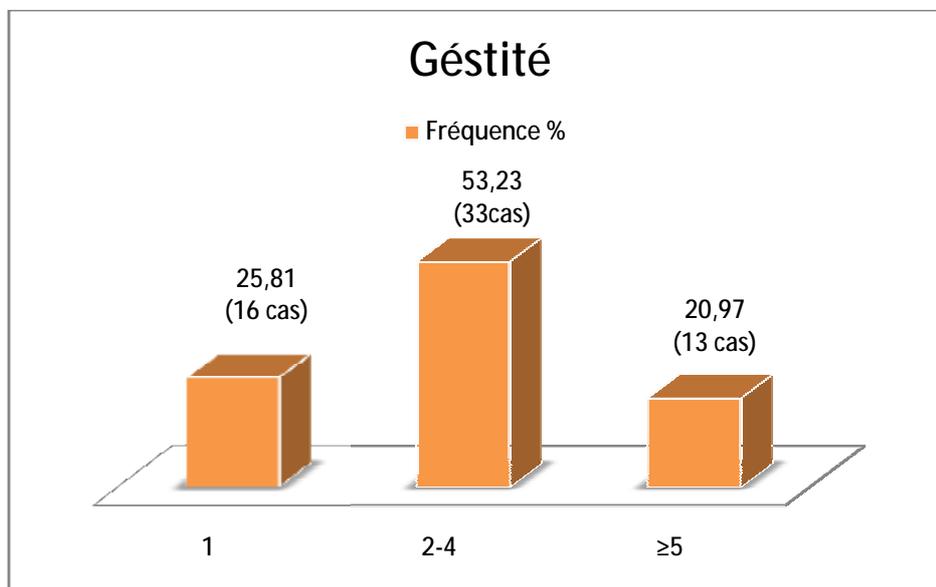


Figure 6 : Répartition des patientes en fonction de la géstité.

Nous notons un pic de fréquence chez les paucigestes (2-4), qui représentent plus que la moitié de notre série (soit 53,2% des cas), les primigestes et les multigestes représentent des fréquences de 26% et 21% respectivement.

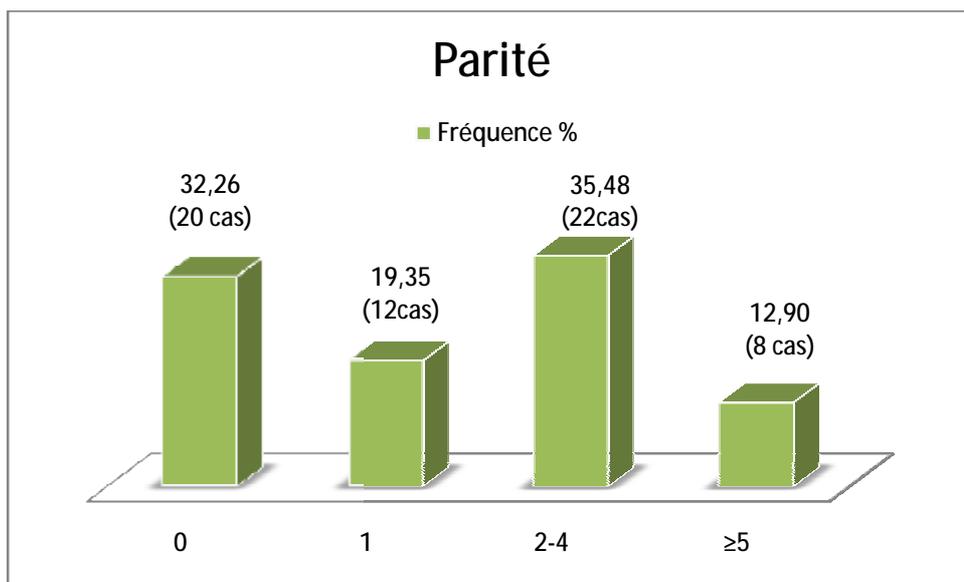


Figure 7 : Répartition des patientes en fonction de la parité.

Plus de 50% sont soit des nullipares, soit les primipares. Cependant les paucipares et les multipares et ne sont pas à l'abri de cette pathologie avec des fréquences de 35,5% et 13% respectivement.

b-Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale:

Dans notre série :

- 21,31% (soit 13cas) ont au moins un antécédent d'avortement,
- Deux ATCD personnel de mole hydatiforme l'une complète et l'autre partielle
- Un antécédent de TTG

## c-Grossesse causale:

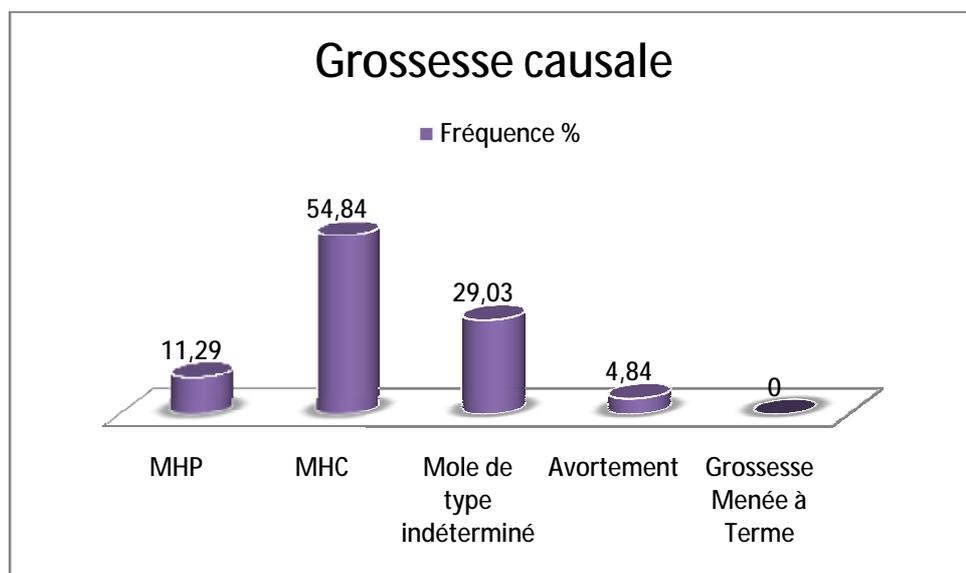


Figure 8 : Répartition des patientes en fonction de l'état gravidique causal.

La majorité des TTG ont été diagnostiquées dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 55%. 11,3% après une môle partielle, et 25,8% après une môle de type indéterminé.

A noter que, pour les 16 patientes chez qui nous n'avons pas de preuve histologique sur la grossesse causale, elles étaient toutes référées pour des évolutions perturbées de  $\beta$ HCG après une grossesse molaire (aspiration de produit de conception contenant plusieurs vésicules).

## 2-diagnostic positif :

### 2.1- les circonstances du diagnostic:

Tableau 7 : Répartition des patientes selon les circonstances du diagnostique.

CDD	nombre	Fréquence %
clinique: métrorragies	6	9,7
biologiques	52	83,87
histologique	3	4,83
métastases	0	0

La majorité de nos patientes étaient asymptomatiques, et le diagnostique était porté sur l'évolution biologique perturbée seule.

Pour 9,7%, elles avaient des métrorragies, soit persistantes, soit qui sont apparues après un délai d'aspiration.

Le diagnostic était basé sur l'histologie dans trois cas :

- Pour deux cas le diagnostic de TTG n'était pas évident, dont nous avons recours à l'hystérectomie pour avoir un diagnostique de certitude. L'étude anatomopathologique a retrouvé une môle invasive (cas n°3) et un choriocarcinome (cas n°4). (Pages : 68-69)

- Et pour un cas, nous avons réalisé l'hystérectomie en urgence pour pélvipéritonite sur rupture utérine, secondaire à une môle invasive chez une patiente non suivie en post MHC.

Un autre cas particulier où le diagnostique était basé sur des critères clinico-biologiques et radiologiques, détaillé dans le (cas n°1) :

#### Cas n°1 :

Mme F.G âgée de 24ans, G2P0,

ATCD : molle partielle en 2009, suivie dans notre formation jusqu'à guérison.

Après 6 ans, la patiente a consulté en privé pour des métrorragies du 1<sup>er</sup> trimestre

avec la réalisation d'un curetage aspiratif ; Anapath : une autre molle hydatiforme partielle.

L'échographie de contrôle : une image de rétention avec un taux de BHCG à 30.000. Vu la persistance de l'image de rétention, la patiente a subi une 2<sup>ème</sup> aspiration avec un taux de BHCG de contrôle à 12.000, avec résultat de l'étude Anapath en faveur d'un endomètre sensiblement normal. Une 3<sup>ème</sup> aspiration était faite avec un taux de BHCG de contrôle à 10.000. Devant la persistance de saignement et la non négativation de taux de BHCG pendant 2 mois et demi, la patiente nous a été adressée pour PEC.

L'examen gynécologique :

SP : Saignement minime provenant de l'endocol.

TV : Col à la pulpe, utérus augmenté de taille faisant 10SA, pas de MLU ni de SLU.

Echographie pelvienne : Utérus augmenté de taille, irrégulier, ligne d'interface interrompue par une image isthmique intra-utérine faisant 67\*63mm hétérogène échogène envahissant la paroi myométriale. Les deux annexes non vues. Absence d'épanchement péritonéal. Aspect évoquant une TTG (Mole invasive ou choriocarcinome).

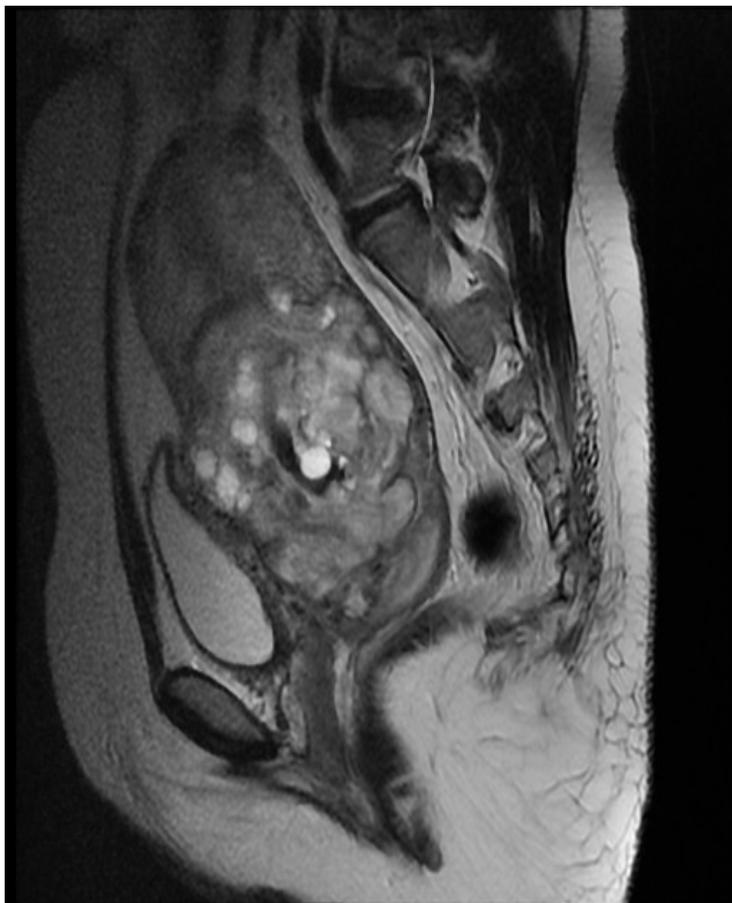
Bilan d'extension :

TDM TAP : Utérus augmenté de taille, hétérogène, siège de deux masses dont la plus volumineuse envahissant les paramètres à droite, avec une discrète UHN gauche en rapport avec sa mole invasive. Présence de localisations pulmonaires secondaires.

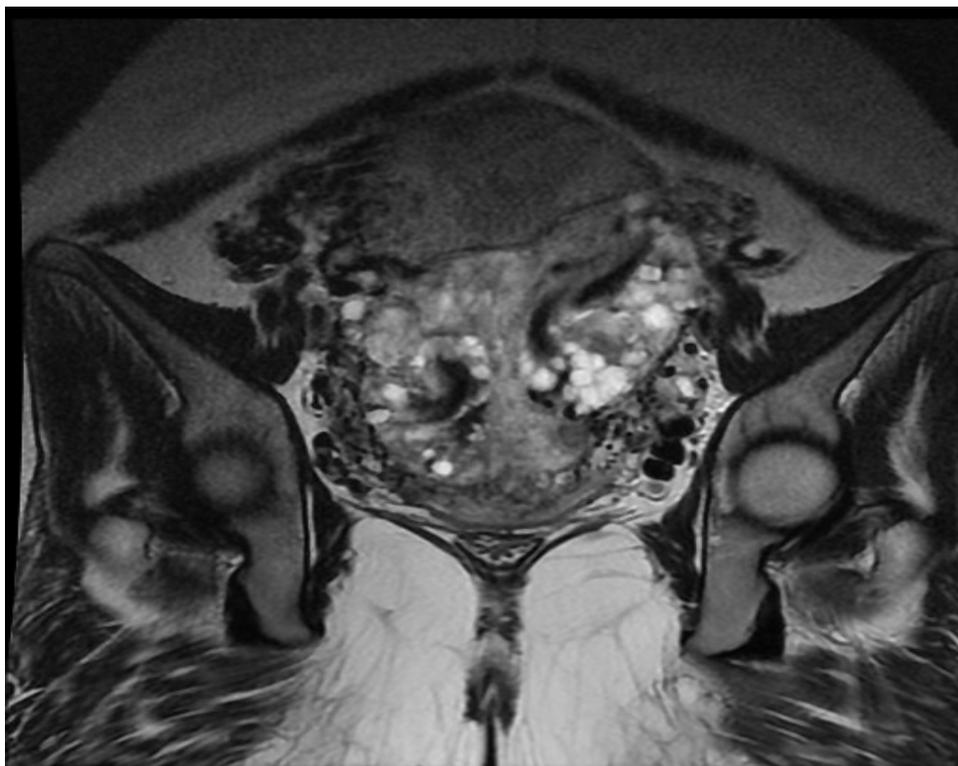
IRM pelvienne : Double localisation de la môle invasive, dont la plus volumineuse franchit la séreuse utérine.

Patiente a bénéficié d'une hystérocopie diagnostique, avec à l'exploration la présence d'une masse fundique très vascularisée. Défilé cervico-isthmique sans particularités. Biopsie faite : non concluante.

La patiente était staffée en RCP. Vu l'antécédent de môle, la récurrence de môle avec persistance d'une image radiologique et la persistance de taux de  $\beta$ HCG. Le diagnostic de TTG était posé, puis scorée à haut risque avant l'indication d'une polychimiothérapie (EMA-CO).



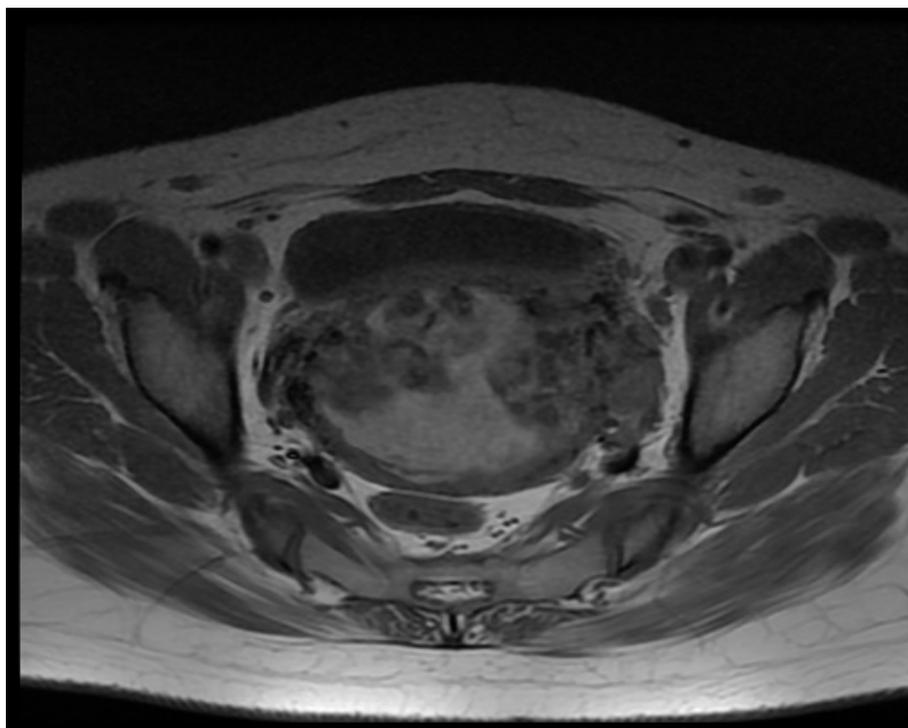
A : coupe sagittale T2 qui montre un processus tissulaire intra-myométriale, siège au niveau de la paroi utérine antérieure corporéo-isthmique, d'aspect multivésiculaire, mal délimité, mesurant 89\*75\*89mm de diamètre, se présentant en hypersignal hétérogène. Ce processus refoule en arrière la ligne cavitaire, et franchit en avant la séreuse, puis s'étend au récessus véico-utérin sans épaissement focal de la paroi vésicale. Il respecte le col utérin, le rectum et la cavité vaginale.



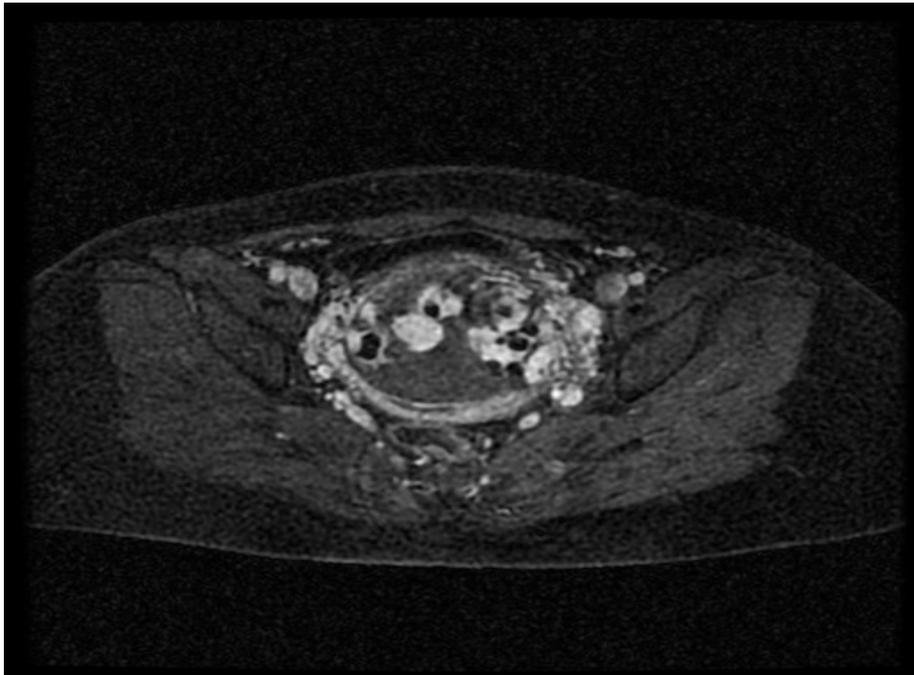
B : la coupe coronale T2, mis en évidence 2 lésions tissulaires, multivésiculaire, hétérogènes en hypersignal :

-L'une antérieure semble envahit latéralement les trompes et les ovaires, se présentant en un épaississement tubulé hétérogène latéro-utérin bilatéral.

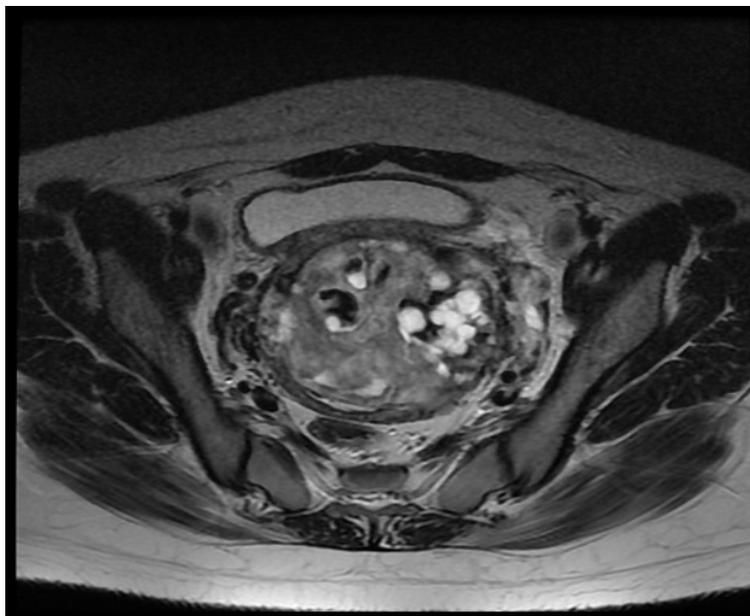
-Et l'autre postérieure bien limitée.



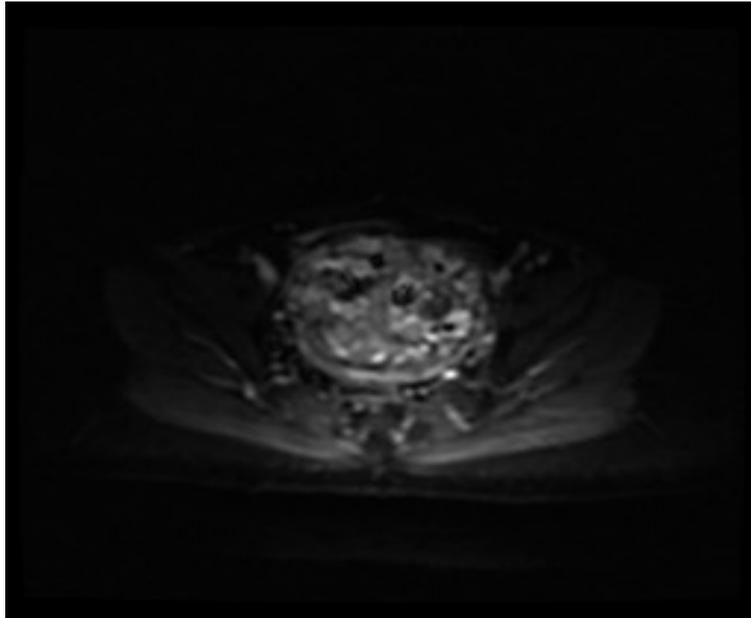
C : coupe axiale T1 (C -) : présence de 2 processus tumorales intra utérine, hétérogènes.



D : coupe axiale T1 (C+) : les deux lésions prennent le contraste de manière précoce et intense, délimitant des zones non réhaussées correspondant aux zones hémorragiques en hypersignal, et aux zones kystiques en hyposignal.



E : coupe axiale T2 : présence de 2 lésions hétérogènes en hypersignal avec infiltration de la graisse paramétriale bilatérale.



F : diffusion b600 : les deux lésions apparaissent en signal hétérogène, partiellement restrictif en diffusion.

Image 12: IRM pelvienne (A, B, C, D, E, F)

## 2.2- critères diagnostic utilisés :

CNGOF 2010 (voir page: 100-101)

## 3-Score TTG :

3.1-L'état gravidique causal : (voir page: 53)

3.2-Délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG:

Tableau 8 : répartition des patientes en fonction du délai entre grossesse causale et TTG.

DELAI	Nombre	Fréquence %
1-2mois	54	87,10
2-6mois	7	11,29
>6mois	1	1,61
Total	62	100

Pour la majorité de nos patientes le délai de survenu de TTG était compris entre 1 et 2 mois, chez 7 patientes le diagnostic était posé entre 2 et 6 mois. Pour un cas le diagnostic de TTG était retardé 8mois après une mole complète, car la patiente était perdue de vue au cours de la surveillance post molaire.

### 3.3-Taux de $\beta$ HCG avant le traitement :

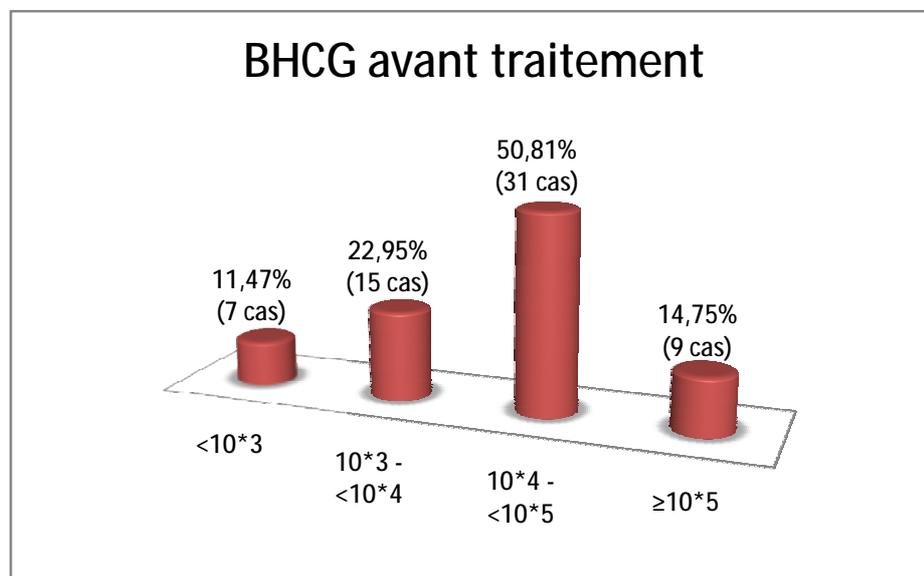


Figure 9 : Répartition des patientes en fonction du taux de  $\beta$ -HCG avant le traitement.

On note un pic de fréquence pour les patientes qui avaient un taux de  $\beta$ HCG entre  $10^4 - <10^5$ , ce qui représente la moitié de notre série.

24% avaient un taux entre  $10^3 - <10^4$ , 14,5% pour un taux  $\geq 10^5$ , et 11,3% pour un taux  $<10^3$ .

### 3.4-Bilan d'extension (locorégional et à distance):

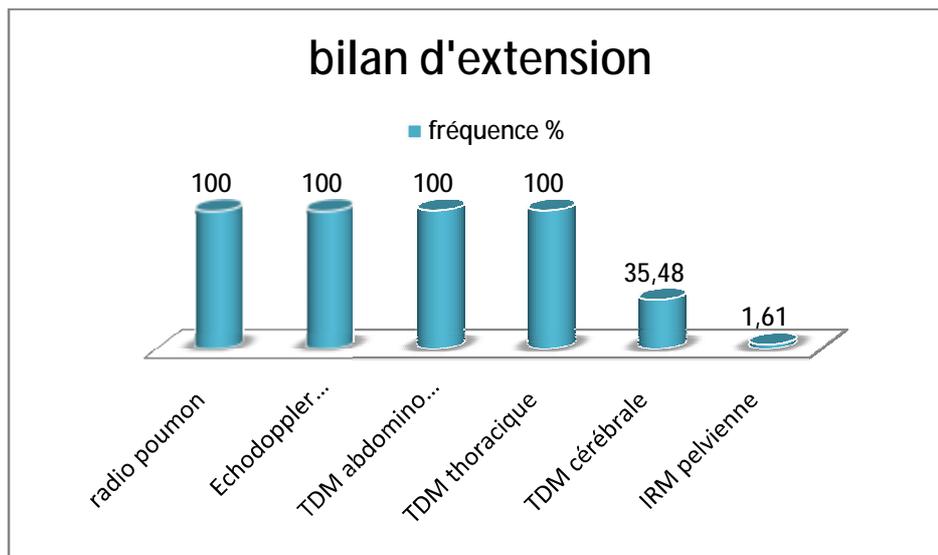


Figure 10 : Répartition des patientes en fonction du bilan d'extension.

Toutes nos patientes ont bénéficié systématiquement, dans le cadre de bilan d'extension, d'une échographie pelvienne + doppler, radiographie de poumon, TDM abdominopelvienne et thoracique.

La TDM cérébrale a été demandé chez 35,5% des cas. Une seule IRM pelvienne a été demandée chez une patiente qui a présenté sur la TDM, un envahissement des paramètres par la tumeur utérine.



