



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+ⵓⴽⵍⵉⵎⴰⵏⴰⵢⴰ ⵏ ⵏⵉⵔⵉⵙⵉⵙⴰ ⵏ ⵏⵓⵎⵎⴰⵏⵏⴰⵢⴰ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°118/21

**LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES :**  
**Expérience du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès**  
**(à propos de 10 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/03/2021

PAR

Mlle. GADI Imane

Née le 07 Février 1996 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Tumeur trophoblastique gestationnelle – Môle invasive – Choriocarcinome  
Tumeur du site d'implantation – Score FIGO – Traitement.

JURY

- M. FETOHI MOHAMED**..... PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR  
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale
- M. BAZINE AZIZ** ..... }  
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale
- M. SINAA MOHAMED**..... } JUGES  
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique
- M. AFRICHA TAOUFIK** ..... }  
Professeur agrégé de Radiologie
- M. TOREIS MEHDI** ..... MEMBRE ASSOCIE  
Professeur assistant d'Oncologie Médicale

# PLAN

---

TABLE DES FIGURES .....	7
TABLE DES IMAGES .....	8
Tables des tableaux .....	10
Table des graphiques .....	11
PARTIE THEORIQUE .....	12
I. INTRODUCTION.....	13
II. DEFINITIONS.....	15
III. RAPPEL SUR LA MORPHOLOGIE ET LA BIOLOGIE DU TROPHOBLASTE .....	17
IV. ANATOMOPATHOLOGIE .....	24
V. CYTOGENETIQUE .....	36
VI. PATHOGENIE .....	38
VII. EPIDEMIOLOGIE .....	44
1. Fréquence .....	44
2. Facteurs de risque.....	46
VIII. LES CRITERES DIAGNOSTIQUES .....	48
1. Clinique .....	48
a. Circonstances de découverte .....	48
b. Examen clinique .....	51
2. Paraclinique .....	53
a. Radiologie .....	53
b. Biologie .....	58
3. Critères diagnostiques .....	60
IX. BILAN D'EXTENSION .....	63
1. Echographie pelvienne couplée au Doppler .....	63
2. IRM pelvienne .....	65
3. La radiographie thoracique .....	68
4. La tomодensitométrie .....	68
X. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	71
XI. CLASSIFICATION ET SCORE DE PRONOSTIC .....	73
XII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	77
1. Objectifs .....	77

2. Moyens thérapeutiques .....	77
3. La notion de la régression spontanée .....	98
XIII. SURVEILLANCE .....	99
1. Surveillance clinique .....	99
2. Surveillance biologique .....	99
XIV. PRONOSTIC .....	102
XV. FERTILITE ET DEVENIR OBSTETRICAL .....	103
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>107</b>
I. Type d'étude .....	108
II. Critères d'inclusion .....	108
III. Recueil des données .....	108
IV. Eléments analysés .....	109
V. Analyse statistique .....	109
<b>RESULTATS .....</b>	<b>110</b>
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	111
1. L'âge maternel .....	111
2. L'âge paternel .....	112
3. Origine géographique .....	112
4. L'état matrimonial .....	112
5. Niveau socio-économique .....	112
6. Le groupage sanguin .....	112
II. LES ANTECEDENTS .....	113
III. PROFIL GYNECO-OBSTETRICAL .....	113
IV. DIAGNOSTIC POSITIF .....	116
1. La clinique .....	116
2. La biologie .....	116
3. Anatomopathologie .....	116
4. Radiologie .....	117
5. Délai entre grossesse causale et la survenue de TTG .....	117
6. Critères diagnostiques utilisés .....	118
V. BILAN D'EXTENSION .....	119
VI. PROFIL METASTATIQUE .....	120