Image 13: masse intra-utérine échogène hétérogène envahissant le myomètre.

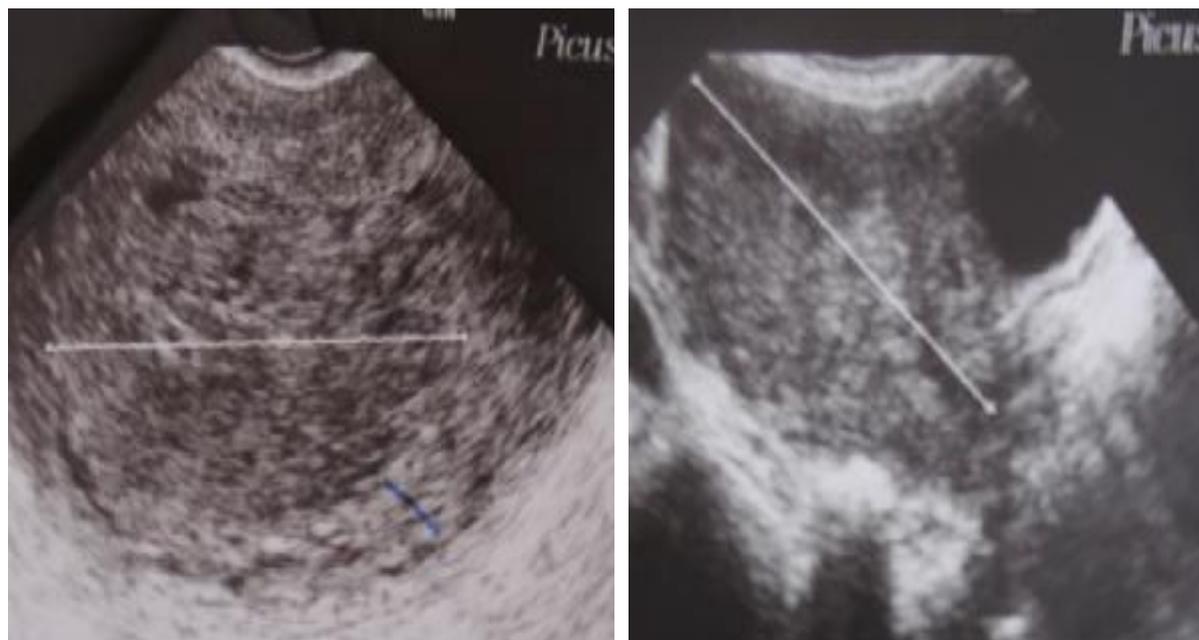


Image 14 et 15: Echographie sus pubienne et endovaginale : utérus augmenté de taille siège d'un matériel échogène, ayant une limite flou en postérieur évoquant l'invasion de la paroi postérieure.

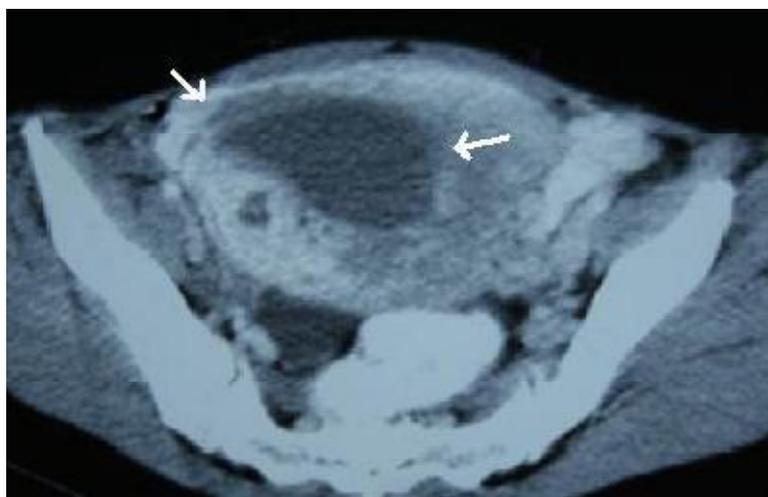


Image 16 : Aspect de l'image précédente (12;13) en tomодensitométrie.

### 3.5-Cas métastatiques:

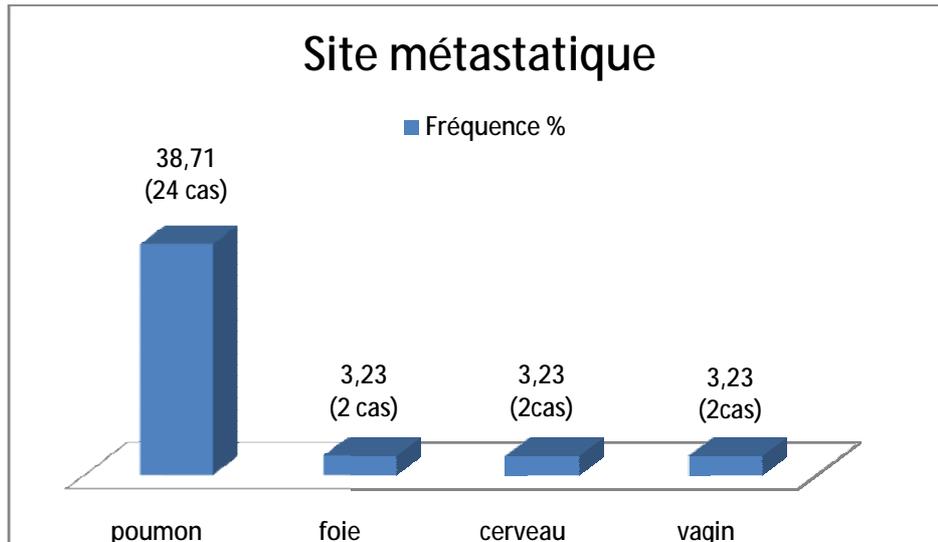


Figure 11: Répartition des patientes en fonction du site métastatique.

Dans notre série, 25 patientes avaient des métastases, dont le poumon représente le site métastatique le plus marqué par une fréquence de 38.7%, dont 4 patientes avaient des métastases communes. Une patiente a présenté une métastase vaginale.

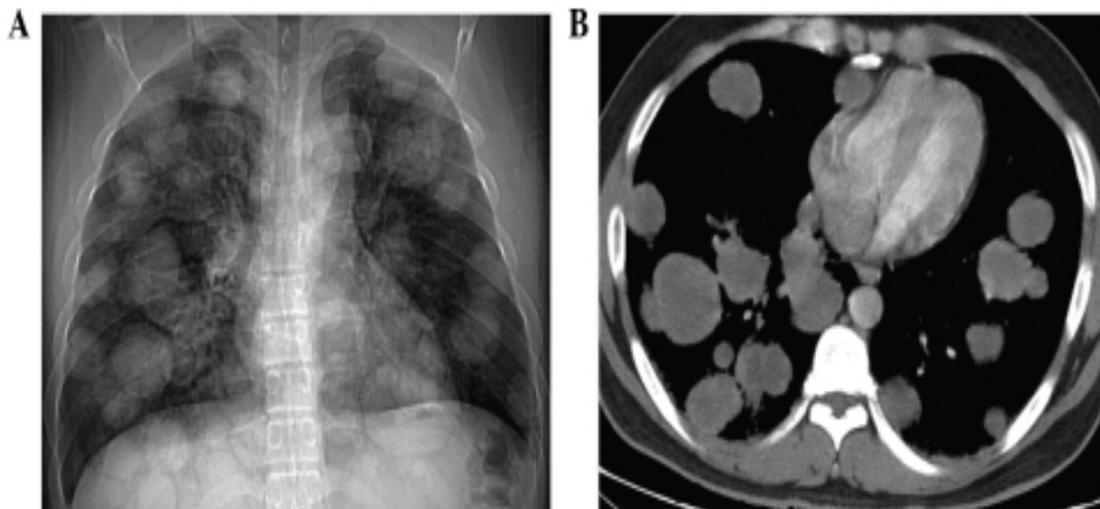


Image 17 : métastases pulmonaires :

A : sur la radiographie pulmonaire : aspect en lâcher de ballon.

B : sur la TDM thoracique : plusieurs lésions parenchymateuse de taille variable, contours irrégulier.

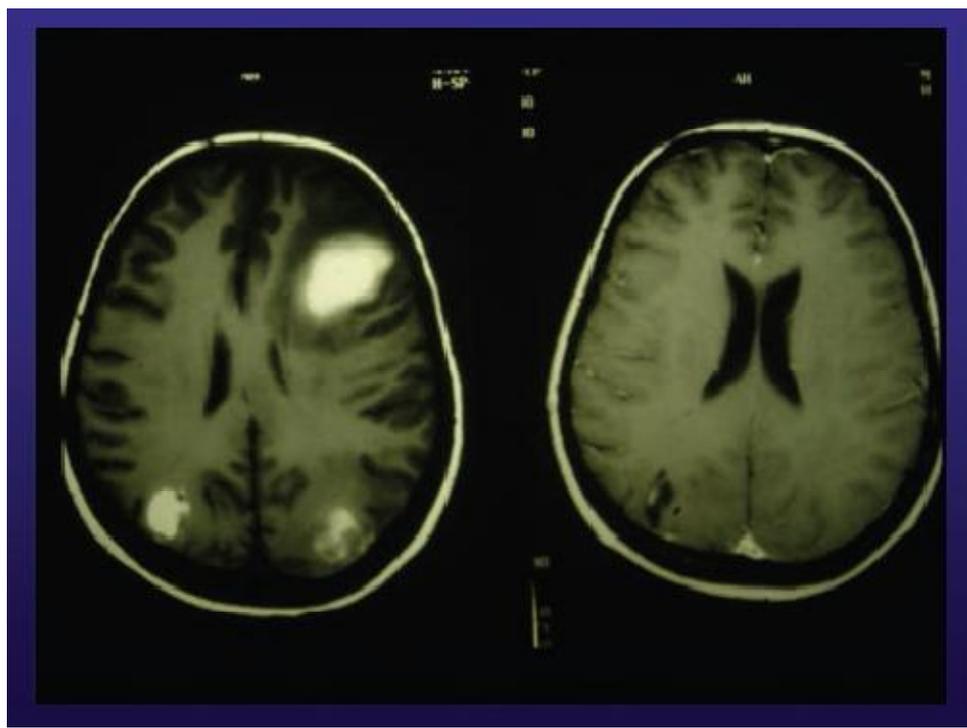


Image 18 : TDM cérébrale: masses irrégulières, pariétales et occipitales, correspondant à des métastases cérébrales.

### 3.6- Score des patientes:

Tableau 9 : Répartition des patientes en fonction du score

Score	nombre	Fréquence %
bas risque	56	90,32
haut risque	5	6,45

Nos scores variaient entre 0 et 11, la majorité de nos patientes étaient de bas risque (score < 6) : soit 90,32%, et cinq patientes étaient scorées de haut risque.

Une patiente non scorée parce qu'elle n'a pas bénéficié de chimiothérapie dans notre formation (hystérectomie diagnostique seule (cas n°3, page : 68).

## 4-Prise en charge thérapeutique :

### 4.1-Modalités :

#### a-Chimiothérapie:

- ✓ Toutes nos patientes scorées à faible risque ont bénéficié du même protocole à base d'une mono chimiothérapie faite dans notre service: le méthotrexate (1mg /kg en IM à J1, J3, J5, J7) en alternance avec l'acide folique (à défaut de l'acide folinique) à la dose de 0.1mg/kg/j à j2, j4, J6, j8. Tous les 14 jours jusqu'à négativation des  $\beta$ hCG suivi d'une consolidation par trois cures du même schéma thérapeutique.
- ✓ Une patiente a bénéficié d'une chimiothérapie de seconde ligne à base d'actinomycine D (à la dose de 12ug/kg/j en intraveineuse pendant cinq jours) au service d'oncologie, après échec à la méthotrexate, détaillé dans le cas suivant :

#### Cas n°2 :

Mme N.B âgée de 33ans, sans ATCD pathologiques notables, G4P2 (2EV, FC curetée à 8 SA), suivie dans notre service pour une môle hydatiforme complète, ayant bénéficié de deux curetages aspiratifs avec une surveillance hebdomadaire régulière de taux de  $\beta$ HCG plasmatique qui a montré sa ré ascension multiplié par 8, sur 3 dosages successifs (passage de 11 000 à 80 807,14). La décision était de retenir le diagnostic de TTG scoré à 2 (après la réalisation d'un bilan d'extension revenant négatif). La patiente était mise sous mono chimiothérapie à base de Méthotrexate.

L'évolution était marquée par une diminution harmonieuse de taux de BHCG plasmatique jusqu'au 9<sup>ème</sup> cure où la patiente a présenté une stagnation de BHCG après 5 cycles thérapeutiques (22,4 - 22,2- 15,5 - 13,9 - 11,3 - 24,54).

Patiente était staffée en RCP, la décision était de commencer la mono chimiothérapie à base d'actinomycine D, dont elle a reçu 6 cures au total avant d'atteindre une rémission complète. Elle est en cours de surveillance.

✓ Cependant chez trois patientes, nous avons indiqué à une poly chimiothérapie :

Ø L'une suite à l'échec de la monochimiothérapie avec BHCG > 500 UI/L mise sous plusieurs protocoles (EMA-CO puis BEP puis TP/TE), puis décédée après 4 lignes de chimiothérapie.

Ø Les deux autres, suite à une mauvaise observance par faute de moyens. L'une mise sous TP/TE, et l'autre sous TP/TE puis paclitaxel/adrablastine.

Avant chaque cure, on demande systématiquement :

- NFS complète
- Ionogramme complet
- Fonction rénale
- Bilan hépatique
- TP, TCK

Nous préconisons dans notre service de poursuivre 3 cures de chimiothérapie après négativation, et nous considérons que le taux de BHCG est négatif, s'il est < 5 mUI/ml.

✓ Pour les cinq patientes scorées à haut risque, elles ont bénéficié d'une polychimiothérapie, faite au service d'oncologie. :

Ø Trois patientes mises sous EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine) :

- L'une a reçu 6 cures, puis s'est compliquée de métrorragies de grande abondance, d'où la réalisation d'une hystérectomie d'hémostase. La patiente est en cours de surveillance.

- L'une était sous EMA-CO à l'hôpital d'El Hoceima, référée dans notre formation que pour l'hystérectomie d'hémostase vue le manque de sang, puis revenue pour continuer ses cures.
  - Et l'autre perdue de vue, après avoir reçu une cure.
- Ø Une patiente scorée à 10, mise sous BEP (bléomycine, étoposide, cyclophosphamide), ayant reçu 4 cures, d'où l'installation d'effets indésirables graves. Ce qui a nécessité l'arrêt du traitement. Par la suite, la patiente est perdue de vue.
- Ø Et une autre, a refusé la polychimiothérapie.

#### b- Chirurgie :

✓ L'hystérectomie était réalisée chez 6 patientes :

§ A but hémostatique dans trois cas.

§ Pour résistance à la chimiothérapie pour un cas.

§ Et dans deux cas, pour des patientes grandes multipares, et fortes suspicions de TTG (cas n° 3 et 4) :

#### Cas n°3 :

Mme M.M âgée de 36 ans, sans antécédents pathologiques notables G10P9, consulte à Errachidia pour des métrorragies sur une aménorrhée de 3mois,  $\beta$ HCG à 1 537 600, une aspiration a été réalisé, resultat anapath : caduque remaniée témoignant d'une rétention, sans signe en faveur de môle,  $\beta$ HCG de contrôle à 200 000 après 2 semaines. Une 2ème aspiration été faite après 20j devant la persistance des métrorragies avec un processus tissulaire endocavitaire hétérogène, vascularisé à l'échodoppler.

Patiente fut référée au CHU après 4 jours :

-  $\beta$ HCG à 44 008

- l'échodoppler : utérus augmenté de taille, siégeant d'une image hyperéchogène contenant des zones anéchogènes, mesurant 7,5\*11,5 cm, myomètre hétérogène hypervascularisé, kystes lutéiniques à droite.
- Bilan d'extension négatif : radio thorax normal, échographie hépatique normale, TDM TAP : présence de 2 nodules pulmonaires non spécifiques.
- Hystéroscopie non réalisée.
- Décision de STAFF : hystérectomie diagnostique, car forte suspicion de TTG chez une grande multipare.
- Anapath : môle invasive limitée au corps utérin avec infiltration en profondeur estimée à 5mm.
- la patiente a refusé le suivi dans notre formation. Elle était adressée à l'Hôpital d'Errachidia.

#### Cas n°4 :

Mme R.R âgée de 48ans, sans antécédent pathologiques notables, G7P6, présente des métrorragies évoluant depuis 10j sans notion d'aménorrhée.

- Examen clinique : col violacé, utérus augmenté de taille.
  - $\beta$ HCG initial à 1500UI/L, cinétique en augmentation jusqu'à 45000UI/L.
  - Echographie pelvienne : image hétérogène intra uterine faisant 4\*4cm.
  - Hystéroscopie sous sédation : masse du fond utérin de 4cm rose pâle, dont la nature est difficile à apprécier → biopsie non concluante.
  - La patiente a bénéficié d'une hystérectomie diagnostique par voie basse, étant donné qu'elle est multipare et forte suspicion de TTG.
  - Résultat anapath en faveur d'un choriocarcinome.
- ✓ Nous avons réalisé une hystérectomie totale, toujours avec conservation ovarienne.

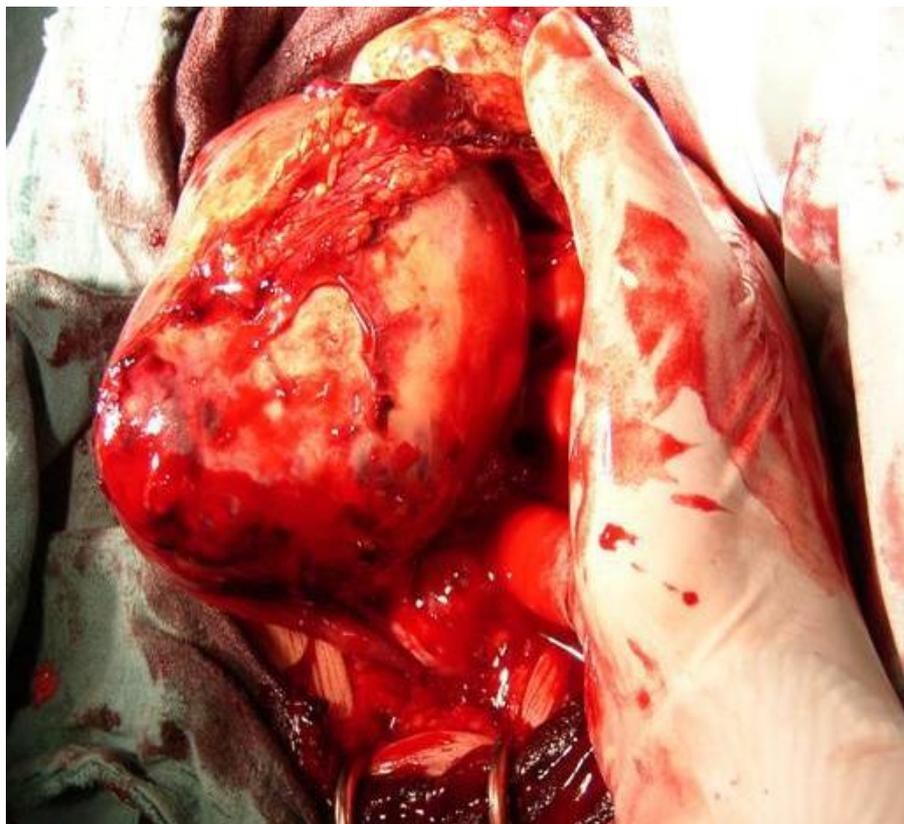


Image 19 : image per opératoire montrant un utérus augmenté de taille, bosselé, de surface irrégulière.

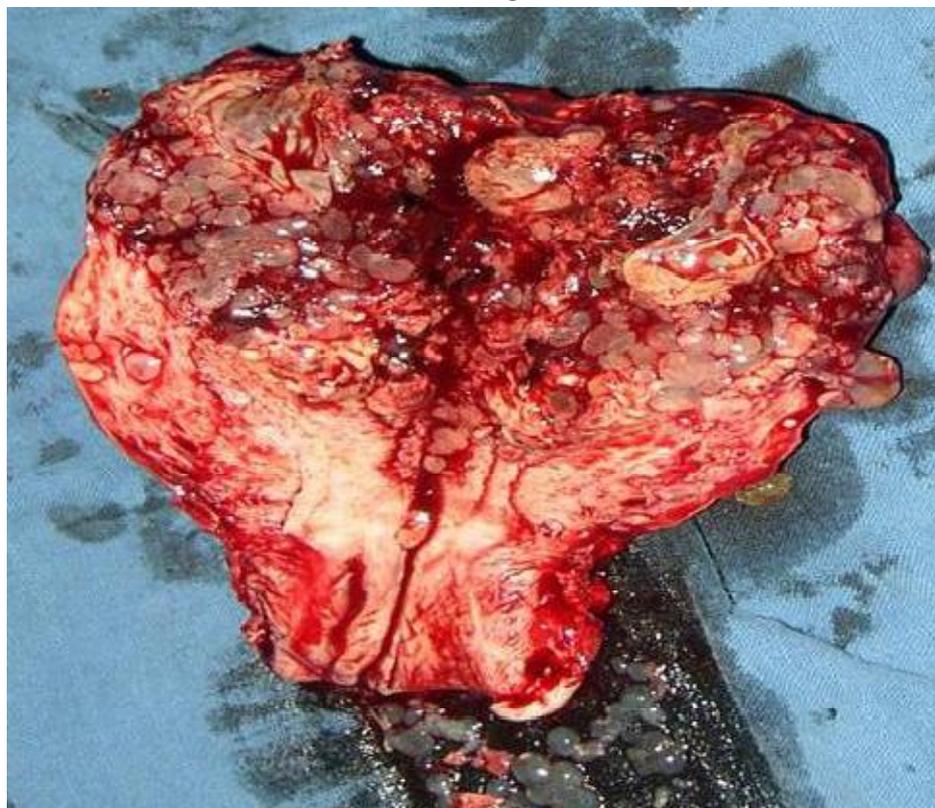


Image 20 : Aspect de l'utérus après ouverture de la pièce opératoire montrant une môle invasive avec magma de vésicules en intra utérin s'étalant jusqu'à la séreuse.

### c- Embolisation :

#### Cas n°5 :

Mme J.L âgée de 26ans, sans antécédent pathologiques notables, G1P0 (fausse couche curetée), hospitalisée à CHU d'oujda pour choc hémorragique suite à des métrorragies sur une TTG post abortum scorée à 10 puis adressée au CHU de Fès pour complément de prise en charge.

- Examen clinique : patiente stable sur le plan hémodynamique, présente une lésion vaginale hémorragique.

La patiente a bénéficié d'une embolisation à visée hémostatique avec biopsie de la lésion vaginale (Anapath : non trouvé).

Par la suite, nous avons indiqué une polychimiothérapie à base de BEP, ayant reçu 4 cures, d'où l'installation d'effets indésirables graves. Ce qui a nécessité l'arrêt du traitement. Puis la patiente perdue de vue.

### d-Radiothérapie :

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de radiothérapie.

## 4.2-La surveillance sous traitement :

Pour les 62 patientes traitées dans notre service, la surveillance est basée sur :

### a-Clinique :

L'anamnèse et l'examen clinique complet sont systématiques à chaque consultation, notamment l'examen abdominal et gynécologique (spéculum+TV), puis l'examen des autres appareils.

### b-Biologique :

La surveillance est basée sur les dosages répétés des BHCG sériques, au même laboratoire, au rythme suivant :

- Avant le début de chaque cure de chimiothérapie.

- Puis mensuelle après négativation, pendant 12mois après mono chimiothérapie, et jusqu'à 18mois après poly chimiothérapie.

Pour la majorité de nos patientes ce rythme était respecté.

On regroupe ces résultats sur une courbe daté.

On surveille aussi pendant le traitement par :

- NFS pour détecter les neutropénies et les thrombopénies.
- Bilan hépatique à la recherche d'une hépato toxicité.

### c-La radiologie :

La surveillance radiologique se fait par divers explorations en fonction des signes d'appel. On a réalisé :

- Deux TDM CTAP chez une patiente sous MTX avec mauvaise observance thérapeutique, pour la rescorer, et la mise en évidence des métastases.
- TDM CTAP et IRM pelvienne chez une patiente avec une TTG bas risque, devenue haut risque avec développement d'une chimiorésistance. Les explorations ont montré une métastase vaginale qui n'existait pas sur les imageries précédentes.
- TDM CTAP : qui a objectivé des métastases cérébrales chez une patiente sous MTX perdue de vue et revenue avec des signes neurologiques.

## 5-L'évolution :

✓ Pour les patientes classées à bas risque, l'évolution était généralement favorable :

-34 patientes ont bénéficié d'une surveillance complète puis déclarées guéries, et 11 patientes sont en cours de surveillance.

-9 étaient perdus de vue, dont deux étaient en rémission complète.

-Une patiente a présenté une résistance après 4 lignes de chimiothérapie (MTX puis EMA-CO puis BEP puis TP/TE) puis décédée.

-Une récurrence de TTG, toujours de bas risque de bonne évolution.

∅ le nombre de cure était varié entre 3 et 14 avec une moyenne de 8,5 cures, et le délai entre le début de traitement et la négativation de BHCG était aussi varié entre 3semaines et 9mois avec une moyenne de 5 mois.

∅ La résistance à la monochimiothérapie pour les patientes à faible risque représente 4,8%. Le calcul de l'odds ratio pour les facteurs de risques prédictifs de cette résistance retrouve pour:

- L'âge < 20ans (OR= 4,6, IC à 95%= 0.35 à 60,2)
- Taille de la tumeur utérine > 3cm (OR= 1,9, IC à 95%= 0.16 à 22,5)
- Le score FIGO à 5 ou 6 (OR= 2, IC à 95%= 0.17 à 24,92)
- La présence de métastases (OR= 0,94, IC à 95%= 0,87 à 1,02).
- Le taux de BHCG  $\geq 10^5$  (OR= 0,93, IC à 95%= 0,87 à 1).
- Le diagnostic de TTG  $\geq 4$  mois/ grossesse causale (OR= 12, IC à 95%= 0.75 à 198,6).

Ces résultats ne retrouvent aucun de ces paramètres comme facteur de risque de résistance au MTX (intervalle de confiance (IC) contient le 1).

En analyse univariée, on n'a pas retrouvé de résultats significatifs (Tableau10), c'est peut être dû à la taille de l'échantillon (3 patientes qui ont développé un échec thérapeutique au MTX).

Tableau 10: les facteurs de risque associés à la réponse au méthotrexate.

Paramètre étudié	Réponse N=34	Pas de réponse N=3	p
Age :			
<40 ans	42 (93,3%)	3 (6,7%)	1
≥ 40 ans	9 (100%)	0	
Grossesse causale :			
Môle	33 (71,7%)	13 (28,3%)	0,5
Avortement	3 (100%)	0	
Délai entre grossesse causale et diagnostic de TTG :			
< 4 mois	49 (96,1%)	2 (3,9%)	0,16
≥ 4 mois	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Taille de la tumeur utérine :			
≤ 3 cm	25 (96,2%)	1 (3,8%)	1
> 3cm	26 (92,9%)	2 (7,1%)	
Bhcg avant traitement :			
< 10*5	46 (93,9%)	3 (6,1%)	0,74
≥ 10*5	5 (100%)	0	
Métastases :			
Absentes	34 (94,4%)	2 (5,56%)	0,45
Présentes	17 (100%)	0	
Score FIGO :			
< 5	41 (95,3%)	2 (4,7%)	0,5
= 5 ou 6	10 (90,9)	1 (9,1%)	

▼ Pour les patientes classées à haut risque :

- Trois patientes étaient sous EMA-CO :

- Ø L'une a reçu 6 cures, s'est compliquée de métrorragies de grande abondance, bénéficiée d'une hystérectomie d'hémostase. Toujours sous surveillance.
- Ø L'une était adressée à El hoceima pour continuer sa poly chimiothérapie.
- Ø Et une autre, perdue de vue après une cure.