---

VII. SCORE PRONOSTIC .....	121
VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	122
1. Modalités .....	122
2. Réponse au traitement .....	126
IX. LA SURVEILLANCE .....	127
X. FERTILITE POST TTG .....	128
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>129</b>
I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE .....	130
II. DIAGNOSTIC POSITIF .....	136
III. BILAN D'EXTENSION .....	139
IV. CAS METASTATIQUES .....	141
V. SCORE PRONOSTIC .....	142
VI. MODALITES THERAPEUTIQUES .....	142
VII. SURVEILLANCE .....	147
VIII. PRONOSTIC .....	149
IX. FERTILITE ET DEVENIR OBSTETRICAL .....	151
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>152</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>154</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>160</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>167</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ACT-D</b>	: Actinomycine D
<b>AG</b>	: Age gestationnel
<b>CC</b>	: Choriocarcinome
<b>CGCO</b>	: Collège Royal Des Gynécologues Obstétriciens En Angleterre
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CNGOF</b>	: Collège National Français De Gynécologie Obstétrique
<b>EMA</b>	: antigène membranaire épithéliale
<b>EMA-CO</b>	: Etoposide, Le Méthotrexate Et L'actinomycine D, Cyclophosphamide Et Vincristine
<b>EMA-EP</b>	: Etoposide, Méthotrexate, Actinomycine D Et Cisplatine
<b>ESMO</b>	: European Society of Medical Oncology
<b>FIGO</b>	: Fédération Internationale De Gynécologie Et d'Obstétrique
<b>HAS</b>	: Haute Autorité De Santé
<b>HCG</b>	: Hormone Chorionique Gonadotrope
<b>HLP</b>	: Hormone lactogène placentaire
<b>IC</b>	: Intervalle De Confiance
<b>IGCS</b>	: Société Internationale Des Cancers Gynécologiques
<b>IM</b>	: La voie Intra-Musculaire
<b>INCa</b>	: Institut National Du Cancer
<b>IRM</b>	: Imagerie Par Résonance Magnétique
<b>ISSTD</b>	: Le Comité De La Société Internationale D'études Des Maladies Trophoblastiques
<b>IV</b>	: La voie Intra-Veineuse
<b>IVG</b>	: Interruption Volontaire De Grossesse

---

<b>MH</b>	: Môle Hydatiforme
<b>MHC</b>	: Môle Hydatiforme complète
<b>MHP</b>	: Môle hydatiforme partielle
<b>MI</b>	: Môle invasive
<b>MTG</b>	: Maladies Trophoblastiques Gestationnelles
<b>MTX</b>	: Méthotrexate
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>Plap</b>	: Phosphatase alcaline placentaire
<b>SOGC</b>	: Société d'obstétrique et de gynécologie du Canada
<b>Sp1</b>	: Fraction 1 des glycoprotéines spécifiques de grossesse
<b>TCK</b>	: Temps de céphaline Kaolin
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TP</b>	: Temps de prothrombine
<b>TSIP</b>	: Tumeur du site d'insertion placentaire
<b>TTE</b>	: Tumeurs trophoblastiques Epithéloïdes
<b>TTG</b>	: Tumeurs trophoblastiques gestationnelles
<b>βHCG</b>	: Portion libre β de L'hormone choriogonadotrophique

## TABLE DES FIGURES

**Figure 1** : Schéma de la villosité chorale humaine

**Figure 2** : Schéma illustratif montrant les différents types du trophoblaste au niveau du placenta

**Figure 3** : Représentation schématique de l'évolution des mûles vers le choriocarcinome

**Figure 4** : Circonstances de découverte d'une TTG

**Figure 5** : Critère minimal de stagnation des HCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une mûle

**Figure 6** : Critère minimal d'augmentation des HCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une mûle

**Figure 7** : Algorithme du bilan d'extension devant une TTG selon les recommandations de l'ESMO 2013

**Figure 8** : Algorithme de suivi en post-CMT 1ère, pour les TTG à bas risque

**Figure 9** : Algorithme de suivi en post-CMT 1ère, pour les TTG à haut risque



## TABLE DES IMAGES

**Image 1** : Aspect macroscopique présence au sein du myomètre de villosités molaires

**Image 2** : Aspect macroscopique de la MI (une de MI masse hémorragique infiltrant la moitié de l'épaisseur de la paroi du myomètre)

**Image 3** : Invasion directe du myomètre par le tissu molaire incluant des villosités hydropiques recouvertes de trophoblaste hyperplasique

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

**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)

**Image 6** : Pièce d'hystérectomie totale. Volumineuse tumeur à développement intramural et intracavitaire, de couleur jaunâtre, relativement bien limitée