- Une patiente perdue de vue après avoir reçu 4 cures du protocole BEP.
- Une patiente a refusé la chimiothérapie.

✓ Pour les patientes scorées à bas risque et devenues de haut risque :

Elles étaient mises initialement sous méthotrexate avec mauvaise observance thérapeutique, par faute de moyens, puis revenues et rescorées de haut risque :

-L'une était sous protocole TP/TE avec mauvaise observance thérapeutique puis mis sous protocole Paclitaxel/Adrblastine puis déclarée guérie après 7 cures.

-L'autre, mise sous protocole TP/TE en cours de surveillance après avoir terminé ses cures.

## 6-Pronostic maternel :

### 6.1Mortalité:

Un cas de décès a été signalé ce qui donne une fréquence de 1.61% suite à une hémorragie due à une récurrence pelvienne et métastase vaginale (résistance à la polychimiothérapie).

6.2 Morbidité:

Tableau 11: Effets secondaires de la chimiothérapie pour les différents protocoles utilisés.

Protocole utilisé	Effets secondaires	Nombre de cas
Méthotrexate	Nausées, vomissements	1
	Mucite buccale	4
	Aphtes génitales	1
	Conjonctivites	3
	Toxidermies	4
	Aménorrhée secondaires	1
	Neutropénie	7
	Anémie	1
	Thrombopénie	1
Actinomycine D	Toxidémie + Mucite + Neutropénie	1
EMA-CO	Anémie + Thrombopénie	1
	Mucite	1
BEP	Toxidermie + néphrotoxicité + bicytopénie fébrile + Syndrome dysentérique	1
TP/TE et paclitaxel/adrablastine	absence	

Aucun cas d'HTA, ou d'hyperthyroïdie n'a été déclaré.



Image 21 : mucite buccale post chimiothérapie.

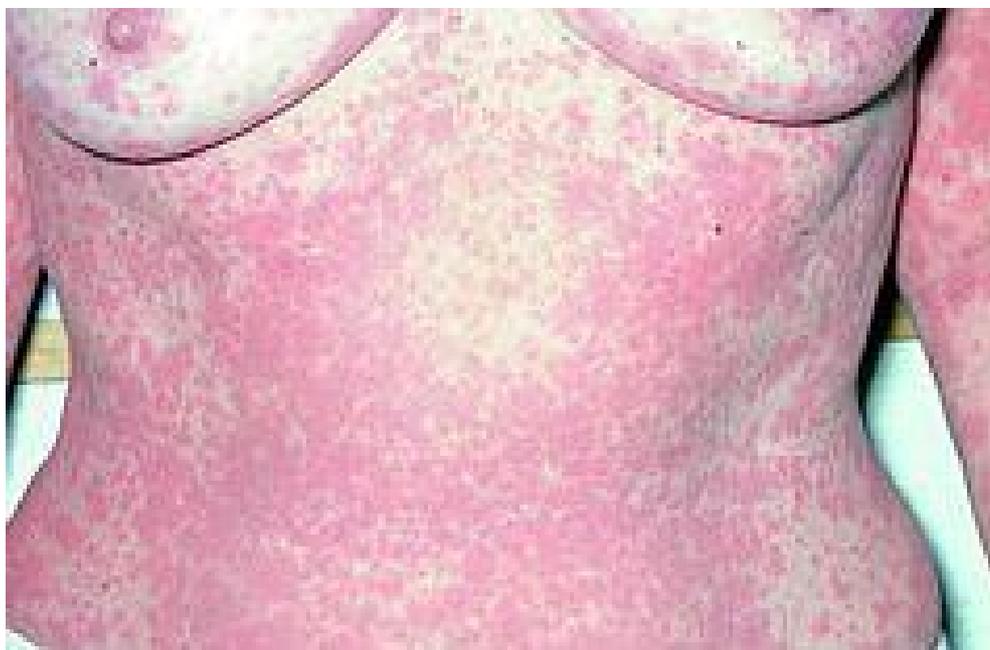


Image 22: toxicodermie post chimiothérapie.

## 7-Fertilité post TTG :

La grossesse n'est autorisée dans notre formation qu'après la fin de la surveillance biologique. Toutes nos patientes ont été mises systématiquement sous contraception oestroprogestative, sauf celles ayant bénéficié d'une hystérectomie.

Parmi les 33 cas qui ont été déclarés guéries et qui ont arrêté leur contraception :

- Une patiente primipare est tombée enceinte, 2ans et 2mois après la survenue de TTG. une échographie endovaginale été réalisée objectivant un sac gestationnel de 7SA +6J sans anomalie dont on ne savait pas l'évolution (patiente perdue de vue).

## 8- Cas particuliers : grossesse gémellaire :

### Cas n°7 :

Mme Z.F âgée de 24 ans.

ATCD :

- suivie pour goitre en hyperthyroïdie sous traitement médicale.
- G1P0

Présente des métrorragies sur grossesse de 17 SA, avec  $\beta$ HCG > 1.000.000 mUI/L. l'échographie montre une grossesse gémellaire associant un fœtus de 17SA (activité cardiaque positive) + grossesse molaire. Le couple a choisit la poursuite de grossesse.

Après une semaine, la patiente s'est présentée avec un avortement en cours et des métrorragies de grande abondance, dont elle a bénéficié d'une aspiration.

La surveillance post molaire par  $\beta$ HCG montre une stagnation sur 4 dosages consécutifs, d'où le diagnostique de TTG.

Un bilan d'extension a été réalisé, revenu négatif. Score FIGO à 0.

La patiente a été mise sous MTX, bénéficié de 4 cures avec des effets secondaires type : érythème noueux, traité en dermatologie, puis déclarée guérie après un an de surveillance.

# DISCUSSION

## 1. Epidémiologie :

### 1.1-Fréquence :

La fréquence des MTG est extrêmement variable car la définition des populations à risque est particulièrement hétérogène [37].

Le nombre de MTG peut être rapporté au nombre de grossesses, d'accouchements ou de naissances vivantes.

En effet, l'incidence des maladies trophoblastiques gestationnelles est maximale en Asie du sud-est (Chine, Japon et Indonésie) à raison de 1 cas pour 200 à 500 accouchement, moyenne en Amérique du sud (Mexique et Brésil) estimée à 1 pour 500 à 1000 accouchement, minime aux Etats unis et en Europe, 1 cas pour 2500 accouchement. [37]

En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays, nous rapportons les résultats du CHU de Tunis, où l'incidence a été évaluée récemment à 1/918 accouchement [86]. Au Sénégal, cette incidence a été estimée à 1/660 accouchement [85].

Au CHU de Rabat une étude récente en 2012 la fréquence a été évaluée à 1/300 accouchement [87].

Deux études ont été faites au CHU de Fès en 2012 et 2015, ont retrouvé une fréquence de 1/112 et 1/170 respectivement [88 ; 89].

Dans notre série la fréquence des MTG est de 1/75 accouchement, ce qui nous classe dans un rang de haute prévalence à côté des pays Asiatiques.

Dans une étude brésilienne récente, l'incidence des TTG était de 1/228 accouchement [90]. Alors que la notre est de 1/275 accouchement.

Cependant, les variations de fréquence correspondent également à des biais de recrutement :

- ✓ Surestimation dans les populations hospitalières des pays en voie de développement, puisque de nombreux accouchements normaux se déroulent à domicile.
- ✓ Sous estimation dans les séries qui excluent les avortements spontanés, et en l'absence d'examen systématique des produits d'avortement.

Tableau 12 : incidence des MTG dans différents pays.

Pays	Incidence/Nombre d'accouchement
Indonésie [91]	1/85
China [92]	1/240
USA [93]	1/1700
France [93]	1/1000
Pays Bas [98]	1,67/1000
Arabie Saoudite [99]	1,26/1000
Suède [93]	1/1580
Nigeria [94]	1/184
Tunisie [95]	1/918
Turquie [9]	1/2600
Casablanca [97]	1/234
Rabat [87]	1/300
Fès [89]	1/170
Notre série	1/75

La fréquence de la transformation maligne dans notre série était de 10%, ce qui rejoint la littérature (pourcentage estimé entre 10 à 26%).

Tableau 13 : pourcentage de la transformation maligne dans différents pays.

Pays	Fréquence%
Chine [92]	10 à 20%
USA [100]	20%
UK [101]	16% des MC et 0.5% des MP
France [102]	16% des MC et 0.5% des MP
Canada [103]	8à15%des MC et 1.5à 6%des MP
Turquie [97]	22%
Arabie saoudite [99]	26%
Rabat [91]	19%
Fès [89]	15%
Notre série	10%

L'incidence de chaque entité histologique (mole invasive, choriocarcinome) est sous-estimée dans notre service car le diagnostic pour la plupart des cas se basent sur l'évolution des BHCG.

Dans la littérature, l'incidence du choriocarcinome varie largement suivant les pays.

Tableau 14 : Incidence du choriocarcinome dans les différents pays.

Région	Incidence/grossesse
République slovaque [104]	1/76 273
USA [105]	1/40000
France [106]	1/40000
Asie [107]	1/1400
Rabat [108]	1/3044
Notre série	1/17053

L'incidence de la môle invasive et de le TTSIP n'était évaluée dans la littérature que récemment en république slovaque, et qui correspond à 1/ 101569 et 1/372422 accouchement respectivement [104]. Notre série trouve une incidence de 5/17053 accouchement.

La TTE est une entité rare, 100 cas rapportés dans la littérature, dans notre série nous n'avons noté aucun cas.

## 1.2-Facteurs de risque :

Les facteurs de risque identifiés des TTG sont l'âge maternel inférieur à 20 ans ou supérieur à 40 ans. Un antécédent de grossesse molaire représente un risque de récurrence de 1%, et de 25% si plus d'un antécédent de grossesse molaire [78].

La MH augmente le risque de choriocarcinome avec un risque relatif de 2500 après MH par rapport à une grossesse normale. Il existe 10 à 20% de TTG après évacuation d'une MHC, contre seulement 0,5% après une MHP [109]. Après une grossesse molaire, le délai moyen de survenue d'une TTG est de six mois. Le groupe sanguin de la patiente serait également un facteur de risque [110].

### a-Age maternel :

Dans notre série, l'incidence des TTG est plus élevée dans la tranche d'âge entre 20 et 40 ans (74% des cas) ce qui correspond à l'âge de l'activité génitale.

Une mise au point épidémiologique [111] à partir d'une analyse de 18 études internationales incrimine l'âge maternel avancé comme facteur de risque majeur de TTG. Le risque relatif se multiplie par 7.8 après 40 ans, ceci peut être expliqué par des facteurs génétiques, notamment par vieillissement de l'ovocyte, par déficit en carotène et en vitamine A, qui favorisent les anomalies de fécondation et par une moindre réaction immunologique maternelle [111].

Contrairement à notre étude seulement 21% des patientes étaient âgées de plus de 40 ans.

Le risque relatif de choriocarcinome est multiplié par 1.4 chez les femmes de plus de 25 ans, il passe à 10.8 au delà de 39 ans [111]. Selon deux études Sénégalaise et Tunisienne, le risque de choriocarcinome est augmenté respectivement au delà de 35 ans et de 40 ans [85 ; 86].

b-Age paternel :

Ce facteur n'a pu être déterminé dans notre étude. Dans la littérature l'incrimination de l'âge paternel comme facteur de risque reste controversé.

Si pour la plupart des études, l'âge paternel ne semble pas avoir d'influence, Parazzini et al trouvaient une incidence élevée chez les hommes de plus de 45ans [112].

c-Niveau socioéconomique et origine géographique :

Un faible niveau socioéconomique associé a une malnutrition, essentiellement carences en vitamines A et B9 ont été suspectés. Cependant il est évidemment difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces facteurs [37].

Dans notre série la majorité de nos patientes sont de bas niveau socio économique et originaires d'un milieu rural.

d-Groupe sanguin :

Le groupage sanguin n'a été mentionné que chez 33 patientes (53% des cas). Dont 29% avaient un groupage O. Nos résultats sont loin d'être utiles pour une comparaison avec les autres études réalisées.

Par contre seule la prédominance du groupe A qui était rapporté dans la littérature :

Tableau 15 : Fréquence des patientes de groupe sanguin A dans différentes séries.

Pays	Fréquence des patientes de groupe A
Norvège [113]	70%
Japon [114]	55%
Tunisie [95]	45%
Rabat [108]	60%
Fès [89]	57%

Pour certains auteurs, c'est plutôt l'incompatibilité sanguine ABO entre la mère et le père qui est incriminée, par le biais des facteurs immunologiques [37].

e-Antécédents gynéco-obstétricaux :v Gestité-Parité :

Notre série est prédominée par les paucigestes soit 53% de la population.

La répartition en fonction de la parité montre une fréquence chez les femmes ayant une parité entre 2 et 4 aussi que chez les nullipares soit 35% et 32% respectivement.

Ce résultat nous interpelle sur les données de la littérature qui rapportent presque constamment l'augmentation du risque de grossesse molaire avec la parité. Les paucipares et les nullipares sont classées dans notre étude comme population à haut risque.

Un regard comparatif sur les résultats de la gestité et de la parité nous permet de dire que l'on est en face d'une prédominance des femmes multigestes mais nullipares ou de parité inférieure ou égale à quatre. Cependant, 20% de la population ont un nombre supérieur ou égal à 5 enfants. La littérature l'explique par leur âge maternel et leurs antécédents [115 ; 116].

Compte tenu des résultats, notre étude est supposée la 2eme après TCHÉGNIKIN [117] où les TTG s'attaquent de préférence d'une population au profil plus jeune du point de vue de la gestité et de la parité.

v Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale :

Dans notre série, nous avons relevé comme antécédents 13 avortements soit 21.3% des cas, deux antécédent de mole hydatiforme, et un antécédent de TTG. Cependant, il n'y avait pas d'étude systématique de tous les produits d'expulsion antérieurs.

Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de mole, et que deux antécédents de mole augmentent le risque de 15 à 28% [37].

Un antécédent d'avortement multiplie par trois le risque de mole hydatiforme mais ce facteur est discuté.

Cependant l'influence de ces antécédents gravidiques sur la transformation maligne n'est pas encore étudiée.

Une étude récente comparative de deux cohortes non-simultanées (1988-1993 par rapport à 1994-2013) des patients du New England Trophoblastic Disease Center (NetDC), conclue que malgré la détection précoce de la môle complète, le risque de développement de TTG n'a pas été affecté. Les fréquences de TTG post molaire dans les deux cohortes (1994-2013) et (1988-1993) étaient de 19% et 23%, pour un âge moyen de gestation qui était de 9 semaines et 12 semaines respectivement [118].

#### f- La grossesse causale :

Les TTG peuvent faire suite à n'importe quel état gravidique 50% après grossesse molaire (10 à 20% des môles hydatifomes complètes, et 0.5% des môles partielles [32 ; 119]), 25% après avortement et 25% après grossesse menée a terme [32,37].

Tableau 16 : grossesse causale de TTG dans la littérature.

région	Antécédent de mole	Antécédent de FC	Antécédent d'accouchement	Antécédent de GEU	Grossesse causale inconnu
France [120]	79%	11%	8.5%	1%	0.5%
Norvège [113]	75%	14%	17%	-	-
Notre série	95%	4.84%	0%	0%	-

g-Autres facteurs de risques:

La contraception orale à forte dose de stéroïdes chez les patientes qui ont eu un avortement molaire semble être incriminée.

Pour Stone et Baghawe [121], 25% des patientes utilisant une contraception orale oestroprogestative à la suite d'une môle ont développé un choriocarcinome.

Ils conseillent donc d'utiliser une contraception locale ou des progestatifs seuls après une grossesse molaire.

Par la suite, de nombreuses autres études se sont intéressées à cette question, la plupart ont conclu que la contraception ne semble pas avoir de rôle dans l'incidence du choriocarcinome, sauf pour une étude Américaine, qui a estimé que le risque du choriocarcinome passe de 2.2 à 6.4 chez les patientes qui ont déjà pris de contraception par rapport à celle qui ne l'ont jamais prise [37].

Dans notre série, 38% des patientes avaient un antécédent de prise de contraception orale oestroprogestative dans les suites d'une môle.

Certains autres facteurs ont été décrits (tabac, infection, radiations), mais aucune conclusion n'était tirée.

Une cohorte américaine multicentrique récente concernant la pente de régression linéaire de  $\beta$ hCG plasmatique (au moins 4 mesures) post aspiration molaire en tant que facteur de risque indépendant de TTG. Le niveau initial de cette hormone dans la première mesure était plus élevé dans le groupe de TTG par rapport au groupe de guérison spontanée. En plus de la pente de régression linéaire de  $\beta$ -hCG, l'histoire d'avortement et une grande hauteur utérine par rapport à l'âge gestationnel ont eu le maximum d'effets sur les résultats de TTG, respectivement [122 ; 123].

## 2-les critères diagnostiques :

### 2.1-clinique :

#### a-circonstances de découverte :

Sur le plan clinique la symptomatologie est très polymorphe [37].

Le signe le plus fréquent est les métrorragies. Généralement c'est au cours de la surveillance clinique d'une môle hydatiforme, où on peut noter la persistance ou la réapparition des métrorragies, accompagnées parfois d'une altération progressive de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement. La rétention molaire est facilement éliminée par l'échographie pelvienne de vacuité après 10 jours d'aspiration.

Dans le cadre des symptômes paranéoplasiques, dans la littérature, une hyperthyroïdie est notée dans 3 à 5% des cas. Elle est sans doute en rapport avec l'effet thyroïdostimulant du B-hCG [124].

Il existe aussi des cas où les métastases inaugurent le tableau clinique (dyspnée, HTIC). Cependant, parfois la patiente est au début asymptomatique.

Si l'hémorragie utérine est le signes le plus fréquent dans le choriocarcinome, une aménorrhée sans signes de grossesse, pouvant aller jusqu'à 2 ans est signalée dans au moins 50% des cas des TSIP [39].

La découverte fortuite est exceptionnelle [37]. Des pathologies associées, sont signalées dans quelques cas : syndrome néphrotique, trouble de la crase sanguine [127]. Ces pathologies régressent après hystérectomie ou chimiothérapie.

Un cas de TTE était publiée récemment dans un article turque, qui s'est manifestée par une distension et douleurs abdominales chez une femme (G5P5) ménopausée depuis 11 ans, et sans antécédent de maladie trophoblastique ou plainte gynécologique, avec un taux de  $\beta$ HCG négatif, l'examen histologique révèle une extension

endocervical. La patiente a préféré un traitement chirurgical seul. Au cours du suivi, récidives et métastases ont eu lieu (4 ans et 5 ans plus tard, respectivement) [126].

Le choriocarcinome peut se manifester par des métastases pulmonaires sous forme d'un pneumothorax spontanée et récurrent, d'où l'intérêt d'évoquer les néoplasies trophoblastiques gestationnelles devant tout pneumothorax spontanée chez une femme en âge de procréer avec une grossesse antérieure et des taux élevés de BHCG [127].



Image 23 : (A) Une radiographie initiale et (B) TDM thoracique qui montrent un pneumothorax droit et deux lésions cavitaires sur la base du lobe inférieur droit [127].



Image 24 : Une petite lésion bulleuse a été identifiée lors de la thoracoscopie vidéo-assistée [127].

Dans notre série, les circonstances de diagnostic les plus fréquentes des TTG étaient représentées par les perturbations du taux de  $\beta$ hCG sériques au cours du suivi post molaire chez la majorité de nos patientes (84% des cas) et/ou par l'apparition de métrorragies inexplicables chez 9,7% des cas (ce sont des patientes qui ont été référées sans aucune preuve biologique, échographique ou histologique sur l'origine des métrorragies).

Dans 8,06% des cas le diagnostic de môle invasive était fait sur la biopsie du col utérin pour un cas, et l'hystérectomie d'hémostase pour 4 cas, dont 1 cas en contexte de rupture utérine, provoquant une pelvipéritonite. Le diagnostic de choriocarcinome représente 1.6%, qui était de découverte fortuite sur une pièce d'hystérectomie pour des métrorragies post ménopausiques.

En aucun cas le diagnostic a été révélé par métastases.

Ces circonstances se retrouvent aussi en Europe et en Amérique du nord, les formes asymptomatiques prédominent car le diagnostic est posé précocement sur l'évolution biologique perturbée [32].

Par contre c'est l'apparition des métrorragies, qui prédomine dans les différentes séries africaines et asiatiques [85], qui est peut être attribuée essentiellement, dans les pays sous développés, d'une part au nombre important des patientes perdues de vue après avortement molaire, et ne consultant qu'aux stades de complications. D'autre part au contexte économique et le faible revenu des patientes qui empêchent une surveillance biologique adéquate.

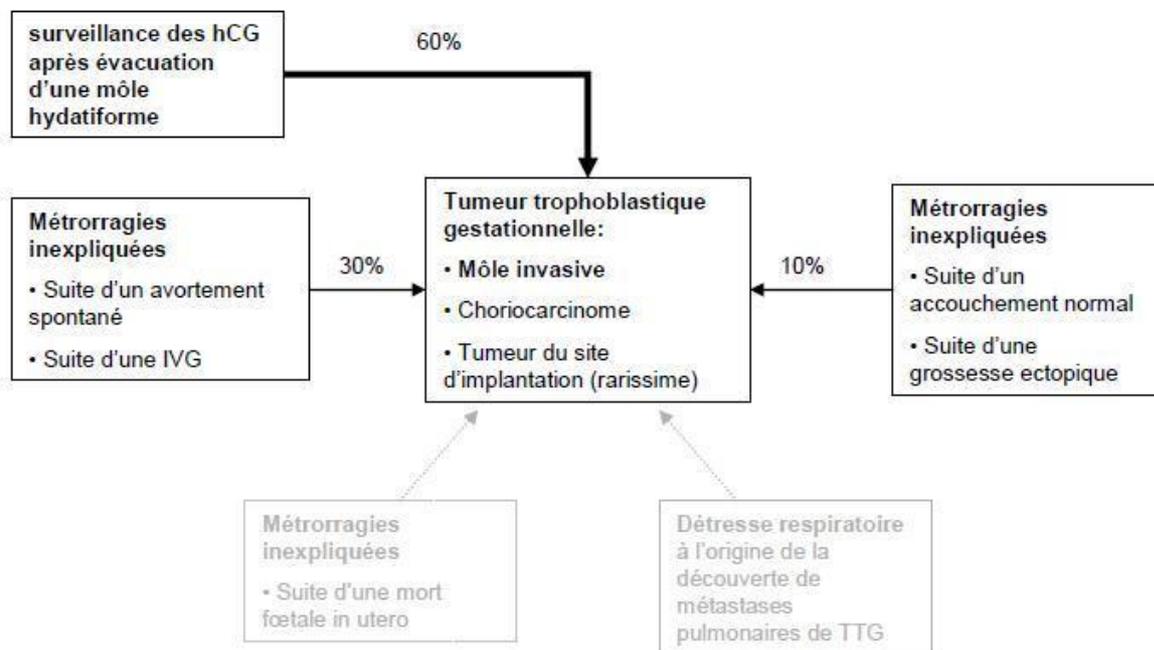


Figure 12 : circonstances de découverte d'une TTG [128].

b-Délai entre grossesse causale et diagnostic de TTG :

Dans la majorité des cas le délai, entre avortement molaire et diagnostic de TTG était entre 1 et 2 mois.

Dans la littérature le délai moyen retrouvé est de six mois [85 ; 120].

Cette convergence, justifie une surveillance intensive des patientes par les BHCG et la recherche de métrorragies, suivant l'avortement molaire.

Le risque de TTG étant beaucoup plus faible au delà de 12 mois [32 ; 85].

Tableau 17 : délai entre grossesse molaire et diagnostic de TTG

Région	Délai entre avortement molaire et diagnostic de TTG
Sénégal [85]	7 mois
Norvège [113]	4 mois
China [129]	6 mois
France [32]	6 mois

La survenue de TTG après fausse couche spontanée, grossesse extra utérine ou un accouchement normale, est extrêmement faible de l'ordre de 1/40000. Cette rareté exclue la surveillance biologique des grossesses normales [32].

2.2-radiologie :a-Echographie :

L'échographie endovaginale est plus performante que l'échographie abdominale pour détecter l'invasion myométriale [125].

Mangili [130] décrit avec l'échographie endovaginale des zones hypoéchogènes et nodules intramyométriaux [131].

Jauniaux montre des images avec des zones hypoéchogènes dans l'endomètre (lacunes vasculaires) entourées de zones hyperéchogènes (nodules

trophoblastiques), et y ajoute la présence de nombreux signaux intramyométriaux (shunts vasculaires) [132].

Les images de môle invasive sont en général diffuses et hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques [133].

La taille initiale de la tumeur utérine mesurée par échographie est un facteur pronostique, Nevin retrouve ce facteur comme prédictif de l'échec au MTX [134].

Ce paramètre est inclus dans le score FIGO sous la forme de « taille de la plus grosse localisation, utérus compris » [135].

#### b-Doppler :

Le doppler permet de visualiser l'hypervascularisation des tumeurs trophoblastiques et l'étude des spectres des artères utérines retrouve des pics systoliques élevés avec des index de résistance bas [131]. Cependant, les TTSIP peuvent être hypo- ou hypervascularisés [136].

Une étude prospective a montré que les patientes qui ont un index de résistance diminué en rapport avec un shunt arterioveineux important, ont plus de chance de devenir résistant à la chimiothérapie. Si ce résultat est confirmé par d'autres études, il sera donc raisonnable d'inclure cet index dans les différents scores des TTG [131].

Toutes nos patientes avaient bénéficié d'une échographie pelvienne et d'un Doppler, ayant montré une hyper vascularisation de la tumeur sans étude de l'index.

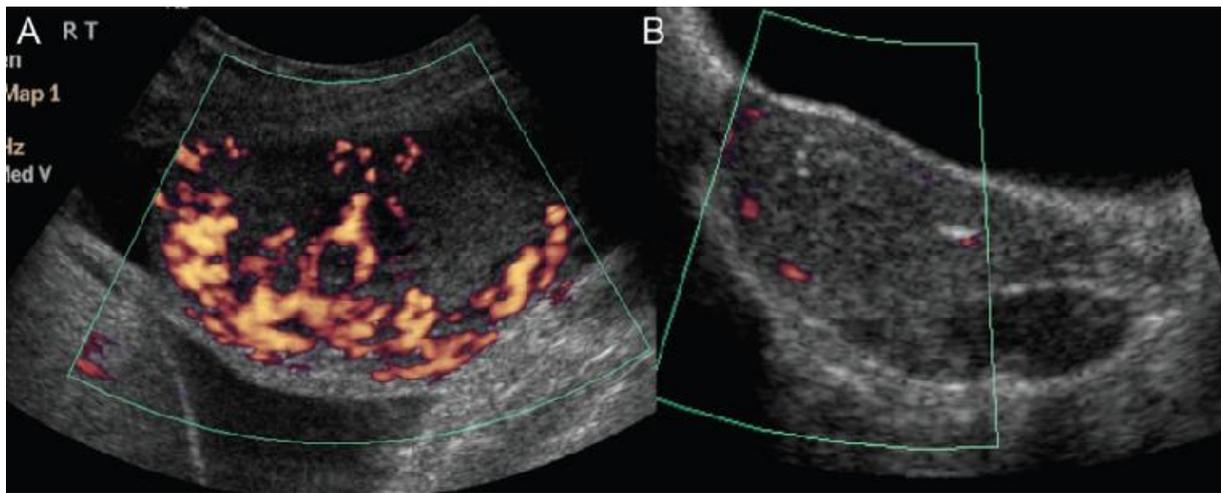


Image 25: Écho doppler pelvien d'une image persistante après aspiration d'une môle hydatiforme. (A) pré chimiothérapie. (B) post chimiothérapie [137].

Une étude chinoise cas-témoin a démontré récemment l'utilisation de Doppler de puissance en trois dimensions comme méthode quantitative pour évaluer sa fiabilité dans la détection et l'évaluation de la maladie trophoblastique gestationnelle. Il a indiqué qu'il y avait des différences significatives ( $P < 0,01$ ) dans l'indice de résistance (RI), l'indice de vascularisation (VI), indice de fluidité (FI), et l'indice de flux -vascularisation (VFI) entre les individus en bonne santé et chaque sous-groupe de patientes (môle hydatiforme, môle invasive, choriocarcinome). En outre, dans la combinaison des groupes moles hydatiforme et choriocarcinome invasives, il y avait aussi une différence significative ( $P < 0,01$ ). Et les résultats anormaux de l'échographie et du Doppler de puissance dans les TTG ont été résolus lorsque la chimiothérapie a été faite avec succès [138].