**Image 7** : Lésions trophoblastiques de la zone de nidation.

**Image 8** : Coexistence de TTSIP et TTE

**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

**Image 10** : Tumeur trophoblastique épithélioïde (ETT)

**Image 11** : (A) Une radiographie initiale et (B) TDM thoracique qui montrent un pneumothorax droit et deux lésions cavitaires sur la base du lobe inférieur droit

**Image 12** : Une petite lésion bulleuse a été identifiée lors de la thoracoscopie vidéoassistée

**Image 13** : Métastase vaginale d'une TTG sur symptomatologie faite de saignement vaginal avec une masse sous-muqueuse sous-jacente à l'urètre

**Image 14** : Aspect échographique d'une môle invasive avec infraction du myomètre

**Image 15** : Écho doppler pelvien d'une image persistante après aspiration d'une môle hydatiforme. (A) pré chimiothérapie. (B) post chimiothérapie

**Image 16** : Echographie endovaginale; coupe sagittale: processus tissulaire endocavitaire envahissant le myomètre, hétérogène, mal délimité

**Image 17** : Echographie pelvienne; coupe sagittale: processus tissulaire endo-utérin envahissant le myomètre jusqu'à la séreuse, hétérogène, richement vascularisé au Doppler couleur (prise du signal Doppler couleur au niveau des zones anéchogènes)

**Image 18** : IRM pelvienne, séquence T2, les plans axial (A), coronal (B) et sagittal (C), processus tissulaire utérin envahissant le myomètre (flèche), envahissant le vagin (tête de flèche), et les grandes lèvres (astérix); (D) et (E) séquence T1 après injection du gadolinium et saturation du signal de la graisse dans le plan axial: prise de contraste hétérogène avec délimitation de zones nécrotiques non rehaussées

**Image 19** : IRM pelvienne; A) coupe sagittale T2: processus tissulaire intra-myométrial multivésiculaire, en hypersignal hétérogène, franchissant la séreuse; B) coupe coronale T2, 2 lésions tissulaires hétérogènes en hypersignal; C) coupe axiale T1 (C- ): 2 processus tissulaires hétérogènes en intra utérin; D) coupe axiale T1 (C+): prise de contraste précoce et intense, délimitant des zones non rehaussées correspondant aux zones hémorragiques en hypersignal et aux zones kystiques en hyposignal; E) coupe axiale T2, infiltration de la graisse paramétriale bilatérale; F) diffusion b600: les deux lésions en signal hétérogène, partiellement restrictif en diffusion

## Tables des tableaux

**Tableau 1** : Caractérisation immunocytochimique des cellules

**Tableau 2** : Apport des différentes formes d'HCG au diagnostic

**Tableau 3** : Récapitulatif schématique des gènes et des anomalies chromosomiques récurrentes des môles et des choriocarcinomes

**Tableau 4** : Stadification anatomique

**Tableau 5** : Stadification FIGO 2000

**Tableau 6** : Les différents protocoles fréquemment utilisés de Méthotrexate (MTX)

**Tableau 7** : Les taux de rémission selon le schéma thérapeutique utilisé à base d'Actinomycine D en monochimiothérapie

**Tableau 8** : Rythme de surveillance

**Tableau 9** : Répartition des patientes en fonction de l'âge

**Tableau 10** : Répartition des patientes en fonction de la gestité

**Tableau 11** : Répartition des patientes en fonction de la parité

**Tableau 12** : Répartition des patientes en fonction du critère diagnostic

**Tableau 13** : Répartition des patientes en fonction du site métastatique

**Tableau 14** : La grossesse causale de TTG dans la littérature

**Tableau 15** : Délai entre grossesse molaire et diagnostic de TTG

**Tableau 16** : Pourcentage des formes métastatiques

## **Table des graphiques**

**Graphique 1** : Répartition des patientes en fonction de l'âge

**Graphique 2** : Répartition des patientes selon la provenance

**Graphique 3** : Répartition des patientes en fonction de la gestité

**Graphique 4** : Répartition des patientes en fonction de la parité

**Graphique 5** : Répartition des patientes en fonction de la grossesse causale

**Graphique 6** : Le pourcentage des cas en fonction du délai de survenue de TTG par rapport à la grossesse causale

**Graphique 7** : Répartition des patientes en fonction du critère diagnostic

**Graphique 8** : Répartition des patientes en fonction du bilan d'extension

**Graphique 9** : Répartition des patientes en fonction du site métastatique

**Graphique 10** : Répartition des patientes en fonction du score pronostic FIGO 2000

**Graphique 11** : Répartition des patientes ayant reçu la MTX selon le nombre de cures

**Graphique 12** : Répartition des patientes ayant reçu une polyCMT selon le nombre de cures

# PARTIE THEORIQUE

## I. INTRODUCTION

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

Elles englobent un spectre de lésions ayant un vaste éventail de comportements biologiques et un risque de métastases ; allant des lésions bénignes (môle hydatiforme avec ses 2 variantes : complète et partielle) aux lésions malignes qui constituent les tumeurs trophoblastiques gestationnelles incluant :

- les môles invasives (MI)
- les choriocarcinomes (CC)
- les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI)
- les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (TTE)

Les TTG surviennent toujours dans les suites d'une grossesse qu'il s'agisse d'une grossesse molaire, d'une fausse-couche spontanée ou d'un accouchement.

Le diagnostic se pose sur une absence de normalisation ou une ré-ascension des taux sériques de choriogonadotrophine ( $\beta$ hCG) totale après évacuation d'une môle hydatiforme, des métrorragies persistantes inexplicables après un avortement spontané ou une interruption volontaire de grossesse (IVG).

Les TTG constituent une affection rare, et leur incidence est de 1 pour 1000 naissances vivantes en Europe et est de 1 pour 1500 aux Etats-Unis [1].

Au Maroc, elles présentent 15 % des MTG avec une incidence de 1/170 accouchements. L'âge moyen de survenue est de 32 ans. La grossesse causale était dans 65% des cas une grossesse molaire.

Les TTG ont un fort potentiel métastatique et sont mortelles en l'absence de traitement d'où la nécessité parfois d'avoir recours à la chimiothérapie et/ou à la chirurgie.

Ces tumeurs sont très chimio-sensibles, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire et afin d'apporter aux patientes un maximum de chance de guérison, un bilan initial et l'établissement de scores pronostiques permettent de préciser les indications thérapeutiques.

Nous rapportons une série rétrospective de 10 cas de TTG colligés au service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 8 ans allant de 01 janvier 2012 à 01 janvier 2020.

Les objectifs de notre étude sont :

- Présenter les données de la littérature sur le diagnostic, le traitement et le pronostic concernant cette pathologie.
- Rapporter les résultats de notre étude en ce qui concerne les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostic.
- Etablir une analyse des résultats obtenus dans notre étude.
- Confronter nos résultats avec les données de littérature.

## II. DEFINITIONS

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 [2] :

### 1. La môle invasive :

Môle hydatiforme infiltrante se définit par la pénétration des vésicules molaïres dans le myomètre et/ou les vaisseaux intramyométriaux [3].

Elle fait suite à une môle hydatiforme, le plus souvent complète [4]. Du point de vue thérapeutique, l'hystérectomie est de règle dans la majorité des cas.

La môle infiltrante peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine [5]. Les métastases à distance sont rares avec des sites préférentiels qui sont les poumons et le vagin [6].

### 2. Le choriocarcinome :

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 intra placentaires ont été diagnostiqués de façon fortuite après analyse histopathologique de placentas matures ou immatures, parfois associés à une transfusion fœto-maternelle ou à des métastases fœtales [10].

### **3. La tumeur du site d'implantation placentaire :**

Tumeur rare, représente moins de 0,25% des maladies trophoblastiques gestationnelles, résulte d'une prolifération des cellules trophoblastiques intermédiaires extra villeuses, 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].

### **4. La tumeur trophoblastique épithélioïde :**

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 15 et 48 ans) et survient de 1 à 18 ans après une grossesse (moyenne de 6 ans), 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 UI/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 poly chimiothérapie [15].