#### c-Scanner :

Plusieurs publications ont étudié les performances du scanner et comme pour les autres affections pelviennes, l'IRM semble supérieure.

Les images de TDM décrites correspondent à une zone hypodense, ne prenant pas le contraste, entourées d'une zone prenant largement le contraste. Elles mettent aussi en évidence des nodules avec l'aspect de villosités intramyométriales.

En 1992 Takeuchi a comparé l'IRM et le scanner pour la détection de lésions intramurales de mole invasive et de choriocarcinome [139]. Les résultats observés sont en faveur de l'IRM avec respectivement 83% et 50% de détection.

Dans notre série toutes les patientes avaient bénéficié d'une TDM pelvienne, mais pour le bilan d'extension.

#### d- IRM :

Devant la suspicion de TTG, L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale [128].

Ø A l'IRM l'invasion est suspectée si :

- La zone jonctinnelle est interrompue.
- Les limites masse-myomètre sont irrégulières, et il existe des anomalies de signal intramyométriales.
- La masse présente des zones de nécrose et d'hémorragie rendant son signal variable en T2.
- L'hypervascularisation est visualisée dans la tumeur, mais également dans le myomètre et les paramètres.
- Lors de l'injection, les portions de la tumeur sont rehaussées.

Ø Les choriocarcinomes :

- Présentent des zones de nécrose et d'hémorragie extensives, rendant leur signal très hétérogène et variable tant en T1 que T2.
- Leurs contours sont souvent nodulaires et bien définis par rapport aux môles invasives.
- Leurs rehaussement est beaucoup moins important que dans les moles invasives.

Le protocole d'examen est le même que dans l'évaluation des autres tumeurs malignes gynécologiques.

L'IRM peut également être proposée dans la surveillance sous traitement, sans que l'on dispose de données réelles consensuelles dans la littérature puisqu' une

seule étude (Green CL) fait état de l'intérêt de cet examen de contrôle réalisé à 1 mois et 2 mois [37].

Un article de 2006 résume la place de chaque type d'imagerie dans les maladies trophoblastiques [131]. Par « assimilation » au cancer de l'endomètre, l'IRM pelvienne est utile à l'évaluation de l'extension myométriale de la TTG. En 2005, le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale publié par la Haute autorité de santé a évalué l'IRM comme étant la technique d'imagerie optimale pour identifier la tumeur et évaluer son extension locorégionale [Bilan d'extension pré thérapeutique] [140].

L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes [141].

La dilatation des artères utérines et des vaisseaux des paramètres semble être un signe constant [142].

L'IRM permet aussi la localisation précise de la tumeur, comme les rares cas de choriocarcinomes cervicaux [143].

Nous avons réalisé qu'une seule IRM pelvienne dans le cadre du bilan d'extension, pour une TTG avec envahissement des paramètres.

#### e- L'hystérographie :

Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude chinoise qui publie une série de 194 hystérographies réalisées entre 1963 et 1988. Les signes retrouvés sont une image d'addition dans la cavité, une infiltration du produit de contraste dans le myomètre et une extravasation de celui-ci dans les veines utérines. Les auteurs concluent que l'hystérographie montre de meilleures images que l'artériographie [144].

Actuellement aucune équipe ne réalise l'hystérographie.

#### f- L'hystérocopie :

Une seule publication [145] montre l'intérêt de l'hystérocopie lorsque l'échographie est négative et le taux d'hCG douteux. Elle permet alors d'effectuer une biopsie et trois fois sur quatre de faire le diagnostic de choriocarcinome.

Néanmoins, les auteurs n'ont pas utilisé de doppler énergie et leur performance échographique était faible. De plus, la biopsie même sous couvert d'un contrôle de la coagulation, risque de provoquer une hémorragie. Le diagnostic histologique n'a pas besoin d'être démontré pour établir le stade de la tumeur et démarrer la chimiothérapie.

Dans notre série, nous avons réalisé l'hystérocopie chez deux patientes, revenues négatives :

- L'une pour persistance d'une image échographique post molaire, avec dégression du taux de BHCG.
- Et l'autre pour des métrorragies persistantes sans notion d'aménorrhée, avec taux de BHCG élevé.

L'examen anatomopathologique est revenu en faveur de môle invasive pour la 1<sup>ère</sup>, et de choriocarcinome pour la 2<sup>ème</sup>, après hystérectomie.

#### g- L'artériographie :

Deux études asiatiques [146 ; 147] ont comparé l'échographie doppler et l'artériographie. Les auteurs ont retrouvé des résultats similaires pour les deux techniques.

Seule une localisation au niveau du paramètre avait pu être suspectée par l'artériographie sans image échographique chez une patiente traitée par 2 à 5 cycles de chimiothérapie et avait obtenu une rémission complète.

Mais compte tenu de son caractère invasif (irradiation, produit de contraste, ponction artérielle et risques inhérents aux manœuvres endoluminales) cet examen n'est pas recommandé pour cette indication.

### 2.3- Biologie :

Sur le plan biologique, la présence d'une TTG va se révéler par une évolution perturbée de la courbe de  $\beta$ hCG, après une grossesse molaire.

L'expression des  $\beta$ hCG est moins forte dans la mole infiltrante que dans le choriocarcinome, par contre celle de l'hormone lactogène placentaire (hPL) et de la glycoprotéine 1-spécifique de la grossesse est plus marquée [36].

Après une grossesse non molaire, une tumeur utérine persistante sécrétant de l'HCG correspond presque toujours à un carcinome trophoblastique. Mais le diagnostic se base souvent sur les perturbations biologiques [37].

Le choriocarcinome est en effet l'un des rares cas de tumeur dans lequel l'histologie n'est pas nécessaire car l'association d'une pathologie métastatique pelvienne ou pulmonaire avec un taux élevé de  $\beta$ hCG et un antécédent obstétrical suffit à poser le diagnostic [38].

Pour la tumeur du site d'implantation, L'immunohistochimie permet un marquage des anticorps anti hPL, phosphatase alcaline placentaire et cytokératine.

Quelques tumeurs du site d'implantation sont marquées par l'anticorps anti CA 125.

Le marquage de la fraction  $\beta$ HCG est souvent focal et limité [1].

Dans notre série, le diagnostic de TTG a été posé chez 83.9% de nos patientes (soit 52 cas) grâce aux perturbations biologiques de  $\beta$ hCG sérique mentionnées sur une courbe.

Une étude brésilienne récente a rapporté des cas de TTG post molaire survenues après normalisation du  $\beta$ hCG. Le risque était faible de 0,4% (10 cas/2284). Le délai médian de diagnostic de TTG était de 18 mois, et aucun cas n'a été observé avant six mois de surveillance post molaire. Les patientes qui avaient besoin de plus de 8 semaines pour atteindre une valeur de  $\beta$ hCG normale ont dix fois plus de risque d'avoir une TTG (9/1074; 0,8%; IC 95%=0,4% -1,6%) par rapport à ceux qui ont atteint une normalisation des  $\beta$ hCG de moins de 8 semaines (1/1210; 0,08%; IC à 95% <0,01% -0,5%; p = 0,008). Toutes les patientes présentaient des symptômes au moment du diagnostic de TTG [90].

L'hormone de croissance placentaire humaine (hGH-V) est un nouveau biomarqueur sérique potentiel dans les MTG. Sa demi-vie courte serait une avancée clinique majeure pour surveiller le traitement chirurgical et médical en réduisant le fardeau socio-économique des visites de contrôle multiples, ainsi que l'anxiété des patientes. L'hGH-V joue un rôle important dans la régulation de la croissance placentaire normale et a montré des effets angiogéniques. Une étude récente de 16 cas a retrouvé l'hGH-V localisée au syncytiotrophoblaste par immunohistochimie dans toutes les entités des MTG, et le sérum de hGH-V a été détecté pour la première fois dans les MTG, et était présente avec un pourcentage élevé dans toutes les entités analysés. Son utilité clinique dans le diagnostic, suivi et traitement doit être déterminé dans des études ultérieures [148].

## 2.4-Les critères diagnostiques :

Les critères diagnostiques retenus sont ceux proposés en 2000 par le FIGO (FIGO, 2000). Ils reposent sur un consensus d'experts [128].

Le diagnostic d'une TTTG 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 13).
- ✓ 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 14).
- ✓ persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation ;
- ✓ diagnostic histologique de choriocarcinome.

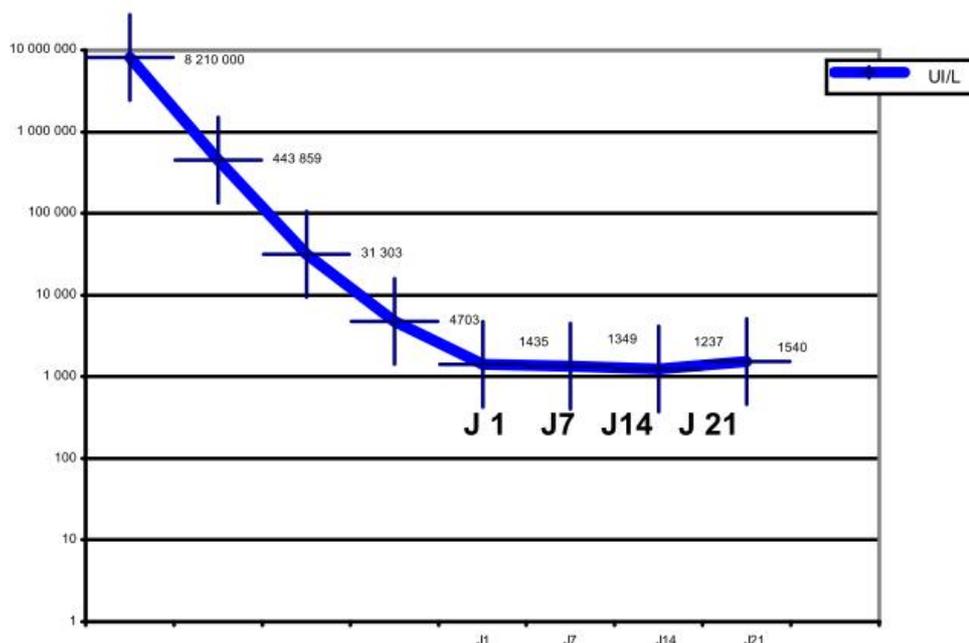


Figure 13. Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTTG après évacuation d'une môle [128].

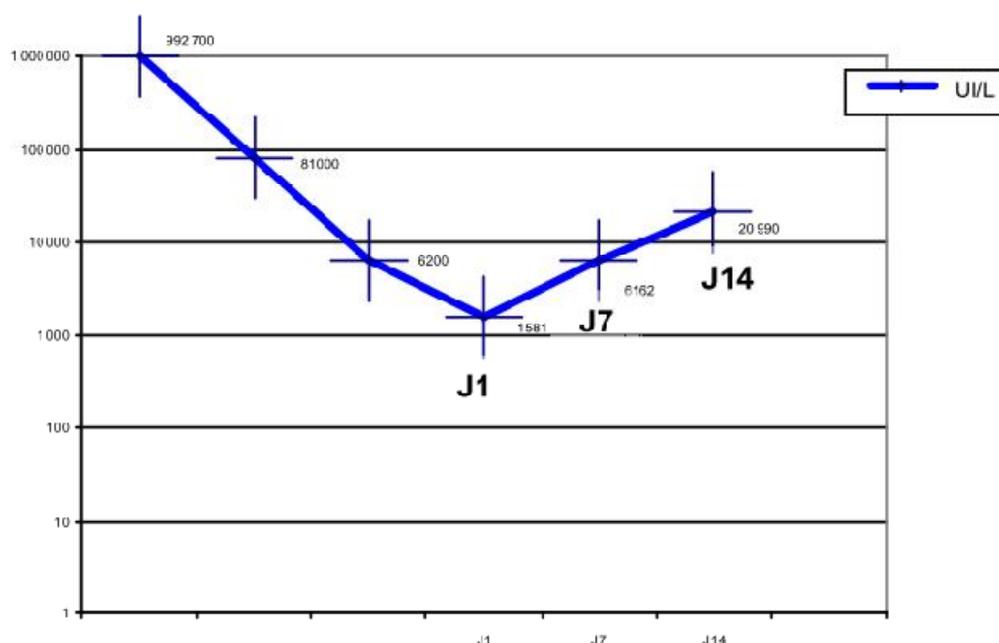


Figure 14. Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle [128].

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association [128]:

- De métrorragies inexplicables persistantes au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;
- De métastases sans cancer primitif connu ;
- D'un taux élevé d'hCG totale sérique (en ayant exclu une nouvelle grossesse et une tumeur ovarienne) ;
- D'un diagnostic histologique de choriocarcinome.

Pour les patientes de notre série, le diagnostic de TTG est posé sur, soit :

- Des perturbations biologiques du taux de  $\beta$ HCG, dans les suites d'une môle.
- Un diagnostic histologique.

- Suivant des critères clinico-biologiques et radiologiques dans un contexte évocateur.

Nous constatons que notre diagnostic a été justifié est conforme aux normes dans tous les cas, ce qui rejoint le chiffre d'une mise au point de la FIGO publié en 2007 sur le respect des critères diagnostiques [120].

Dans cette mise au point, les principaux justificatifs d'un traitement anticipé étaient surtout le diagnostic histologique de mole invasive et la présence de métastases pulmonaires ou hépatiques dans un contexte de mole [120].

Ils ont conclu dans leur analyse que le respect des critères diagnostiques de la FIGO et l'adaptation de la chimiothérapie au stade-score FIGO permettent d'éviter les sur- ou sous-traitements des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. [120].

### 3-Bilan d'extension :

Les centres de référence français préconisent une harmonisation du bilan d'extension [128]:

#### a- Echographie endovaginale avec doppler couleur :

Elle évalue la localisation utérine et l'extension locorégionale dans l'épaisseur du myomètre, une infiltration jusqu'à la séreuse peut être à l'origine d'un hémopéritoine cataclysmique, secondaire à la perforation, mettant en jeu le pronostic vital [133].

#### b- Radiographie pulmonaire :

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé [149 ; 150 ; 151 ; 152 ; 153].

Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes, 30 à 70% selon les séries. Les métastases pulmonaires des TTG sont réparties dans l'ensemble du champ pulmonaire, et souvent à l'apex du poumon, contrairement aux métastases pulmonaires des autres cancers. Il y a couramment de nombreux nodules.

Une série de 131 cas de TTG publiée par une équipe saoudienne montre que 71 patientes présentaient une atteinte pulmonaire à la RP au moment du diagnostic, dont 32 (43%) avaient plus de 10 nodules et 45 (60%) des métastases mesurant plus de 5cm [154]. L'atteinte pulmonaire pouvait être sévère, avec épanchement pleural et atteinte médiastinale. Dix pour cent des patientes ont présenté des signes d'insuffisance pulmonaire inaugurale.

En 1984, Hendin montrait une corrélation entre le taux d'hCG et le nombre et le volume des nodules [155].

Néanmoins la radiographie simple ne détecte les nodules de moins de 6mm que dans 40% des cas. Les métastases pulmonaires sur la RP font partie du score de la FIGO 2000 et doivent être recherchées.

### c- Scanner thoracique :

Sur le plan pulmonaire, la tomodensitométrie examen complémentaire utile, permet de déceler les métastases pulmonaires occultes à la radiologie ; présentes dans 40% des cas [103].Cependant le dénombrement se fait sur radiographie pulmonaire.

Dans notre série seulement 6 (25%) patientes parmi 24 qui ont présenté des métastases pulmonaire sur la RP.

### d-Scanner abdominal :

94% des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires [103]. La présence des métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif, même en l'absence de métastases pulmonaires.

Dans notre service, les deux patientes qui avaient des métastases hépatique, avaient également des métastases pulmonaires.

### e- IRM cérébral ou le scanner cérébral :

L'IRM cérébrale remplace avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport HCG sérique sur HCG du liquide céphalo-rachidien, l'IRM serait supérieure au scanner [32].

Le scanner cérébral est recommandé par certains auteurs, en présence de métastases pulmonaires ou lors de la suspicion d'un choriocarcinome. L'IRM cérébrale a montré une grande sensibilité pour le diagnostic de métastases cérébrales, mais les différences avec le scanner sont faibles, les patientes sont peu nombreuses (3 patientes seulement) et présentent des types de cancers différents [128].

Les métastases de l'hypophyse secondaires au choriocarcinome sont extrêmement rares. Elles ont été rapportées dans la littérature à propos d'un cas,

chez une jeune femme qui a présenté des symptômes neurologiques 3mois après retrait de chimiothérapie. L'IRM cérébrale a bien décrit les lésions, aussi demandée pour le contrôle qui a montré une rémission radiologique complète après l'arrêt de la chimiothérapie [156].

#### f- Autres :

Des examens orientés sur des signes spécifiques peuvent être utiles pour localiser d'autres métastases. Ainsi une fibroscopie gastrique ou une colonoscopie peuvent se justifier et révéler des métastases gastriques ou intestinales [157]. Ce qui pose problème de diagnostic différentiel avec le choriocarcinome primitif, pathologie rare dont le traitement par chimiothérapie est différent [158].

Des métastases oculaires, thyroïdiennes, osseuses, vésicales ont été publiées. Elles ne seront recherchées que sur des signes d'appel.

+ Le bilan d'extension à réaliser après diagnostic d'une TTG :

##### 1. Pour la société canadienne des gynéco-obstétrique :

Si la radiographie pulmonaire est claire on pose un diagnostic présomptif de tumeur non métastatique [103].

En présence de métastases pulmonaires les TDM du cerveau et de l'abdomen sont indiqués [103].

En l'absence de métastases pulmonaires à la tomодensitométrie pulmonaire, le SCGO trouve qu'il n'est pas nécessaire de procéder à d'autre recherches, le risque de métastases extra pulmonaire étant très faible (<1 %) [103].

En présence d'un saignement gastro-intestinal, une endoscopie gastro-intestinale supérieure et inférieure est indiquée. En présence d'une hématurie, une UIV et une cystoscopie sont indiquées [103].

En pratique ce bilan permet de définir le stade anatomique, calculer le score et classer les patientes selon les différents scores.

2. Pour la FIGO (FIGO and IGCS, 2006), le bilan recommandé est le suivant :

- Une radiographie du thorax.
- IRM cérébrale ou à défaut par scanner cérébral, en cas de métastases pulmonaires identifiées ou non.
- Un scanner abdominal devant toute suspicion de métastases hépatiques et un scanner corps entier en cas de métastases pulmonaires détectées lors de la radiographie pulmonaire.
- Une IRM si nécessaire en fonction de la clinique (si suspicion d'autres métastases).

3. Pour le CNGOF 2010 :

Une fois le diagnostic de TTG posé, il est recommandé d'en évaluer l'extension, qui conditionne le pronostic (score de la FIGO, 2000) :

- Ø Extension locale : il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur ;
- Ø Extension locorégionale : l'IRM pelvienne est recommandée ;
- Ø Extension à distance :
  - Recherche de métastases pulmonaires par scanner thoracique. S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire est recommandée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000,
  - Recherche des métastases hépatiques par scanner abdominal et des métastases cérébrales par IRM cérébrale ou à défaut par scanner, que des métastases pulmonaires aient été identifiées ou pas (accord professionnel).

Toutes nos patientes ont bénéficié systématiquement dans le cadre du bilan d'extension, d'une échographie pelvienne et endovaginale, une échodoppler qui peut orienter vers l'invasion du myomètre, d'une radiographie du poumon, un

scanner thoracique et abdominopelvien, la TDM cérébrale était demandée chez le un tiers des patientes, et l'IRM pelvienne chez une patiente. Ces deux derniers examens ne sont pas demandés systématiquement vu le coût.

### g-Cas métastatiques :

Nos résultats rejoignent la littérature dans le sens où la localisation secondaire la plus fréquente est pulmonaire 38.7% des cas.

Les localisations cérébrales et hépatiques sont les plus graves [160].

L'importance de formes métastatiques est également notée dans d'autres séries africaines [85], contrairement aux pays développés où les formes non métastatiques sont les plus fréquentes [32].

Tableau 18 : pourcentage des formes métastatiques.

Pays	Pourcentage des formes métastatiques
Sénégal [85]	38%
Norvège [113]	31%
France [120 ; 129]	8%
Rabat [87]	14,5%
Notre série	40,3%

Tableau 19 : pourcentage des différents sites métastatiques dans les différentes séries.

Pays	Poumon	Foie	Vagin	Cerveau	Autres
Norvège [113]	77%	6%	-	12%	3%
Sénégal [85]	70%	5%	25%	18%	5%
France [102;120]	80%	10%	30%	20%	20%
Rabat [87]	65%	12%	35%	-	-
Notre série	38,7%	3.23%	3.23%	3.23%	-

## 4. Classification et score pronostic :

Plusieurs stigmates morphologiques et biologiques ont été recommandés dans l'évaluation du pronostic des TTG, ce qui explique la diversité des classifications qui ont connu une évolution au fil des années [159].

§ Au début le National Cancer Institut a identifié plusieurs facteurs de haut risque qui diminuent le taux de réponse complète à une monochimiothérapie de 81% à 36%.

-HCG > 100000 MUI/L

-Durée de la maladie < 4 mois depuis le début des symptômes jusqu'au début de la chimiothérapie.

-Présence de MTS hépatiques et /ou du SNC.

§ Ledhammond et COWERKERS en 1973 ont décrit une classification clinique pour les TTG.

Tableau 20 : classification de Led hammond et COWERKERS [159].

1-TTG non métastatique

2-TTG métastatique :

Quelque soit la localisation

A-TTG M de bon pronostic :

1. courte durée (<4 mois) depuis la dernière grossesse.
2. B-hcg < 40000 mUI/ml.
3. pas de localisation hépatique ou cérébrale.
4. pas d'antécédent de grossesse mené à terme.
5. pas de chimiothérapie préalable.

B-TTG M de mauvais pronostic :

1. durée > 4 mois depuis la dernière grossesse.
2. B-hcg > 40000 mui/ml.
3. localisation hépatique ou cérébrale.
4. antécédent de grossesse menée à terme.

- § En 1976 bashawe a formulé un système de score pronostic basé sur l'accumulation d'expériences cliniques sur 1300 patientes traitées depuis 1953 jusqu'à 1973.
- § En 1982 : la FIGO a adopté une classification anatomique, mais bien que commode pour une clinique uniforme, elle est incapable de prédire sensiblement le devenir de la maladie.
- § En 1983 l'OMS a procédé a des modifications du système de Bagshawe, elle a établi un score où il y a corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie.
- § En 1992 : la FIGO a procédé à une révision et a inclus deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie :
- Hcg < 100 000 MUI/ml.
  - Durée de la maladie < 6 mois depuis la dernière grossesse.
- § En 2000 : La classification OMS a servi à la constitution de la classification FIGO adoptée en septembre 2000, suite au congrès de la FIGO de Washington [125].

Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO [102].

Tableau 21 : stade anatomique de la FIGO 2000 [102].

Stade I	Maladie limitée a l'utérus
Stade II	TTG étendue en dehors de l'utérus, mais limitée aux structures génitales (annexes, vagin, ligament large).
Stade III	TTG étendue aux poumons avec ou sans atteinte du tractus génital
Stade IV	Tout autre site métastatique

Tableau 22 : score FIGO 2000 [102].

score	0	1	2	4
Age	<40ans	≥40ans		
Grossesse précédente	Môle	avortement	Grossesse à terme	
Intervalle : grossesse précédente – début de CHT (mois)	<4	4-7	7-13	≥13
HCG plasmatique avant Traitement en UI/I	<103	103 – < 104	104 – < 105	≥105
Plus grande taille de tumeur		3- <5 cm	≥5 cm	
Site métastatique	Poumons	Rate, rein	Tube digestif	Cerveau-Foie
Nombre de métastases identifiées	0	1-4	5-8	>8
Chimiothérapie antérieure	Non		Echec de MCT	Echec de PCT
Score total : ≤6 : bas risque, ≥7 : haut risque				

Les tumeurs du site d'implantation sont exclues de ce score.

- Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.
- 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.
- Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomodensitométrie.

A chaque patiente, on doit être établir un chiffre romain de I à IV correspondant au stade anatomique et un chiffre arabe de 1 à 25 correspondants au score FIGO.

Si un score est inférieur ou égal à 6, la patiente est à faible risque d'échec du traitement et une monochimiothérapie pourra généralement lui être proposée.

Si ce score est supérieur ou égal à 7 la patiente est à haut risque d'échec de traitement et une polychimiothérapie sera instaurée d'emblée.

Le score adopté dans notre formation est celui de la FIGO.

## 5. Traitements :

### a-Objectifs :

- Guérir la patiente tout en conservant sa fertilité ultérieure.
- Réduire leur mortalité et leur morbidité.
- Eviter les complications locales et générales liées à ces tumeurs.

### b- Moyens :

L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformé le pronostic des TTG [102]. Le taux de survie est passé de 18% lorsque le traitement n'était que chirurgical à plus de 90% depuis la chimiothérapie [102 ; 124].

Cependant les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les uns des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas [102].

### 5.1 Chimiothérapie :

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les TTG furent le methotrexate et l'Actinomycine D [102 ; 124], utilisée en monothérapie. Depuis, plusieurs polychimiothérapies se sont développées à base de methotrexate, d'Actinomycine D, d'Etoposide, de Cisplatine, de Cyclophosphamide, de Vincristine et de Bléomycine [102].

Un bilan est systématiquement demandé avant de commencer le traitement [32] après un examen clinique et gynécologique complet:

- Une numération formule sanguine complète,
- Un ionogramme plasmatique avec créatinémie,
- Un bilan hépatique avec bilirubinémie.

- Un dosage d'hCG plasmatique et de sous unité B libre.
- Un bilan d'extension.
- Examen nécessaire à la prescription de contraception

a-Descriptif des différentes molécules utilisées :

\*Méthotrexate : C'est un antimétabolite, analogue de l'acide folique agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

La toxicité est très réduite [161].

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets hématopoïétiques : apparition de thrombopénie, leucopénie, anémie
- Et aplasie médullaire.
- Troubles digestifs avec ulcérations réparties sur l'ensemble du tube digestif accompagnées de nausées, vomissements et de douleurs abdominales.
- Troubles hépato-rénaux.
- Trouble infectieux secondaire à la leucopénie.

Le méthotrexate peut exceptionnellement provoquer des pneumopathies interstitielles ou une hépatite toxique.

\*Actinomycine-D : L'actinomycine D (ou Dactinomycine™) est constituée de deux chaînes identiques polypeptidiques rattachées par un noyau phénoxazone, dont la structure plane permet une intercalation au niveau de DNA [161].

Cet antimétabolite se lie spécifiquement au DNA, notamment la séquence DatgCAT, inhibant ainsi fortement la synthèse de l'ARN.

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets secondaires précoces à type de : nausées, vomissements.....

- Toxicité hématologique fréquente et dose dépendante : thrombopénie, leucopénie, anémie.
- Alopécie, éruptions allergiques ou par photosensibilisation.
- Risque extrêmement important de nécrose en cas d'extravasation

\*L'étoposide : Aussi appelé VP16, ce médicament, isolé en 1965, a été longtemps négligé parce qu'il n'était pas administré de la meilleure manière : son usage s'est développé à partir du moment où on a commencé à le donner plusieurs jours de suite, ce qui améliore beaucoup les résultats par rapport à une injection unique [161]. C'est un dérivé d'hémisynthèse des podophyllines extraites de racines de plantes herbacées voisines de la mandragore. Il inhibe une enzyme indispensable à la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la topo-isomérase II et bloque ainsi les reproductions cellulaires.

Les effets secondaires de l'étoposide sont essentiellement l'alopécie. Le VP16 est actuellement peu utilisé en raison d'un risque accru de tumeurs secondaires [102].