### III. RAPPEL SUR LA MORPHOLOGIE ET LA BIOLOGIE DU TROPHOBLASTE :

#### Embryologie :

- Placentation :

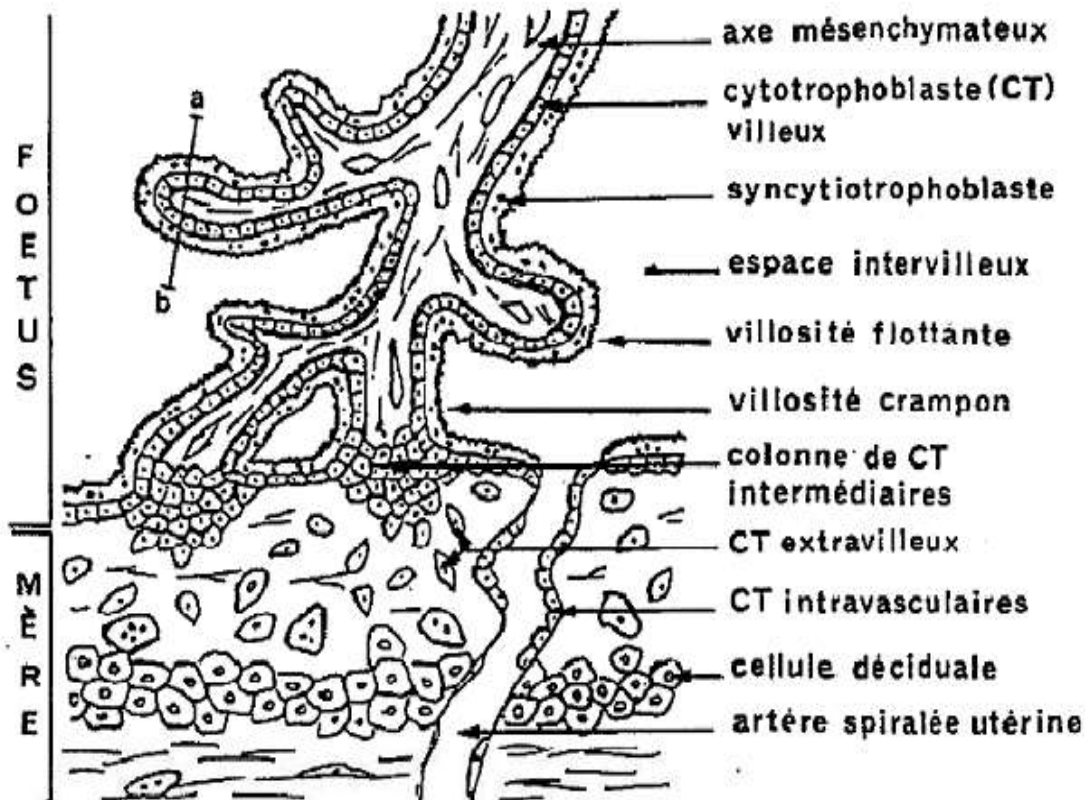
Une semaine après la fécondation, le blastocyste a épuisé ses réserves nutritives, sa vie libre ne peut donc être que de courte durée. Il définit alors avec l'organisme maternel, par un processus d'implantation, une structure qui lui permettra de se développer au cours de la gestation : le placenta [16].

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 [16].

Sous l'effet de l'imprégnation œstro-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 fœto-maternels et le tissu endocrine du placenta humain. Bordant directement la villosité chorionale (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 peptidiques dans la circulation maternelle [16].



**Figure 1** : Schéma de la villosité chorale humaine [16].

Le trophoblaste résulte de la couche externe de la masse ovulaire. Il en existe trois types : le trophoblaste villositaire, le trophoblaste extravillous du site d'implantation placentaire ou cellule trophoblastique intermédiaire, et le trophoblaste extravillous des membranes libres [3].

### **1. Le trophoblaste vilieux :**

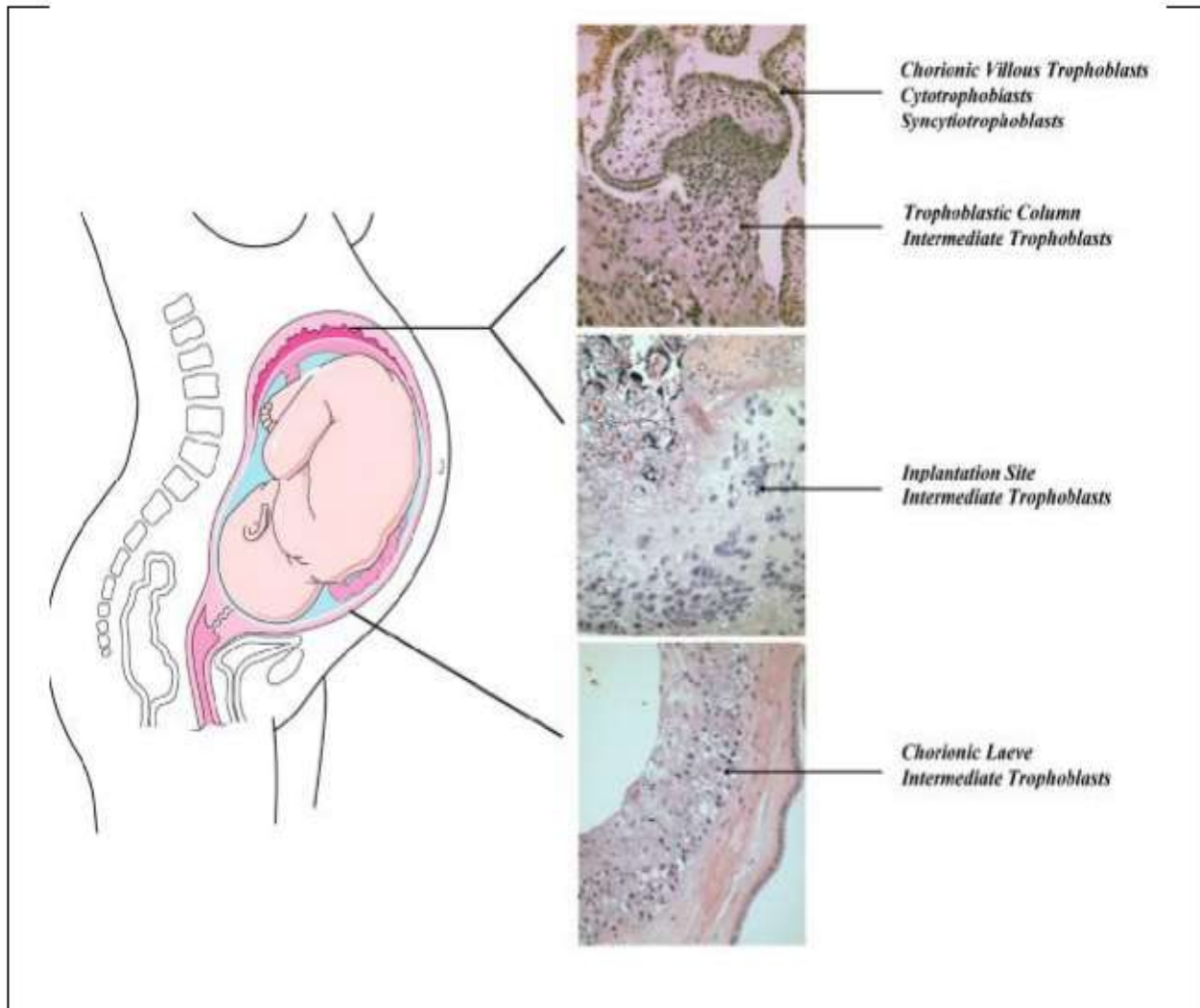
Le trophoblaste vilieux tapisse les villosités et les bourgeons trophoblastiques de croissance. Il comporte une assise proliférative, le cytotrophoblaste reposant sur une membrane basale et une assise fonctionnelle, le syncytiotrophoblaste en contact direct avec le sang maternel. La cellule cytotrophoblastique (cellules de Langhans) a un cytoplasme basophile riche en glycogène, et un noyau vésiculeux. La cellule syncytiotrophoblastique est une plasmode multinucléé dont le contour est hérissé de microvillosités.