\*Cisplatine : Chef de file d'une des plus récentes familles de médicaments anticancéreux, la seule fondée sur un métal lourd, il a entraîné de nets progrès de la chimiothérapie [161]. C'est un médicament voisin des alkylants qui se lie à l'ADN et empêche sa transcription en ARN puis la synthèse de protéines. Les effets secondaires sont nombreux [161] :

- Toxicité rénale : nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines, et aussi l'insuffisance rénale chronique dose dépendante.
- Des troubles hydro-électrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie.

- Toxicité auditive : chez certains sujets traités par une seule dose de 50mg/m<sup>2</sup> de cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz).
- Toxicité hématologique : une myélodépression dose dépendante cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine: elle se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie, dont le maximum se situe généralement vers la 3ème semaine. La récupération s'effectue le plus souvent vers la 4ème ou la 6ème semaine. L'anémie chronique est plus fréquente, dose dépendante et cumulative : elle est notée dans 50% des cas après 300 mg/m<sup>2</sup> et semble liée à un déficit en érythropoïétine.
- Toxicité gastro-intestinale : des troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements sont fréquents : ils sont dose-dépendants et surviennent une à quatre heures après l'administration du produit. Ils doivent être prévenus par un traitement antiémétique efficace mais peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement.
- Particuliers sont les nausées et les vomissements retardés, de contrôle difficile et associés à des risques de néphrotoxicité retardée.
- Toxicité neurologique : des neuropathies périphériques (surtout sensitives) sont observées : cette toxicité est cumulative et dose dépendante. Elle débute vers 300mg/m<sup>2</sup> et est fréquente vers 600 mg/m<sup>2</sup>, avec une intensité variable. Elle récupère lentement et incomplètement dans 30 à 50% des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement.
- Il faut se méfier des associations du cisplatine avec d'autres produits neurotoxiques et des neuropathies préexistantes. De rares atteintes

neurologiques centrales ont pu être observées avec le cisplatine, en particulier des crises convulsives et une cécité transitoire.

- Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit : oedème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension.
- Plus rarement, ont été signalés une élévation des transaminases.

\* **Bléomycine** : La bléomycine est un agent anticancéreux. C'est un peptide non ribosomal produit par la bactérie *Streptomyces verticillus*. Elle agit comme antibiotique glycosylélinéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort de la cellule [161]. Contrairement aux autres cytotoxiques, la bléomycine n'est pas toxique pour les cellules de la moelle osseuse et du sang.

Son injection s'accompagne souvent d'une fièvre et de frissons violents qui doivent être évités par une préparation médicamenteuse. La prolongation du traitement se traduit par des troubles de la peau et des muqueuses; épaissements et pigmentation aux coudes, aux genoux et sur les paumes des mains et les plantes des pieds, rougeurs diffuses, irritation de la bouche (stomatite) et des muqueuses digestives gênant l'alimentation [161].

#### b. Les différents protocoles :

- En monochimiothérapie (TTG de bon pronostic (< 7)) : Le but de ce traitement est d'obtenir 100 % de rémission complète.

Plusieurs molécules ont prouvé leur efficacité en monothérapie dans cette indication: le Methotrexate [162], l'actinomycine D et le VP16 [163].

Le méthotrexate : Plusieurs protocoles sont proposés :

*Protocole d'Hertz* : Une injection de MTX en IM de 0.4 mg/kg/j pendant cinq jours, en fonction de la tolérance. Le rythme est hebdomadaire ou bimensuel [164]. La tolérance est souvent médiocre surtout sur le plan hématologique.

Protocole de Holland : Une injection de MTX en IM de 0.5 à 0.7mg/kg au rythme de deux injections par semaine [164]. La toxicité serait moindre que pour le premier protocole.

*Protocole de Goldstein* : C'est le protocole de référence [164] ; Le MTX est administré à la dose de 1 à 1.5/kg/j à j1, j3, j5, j7 en alternance avec l'acide folinique à la dose de 0.1 à 0.15mg/kg/j à j2, j4, j6, j8. Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG suivi d'une consolidation par deux cures du même schéma thérapeutique.

Sekharan et al. retrouve un taux de réponse complète de 93 % sur une série de 321 patientes [165]. La toxicité est très réduite.

Une étude récente menée par Lybol et coll. [166] a trouvé un taux de récurrence plus élevé chez les patients suivis pour TTG à faible risque traités par deux au lieu de trois cures de consolidation [166]. Cependant, leurs données sont rétrospectives, et d'autres études prospectives randomisées devraient être menées pour confirmer leurs conclusions.

- Protocole utilisé dans notre service :

Le MTX est administré à la dose de 1mg /kg en IM à J1, J3, J5, J7, en alternance avec l'acide folique (à défaut de l'acide folinique) à la dose de 0.1mg/kg/j à j2, j4, j6, j8. Protocole répété tous les 14 jours, jusqu'à négativation des  $\beta$ hCG, suivi d'une consolidation par trois cures du même schéma thérapeutique.

#### L'Actinomycine D :

Si le méthotrexate est peu efficace ou la tumeur est résistante, une modification thérapeutique s'impose par Actinomycine-D à la dose de 12ug/kg/j en intraveineuse pendant cinq jours.

L'actinomycine constitue le traitement primaire des patientes souffrant de maladie hépatique ou rénale ou dans les circonstances où le méthotrexate est contre

indiqué. Ces cures sont répétées tant que la toxicité le permet toutes les deux semaines.

#### L'étoposide :

L'étoposide orale à raison de 200 mg/m<sup>2</sup>, tous les jours pendant cinq jours à l'intervalle de 12 à 14 jours, s'est révélé hautement efficace et moins toxique. Toutefois les effets secondaires limitent son utilisation.

Tableau 23 : principaux protocoles utilisés en monochimiothérapie [4].

Méthotrexate	0.4mg/kg (max 25mg) par voie IV ou IM, chaque jour (pendant 5 jours) Les traitements sont répétés tous les 14 jours
Méthotrexate acide folinique	1mg/Kg (voie IM) J1, J3, J5, J7 0.1mg /Kg de j2, J4, J6, J8 Les traitements sont répétés tous les 14jours
Méthotrexate	30 mg/m <sup>2</sup> , voie IM, en administration hebdomadaire
Actinomycine D	9-13µg/kg par voie IV pendant 5 jours aux deux semaines (maximum 500µg/j)
le méthotrexate et l'actinomycine D en traitement séquentiel	
L'étoposide	200 mg/m <sup>2</sup> , VO tous les jours pendant cinq jours, tous les 12 à 14 jours

Depuis le développement de la chimiothérapie dans la prise en charge des TTG, le taux de guérison n'a pas cessé d'augmenter, pour concerner maintenant pratiquement toutes les patientes.

Le méthotrexate en monochimiothérapie constitue le traitement de première intention des formes à bas risque (score FIGO<6). [4; 85; 102; 120].

D'autres schémas ont été étudiés : actinomycine D seule, methotrexate et actinomycine D en traitement séquentiel, l'étoposide orale ; la plupart de ces traitements montrent une efficacité supérieure à 70%.

Le méthotrexate demeure le traitement de référence grâce à son taux d'activité, associé à sa faible toxicité. [85 ; 92 ; 100 ; 102].

Cependant l'adjonction de l'acide folinique au méthotrexate réduit le nombre nécessaire de cures pour induire une réponse complète par rapport au méthotrexate seul [102].

Tous les protocoles utilisés en rattrapage ont abouti à une réponse complète. Dans la plupart des études, il s'agissait de polychimiothérapie. L'actinomycine D seule a permis d'obtenir une réponse complète après échec du méthotrexate sans recours à une polychimiothérapie, mais une autre étude a rapporté une efficacité moins nette [102].

Une vaste expérience a été accumulée dans le traitement de TTG à faible risque au fil du temps, et plus de 14 différents types de protocoles de chimiothérapie ont été décrits, mais aucun consensus n'a été atteint sur le traitement de première ligne préféré. Comme il n'y a pas de preuves solides pour confirmer la supériorité d'un protocole à l'autre, plusieurs traitements ont été arbitrairement utilisés dans différents centres. Cependant, un consensus a été atteint sur l'utilisation d'une monochimiothérapie, comme le MTX ou ACTD, pour les patients à faible risque [167]. Ces médicaments ont induit des taux de rémission de 50 à 90% [137].

Les trois régimes les plus courants sont les suivants: (1) MTX (IM) à faible dose hebdomadaire; (2) ACT-D doses pulsées toutes les deux semaines; et (3) d'autres régimes de dosage de MTX avec ou sans acide folinique (FA). Le tableau 25 montre les taux de rémission primaire selon le protocole de chimiothérapie.

Tableau 24 : Taux de rémission primaire de TTG faible risque selon le schéma utilisé [167].

Protocole de chimiothérapie	Taux d rémission primaire en %
1) MTX 0,4 mg / kg (maximum 25 mg) IV ou IM/j pendant 5 jours, répéter tous les 14 jours	87-93
2) MTX 30-50 mg / m <sup>2</sup> IM hebdomadaire	49-74
3) MTX 1 mg / kg IM j 1, 3, 5, 7; acide folinique 0,1 mg / kg IM j 2, 4, 6, 8; répéter tous les 15-18 j, ou au besoin	74-90
4) MTX 100 mg / m <sup>2</sup> IVD, puis 200 mg / m <sup>2</sup> dans 500 ml D5W plus de 12 h; acide folinique 15 mg IM ou PO toutes les 12 h pour 4 doses commençant 24 h après le début du MTX; répéter tous les 18 d, ou au besoin	69-90
5) Act-D 10-13 mg / kg IV qd pendant 5 jours; répéter tous les 14 jours	77-94
6) Act-D 1,25 mg / m <sup>2</sup> IV toutes les 2 semaines	69-90
7) Alternance MTX / Act-D schémas 1 et 5	100

Act-D: actinomycine-D; D5W: dextrose dilué à 5% ; IM: intramusculaire; IV: par voie intraveineuse; IVD: intraveineuse directe; MTX: méthotrexate; PO: par voie orale; j: jour (s).

La variabilité de réponse primaire dépend des différences de doses des molécules, les temps et les modes d'administration, ainsi que la sélection des patientes. En général, l'injection hebdomadaire IM ou IV intermittente de MTX et l'ACTD toutes les deux semaines sont moins efficaces que le MTX et ACTD pendant cinq jours ou MTX / FA pendant huit jours. Cependant, presque tous les patients sont guéris et ont préservé leur fertilité malgré les différences en rémission initiale après la chimiothérapie primaire [167 ; 168].

Le protocole MTX 30-50 mg / m<sup>2</sup> hebdomadaire est plus convenable, moins cher et moins toxique, mais il a le plus bas taux de réponse complète entre tous les

autres protocoles, et ne convient pas pour le traitement de la maladie métastatique ou le choriocarcinome [167].

L'actinomycine D a été utilisé en 1<sup>ère</sup> intention en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ou une contre-indication au MTX, et comme traitement secondaire lorsque le patient développe une résistance au MTX. Il a plus d'effets secondaires (nausées, alopecie) que le MTX, et un risque de lésion tissulaire locale en cas d'extravasation pendant la perfusion IV.

Les protocoles les plus efficaces sont ACT-D 10-12 mg / kg IV par jour pendant cinq jours toutes les deux semaines, ou une seule dose intraveineuse de 1,25 mg / m<sup>2</sup> toutes les deux semaines [109 ; 169].

Plusieurs études, dont les plupart rétrospectives et non randomisées, ont étudié l'efficacité du MTX en comparaison avec ACT-D dans le traitement de TTG à faible risque.

Une étude prospective randomisée récente menée par le Gynecologic Oncology Group a constaté que ACT-D 1,25 mg / m<sup>2</sup> IV toutes les deux semaines était significativement supérieur au MTX 30 mg / m<sup>2</sup> IM chaque semaine, avec des taux de réponse complète de 70 et 53% ( $p = 0,01$ ). Cependant, les deux régimes ont été moins efficaces lorsque le score de TTG était cinq ou six, ou quand il y avait un diagnostic histologique de choriocarcinome [170].

D'autres études ont également constaté des taux plus élevés de rémission primaire pour ACT-D pulsée que le MTX une fois par semaine [171 ; 172], MTX pour cinq jours [173] et MTX / FA pour huit jours [174].

Une étude sur le traitement des TTG au John I. Brewer Trophoblastic Disease Center à Chicago inclut 359 patientes traitées de 1979 à 2006, a trouvé un taux de

rémission complète de 79% après traitement (78% pour MTX et 86% pour ACT-D) et 92% de réponse complète après traitement par monochimiothérapie séquentielle. Les 8% qui restent ont atteint une rémission après l'instauration d'une polychimiothérapie ou chirurgie adjuvante [175].

Une étude brésilienne par rapport à trois schémas de chimiothérapie pour TTG à faible risque: MTX pendant cinq jours, ACT-D pendant cinq jours et l'association MTX avec ACT-D (MACT). Les taux de rémission primaire étaient de 69%, 71,4% et 79,1% respectivement, et les différences ne sont pas significatives. Les effets secondaires étaient significativement plus fréquents dans le groupe MACT que dans les groupes mono-agent. Les auteurs ont constaté que les régimes en monothérapie sont aussi efficaces que la combinaison de médicaments, et ont suggéré que l'ACT-D est moins toxique avec un meilleur rapport coût-efficacité pour le traitement de TTG à faible risque. Cependant, en raison de sa facilité d'administration, MTX peut être le premier choix dans les zones où les ressources sont limitées [176].

Une étude récente sur la gestion optimale des TTG faible risque rapporte que l'utilisation séquentielle de méthotrexate et d'actinomycine D est associée à un taux de rémission complète de 80%. Et le schéma le plus couramment utilisé pour le traitement des patientes résistantes à la monochimiothérapie est l'EMA-CO [177].

Une étude rétrospective au Royaume-Uni pour évaluer l'efficacité du méthotrexate dans le choriocarcinome gestationnel bas risque a retrouvé que le protocole hebdomadaire MTX / FA (50mg/15mg) IM doit être reçu initialement en raison de sa faible toxicité, son administration ambulatoire et son efficacité raisonnable. Pour les patientes avec score FIGO à 6 ou avec des métastases pulmonaires devraient faire un choix éclairé entre MTX / FA IM et la chimiothérapie d'association [178].

La classification FIGO 2000 définit le type de chimiothérapie à utiliser, plusieurs auteurs ont suggéré que quelques points doivent être clarifiés, tels que les chiffres attribués en fonction de la concentration en  $\beta$ hCG avant le traitement [179].

Une étude récente a montré que la résistance à la première ligne de chimiothérapie peut se développer lorsque le score FIGO est de six ou lorsque  $\beta$ hCG est supérieure à 100 000 UI / L. En fonction de ces résultats, les auteurs ont suggéré un changement dans le point de coupure pour les maladies à faible risque de six à cinq, ou l'attribution d'un score de six, et non de quatre, pour les patients avec  $\beta$ hCG supérieur à 100 000 UI / L avant traitement [180].

Les preuves suggèrent que les patientes avec un taux de  $\beta$ hCG > 400 000 UI / L devraient commencer une polychimiothérapie en raison d'une plus grande résistance à la monochimiothérapie de manière significative [179].

Une étude menée par le Charing Cross Trophoblastic Disease Center a également constaté que l'efficacité du traitement MTX / FA diminue en fonction que le score pronostique augmente. Le taux de réponse complète dans le groupe de patientes avec des scores de 0 et 1 était de 75%, mais ce taux a diminué <50% pour un score de 3 à 5 et 31% pour un score à 6 [181].

Quelque soit la monochimiothérapie utilisée, le protocole devrait se poursuivre jusqu'à négativation des  $\beta$ hCG, et au moins trois cycles de consolidation doivent être administrés. La molécule en cours d'utilisation doit être remplacée par une autre lorsque  $\beta$ hCG en plateau ou lorsque la toxicité empêche l'utilisation des doses appropriées ou la fréquence de traitement. La polychimiothérapie devrait être utilisée quand il y a une élévation significative des concentrations de  $\beta$ hCG, l'apparition de métastases ou de la résistance séquentielle à la monochimiothérapie [167].

En Polychimiothérapie : Plusieurs protocoles dont les plus utilisés sont :

- MAC : méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide.
- MAC III : méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide.
- CHAMO-CA : détailler par la suite.
- EMA-CO : détailler par la suite.
- EP-EMA: détailler par la suite.
- BEP : détailler par la suite.

Plusieurs autres protocoles ont été proposés à base de cisplatine (APE : actinomycine D, cisplatine, étoposide) (EP : APE sans actinomycine D), et de bléomycine (le PVB : cisplatine, vinblastine, bléomycine).

La polychimiothérapie doit être instaurée par un personnel expérimenté dans un centre spécialisé dans la maladie trophoblastique gravidique ou par un gynécologue oncologue qualifié.

Les effets secondaires de la polychimiothérapie ne sont pas négligeables. Ils doivent intégrer dans la discussion autour du choix thérapeutique retenu. Certains décès des patientes sont imputable non pas à l'évolution de la TTG elle-même mais à la toxicité directe de la chimiothérapie [102].

Le méthotrexate a été également utilisé en matière de TTG à haut risque, en 1987, Lurain expliquait que les facteurs responsables des échecs de traitement sont le manque de thérapeutiques initiales agressives appropriées [102].

De 1962 à 1985, série de 28 femmes de centre de maladie trophoblastique John Brewer, sont décédées d'une tumeur trophoblastique à haut risque traitées par méthotrexate [102].

A cette époque, les patientes à haut risque qui étaient traitées par polychimiothérapie avaient un taux de survie de 63% contre 30% pour celles traitées par méthotrexate, ce résultat confirme que le méthotrexate ne doit pas être utilisé seul en cas de haut risque.

Ainsi, il est reconnu que les tumeurs trophoblastiques à haut risque (score  $\geq 7$ ) nécessitent la mise en place d'une polychimiothérapie [102].

Dans notre formation, le protocole utilisé de 1<sup>ère</sup> intention pour les patientes à haut risque est celui de l'EMA-CO.

Une étude récente à Hongrie étalé sur 35 ans a évalué l'efficacité des chimiothérapies de combinaison primaire de la MAC et EMA-CO pour les TGG à haut risque a retrouvé une rémission complète dans 95,7%. Et au cours des 6 dernières années, l'utilisation de l'EMA-CO a augmenté chez ces patientes, ce qui a entraîné une augmentation de l'efficacité et moins d'effets secondaires [183].

Dans la littérature, et depuis 1979, l'EMA-CO est le traitement de référence des TTG à haut risque du Charing Cross Hospital .Lurain et al. retrouvent un taux de guérison de 83% lorsque ce protocole est administré en première ligne, il a énuméré en 2002 les bénéfices de l'EMA-CO : meilleur taux de réponse, meilleur survie a long terme, minimum toxicité à court et à long terme [102].

Le taux de rémission est respectivement de 73% et 95% pour Escobar et Bolis et al. [102 ; 184].

En cas d'échec de ce protocole : réponse incomplète ou rechute (plateau de  $\beta$ hCG, taux bas persistant, ré élévation de  $\beta$ hCG après négativation), Newlands rapporte alors 88% de guérison avec l'EP-EMA [102].

Les résultats du protocole BEP dans une cohorte sur 45 patientes suivies pour TGG à haut risque montrent une rémission complète de 88,89%. Cinq patientes ont développé une résistance aux médicaments après la moyenne 4,8 cures de BEP et le protocole de seconde ligne était l'EMA-CO. En fin de compte, quatre cas atteint une rémission complète et un cas décédé. Une patiente a développé une myélosupression et aucun cas n'a développé une tumeur secondaire au cours du suivi [185]. Dans notre étude on a marqué aussi des effets secondaires graves

(toxicité rénale et cutanée, un syndrome dysentérique, et une bicytopenie fébrile avec troubles hydro-électrolytiques) chez une patiente sous BEP.

L'induction d'une chimiothérapie avec l'EP (étoposide 100 mg / m<sup>2</sup> et le cisplatine 20 mg / m<sup>2</sup>) pour un ou deux cures avant le début de l'EMA-CO pour les patientes à haut risque (hCG > 100 000 UI / L et FIGO > 12) semble augmenter la survie globale et de diminuer le décès précoce [186].

On retrouve malheureusement peu d'études concernant l'utilisation de l'APE : (actinomycine D, cisplatine, étoposide) dans le traitement de première ligne des TTG de haut risque. Une étude publiée en 1989 par Theolore et al. Trouvait 100% de remissions quant le score de L'OMS est >8 [102]. Mais l'étude portant sur un effectif global de 8 patientes ne nous permet pas de conclure à la supériorité de ce traitement sur l'EMA-CO.

Pour les patientes résistantes à une chimiothérapie à base de cisplatine, une chimiothérapie intensive avec greffe de moelle osseuse de type ICE (ifosfamide, carboplatine, etoposide) a été étudiée. 5 patientes suivies pour maladies trophoblastiques métastatiques résistantes ont été traitées, il a été observé une réponse complète sur 5 [102 ; 113].

Une étude chinoise actuelle a analysé les effets thérapeutiques et les effets secondaires de tégafur+ actinomycine D (Act-D) par rapport à 5 fluorouracil (5-Fu) + Act-D, montre que les taux de réponse global n'étaient pas significativement différents : 90,63% dans le groupe tégafur et 92,37% dans le groupe 5-Fu. Cependant, l'incidence des effets secondaires tels que : myélosuppression, réactions gastro-intestinaux, lésions cutanées et phlébite étaient plus faibles dans le groupe tégafur que dans le groupe 5-Fu. Les résultats de cette étude peuvent fournir des données utiles pour l'application clinique de tégafur dans le traitement des TTG [187].

Pour les tumeurs de site d'implantation qui reste une entité rare, le traitement de référence reste l'hystérectomie. Cependant le caractère complet de la résection est incertain, les auteurs proposent une chimiothérapie adjuvante à base EP-EMA, car pour cette tumeur l'EMA-CO est inefficace [102]. L'équipe de Charing Cross Hospital réalise 4 à 6 cures d'EP-EMA en post opératoire débutant 2 à 3 semaines après la chirurgie [102 ; 120]. Pour les formes locorégionales ou métastatiques toujours pour les TSIP, on réalise une chimiothérapie initiale de type EP-EMA puis une chirurgie en cas de réponse [102].

Le nombre de ces cures dépend de l'évolution de la courbe de  $\beta$ hCG, et l'ensemble des études conseillent de donner 2 à 3 cures après négativation. [102 ; 103].

Tableau 25 : Protocole CHAMO-CA (WEED, 1984) [196].

J1	-Hydroxyurée 500mg per os a 6h, 18h ,00h -Actinomycine D 0.2 mg IV a 19h.
J2	-vincristine 1mg /m2 IVD a 7h. -Methotrexate 100mg /m2 IVD a 19h + 200mg/m2 perfusion sur 12 h.
J3	-Actinomycine D 0.2 IV a 19h. -Cyclophosphamide 500mg/m2 IV a 19h. -acide folinique 14mgIMa19h.
J4	-acide folinique 14mgIMa 1h, 7h, 13h, 19h -Actinomycine D 0.5 IV a 19h
J5	-acide folinique 14mgIMa 1h -Actinomycine D 0.5 IV a 19h
J6-7	-rien
J8	-Cyclophosphamide 500mg/m2 IV a 19h -Doxuribicine 30mg/m2 IV a 19h. -Toxicité vérifiée quotidiennement, repérable après 10 j.

Tableau 26 : Protocole EMA-CO (Newland et al ,1986) [102].

1ère phase : première cure : EMA	
J1 :	Actinomycine D : 0.5 mg en IV. Etoposide 100mg/m2 en IV dans 250 cc de sérum salé. MTX 100mg/m2 IV. MTX 200mg/m2 IV en perfusion de 12h.
J2 :	Actinomycine D : 0.5 mg en IV. Etoposide 100mg/m2 en IV dans 250 cc de sérum salé. Acide folinique 15mg /m2 en IM ou per os toutes les 12h à quatre reprise. 5 jours de repos.
2ème phase : seconde cure /CO	
J1 :	Vincristine 1mg/m2 IV dans du sérum salé. Cyclophosphamide 600mg/m2 dans du sérum salé. 6 jours de repos avant de recommencer.

Tableau 27 : Protocole EP/EMA [102].

EP	j1	Etoposide Cisplatine	150 mg/m2 en perfusion de 30 min 75mg/m2 en perfusion de 12h
EMA	j1	Etoposide Méthotrexate Actinomycine D	100 mg/m2 en perfusion de 30 min 300 mg/m2 en perfusion de 12h 0,5 mg DT IV bolus
	j2	Acide folinique	15 mg PO ou IM 2 fois/j pendant 2 jours débuter 24 h après le début du Méthotrexate.

Tableau 28 : Protocole BEP [102].

Bléomycine 30mg intraveineuse directe	j1	j8	j15
Etoposide 100mg/m2 perfusion de 2H	j1	j2	j3 j4 j5
Cisplatine 20mg/m2 perfusion de 1H	j1	j2	j3 j4 j5

Espacement des cures : 21 jours.

▼ Maladie résistante ou récurrente :

La TTG est résistante à la chimiothérapie lorsqu'on a une stagnation ou réascension des niveaux de  $\beta$ hCG, indépendamment du fait que de nouvelles métastases se développent, alors que la patiente est en cours de traitement. En revanche, un diagnostic de récurrence est fait quand il y a deux élévations des concentrations de  $\beta$ hCG en l'absence de grossesse après un résultat de  $\beta$ hCG normal [188]. Les deux conditions sont difficiles dans le traitement de TTG.

Des données récentes indiquent que le nombre de cures de consolidation administré, le diagnostic clinique et histologique de choriocarcinome, la concentration élevée de  $\beta$ hCG avant le traitement, la dissémination de la maladie (le cerveau, le foie et les métastases gastro-intestinales) et le score FIGO élevée, sont associés à une augmentation des taux de résistance de la maladie [171 ; 189].

Une étude sur la chimiothérapie des néoplasies trophoblastiques résistantes ou récurrentes, retrouve que la pratique courante après méthotrexate pour les bas risque consiste à utiliser l'actinomycine D cinq jours séquentielle, suivi par MAC ou EMA / CO, si d'autres thérapies de sauvetage sont nécessaires. Cependant, l'actinomycineD de cinq jours est associé à plus d'effets secondaires que l'actinomycineD pulsée, d'où la nécessité d'un ECR comparant l'efficacité relative et la tolérance de ces deux régimes. Pour TTG à haut risque, EMA / CO est la thérapie de première ligne le plus couramment utilisée, avec des combinaisons de platine-étoposide, en particulier EMA / EP (étoposide, le méthotrexate, l'actinomycineD / étoposide, cisplatine), étant favorisée en tant que thérapie de sauvetage. Alternatives, y compris TP / TE (paclitaxel, cisplatine / paclitaxel, l'étoposide), BEP (bléomycine, l'étoposide, le cisplatine), FAEV (floxuridine, l'actinomycineD, l'étoposide, la vincristine) et 5 FA (5-fluoro-uracile (5-FU), l'actinomycineD), peut être aussi efficace que EMA / EP et associée à moins d'effets secondaires [190].

Une étude récente cas-témoins et rapports de cotes de 10 ans à Iran sur 168 patientes suivies de TTG faible risque à évaluer l'association entre la résistance à la monochimiothérapie et les différentes variables personnelles et cliniques. La résistance était de 19%. Le calcul du risque relatif des différents facteurs de risque est détaillé dans le tableau 29. L'étude n'a trouvé aucune priorité pour les différents protocoles de chimiothérapie [191]. Les essais cliniques et les études coût-efficacité sont nécessaires pour suggérer un meilleur programme de traitement pour le groupe à risque intermédiaire.

Tableau 29 : Facteurs de risque prédictifs à la résistance au MTX.