### **2. Le trophoblaste extravilleux du site d'implantation placentaire :**

Le trophoblaste extravilleux du site d'implantation placentaire ou cellule trophoblastique intermédiaire provient des vestiges des villosités crampons. Sa morphologie se situe entre celle d'une cellule cytotrophoblastique et d'une cellule syncytiotrophoblastique. Son cytoplasme est polygonal ou rond, amphophile ou légèrement éosinophile sur les coupes histologiques colorées à l'hématéine-éosine-safran (HES). Il comporte un ou deux noyaux vésiculeux. Les cellules trophoblastiques intermédiaires peuvent migrer dans la plaque basale, le myomètre sous-jacent et les vaisseaux utérins.

### **3. Le trophoblaste extravilleux des membranes libres :**

Il tapisse le versant externe des membranes chorales au contact de la caduque et en dehors de la plaque basale. Il comporte deux sous-populations de cellules mononucléées dont le cytoplasme est pourvu ou non de vacuoles.



**Figure 2 :** Schéma illustratif montrant les différents types du trophoblaste au niveau du placenta. [17]

#### 4. Biologie :

Le trophoblaste permet la nidation de l'oeuf, assure la croissance placentaire en s'interposant entre la circulation maternelle intervillieuse et l'axe conjonctivo-vasculaire fœtal des villosités. Il sécrète la fraction  $\beta$  - de l'hormone gonadotrophine chorionique ( $\beta$  hCG), l'hormone lactogène placentaire (HPL), des hormones stéroïdiennes (œstrogènes, progestérone), des glycoprotéines spécifiques de la grossesse (PS1), divers facteurs de croissance, des substances oncogènes, des protéines d'adhésion telles que E-cadhérine, Mel-CAM ou MUC18 et des intégrines.

Ces substances participent aux interactions du trophoblaste et de la paroi utérine [3].

Le syncytiotrophoblaste sécrète de nombreuses hormones polypeptidiques.

**Tableau 1: Caractérisation immunocytochimique des cellules**

Cellules trophoblastiques	B hCG	HPL	PLAP	Sp1	Kératine	EMA
Cellule Cytotrophoblastique Villeuse	-	-	-/+	-/+	+	+
Cellule Syncytiotrophoblastique Villeuse	+++	+	-/+	+	+	+
Cellule trophoblastique extra Villeuse intermédiaire	+	+++	-/+	-/+	+	+
Cellule trophoblastique extra villeuse intermédiaire Binucléée	+	+++	-/+	-/+	+	+
Cellule trophoblastique extra Villeuse mononuclée à cytoplasme Vacuolisé	-	-	+	-/+	+	+
Cellule trophoblastique extra Villeuse mononuclée à cytoplasme non vacuolisé	-	+	-	-/+	+	+

**B hCG** : fraction B de l'hormone chorionique humaine ; **EMA** : antigène membranaire épithéliale ; **HPL** : hormone lactogène placentaire ; **PLAP** : phosphatase alcaline placentaire ; **Sp1** : fraction 1 des glycoprotéines spécifique de grossesse.

De nombreuses molécules secrétées par les cellules placentaires normales sont également secrétées par les TTG. De ce fait le problème qui se pose est de distinguer sur le plan biologique entre môle et choriocarcinome [18]. Il a été démontré que le dosage d'hCG et de B hCG libre apportent des informations capitales [18] résumées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Apport des différentes formes d'hCG au diagnostic.**

	hCG	B hCG libre	Rapport B hCG/hCG
Sujet sain	<10UI/L	<0.1 ug/L	<0.5%
Grossesse	95ème pers : 175000	<70 ug/L	<1%
Môle		100-1000	1-5%
Choriocarcinome		>1000	>5%

Dans la TSIP les éléments néoplasiques produisent surtout de HLP. (3)



## IV. ANATOMOPATHOLOGIE :

### 1. Môle Invasive :

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

#### 1.1 Macroscopie :

La môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine [3], 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 [19].



**Image 1 :** Aspect macroscopique présence au sein du myomètre de villosités molaires [20].



**Image 2 :** Aspect macroscopique de la MI (une de MI masse hémorragique infiltrant la moitié de l'épaisseur de la paroi du myomètre) [21, 22].