Facteur de risque	Mousavi [191] (OR)	Notre série (OR)
Age < 20 ans	-	4,6 (IC à 95% = 0,53 à 60,2)
Score FIGO à 5 ou 6	14,28 (IC à 95% = 5.54-36.81)	2 (IC à 95% = 0,17 à 24,92)
Présence de métastases	8,42 (IC à 95% = 2,44 à 29,07)	0,94 (IC à 95% = 0,87 à 1,02)
BHCG $\geq 10^5$ UI/L	5,86 (IC à 95% = 1,07 à 32,02)	0,93 (IC à 95% = 0,87 à 1)
Taille tumorale > 3cm	7,73 (IC à 95% = 1,93 à 30,91)	1,9 (IC à 95% = 0,16 à 22,5)
Diagnostic de TTG $\geq 4$ mois/grossesse causale	3,30 (IC à 95% = 1,08 à 10,02)	12 (IC à 95% = 0,75 à 198,6)

Le tableau 29 montre que les patientes avec un score FIGO à 5 ou 6 ont 14 fois plus de risque, de résistance à la MTX. Ce risque est multiplié par 8,4; 5,8; 7,7 et 3,3 correspondant à la présence de métastase, BHCG  $\geq 10^5$  UI/L, taille tumoral > 3cm, et diagnostic de TTG  $\geq 4$  mois/ grossesse causale respectivement. Autrement, notre série ne rapporte aucun de ces facteurs comme prédictif à la résistance au MTX, vu seulement 3 patientes qui ont développé une résistance.

En analyse univariée des facteurs importants de l'échec au MTX, une étude rétrospective thaïlandaise sur douze ans d'expérience n'a pas retrouvé de résultats significatifs, en raison de nombre limité de patientes [192].

Tableau 30 : Comparaison de la valeur de p en analyse univariée des facteurs liés à la réponse au MTX [192] :

Facteur de risque	Prapaporn (p)	Notre série (p)
Age :		
< 40 ans	0,67	1
≥ 40 ans		
Grossesse causale :		
Môle	0,44	0,5
Avortement		
Bhcg avant traitement :		
< 10*5	1	0,74
≥ 10*5		

Environ 5% des patientes atteintes de TTG faible risque sans métastases et 10 à 15% de ceux qui ont des métastases développent une résistance à la chimiothérapie primaire [193]. Et particulièrement, la présence de métastases pulmonaires n'influaient pas sur la résistance au méthotrexate dans une cohorte observationnelle Néerlandaise récente, par contre le taux de décès et de récurrence de la maladie était significativement augmenté chez les patientes avec métastases pulmonaires par rapport à ceux qui n'ont pas [194].

Nos résultats rapportent un cas de récurrence de TTG, après guérison et respect de la durée d'une deuxième conception, qui ne présentait pas de métastases pulmonaires dans la 1ère TTG.

Une autre monochimiothérapie (par exemple, ACTD après MTX) est généralement suffisante lorsque les  $\beta$ hCG en plateau [168 ; 195]. Quand il n'y a pas de réponse à la monothérapie séquentielle, la polychimiothérapie doit être initiée, et le protocole EMA-CO est le plus couramment utilisé [168].

La résistance ou la récurrence à la chimiothérapie sont plus fréquentes chez les patientes atteintes de TTG à haut risque [196]. Environ 20 à 30% des patientes à haut risque ont une réponse incomplète à la première ligne de chimiothérapie ou une récurrence après la rémission et la nécessité d'une éventuelle chimiothérapie de sauvetage. Le traitement avec d'autres molécules, en particulier ceux contenant du cisplatine, sont habituellement nécessaires après l'échec de la première polychimiothérapie [195].

En raison des quelques cas de résistance à la chimiothérapie, la plupart des études de ce type de patientes sont rétrospectives et fondées sur des séries de cas. Plusieurs schémas de récupération (tableau 4) sont utilisés partout dans le monde, et il est difficile de savoir quels traitements sont plus efficaces et moins toxiques [197], mais le protocole EP-EMA est préférable et recommandé par la FIGO. Le taux de réponse complète à ce protocole est plus élevé chez les patientes qui développent une résistance (81,8%) que chez ceux avec récurrence de la maladie (42,9%). Les effets indésirables les plus courants sont la myélosuppression, les nausées, les vomissements et les hépatotoxicités [198]. Avec des résultats divergents. Le taux de survie globale à 5 ans de 93% pour les patientes ayant une maladie récurrente et 43% pour ceux qui ont une chimiorésistance [199].

Tableau 31 : Chimiothérapie de sauvetage pour les tumeurs trophoblastiques gestationnelles résistantes ou récidivantes [188].

Protocoles de chimiothérapie
EMA-EP: étoposide, Methotrexate, actinomycine-D, étoposide, cisplatine
MPE: bléomycine, étoposide, cisplatine
TP / TE: Paclitaxel, Cisplatine / Paclitaxel, étoposide
FA: 5-fluorouracile, actinomycine-D
FAEV: Floxuridine, actinomycine-D, étoposide, vincristine
MBE: méthotrexate, bléomycine, étoposide
VIP / ICE: ifosfamide, cisplatine, étoposide

Les autres moyens thérapeutiques telles que l'hystérectomie, la résection chirurgicale des sites de la maladie résistante, les techniques de radiothérapie et de chimio-embolisation, font partis du traitement adjuvant associé à la chimiothérapie de sauvetage [195 ; 200].

## 5.2 Chirurgie :

En 1963, Brewer a montré que la survie des patientes ayant eu une hystérectomie pour choriocarcinome avant toute chimiothérapie était de 40% en cas de maladie non métastatique contre 19% en cas de métastases [201]. La plupart des patientes décèdent dans les deux ans après la chirurgie. Actuellement, l'émergence d'une chimiothérapie efficace a diminué l'intérêt de la chirurgie dans la prise en charge des patientes atteintes de TTG.

Cependant le traitement chirurgical conserve une place non négligeable dans le traitement de la maladie gestationnelle trophoblastique. Plus que par l'apport de nouvelles techniques, les progrès de ces dernières années résident dans la clarification des stratégies thérapeutiques utilisées.

Actuellement, l'excellente chimiosensibilité de ces tumeurs, réduit la place de chirurgie mutilante surtout chez les jeunes femmes .Cependant quelques indications chirurgicales persistent [202].

Dans notre série six patientes ont bénéficié d'une hystérectomie :

-Trois cas d'hémorragie foudroyante pour lesquels l'hystérectomie était à but hémostatique (en post polychimiothérapie pour : le 1<sup>er</sup> cas (6<sup>ème</sup> cure), 2<sup>ème</sup> cas (3<sup>ème</sup> cure). Et dans le cadre de pelvipéritonite pour de 3<sup>ème</sup> cas. L'anatomopathologie a objectivé des môles invasives pour les trois).

-Un cas pour résistance à la chimiothérapie (après 4 cures de MTX et 6 cures de polychimiothérapie EMA-CO).

-Deux cas pour obtenir un diagnostic, dont les résultats anatomopathologiques étaient en faveur d'une môle invasive et d'un choriocarcinome.

Les complications propres de TTG induisent parfois à une chirurgie de sauvetage en urgence [203]. Cependant la radiologie interventionnelle en embolisant les artères à l'origine de l'hémorragie peut avantageusement remplacer la chirurgie d'hémostase généralement difficile à réaliser, mais peu de centres disposent de cette possibilité et le transfert vers ces centres est parfois impossible vu l'importance de cette hémorragie [202 ; 204].

Notre série, rapporte un cas d'embolisation suite à un saignement de métastase vaginale chez une patiente nullipare hospitalisée pour prise en charge de TTG post arboretum scorée à 10. L'embolisation artérielle nécessite une équipe de radiologie entraînée, disponible et un état hémodynamique stable. Elle préserve la fertilité [205], ce qui était le souhait de cette patiente nullipare.

Une équipe du centre hospitalier du Mans en France, a publié un cas d'embolisation d'un choriocarcinome utérin survenant à J15 du post-partum d'une grossesse à terme, accouchement par voie haute, issue de nouveau né de sexe masculin bien portant[205]. Wan X et coll en 2002, rapportent également une série de 31 cas d'embolisation de TTG, dont 24 choriocarcinomes entre 1990 et 2001. Le contrôle de l'hémorragie utérine est obtenu dans 22 cas (90,3% des cas), 3 hystérectomies sont réalisées, liées à des perforations utérines. Une chimiothérapie est toujours réalisée. 4 grossesses à terme sont observées dans le suivi de ces patientes [205].

Un autre cas d'embolisation en urgence des vaisseaux hépatiques été rapporté récemment en Pologne chez une patiente de 23 ans suivie pour choriocarcinome avec métastases hépatiques, qui a présenté une hémorragie abdominale en post

chimiothérapie. Le saignement a été contrôlé, mais la patiente est décédée le 15<sup>ème</sup> jour après l'admission [206].

Dans les TTG, la chirurgie se justifie encore en cas de survenue d'une chimiorésistance, cette dernière est d'autant plus fréquente que le traitement aurait été institué avec retard ou qu'il s'agissait de TTG à haut risque métastatique [202].

L'objectif de la chirurgie est de pratiquer l'exérèse des lésions réfractaires à la chimiothérapie repérées par l'échographie, l'hystérocopie, le scanner ou l'IRM. L'hystérectomie est moins active sur la maladie quand elle est pratiquée, non pas en première intention, mais secondairement après échec de la chimiothérapie [202].

Sur une série de 68 patientes avec une TTG ayant conduit à une hystérectomie, Xiang et al. relèvent un taux de rémission de 95% lorsque l'hystérectomie a été réalisée de principe. Ce taux n'est que de 71 % lorsque l'hystérectomie intervient après l'échec de la chimiothérapie [202].

Dans la même série, en cas de recours à une chimiothérapie, le nombre de cures de chimiothérapie nécessaires à l'obtention d'une rémission est plus faible chez les patiente hystérectomisées en première intention que chez celles hystérectomisées secondairement.

Cependant en dehors de toutes complications ou chimiorésistance, nombreuses études s'accordent que l'hystérectomie garde une indication de principe dans les TTG, en particulier chez les femmes de plus de 40 ans non désireuses de préserver leur fertilité [202]. Dans cette situation précise, en présence d'une tumeur isolée et localisée à l'utérus, l'hystérectomie offre une alternative à la chimiothérapie, avec une efficacité équivalente sans en comporter les risques. L'hystérectomie limite aussi les récives en particulier pour les TTG à haut risque métastatique [202].

En cas de TSIP, seule l'hystérectomie parfois associée à une chimiothérapie permet d'obtenir une rémission [202].

La modalité du traitement chirurgical la plus commune est l'hystérectomie totale interannexielle.

Les TTG n'étant pas hormono-dépendante et les métastases ovariennes étant rares, les ovaires pourront être conservés selon l'âge des patientes [202].

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une hystérectomie abdominale passant au large de la lésion, de préférence extra fasciale en minimisant la manipulation de l'utérus afin d'éviter les embolies tumorales vasculaires. L'hystérectomie dans ce contexte de tumeur hyper vascularisée, pouvant s'étendre aux paramètres ou aux organes adjacents, n'est pas forcément simple [202].

Pour les patientes avec un petit utérus et une TTG réduite, certains n'excluent pas l'hystérectomie vaginale ou laparoscopie. La coelioscopie, contrairement à la voie vaginale, permet une exploration complète de la cavité abdominale à la recherche de métastases occultes [202].

La chirurgie ne dispense en aucun cas de la surveillance des hCG chez les femmes jeunes même lorsque l'exérèse de la tumeur est devenue licite, l'option chirurgicale radicale demeure difficilement acceptable. Quelques équipes ont donc proposé des résections myométriales limitées à la lésion avec des résultats satisfaisants vis-à-vis du contrôle de la maladie et de la fertilité des patientes [59]. Un repérage précis de la tumeur en per opératoire avec notamment une sonde d'échographie stérile est nécessaire.

Du fait du caractère vasculaire des TTG, les moyens pour minimiser le risque hémorragique lors de la résection myométriales sont à rechercher. Certains ont recours à l'injection locale de substances vasopressives [207]. D'autres appliquent un garrot au niveau de l'isthme utérin pour occlure les artères utérines associé à des

clamps vasculaires placés sur les ligaments lombo- ovariens [202 ; 204]. Pour d'autres, comme pour les myomectomies réputées difficiles, une embolisation artérielle radiologique peut aider.

En ce qui concerne la chirurgie de sites métastatiques, une résection des masses tumorales est indiquée s'il y a saignement important ou en cas de résistance à la chimiothérapie [202].

### 5.3 Radiothérapie :

Elle garde une place limitée dans la prise en charge des TTG surtout comme traitement palliatif en cas des cas métastatiques [114], aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une radiothérapie.

Elle trouve une place actuellement, en cas de [202]:

- Métastases cérébrales : 25-30 Gy est délivré en 10 fractions avec du dexametasone pour réduire l'œdème cérébrale.
- Métastases hépatiques : pour réduire le risque hémorragique, également 20 Gy en association avec la chimiothérapie.
- Métastases vaginales : surtout en cas de résistance à la chimiothérapie et inaccessibilité à la chirurgie, la radiothérapie peut être proposée comme traitement palliatif.

**5.4 Arbres décisionnels (CNGOF) :**

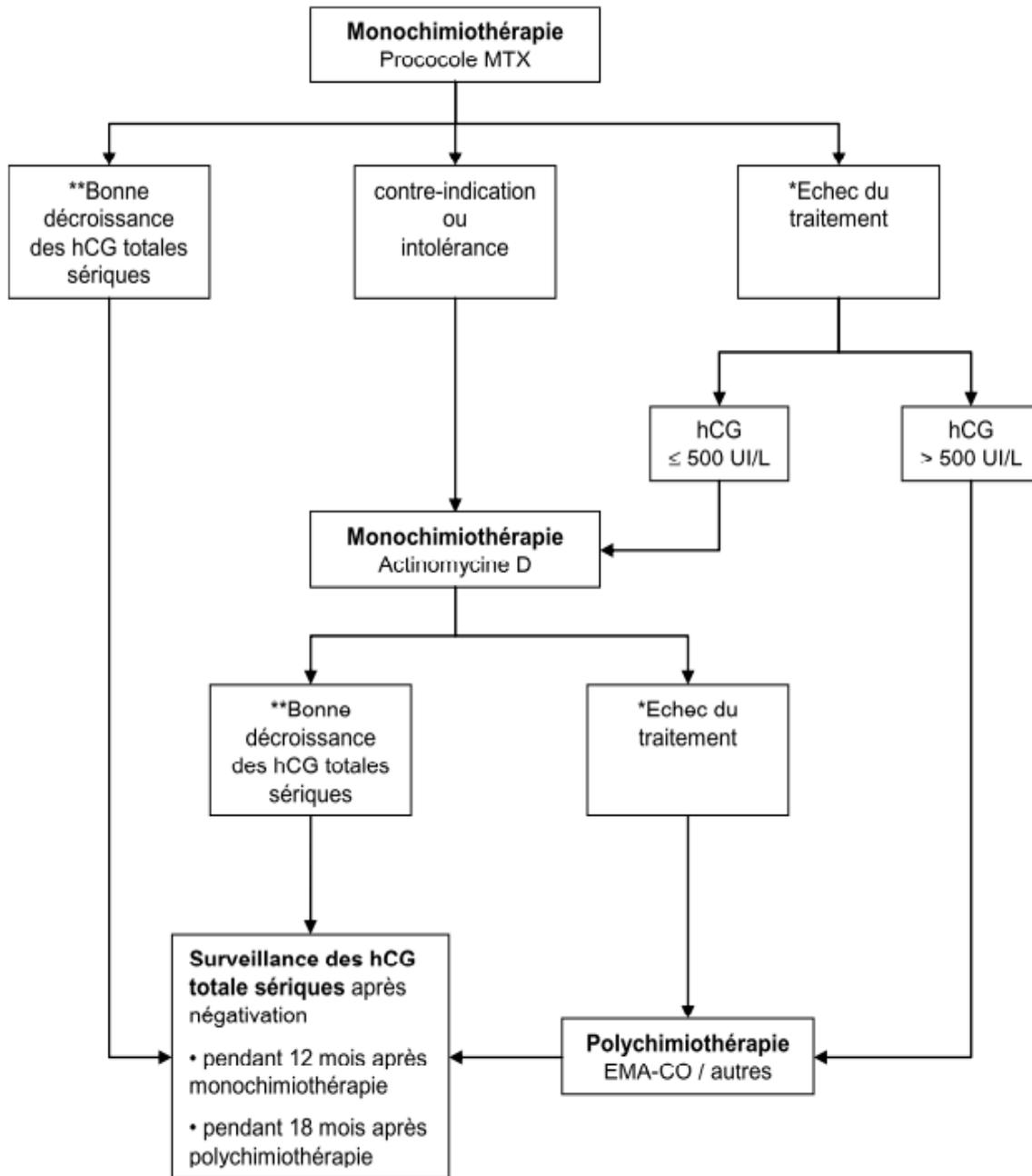
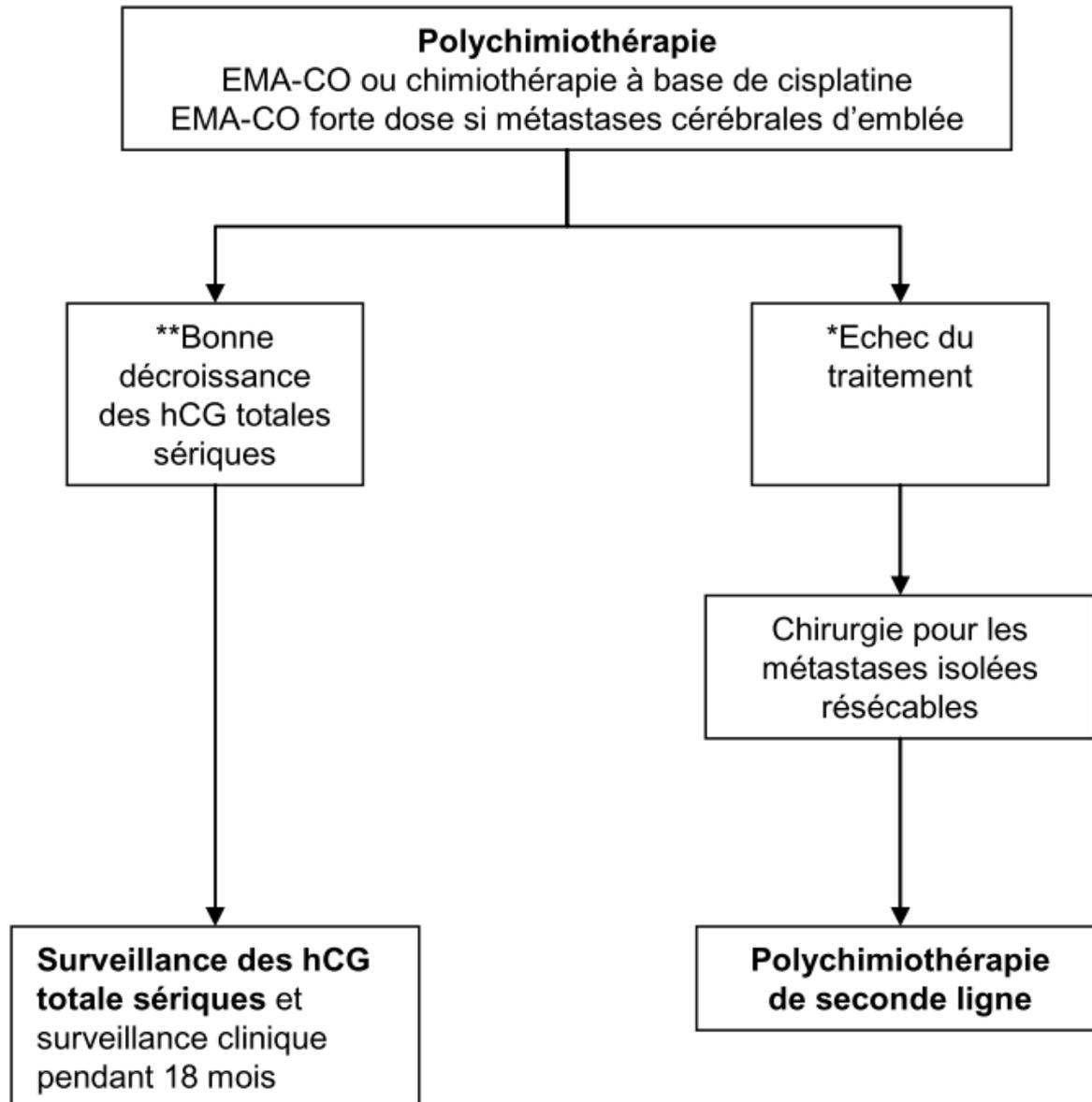


Figure 15 : Traitement par chimiothérapie des TTG à bas risque [128].



\*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.

Figure 16 : Traitement par chimiothérapie des TTG à haut risque [128].

## 5.4 Traitement préventif :

### a. Chimio prophylaxie :

L'utilisation de la chimiothérapie prophylactique au moment de l'évacuation molaire reste controversée. Cependant, deux essais randomisés ont été identifiés dans la littérature et montrent que la chimio prophylaxie réduit l'incidence des tumeurs post molaire.

L'équipe de Kim en 1986 [208] a conduit une étude prospective randomisée sur 71 patientes présentant une môle complète et traitées soit par aspiration puis méthotrexate avec acide folinique (39 patientes) soit par aspiration seule (32 patientes). L'auteur a classé ces patientes en groupes à faible ou haut risque de tumeurs post molaire. Parmi les patientes à haut risque, la chimiothérapie prophylactique a réduit l'incidence des tumeurs post molaire de 47% à 14%. Parmi les patientes à faible risque, la chimiothérapie prophylactique n'a pas eu d'influence sur l'incidence des maladies persistantes (7,7% versus 5,6%). Cependant, les patientes qui ont développé une tumeur persistante après chimio prophylaxie par méthotrexate ont nécessité par la suite de plus de cures de méthotrexate pour atteindre la rémission.

Le second essai randomisé identifié est celui Limpong sanurak [209] qui a publié un essai, prospectif, randomisé en double aveugle évaluant l'administration d'actinomycine D prophylactique versus un groupe contrôle. Les 60 patientes incluses dans l'essai présentaient toutes une môle complète à haut risque. La fréquence des tumeurs post molaire était de 13,8% dans le groupe chimio prophylaxie et de 50% dans le groupe contrôle.

La chimio prophylaxie est préconisée, soit systématiquement après tout avortement molaire, soit de manière sélective après évaluation des facteurs de risque, et analyse de la courbe d'évolution des taux de  $\beta$ -HCG. Les protocoles de

chimio prophylaxie utilisés sont nombreux, Essentiellement à base de methotrexate et d'Actinomycine D. Nous rapportant celui le plus proposé actuellement : [85 ; 161]

Tableau 32 : chimio prophylaxie dans la littérature [85 ; 161].

Patiente à bas risque	Patiente à haut risque
-Méthotrexate 50 mg in 200 ml 5% dextrose I.V a J1, J3, J5, J7, J9 -Acide follinique 12 mg oral 24 a 30h après chaque cure de Méthotrexate -Cure répétée après 7 a 10 jours	-Méthotrexate 50 mg in 200 ml 5% dextrose I.V a J1, J3, J5, J7, J9 -Acide follinique 12 mg oral 24 a 30h après chaque cure de Méthotrexate -Actinomycine D 0.5 mg I.V a J2, J4, J6, J8, J10 -Cure répétée après 7 a 10 jours

#### b. Hystérectomie préventive :

Réalisée par voie abdominale ou vaginale coelio-assistée, l'hystérectomie totale interannexielle de principe peut être évoquée et discutée avec certaines patientes après accomplissement du projet parental. Dans ces circonstances l'hystérectomie diminue, mais n'annule pas le risque de TTG [210]. Son intérêt est d'autant plus marqué chez la femme plus âgée que le risque de TTG est augmenté.

L'hystérectomie après aspiration est préconisée chez les patientes dépassant quarante ans et présentant plusieurs facteurs de risque d'évolution vers les TTG. L'annexectomie de principe ne devrait pas être associée à l'hystérectomie compte tenu de la rareté des métastases annexielles. L'hystérectomie peut être nécessaire du fait de complications hémorragiques de la môle hydatiforme [210]. Dans la plupart des études, la pratique de cette hystérectomie préventive est encore peu courante, mais l'analyse a montré que toutes les patientes ayant bénéficié de cette méthode ont actuellement des suites favorables après un recul de 1 à 5 ans [85 ; 161].

## 6. Surveillance :

Sur le plan clinique : L'anamnèse et l'examen clinique complet est systématique à chaque consultation, notamment l'examen gynécologique qui permet d'évaluer dans certains cas : la régression du volume utérin et/ou l'apparition de métastases locorégionales.

Dans les suites d'une tumeur trophoblastique gestationnelle, on peut retrouver une malformation artérioveineuse utérine (MAV) qui est une maladie rare, peut être associé à des saignements vaginaux inexpliqués récidivant après TTG, chroniques ou aigues avec mise en jeu du pronostic vital, même après la résolution complète de la tumeur après une chimiothérapie. Une analyse canadienne récente visait à effectuer une revue systématique approfondie sur 50 patientes mettant en évidence les symptômes cliniques, l'imagerie, la gestion et le pronostic de cette complication rare de TTG. Elle a retrouvé que l'âge médian était de 29 ans (extrêmes 15-49). La gestité médiane était de 2 (gamme 1-8) et 50% des femmes étaient nullipare. La grossesse causale était une MHC (48%). Dans l'ensemble, 44 patientes (88%) étaient symptomatiques et présentent des saignements vaginaux anormaux chronique ou aiguë. Seulement 3 patientes avaient un niveau de  $\beta$ HCG indétectable au moment de diagnostic. L'espace Hypo-échogène dans le myomètre est le résultat le plus pertinent dans l'échographie, mais le diagnostic de certitude de la MAV est confirmé par angiographie. L'embolisation des artères utérines est l'option du traitement la plus fréquemment réalisée dans 82% des patientes et a réussi à contrôler le saignement dans 85% des cas. Vingt grossesses ont été identifiées après embolisation réussie et 90% d'entre eux ont abouti [211].

Sur le plan biologique : Après l'obtention de la rémission complète, le taux de  $\beta$ hCG totale sérique des patientes doit être surveillé: C'est l'examen clé du suivi.

Pour le CNGOF, la surveillance d'une tumeur trophoblastique gestationnelle après traitement par chimiothérapie repose sur des dosages répétés de  $\beta$ hCG totale sérique, au rythme suivant [128]:

- ✓ Une fois par semaine pendant la durée de la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes.
- ✓ Tous les 15 jours les 8 semaines suivantes.
- ✓ Puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bas risque et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de haut risque.

L'équipe du Charing Cross Hospital propose un suivi basé sur la surveillance exclusive du taux de  $\beta$ hCG urinaire au-delà du 6ème mois de suivi [212].

+ la première année : suivi hebdomadaire des taux de  $\beta$ hCG totales sériques et urinaire durant 6 semaines, puis tous les 15 jours jusqu'à 6 mois après le traitement, puis suivi uniquement urinaire tous les 15 jours jusqu'à 1an après le traitement.

+ Suivi du taux de  $\beta$ hCG urinaires tous les mois pendant la deuxième année.

+ Suivi du taux de  $\beta$ hCG urinaires tous les 2 mois pendant la troisième année.

+ Suivi du taux de  $\beta$ hCG urinaires tous les 3 mois pendant la quatrième année.

+ Suivi du taux de  $\beta$ hCG urinaires tous les 4 mois pendant la cinquième année.

+ Et enfin, suivi du taux de  $\beta$ hCG urinaires tous les 6 mois à vie au delà de la cinquième année.

Dans notre service, pour des raisons socio-économiques des patientes la surveillance par  $\beta$ hCG totale sérique se fait au rythme suivant :

- Un dosage avant chaque cure de chimiothérapie jusqu'à fin de traitement.
- Puis tous les mois pendant :

\*12 mois pour les TTG à bas risque.

\*18 mois pour les TTG à haut risque.

Lors des grossesses ultérieures, aucune surveillance particulière n'est recommandée, hormis un dosage d'hCG trois mois après chaque accouchement [2].

Dans les cas où une grossesse survient après négativation des hCG mais avant la fin de la surveillance, la grossesse peut être poursuivie, mais une surveillance attentive doit être mise en œuvre afin de ne pas méconnaître une récurrence [213].

Sur le plan radiologique : une échographie pelvienne et endovaginale est réalisée après négativation des  $\beta$ hCG puis trois, six et 12 mois plus tard. Un bilan d'imagerie portant sur tous les sites pathologiques du bilan initial est réalisé deux semaines après la normalisation des  $\beta$ hCG. Ce bilan peut mettre en évidence la persistance de masses résiduelles. Ces masses peuvent régresser spontanément et ne doivent pas faire l'objet d'une chirurgie car la négativation des  $\beta$ hCG signe la guérison [2].

## 7. Pronostic :

### 7.1 Mortalité :

Le pronostic des TTG s'est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie [102].

Une patiente est décédée par hémorragie suite à une récurrence et résistance à la chimiothérapie ; soit un taux de mortalité de 1.61 %. Ce pourcentage est peut être sous-estimé vu que 12 patientes ont été perdues de vue, dont deux après avoir terminé leurs cures, et une avant de compléter sa chimiothérapie.

Une étude comparative faite au ETAT-UNIS (Chicago) 2012 sur 483 patientes durant une période de 33 ans rapporte que le taux de survie globale chez les patientes présentant une néoplasie trophoblastique gestationnelle est amélioré de 89% en 1962-1978 à 96% en 1979-2012, aussi que les causes les plus fréquentes de décès de 1979-2012 et 1962-1978 ont été une hémorragie d'un ou plusieurs sites métastatiques (11% contre 42%), insuffisance respiratoire (37% contre 31%), et de défaillance multiviscérale due à une maladie de chimiorésistance généralisée (42% contre 8%), respectivement [214].

Une étude cohorte récente (2015), faite au centre français des maladies trophoblastiques gestationnelles sur 974 patientes suivies pour TTG, durant une période de 15 ans, conclue que le score FIGO $\geq$ 13 des TGG devient un critère consensuel de risque accru de décès, en particulier la mort précoce. Car le taux de mortalité à 5ans, était de 52% chez les 29 patientes qui présentaient une TTG avec score FIGO $\geq$ 13, 6 patientes entre eux étaient décédées dans les 4 semaines après le début de chimiothérapie, ainsi que l'étoposide à faible dose et la chimiothérapie d'induction de cisplatine a récemment montré la réduction du taux de mortalité précoce [215].

Dans la littérature les taux rapportés ne concernent que le choriocarcinome seul, dans les pays sous développés, le taux de létalité apparente reste très élevé, largement supérieur au taux rapporté en Europe et en Amérique du nord [102]. Au Sénégal, le taux de mortalité apparente reste très élevé, même s'il a fortement baissé par rapport à la période 1960-1974 où il a été chiffré à 85% [102].

Iloki rapporte que le choriocarcinome traité exclusivement par radiothérapie et chirurgie était fatale dans 80% des cas, actuellement l'espérance de vie à 5 ans est de 72% et atteint 92% dans les formes localisées [216].

Tableau 33 : taux de mortalité du choriocarcinome dans les différentes séries.

Série	Létalité
France [124]	5%
Sénégal [85]	32%
Rabat [87]	14%

## 7.2 Morbidité :

Dans notre série, la plupart de nos patientes ont présenté des effets secondaires à la chimiothérapie, type de vomissements, pancytopénie et thrombopénie.

\* A cours terme ; Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro-intestinaux [20], à la mortalité.

Pour Lurain, 11% des décès de TTG seraient dus à la toxicité des drogues responsables, entre autres, d'accidents septiques et hémorragiques [20].

La comparaison des effets secondaires entre les études est difficile en raison des différences entre les patientes. Les effets secondaires les plus communs pour les

deux molécules (MTX et ACT-D) sont : les nausées, l'anémie et la fatigue [182], similaires dans les deux schémas ACT-D pulsée et MTX à faible dose. Cependant, Lertkhachonsuk et coll. [174] ont trouvé des effets secondaires plus graves, telles que l'alopecie et la mucite, dans le groupe traité avec ACT-D.

Dans notre étude on a trouvé des effets secondaires graves pour le MTX aussi que pour l'ACT-D.

\* A long terme ; L'apparition de tumeurs secondaires est augmentées surtout en ce qui concerne les leucémies myéloïdes, les cancers coliques les mélanomes et les tumeurs du sein avec un délai moyens variant entre 5 et 25ans [102]. L'Etoposide essentiellement augmente le risque de cancer secondaire [5 ; 102], cependant ces données n'ont pas encore été confirmées.

L'équipe de Gadducci en Italie (2015), rapporte un risque accru de leucémie myéloïde chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie, lié essentiellement à l'accumulation de l'étoposide [217].

Dans notre série, aucun cas de tumeur secondaire n'a été trouvé.

Une grande cohorte récente du charing cross hospital à Londres a retrouvé que les risques de cancer secondaire pour les patientes guéries de TTG après chimiothérapie semble similaire à celui de la population normale, le risque global de malignité était faible après MTX-FA ou EMA-CO. Cependant, les risques de cancer de la bouche, le mélanome, le méningiome, et la leucémie ont augmenté de manière significative. Le risque de ménopause précoce était faible après MTX-FA, mais était importante après EMA-CO, 13% à l'âge de 40 ans et 36% à 45 ans [218].

## 8. Fertilité et devenir obstétrical :

Les patientes traitées pour TTG sont généralement jeunes d'où l'importance de préserver au maximum les possibilités de grossesse. Une grossesse est autorisée un an après la fin du traitement pour permettre une surveillance correcte des  $\beta$ -HCG et éviter un effet tératogène, éventuel effet secondaire de la chimiothérapie [102].

Cependant au cas où une grossesse survient en moins de ce délai, l'interruption ne doit pas être proposée mais la grossesse est étroitement surveillée [102].

D'après les recommandations de l'INCa-HAS 2010 : Après une TTG, une grossesse est habituellement envisageable :

- Après 12 mois de dosages négatifs d' $\beta$ hCG totale sérique, en cas de TTG à bas risque,
- Après 18 mois de dosages négatifs d' $\beta$ hCG totale sérique, en cas de TTG à haut risque (accord professionnel).

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).

L'avenir obstétrical après TTG était bien étudié, le New England Tophoblaste disease center (NETDC) [219] a édité une revue de littérature, collectant ainsi 1291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie, plus de 77% des grossesses ont abouti à la naissance d'un enfant normal, des avortements spontanés ont eu lieu dans 13% des cas, une malformation congénitale dans 2 à 3 % des cas.

Les issues des grossesses obtenues après une TTG traitée par chimiothérapie sont comparables à celles de la population générale exceptée pour les taux de mortalité qui sont supérieurs [220 ; 221].

De juin 1965 à novembre 2001, Garner [220] a recensé l'ensemble des patientes ayant eu une grossesse après la survenue d'une TTG. L'ensemble des résultats des issues de ces grossesses est résumé dans le tableau 34:

Tableau 34 : Résumé des issues des grossesses ultérieures après TTG [220].

	Après une TTG secondaire (n=581)
Naissance à terme d'un enfant vivant	393 (67.6%)
Accouchement prématuré d'un enfant vivant	35 (6%)
*Mort fœtale in utéro	-
*Mort né	35 (6%)
Avortement spontané	99 (17%)
Grossesse extra-utérine	7 (1.2%)
Avortement thérapeutique	28 (4.8%)

Une étude brésilienne au sujet de la première grossesse après une monochimiothérapie a trouvé que 68,2% des naissances étaient des nouveau-nés à terme normaux et sains. Les avortements et les effets indésirables maternels étaient significativement plus élevés lorsque la conception est survenue six mois après la fin de chimiothérapie [222].

Une étude comparative sur 26ans concernant la fertilité après chimiothérapie pour les TTG bas risque et haut risque a retrouvé que la polychimiothérapie à base d'EMA-CO n'a pas modifiée de façon significative les résultats de reprise de menstruation ou la reproduction par rapport à la monochimiothérapie à base de méthotrexate [223].

□□Après une TTG, si une grossesse survient avant fin de la surveillance de  $\beta$ hCG totale sérique, la patiente doit être informée du risque faible mais potentiellement grave de retard au diagnostic de la récurrence tumorale.

La grossesse n'est autorisée dans notre formation qu'un an après la fin de la surveillance biologique. On rapporte 2 cas grossesse après TTG :

-L'une a présenté une grossesse normale confirmé par échographie endovaginale à l'âge de 7SA+6j puis perdue de vue.

-l'autre a présenté une grossesse molaire (MHC), dont l'évolution était une récurrence de TTG, ce qui représente une fréquence de 1.61%.

### 9-Cas particulier : Les grossesses multiples :

Le risque de TTG secondaire peut atteindre jusqu'à 50% après avortement ou après une grossesse menée à terme. Il semble que cette évolution en TTG soit plus fréquente après une grossesse multiple (associant un embryon et une môle) qu'après une grossesse molaire unique, sans que l'on sache si cela est dû à une agressivité plus importante de la tumeur ou à un retard du diagnostic [224 ; 225].

En 2000, Matsui observait un risque global de survenue d'une TTG de 30,6% sur une série de 72 patientes [225]. Ce risque était de 50% chez les 18 patientes qui avaient une confirmation du diagnostic de môle par la cytogénétique. L'incidence des complications maternelles est beaucoup plus élevée chez ces dernières par rapport à une môle complète unique (50% versus 12,5%). Le risque de développer une TTG secondaire ne semble pas être lié à l'âge de l'interruption de la grossesse qu'elle soit demandée par la patiente ou imposée par les circonstances [225].

Toujours dans ce sous-groupe de 18 patientes (môle confirmée par la cytogénétique), le taux de complications maternelles sévères (pré éclampsie, mort fœtale in utero, hémorragies sévères) est plus élevé chez les patientes qui ont une TTG par rapport à celles qui n'ont pas [225].

L'hypothèse de l'agressivité particulière de ces tumeurs avait été retenue dès 1994 dans l'une des premières séries où 55% avaient dû être traitées par chimiothérapie, dont 8 par polychimiothérapie [224].

La plus grande série anglaise (77 patientes) vient renforcer cette hypothèse d'augmentation particulièrement importante du risque de TTG après grossesse molaire gémellaire mais moins importante toutefois que celle évoquée précédemment, puisque 15 sur 77, ont reçu une chimiothérapie : 4 patientes ont reçu une polychimiothérapie et 11 une monochimiothérapie [226].

Tableau 35 : Evolution vers la TTG secondaire ou métastatique à travers les séries les plus importantes

Références	Nombres de grossesses	TTG secondaire(%)
Steller 1994 [224]	22	12(55%)
Hancock 1998 [227]	17	2(13%)
Fishman 1998 [228]	7	4(57%)
Matsui 2000 [225]	72 dont 18*	22(31%) 9(50%)
Sebire 2002 [226]	77	15(20%)

\*confirmé par cytogénétique.

# CONCLUSION

Les TTG sont des tumeurs rares d'excellent pronostic qui nécessitent une prise en charge dans un service compétent et expérimenté, ce afin de ne pas compromettre les chances de guérison des patientes et de préserver la fertilité.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 62 cas de TTG colligées dans notre service sur une période de 7 ans, et nous a permis de ressortir essentiellement :

- La fréquence très élevée des MTG dans notre région.
- Les facteurs de risque de la majorité de nos patientes étaient : l'âge, et le bas niveau socio-économique.
- l'échographie à une grande place dans le diagnostic.
- la biologie est d'un intérêt indiscutable pour poser le diagnostic.
- le bilan d'extension est primordial même en l'absence de signes d'appels cliniques.
- Le retard de diagnostic impliquant un pourcentage non négligeable des formes métastatiques.
- La difficulté de surveillance dans certains cas à cause des contraintes matérielles, nous pousse parfois à un traitement chirurgical.

Néanmoins, l'évolution était favorable chez la majorité des patientes avec guérison complète sans séquelles grâce à l'intégration des nouvelles modalités thérapeutiques.

En effet, la création de centre de référence des maladies trophoblastiques dans notre pays, comme en France et au royaume uni, destine à conseiller les équipes médicales confrontées à cette pathologie, ne constitue pas un simple atout supplémentaire mais une condition indispensable pour une meilleure prise en charge. Aussi la discussion d'une stratégie de prophylaxie semblable aux autres pays de haute prévalence semble être très raisonnable.

# RESUME

## Résumé

Auteur : Bennani Boutaina

Titre : Les Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles à propos de 62 cas.

Mots clés : TTG – diagnostic – traitement – pronostic.

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles.

Nous rapportons une série rétrospective de 62 cas de TTG colligées au service de gynécologie obstétrique I de CHU Hassan II Fès, durant une période de 7ans s'étalant de janvier 2009 à décembre 2015.

L'analyse de notre a permis de conclure que : Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles présentent 10% des MTG avec une incidence de 1/75 accouchements. L'âge moyen de survenue est de 34 ans et demi. La grossesse causale était dans 95% des cas une grossesse molaire. Le bilan d'extension réalisé chez nos patientes a révélé des métastases pulmonaires dans 24 cas, cérébrales, hépatiques et vaginales dans 2 cas. 9,7% de nos patientes ont bénéficié d'une hystérectomie. 87% de nos patientes ont été traitées par monochimiothérapie à base de méthotrexate. La polychimiothérapie a été instaurée chez 8 patientes. Toutes nos patientes ont bénéficié d'une surveillance clinique et biologique, avant chaque séance de chimiothérapie; puis mensuelle après négativation tous les mois, jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bon pronostic, et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de mauvais pronostic. On a signalé un cas de résistance après 4 lignes de chimiothérapie puis décédé suite à une hémorragie due à une récurrence pelvienne et métastase vaginale. On a rapporté aussi un cas de récurrence de TTG.

Cette étude nous a permis d'analyser le bon suivi des patientes, Le diagnostic précoce des TTG surtout en cas de suivi des môles et de bon pronostic de la quasi-totalité des cas.

## ABSTRACT

Autor: Bennani Boutaina

Title: Gestational trophoblastic neoplasia about 62 cases

Keywords: TTG – diagnosis – treatment – prognosis.

Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) are malignant forms of gestational trophoblastic disease.

They are always a result of pregnancy, usually molar.

We report a retrospective series of 62 cases of GTN collected at the obstetrics service I of University hospital of Fes, during a period of 7 years from January 2009 to December 2015.

The analysis of our serie was concluded that: Gestational trophoblastic tumors are 10% of GTD with an incidence of 1/75 births. The average age of onset is 34years and half. Pregnancy was causal in 95% of cases a molar pregnancy. Staging performed in our patients revealed lung metastases in 24 cases, brain, liver and vagina in 2 cases. 9,7% of our patients underwent a hysterectomy. 87% of our patients were treated with single-agent chemotherapy (methotrexate). 8 patients were treated with multi-agent Chemotherapy. All our patients have had a clinical and laboratory monitoring, before every course of chemotherapy, then monthly, before normalisation of B-HCG, until 12 months when GTN good prognosis, and until to 18 months in case of GTN with poor prognosis. We reported a case of resistance after 4 lines of chemotherapy and died following a haemorrhage due to pelvic recurrence and vaginal metastasis. It also reported a case of recurrence of GTN.

This study allowed us to analyze the proper monitoring of patients, early diagnosis of TTG especially when monitoring moles and prognosis of quasitotalité.



# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Mathian B, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, et al. First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease reference center. *Am J ObstetGynecol*. Feb 2007;196(2). 172:e1-5.
- [2] S. Noal, F. Joly, E. Leblanc. Prise en charge d'une tumeur trophoblastique gestationnelle. Pages : 8-193. Fev 2010.
- [3] Allias F, Bolze PA, Gaillot-Durand L, Devouassoux-Shisheboran M; réseau des maladies trophoblastiques gestationnelles. Gestational trophoblastic disease. *Annales de pathologie*. Pages : 47-434. Nov 2014.
- [4] Vuong P N, Guillet J L, Houissa-VuongS, Lhomme C :Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. *Gynécologie Obstétriques & fertilité* 2000; 28 :913-926.
- [5] E. RAUDRANT, C.BESNARD, CHARVET : Les maladies gestationnelles trophoblastiques résistantes : môle et choriocarcinome Chapitre 7, 283-295
- [6] Atala C, Riedemann R, Biotti M, Ramirez F, Paublo M. Invasive mole with uterine rupture. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1992 ; 57 : 356-8.
- [7] Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin-activin subunits in hydatidiform mole and invasive mole. *Obstet Gynecol* 1993 ; 82 : 414-8.
- [8] ELVIRA BRĂȚILĂ<sup>1,2</sup>), CRÎNGU ANTONIU IONESCU<sup>1,2</sup>), CAMELIA TEODORA VLĂDESCU<sup>3</sup>), MONICA MIHAELA CÎRSTOIU<sup>1,4</sup>), COSTIN BERCEANU<sup>5,6</sup>). Gestational choriocarcinoma after term pregnancy: a case report. *Rom J Morphol Embryol* 2015, 56(1):267-271.
- [9] Semer DA, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease: epidemiology. *Semin Oncol* 1995; 22:109-12.

- [10] Liu J, GUO L. Intraplacental choriocarcinoma in term placenta with both maternal and infantile metastases: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006;103:1147—51.
- [11] Vardar MA, Altintas A. Placental-site trophoblastic tumor. Principles of diagnosis, clinical behaviour and treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995 ; 16 : 290-5. .Vuong PN, Proust A, Cristalli B, Guillet JL. Tumeur du site d'implantation placentaire (un cas). *Reprod Hum Horm* 1998 ; 11 : 447-52. Morphological and immunohistochemical study of three lung lesions. *Hum. Pathol.*, 1999, 30: 1321- 1327.
- [12] Hamazaki S, Nakamoto S, Okino T, et al. Epithelioid trophoblastic tumor:
- [13] Shih I-M, Kurman RJ. Ki-67 labelling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: A double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum. Pathol.* 1998 a: 29: 27-33.
- [14] Mazur MT, Metastatic gestational choriocarcinoma: Unusual pathologic variant following therapy. *Cancer*, 1989, 63: 1370-1377.
- [15] Davis MR<sup>1</sup>, Howitt BE<sup>2</sup>, Quade BJ<sup>2</sup>, Crum CP<sup>2</sup>, Horowitz NS<sup>3</sup>, Goldstein DP<sup>3</sup>, Berkowitz RS<sup>3</sup>. Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun;137(3):456-61.
- [16] MAZUR MT, KURMAN RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ ed. *Blauenstein's pathologic of the female genital tract*. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
- [17] WHO. Scientific Groupe on Gestational Trophoblastic Diseases: Gestational Trophoblastic Diseases. Geneva, WHO, 1983 et 2003.

- [18] Ngan H Y, Bender H, Benedet J L. et al. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;83 01:175–177.
- [19] El-Helw L M, Coleman R E, Everard J E. et al. Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2009;113:306–311.
- [20] Aplin J.D. 1991. Implantation, trophoblast differentiation and haemochorial placentation : mechanistic evidence in vivo and in vitro. *J Cell Sci* 99 : 681–692.  
Strickland S., Richards W.G. 1992. Invasion of the trophoblasts. *Cell* 71 : 355–357.
- [21] Kurman RJ. The morphology, histology, biology and pathology of intermediate: A look back to the present. *Hum. Pathol.*, 1991, 22: 847–855.
- [22] Cheung ANY. Pathology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 849–68.
- [23] Anatomopathologie : Dr. M. Rabreau, Institut d'Histo-Cyto-Pathologie, 114-116 avenue Léon Blum, 33495 Le Bouscat / Dr. L.. Frappart, Anatomie Pathologique, Bat 10, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon cedex 03 / Centre de Références des Maladies Trophoblastiques, Pr. D. Raudrant ; Pr. F. Golfier, CH Lyon Sud – 69495 Pierre Bénite cedex.
- [24] Stichelbout M<sup>1</sup>, Devisme L<sup>2</sup>, Franquet-Ansart H<sup>3</sup>, Massardier J<sup>4</sup>, Vinatier D<sup>5</sup>, Renaud F<sup>6</sup>, Kerdraon O<sup>7</sup>. SALL4 expression in gestational trophoblastic tumors: a useful tool to distinguish choriocarcinoma from placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor. Aug 2016.
- [25] Inaguma S<sup>1</sup>, Wang Z, Lasota J, Sarlomo-Rikala M, McCue PA, Ikeda H, Miettinen M. Comprehensive Immunohistochemical Study of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1): Analysis in 5536 Cases Revealed Consistent Expression in Trophoblastic Tumors. May 2016.

- [26] McCluggage WG, Ashe P, McBride H et al. Localization of the cellular expression of inhibin in trophoblastic tissue. *Histopathology* 1998; 32: 252-256.
- [27] Boufettal H1, Feige JJ, Benharouga M, Aboussaouira T, Nadifi S, Mahdaoui S, Samouh N, Alfaidy N. Le rôle potentiel du facteur angiogénique "EG-VEGF" dans les maladies trophoblastiques.
- [28] Goffin F et Foidart JM. Bases immunologiques de l'implantation. *Implantation et placentation*. Ed. Masson 2001, 95-110.
- [29] Shih IM, Kurman RJ. Expression of melanoma cell adhesion molecule in intermediate trophoblast. *Lab Invest* 1996; 75:377-88.
- [30] Challier JC. Molécules d'adhérences dans l'implantation et la placentation. *Implantation et placentation*. Ed. Masson 2001, 51-60.
- [31] Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shi leM. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:914-20.
- [32] Golfier F, Raudrant D, Frappart L et al : Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir pratique. *Mises à jour en gynécologie et obstétrique* 2003,53-99
- [33] [www.mole-chorio.com](http://www.mole-chorio.com). Anatomopathologie.
- [34] KURMAN RJ. Pathology of trophoblast. *Monogr Pathol*. 1991; 33: 195-227.
- [35] LURAIN JR, BREWER JI. Invasive mole. *Semin Oncol*. 1982; 9: 174-180.
- [36] Dilbert N et al : Prise en charge des tumeurs trophoblastiques. *J.Gyneco.Obstet .Reprod* 2006 ; 14 :140-163.
- [37] Drefus M, Tissier I, Philippe E : Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. *J.Gyneco.Obstet Biol.Reprod* 2000; 29 :125-130.

- [38] Denis V, centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon. [www.mole-chorio.com](http://www.mole-chorio.com)
- [39] BENIRSCHKE K, KAUFMANN P. Pathology of the human placenta. New York: Springer; 2000.
- [40] Aonahata M, Masuzawa Y, Tsutsui Y. A case of intraplacental choriocarcinoma associated with placental hemangioma. *Pathol Int* 1998; 48: 897-901.
- [41] Barghorn A, Bannwart F, Stallmach T. Incidental choriocarcinoma confined to a near-term placenta. *Virchow Arch* 1998; 433: 89-91.
- [42] Jacques SM, Qureshi F, Doss BJ. Intraplacental choriocarcinoma associated with viable pregnancy : pathologic features and implications for the mother and infant. *Pediatric Develop Pathol* 1998; 1: 380-7.
- [43] Berger G, Verbaere J, Feroldi J. Placental site trophoblastic tumor of the uterus: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Ultrastruct Pathol*, 1994; 6: 319-329.
- [44] Eckstein RP, Paradinas FJ, Bagshawe KD. Placental site trophoblastic tumour (trophoblastic pseudotumour): A study of four cases requiring hysterectomy including one fatal case. *Histopathology*, 1982, 6 : 211- 226.
- [45] Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus: An exaggerated form of syncytial endometritis simulating a malignant tumor. *Cancer*, 1976, 38: 1214-1226.
- [46] Rosenshein NB, Wijnen H, Woodruff JD. Clinical importance of the diagnosis of trophoblastic pseudotumours. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 635-8.
- [47] Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, Newlands ES. Twentyfive years'clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47: 460-464.

- [48] Feltmate F, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: A 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Centre. *GynecolOncol.*, 2001, 82: 415-419.
- [49] Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features. *Placenta*, 1994 a, 5: 349-370.
- [50] Kurman RJ, Young RH, Norris HJ, Main CS, Lawrence WD, Scully RE. Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol.*, 1994 b, 3: 101-121.
- [51] Finkler NJ, Berkowitz RS, Driscoll SG, Goldstein DP, Bernstein MR. Clinical experience with placental site trophoblastic tumors at the New England Trophoblastic Disease Center. *Obstet Gynecol.*, 1988, 71: 854-857.
- [52] Gillespie AM, Liyim D, Goepel JR, Coleman RE, Hancock BW. Placental site trophoblastic tumour: a rare but potentially curable cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1186-90.
- [53] Lathrop 1998, JC, Lauchlan S, Nayak R, Ambler M. Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor (PSTT). *Gynecol Oncol.*, 1988, 31: 32-42.
- [54] Yuko Imamura,<sup>a</sup> Hironori Tashiro,<sup>b,□</sup> Fumitaka Saito,<sup>a</sup> Kiyomi Takaishi,<sup>a</sup> Takashi Ohba,<sup>a</sup> Masaharu Fukunaga,<sup>c</sup> and Hidetaka Katabuchi<sup>a</sup> Choriocarcinoma coexisting with epithelioid trophoblastic tumor of the uterine horn. *Gynecol Oncol Rep.* 2015 Nov; 14: 31-33.
- [55] Luk W.Y., Friedlander M. A fibroid or cancer? A rare case of mixed choriocarcinoma and epithelioid trophoblastic tumor. *Obstet. Gynecol.* 2013;20:31-47.

- [56] Shih I.M., Kurman R.J. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998;22:1393–1403.
- [57] Xiaofei Zhang, Caiyun zhou, Minghua Yu, Xiaoduan Chen. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor of the uterus following a term pregnancy: report of a case and review of literature. Jun 2015.
- [58] Zhang X<sup>1</sup>, Shi H<sup>1</sup>, Chen X<sup>1</sup> Epithelioid trophoblastic tumor after induced abortion with previous broad choriocarcinoma: a case report and review of literature.
- [59] Shen DH, Khoo US, Ngan HYS, Ng TY, Chau MT, Xue WC, Cheung ANY. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and choriocarcinome of the uterus following a chemoresistant hydatiform mole. *Arch Pathol Lab Med* 2004, 127: e291-e293.
- [60] Shih IM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer6Verlag. 2002: 1193-1224.
- [61] Coullin P : Des andro-et parthénogènotes humains (môles hydatiformes et teratomes ovariens) au cancer. *Gynécologie Obstétrique & fertilité* 33 (2005) 469-482.
- [62] WAKEN, TANAKA K, CAPMAN V, MATSUI S, SANDBERG AA. Chromosomes and cellular origin of choriocarcinoma. *Cancer Res* 1981 : 413137-43.
- [63] Lage JM, Sheikh SS. Genetic aspects of gestational trophoblastic diseases: a general overview with emphasis on new approaches in determining genetic composition. *Gen Diagn Pathol.*, 1997, 143: 109-115.

- [64] Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med*, 1998, 43: 53-59.
- [65] Remadi S, Lifschitz-Mercer B, Ben-Hur H, Dgani R, Czernobilsky B. Metastasizing placental site trophoblastic tumor: immunohistochemical and DNA analysis. 2 cas reports and a review of literature. *Arch Gynecol Obstet.*, 1997, 259: 97-103.
- [66] Wolf NG, Lage JM. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: A Review *Semin Oncol.*, 1995, 22: 113-112.
- [67] Xue WC, Guan XY, Shen DH, Khoo US, Cheung, AN. Malignant placental site trophoblastic tumor. A cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome in situ hybridization. *Cancer*, 2002. 94: 2289-2294.
- [68] Fisher RA, Poveys, Jeffreys AJ. Frequency of heterozygous complete hydatidiform moles, estimated by locus specific minisatellite and Y chromosome-specific probes. *Hum Genet* 1989; 82: 259-263.
- [69] Fisher RA, Paradinas FJ, Newlands ES. Genetic evidence that placental site trophoblastic tumors can originate from a hydatiform mole or a normal conceptus. *Br J Cancer* 1992; 65: 355-8.
- [70] Fisher RA, Soteriou BA, Meredith L. Previous hydatidiform mole identified as the causative pregnancy of choriocarcinoma following birth of normal twins. *Int J Gynecol Cancer* 5: 64, 1995.
- [71] Osada H, Kawata M, Yamada M. Genetic identification of pregnancies responsible for choriocarcinomas after multiple pregnancies by restriction fragment length polymorphism analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 16: 682-7.
- [72] Surti U, Szulman AE, O'Brien S. Complete (classic) hydatidiform mole with 46 XY karyotype of paternal origin. *Hum Genet* 1979; 51: 153-155.

- [73] Fulop V, Mok SC, Gati I, Berkowitz RZ. Recent advances in molecular biology of gestational trophoblastic diseases. *J Reprod Med* 2002; 47: 369-79.
- [74] Matsuda T. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17: 827-36;
- [75] Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977; 268: 633-634.
- [76] Lawler S, Fisher R, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1270-1277.
- [77] Wake N, Fujino T, Hoshi S. The propensity to malignancy of dispermic heterozygous moles. *Placenta* 1987; 8: 319-26.
- [78] Andrea Altieri, Silvia Franceschi, Jacques Ferlay, Jennifer Smith, and Carlo La Vecchia Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases 2003.
- [79] Lawler S, Fisher RA, Pickthall VJ. Genetic studies of hydatidiform moles : 1. The origin of partial moles. *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 5 : 309-15.
- [80] Sulzman A E, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 1978, 131: 665-671.
- [81] Sulzman A E, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. III. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1978, 132: 20-27.
- [82] Genest DR, Dorfman DM, Castrillon DH. Ploidy and imprinting in hydatidiform moles. Complementary use of flow cytometry and immunochemistry of the imprinted gene product p57KIP2 to assist molar classification. *J Reprod Med* 2002; 47: 342-6.

- [83] Li H W, Tsao S W and Cheung A N Y:Current understandings of molecular genetics of gestational trophoblastic diseases. *Placenta* (2002),23,20-31;
- [84] Xingheng Y, Zhang Z, Yin L and Jiang S: The relationship between expression of c - ras ,c-erbB-2, nm23 ,and p53 gene products and development of trophoblastic tumor and their predictive significance for the malignant transformation of complete hydatiform mole. *Gynecologic Oncology* 85 , 438-444(2002)
- [85] Cisse C T, Lo N, Morceau J C, Diadiou F: Choriocarcinome au Sénégal : épidémiologie, pronostic et prévention. *Gynécologie Obstétrique & fertilité* (2002) 826-869.
- [86] Ben Zineb N, Murali M, Boussen H: Rapport national présenté au 5eme congrès Magrebin de Gynécologie obstétrique. Casablanca ,4 octobre 2003.
- [87] Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles thèse N150 publié par Mr. Benhazim Omar en 2012 à Rabat.
- [88] Les maladies trophoblastiques gestationnelles thèse N132 publié par Mr. Idir Fahd en 2012 à Fès.
- [89] Thèse Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles à propos de 20 cas publiée en 2015 à Fès CHU HASSAN II service de gynécologie obstétrique II par Mme Ben massaoud zineb.
- [90] Antonio Braga, Izildinha Maestá, Michelle Matos, Kevin M. Elias, Julianna Rizzo, Maurício Guilherme Campos Viggiano. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation. Nov 2015.
- [91] S.khabouse, Erchidil E , Bouchikhi C, Chahtane A, Chaoui A . Les maladies gestationnelles trophoblastiques A propos de 105 cas. *Gynecol Obstet & Fertilité* 2002 ;30 :42-9.

- [92] Hextan Y S, Ngan , Karen K L, Chan. Gestational trophoblastic disease. Current Obstetrics & Gynecology (2006) 16,93-99.
- [93] Buckley JD: The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinoma. Clin. obstet.gynecol 1984;27;1:153-158.
- [94] Abboud P, Brohet A, Mansour G et al: Maladies trophoblastiques gestationnelles : etude retrospective de 1997 à 2003. J.Gyneco.Obstet .Reprod 2005;34 :148-153.
- [95] Fukunaga M, Ushigome S. Malignant trophoblastic tumors: immunohistochemical and flow cytometric comparison of choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumors. Hum Pathol 1993 ; 24 : 1098-1106.
- [96] Sabit Sinan Ozalp, Elcin Telli, Tufan Oge, Gokhan Tulunay, Nurettin Boran Multicenter Analysis of Gestational Trophoblastic Neoplasia in Turkey 2014
- [97] H. Boufettal, P.Coullin , S.Mahdaoui, M.Noun, S. Hermas, N.Samouh Les môles hydatiformes complètes au Maroc : étude épidémiologique et clinique 2011.
- [98] Eysbouts YK<sup>1</sup>, Bulten J<sup>2</sup>, Ottevanger PB<sup>3</sup>, Thomas CM<sup>4</sup>, Ten Kate-Booij MJ<sup>5</sup>, van Herwaarden AE<sup>4</sup>, Siebers AG<sup>2</sup>, Sweep FC<sup>4</sup>, Massuger LF<sup>6</sup>. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. Jan 2016.
- [99] Anfinan N<sup>1</sup>, Sait K<sup>2</sup>, Sait H<sup>1</sup>. Gestational trophoblastic disease in the western region of Saudi Arabia (single-institute experience) 2014.
- [100] John T, Soper, David G, Mutch, and Julian C. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease : ACOG Practice Bulletin No .53.
- [101] Palmer J R: Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J.Reprod.Med, 1994;3;155-162.

- [102] F. GOLFIER<sup>1</sup>, D. RAUDRANT<sup>1</sup>, L. FRAPPART<sup>2</sup>, J.-P. GUASTALLA<sup>3</sup>, V. TRILLET-LENOIR<sup>4</sup>, B. MATHIAN<sup>5</sup>, M.J. SECKL<sup>6</sup>, T. HAJRI<sup>1</sup>, A.M. SCHOTT<sup>7</sup>, Paris, 2003  
COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS Les  
môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir  
pratique.
- [103] Gerulat A H, : Maladie trophoblastique gravidique. Directives cliniques de la  
société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.
- [104] Korbel' M, Šufliarsky J, Danihel L, Vojtaššák J, Nižňanská Z. [Results of  
gestational trophoblastic neoplasia treatment in the Slovak Republic in the  
years from 1993 to 2012]. Jan 2016.
- [105] Boutayeb Y, Ederdoui M, Setouani A ; Influence sur la maladie trophoblastique,  
J ; Gynecol. Obstet. Biol. Reprot, 1982 ; 11, pages 78-80.
- [106] Dawalibi J, Dufor P, Brok J ; Choriocarcinome métastatique du post partum;  
Revue française de gynécologie et d'obstétrique ; 1997 ; v :3 ;pages 191-198.
- [107] Dessau R, Rustin G, Dent J, peradinas F; Surgery and Chemotherapy in the  
management of placental site tumor; Gynecol. Oncol ; 1990 ; v :39 ; pages  
56-59.
- [108] Ghnam A ; Les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 140 cas,  
Thèse de Médecine de la faculté de médecine de Rabat, 2006.
- [109] Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform  
moles. Lancet 2000;356:36-9.
- [110] Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational  
trophoblastic diseases. Lancet Oncol 2003;4:670-8.
- [111] Andrea A,Franceschi S,Ferlay J,Smith J and La Vecchia C : Epidemiology and  
aetiology of gestational trophoblastic diseases. The Lancet Oncology Volume 4  
November 2003.

- [112] Ming Shih, Ph.D, and Robert J. Kurman, M.D ; The pathology of intermediate trophoblastic tumor and tumor-like lesions ; International journal of gynecological pathology ; 2001 ;20 ; 31-47.
- [113] Bjorje T, Abeler M, Tropé G: Gestational trophoblastic Tumors in Norway, 1968-1997:Patient characteristics, treatment ,and prognosis.Gynecologie oncology 87,71-76 (2002).
- [114] Tamotsu Hando, Masaguki Ohno, Takaaki Kurose.  
Recent aspects of gestational trophoblastic disease in Japan.  
International journal of genecology & obstetric 60 Suppl .no .1(1998 )  
S61-S66.
- [115] MELLIER G, DARGENT D.  
Maladies trophoblastiques gestationnelles. Cancers gynécologiques 1994;  
226-49.
- [116] ZALEL Y, DGANI R.  
Gestational trophoblastic disease following the evacuation of partial hydatiform mole.
- [117] Thèse de pharmacie INTERET DU DOSAGE DE L'HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPE DANS LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES à propos de 35 cas.Présentée en 2011 à rabat par MR. TCHÉGNIKIN MESSEDE KARL MURIEL CHRISTEL HOUNMENO.
- [118] Sun SY1, Melamed A2, Goldstein DP2, Bernstein MR2, Horowitz NS2, Moron AF1, Maesta I3, Braga A4, Berkowitz RS5. Modification de la présentation de toutes les môles hydatiformes au New England Trophoblastic Disease Center au cours des trois dernières décennies: le diagnostic précoce ne modifie le risque de néoplasie trophoblastique gestationnelle.

- [119] Palmer J R: Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J. Reprod. Med.*, 1994;3;155-162.
- [120] Golfier F, Labrousse C, Frappart L et al : Evaluation de la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles enregistrées au centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon de 1999 à 2005. *Gynécologie Obstétrique & fertilité* 2007.
- [121] Stone, M., J. Dent, A. Kardana, and K. D. Bagshawe; Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatidiform mole: *Br J Obstet Gynaecol.*; 1976; v. 83; pages: 9136.
- [122] Bakhtiyari M<sup>1</sup>, Mirzamoradi M<sup>2</sup>, Kimyaiee P<sup>3</sup>, Aghaie A<sup>4</sup>, Mansournia MA<sup>5</sup>, Ashrafi-Vand S<sup>3</sup>, Sarfjoo FS<sup>3</sup>. Postmolar gestational trophoblastic neoplasia: beyond the traditional risk factors. *Sept* 2015.
- [123] Kimiaee P<sup>1</sup>, Ashrafi-vand S, Mansournia MA, Bakhtiyari M, Mirzamoradi M, Bakhtiyari Z. Predictive values of different forms of human chorionic gonadotropin in postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Nov* 2014.
- [124] Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M C ,Blehaut T, Leblanc E ; Présentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel ; *Gynécologie Obstétrique & fertilité* ; 2006 ;v :34 ; pages :716-719.
- [125] Denny L.A., Dehaeck k., Nevin J., Bloch B.; Placental site trophoblastic Tumor : three case reports and literature review ; *Gynecol. Oncol.*; 1995 ; v:59;pages:300-303.
- [126] Sevinc Hallac Keser a, \*, Sermin Coban Kokten a, Caglar Cakir b, Sibel Sensu a, Esra Esim Buyukbayrak c, Nimet Karadayi a. Epithelioid trophoblastic tumor. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 54 (2015) 621- 624.

- [127] Bullae-Forming Pulmonary Metastasis from Choriocarcinoma Presenting as Pneumothorax. Hyun K<sup>1</sup>, Jeon HW<sup>2</sup>, Kim KS<sup>1</sup>, Choi KB<sup>1</sup>, Park JK<sup>1</sup>, Park HJ<sup>1</sup>, Wang YP<sup>1</sup> ( december 2015).
- [128] CNGOF ; RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE Avril 2010
- [129] HextanY ,Ngan S : Gestational trophoblastic disease Current Obstetrics & Gynaecology (2003) 13,95-101.
- [130] Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P. et al; Clinicalpresentation of hydatidiform mole in northernItaly: has itchanged in the last 20 years? American Journal of Obstetrics and Gynecology; Volume 198; Issue 3; March2008; Pages 302.e1-302.e4.
- [131] Allen S.D., Lin A.K, Seckel M.J., Mitchell A.W.; Rdiology of gestational trophoblasticneoplasia ; ClinicalRadiology ; 2006 ; v:61 ; pages:301 313.
- [132] Jauniause, E. and K.H.Nicolaidis, Early ultrasound diagnosis and follow-up ofmolar pregnancies, 1997, An J. Obstet. Gynecol. V. 176, pages 550-554.
- [133] Jauniause, E., ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease, 1998, Ultasound Obstet. Gynecol. V. 11, pages 367-377.
- [134] Nevin J., P.Silcocks, B.Hancock, R.Colemane, R.Nakielny, and P.Lorigan; Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low risk: gestationa trophoblastic tumor ; 2000 ; Gynecol. Oncol.; v:78; pages:92-96.
- [135] FIGO; FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 ;FIGO oncology committee; 2002 ; Int. J. Gynaecol. Obstet.; v:77 ; pages:285- 287.

- [136] Kani KK, Lee JH, Dighe M, Moshiri M, Kolokythas O, Dubinsky T. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2012;41(1):1-10.
- [137] M. J. Seckl<sup>1</sup>, N. J. Sebire<sup>2</sup>, R. A. Fisher<sup>1</sup>, F. Golfier<sup>3</sup>, L. Massuger<sup>4</sup> & C. Sessa<sup>5</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\* : Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up septembre 2013.
- [138] WeiWang, Xueye Tian, Ting Zhang, Yanyan Wang, Zhen Han, and Ruifang An. Characteristics of Three-Dimensional Power Doppler in Gestational Trophoblastic Disease. July 2015.
- [139] Takeuchi S., T.Akahori, M.Mochizuli, and M.Kono; [usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) in the detection of the lesions of gestational trophoblastic disease: comparison with computed tomography and digital subtraction angiography]; *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*; 1992 ; v:44 ; pages:159-166.
- [140] HAS ; Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ; 2005 ; [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- [141] Ha, H.K., J.K. Jung, M.K. Jee, H.H. Kim, J.M. Lee, S.E. Nam-koong and S.J. Kim ; Gestational trophoblastic tumors of the uterus; MR imaging—Pathologic correlation ; *Gynecol. Oncol.* ; 1995 ; Volume 57 ; Pages : 340-350.
- [142] Preidler, K.W., G. Luschin, K. Tamussimo, D.M. Szolar, M. Stiskal and F.Ebner ; Magnetic Resonance imaging in patients with gestational trophoblastic disease ; *Invest. Radiol.* ; 1996; Volume 31; Pages: 492-496.

- [143] Yahata T., S.Kodama, H.Kase, N.sekizuka,T.Kurabayashi, Y. Aoki, and K. Tanaka ; Primary Choriocarcinoma of the uterine cervix ; Clinical, MRI, and color Doppler ultrasonographie Study : Gynecol Oncol. ; 1997 ; Volume 64 ; Pages : 274 – 278.
- [144] Yang X.Y., H.Z.Song, Y.E.Wang, S.Y.Dong, and X.P.Wang ; Clinical significance of hystero-graphy in the diagnosis of choriocarcinome and invasive mole: Chin. Med. J.(Engl) ; 1990 ; v:103 ; pages:274-277.
- [145] Lindholm H., A. Radestad, and F.Flam; hysteroscopy provides proof of trophoblastic tumors in three cases with negative color Doppler images: Ultrasound Obstet. Gynecol 1997.; v:9 ; pages:59-61.
- [146] Chan F.Y., M.T. Chan, T.C.Pun, C.Lam, H.Y.Ngan, and R.L.Wong; A comparaisn of colour Doppler Sonography and the pelvic arteriogram in assessment of patients with gestational traphoblastic disease: Obstet. Gynaecol.; 1995 ; v:102 ; pages:702-705.
- [147] Xiang Y., S.Yang, N.Yang, and H.Song ; A comparative study of trans vaginal ultrasonography and pelvic arteriogram in assessment of patients with gestational trophoblastic tumor: Chin. Med. Sci. J.; 1998 ; v:13 ; pages:45-48.
- [148] Hübener C<sup>1</sup>, Bidlingmaier M<sup>2</sup>, Wu Z<sup>3</sup>, Diebold J<sup>4</sup>, Delius M<sup>5</sup>, Friese K<sup>5</sup>, Strasburger CJ<sup>3</sup>, Hasbargen U<sup>5</sup>. Human placental growth hormone: a potential new biomarker in gestational trophoblastic disease. Feb 2015.
- [149] FIGO and IGCS ; 2006 ;Staging classifications and Clinical practice Guidelines for gynaecology cancers ; pages:23.
- [150] SCOG, A.H Gerulath, T.G.Ehlen, P.Bessette, L.Jolicoeur, and R. Savoie ; Gestational trophoblastic disease ; 2002 ; J.Obstet. Gynaecol. Can. ; v :24 ; pages :434-446.

- [151] RCOG ; 2004 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia :  
RCOG Clinical Guideline, v:38.
- [152] RCOG ; 2006 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia :  
RCOG Clinical Guideline ; v:38.
- [153] Gemer, O., S.Segal, A. Kopmar and E. Sassoon; The current clinical presentation of complete molar pregnancy, Arch. Gynecol. Obstet; 2000; v: 264; pages 33-34.
- [154] Bakri Y.N., R.S. Berkowitz, J.Khan, D.P. Goldstein, W. Von Sinner and F.A. Jabbar ; Pulmonary metastases of gestational tumor ; Risk factors for early respiratory failure ; J. Reprod. Med.; 1994b ; Volume 39 ; Pages : 175-178.
- [155] Hendin, A.S.; Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung ; Radiologic—clinical correlations : Cancer.; 1984 ; volume 53 ; Pages 58-61.
- [156] Ding H, Tao GS, Fan H, Zhang TT, Liu J. Gestational Trophoblastic Neoplasia Metastasis to the Pituitary: A Case Report. November 2015.
- [157] Lui Z., J.L.Mira, and J.C.Cruz-Caudillo ; primary gastric choriocarcinoma : a case report and review of the literature : Arch. Pathol. Lab. Med.; 2001 ; v:125; pages:1601:1604.
- [158] Fournier L S, Brissa M, Lefort C ; Tumeurs trophoblastiques gestationnelles : cas cliniques et revue de la littérature ; Société française de radiologie 2006.
- [159] Laurence A, Cole, Stephen A, Sahar A, Khanlian G; Gestational Trophoblastic disease : 2.Hyperglycosylated h CG as a reliable marker of active neoplasia Gynaecologic Oncology 102 ; 2006; pages:151-159.
- [160] Behtash N et al. Term delivery following successful treatment of choriocarcinoma with brain metastases, a case report and review of literature. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009, 279:579-581.

- [161] Gilbert D ; GTD in developing countries; International journal of gynecology & obstetrics ; 1994 ; v:53 ; pages:63-64.
- [162] Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1986;23:111-8.
- [163] Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. An update. *Cancer* 1986;58:14-7.
- [164] Barter J.F., Soony S., Match D. ; Treatment of a metastatic gestational trophoblastic disease with sequential intramuscular methotrexate; *Gynecol. Oncol.*; 1989 ; v:33 ; pages:82-84.
- [165] Sekharan PK, Sreedevi NS, Radhadevi VP, et al. Management of postmolar gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid: 15 years of experience. *J Reprod Med* 2006;51:835-40.
- [166] Lybol C, Westerdijk K, Sweep FC, Ottevanger PB, Massuger LF, Thomas CM. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression nomograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2903-6.
- [167] Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):11-8.
- [168] Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(1):111-31.
- [169] Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):572-5.

- [170] Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2011;29(7):825-31.
- [171] Gilani MM, Yarandi F, Eftekhar Z, Hanjani P. Comparison of pulse methotrexate and pulse dactinomycin in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45(2):161-4.
- [172] Yarandi F, Eftekhar Z, Shojaei H, Kanani S, Sharifi A, Hanjani P. Pulse methotrexate versus pulse actinomycin D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;103(1):33-7.
- [173] Mousavi A, Cheraghi F, Yarandi F, Gilani MM, Shojaei H. Comparison of pulsed actinomycin D versus 5-day methotrexate for the treatment of low-risk gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116(1):39-42.
- [174] Lertkhachonsuk AA, Israngura N, Wilailak S, Tangtrakul S. Actinomycin d versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):985-8.
- [175] Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):251-8.
- [176] Abrão RA, Andrade JM, Tiezzi DG, Marana HR, Reis FJ, Clagnan WS. Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. *Gynecol Oncol*. 2008;108(1):149-53.
- [177] Goldstein DP<sup>1,2</sup>, Berkowitz RS<sup>1,2</sup>, Horowitz NS<sup>1,2</sup>. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Oct 2015.

- [178] Taylor F<sup>1</sup>, Short D<sup>2</sup>, Winter MC<sup>3</sup>, Tidy J<sup>3</sup>, Savage PM<sup>2</sup>, Sarwar N<sup>2</sup>, Hancock BW<sup>3</sup>, Seckl MJ<sup>2</sup>, Coleman RE<sup>3</sup>. A retrospective study to evaluate single agent methotrexate treatment in low risk gestational choriocarcinoma in the United Kingdom. Feb 2015.
- [179] McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ. The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100.000IU/L(-1). Br J Cancer. 2010;102(5):810-4.
- [180] Taylor F, Grew T, Everard J, Ellis L, Winter MC, Tidy J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. Eur J Cancer. 2013;49(15):3184-90.
- [181] Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. Br J Cancer. 2012;107(11):1810-4.
- [182] Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R, Lawrie TA. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD007102.
- [183] Fülöp V, Szigetvári I, Szepesi J, Végh G, Berkowitz RS. Changes in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia in the National Trophoblastic Disease Center of Hungary. May 2014.
- [184] Chelli M., bouaziz N., Ladeb H. ; Apport de l'IRM dans la pathologie placentaire; société française de radiologie ; 2006.

- [185] Song SQ, Wang C, Zhang GN, Shi Y, Zhu Y, Hu T, Xu SQ, Yang ZR. BEP for high-risk gestational trophoblastic tumor: results from a cohort of 45 patients 2015.
- [186] Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):280-6.
- [187] Peng M, Ding Y, Yu L, Deng Y, Lai W, Hu Y, Zhang H, Wu X, Fan H, Ding H, Wu Y, Tao G. tegafur sututution for 5-Fu in combination with Actinomycin D to treat GTN. Nov 2015.
- [188] Ngu SF, Chan KK. Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2014;3(1):84-90.
- [189] Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, et al. Relapse rates alter two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):576-9.
- [190] Alazzam M<sup>1</sup>, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. Jan 2016.
- [191] Mousavi AS<sup>1</sup>, Zamani A, Khorasanizadeh F, Gilani MM, Zendehtel K. Resistance to single-agent chemotherapy and its risk factors in low-risk gestational trophoblastic neoplasms. May 2015.
- [192] Prapaporn Suprasert\*, Manatsawee Manopunya. Outcomes of Non-Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia: Twelve Year Experience from a Northern Thailand Tertiary Care Center. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015 16 (14), 5913-5916.

- [193] Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):618-23.
- [194] Vree M<sup>1</sup>, van Trommel N<sup>2</sup>, Kenter G<sup>2</sup>, Sweep F<sup>3</sup>, Ten Kate-Booij M<sup>4</sup>, Massuger L<sup>5</sup>, Lok C<sup>2</sup>. The influence of lung metastases on the clinical course of gestational trophoblastic neoplasia: a historical cohort study. October 2015.
- [195] El-Helw LM, Hancock BW. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet Oncol.* 2007;8(8):715-24.
- [196] Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):3-5.
- [197] Deng L, Zhang J, Wu T, Lawrie TA. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD005196.
- [198] Mao Y, Wan X, Lv W, Xie X. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/ etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98(1):44-7.
- [199] Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer.* 2007;96(5)732-7.51 *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015; 37(1):42-51 Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia.
- [200] Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2012;57(5-6):219-24.

- [201] Garner, E., D. P. Goldstein, R. S. Berkowitz, and L. Wenzel ; Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.; 2003a ; v:17 ; pages:959-968.
- [202] Phillipe E. ; Maladies trophoblastiques gestationnelles; J. Reprod. Med. ;1984 ; v :29 ; pages :813-820.
- [203] Buchet, Bouverne B., Querleu ; Traitement de la maladie trophoblastique ; Review Fr. Gynecol. Obstet. ; 1992 ; v :85 ; pages :298-299.
- [204] Fraake H.R., Vermoken J.B., Kessel V.; Invasive mole ; Euro. J.Obstet. Gynecol.Reprod. ; 1986 ; v:21 ; pages:181-185.
- [205] Embolisation artérielle en cas de choriocarcinome utérin hémorragique.  
S. LE CALVIC\*, Z. TEMMAR\*\*, M. COMBE\*\*\*, J.COLLET\*, T. ROUTIOT\*  
Département de gynécologie obstétrique\*. Service de radiologie\*\*. Service de médecine oncologique\*\*\*. Centre hospitalier du Mans. Groupement régional de l'ouest. Société nationale de gynécologie et d'obstétrique de France.  
Réunion du 28 juin 2003 à SAINT-MALO.
- [206] Urgent embolization of hemorrhagic choriocarcinoma liver metastases--case report and review of the literature. December 2015.
- [207] Shih IM, Kurman RJ. Immunohistochemical localisation of inhibin-alpha in the placenta and gestational trophoblastic lesions. Int J Gynecol Pathol 1999; 18 :144-50.
- [208] Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole.
- [209] Limpongsanurak S. ;Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole: J Reprod Med.; 2001 ; v:46 ; pages:110-116.

- [210] Pisal, N., C. North, J. Tidy, and B. Hancock; Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease: *GynecolOncol.*; 2002 ; volume: 87, pages;190-192.
- [211] Touhami O<sup>1</sup>, Gregoire J<sup>1</sup>, Noel P<sup>2</sup>, Trinh XB<sup>1</sup>, Plante M<sup>3</sup>. Uterine arteriovenous malformations following gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. Oct 2014.
- [212] Seckl M. J.; Investigation and treatment of patients with persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours/ neoplasia in the United Kingdom: In gestational trophoblastic disease 3<sup>ème</sup> edition par Hancock B. W, Seckl M. J., Berkowitz R. S., Cole L. A.; 2009bis ; pages:343-365.
- [213] Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *ObstetGynecol* 1999;94:588-90.
- [214] Fatal gestational trophoblastic neoplasia: An analysis of treatment failures at the Brewer Trophoblastic Disease Center from 1979-2012 compared to 1962-1978. Neubauer NL<sup>1</sup>, Strohl AE<sup>1</sup>, Schink JC<sup>1</sup>, Lurain JR<sup>2</sup> (August 2015).
- [215] Bolze PA, Riedl C, Massardier J, Lotz JP, You B, Schott AM, Hajri T, Golfier F. Mortality rate of GTN with a FIGO score  $\geq 13$ .
- [216] Amiel J, Droz JP: Chimiothérapie des tumeurs placentaires. *J.Gynecol.Obstet Biol, Reprod* 1977 ;6 :261-270.
- [217] Gadducci A<sup>1</sup>, Lanfredini N<sup>1</sup>, Cosio S<sup>1</sup>  
Reproductive outcomes after hydatiform mole and gestational trophoblastic neoplasia.

- [218] Philip Savage, Rosie Cooke, Jenny O’Nions, Jon Krell, Amy Kwan, Michelle Camarata, Gairin Dancy, Dee Short, Michael J. Seckl, and Anthony Swerdlow. Effects of Single-Agent and Combination Chemotherapy for Gestational Trophoblastic Tumors on Risks of Second Malignancy and Early Menopause. Feb 2015.
- [219] Berkowitz RS, Bernstein MR, Laborde O, Goldstein DP. Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1994 ; 39 (3) : 228 – 32.
- [220] Lemańska A, Banach P, Stanisławska K, Juszkat R, Spaczyński M, Nowak-Markwitz E.
- [221] Garner, E. I., E. Lipson, M. R. Bernstein, D. P. Goldstein, and R. S. Berkowitz ; Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor: J Reprod Med. ;2002; v:47; pages:380-386.
- [222] Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. Gynecol Oncol. 2009;112(3):568-71.
- [223] Wong JM, Liu D, Lurain JR Reproductive outcomes after multiagent chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. May 2014.
- [224] Steller, M. A., D. R. Genest, M. R. Bernstein, J. M. Lage, D. P. Goldstein, and R. S. Berkowitz; Natural history of twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus: Obstet Gynecol.;1994b; v: 83; pages: 3542.
- [225] Matsui, H., S. Sekiya, T. Hando, N. Wake, and Y. Tomoda; Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus: a national collaborative study in Japan: Hum Reprod.; 2000a; v: 15; pages: 60811.

- [226] Sebire, N. J., M. Fokkett, F. J. Paradinas, R. A. Fisher, R. J. Francis, D. Short, E. S. Newlands, and M. J. Seckl; Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin: *Lancet.*; 2002b; v: 359; pages: 2165-2166.
- [227] Hancock, B., D. P. Goldstein, J. R. Lurain, and E. Newlands; forum : Twin gestation comprising mole in concert with normal fetus : test, Treat, Abort, or let go to term?: IXth World Congress on Gestational Trophoblastic Disease Neoplasms; 1998.
- [228] Fishman, D. A.,L. A. Padilla, P. Keh, L. Cohen, M. Frederiksen, and J. R. Lurai; Management of twin pregnancies consisting of a complete hydatidiform mole and normal fetus: *Obstet Gynecol.*;1998; v: 91: pages: 546-550.