## 1.2 . Microscopie :

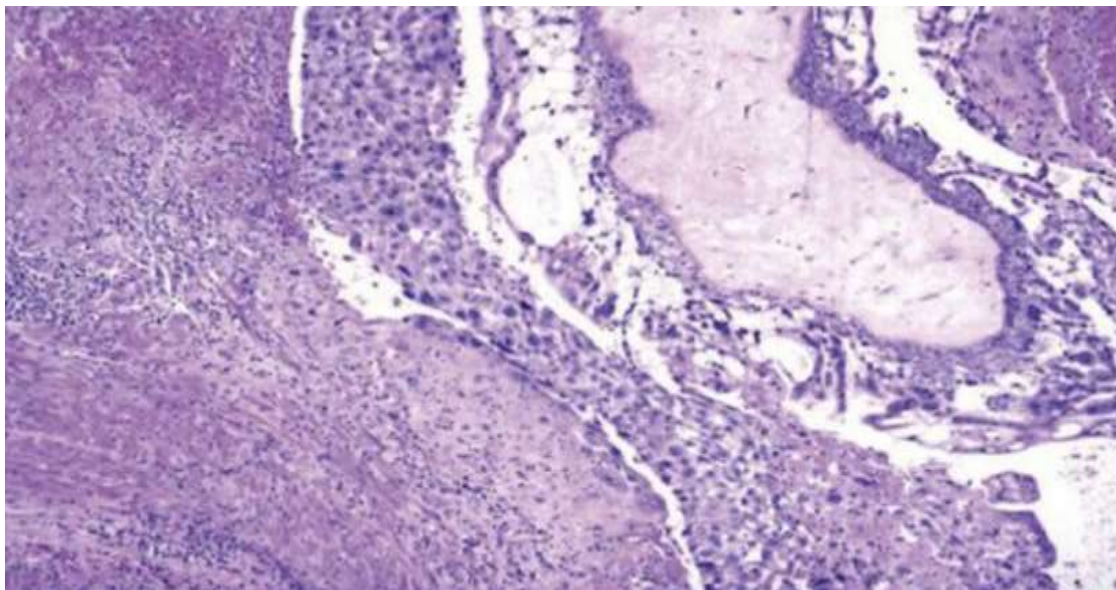
La masse tumorale comporte des vésicules molaires infiltrant le myomètre (image 3). La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin [18].

La confirmation anatomopathologique de la môle invasive ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie, ou sur métastase [23].

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 [18].

En effet, la présence de villosités au sein du myomètre dans la lumière des vaisseaux permet d'éliminer une môle hydatiforme complète [23].

Le placenta accreta ou percreta et le site placentaire exubérant sont caractérisés par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre [25]. La tumeur du site d'implantation placentaire et le choriocarcinome ne comporte ni villosités ni vésicules molaires [18].

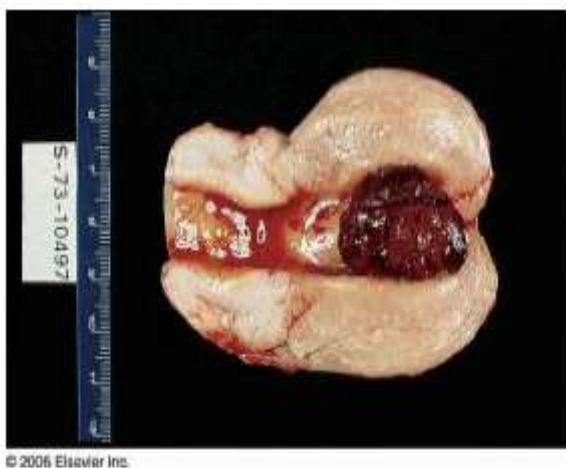


**Image 3 :** Invasion directe du myomètre par le tissu molaire incluant des villosités hydropiques recouvertes de trophoblaste hyperplasique [24].

## 2. Le choriocarcinome gestationnel :

### 2.1. Macroscopie :

Le choriocarcinome gestationnel est représenté par des lésions nodulaires habituellement bien circonscrites [26], 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 [18].



(a)



(b)

**Image 4 :** Aspect macroscopique d'un choriocarcinome utérin en stade précoce (a) et avancé avec l'aspect très hémorragique typique (b) [25].

### 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

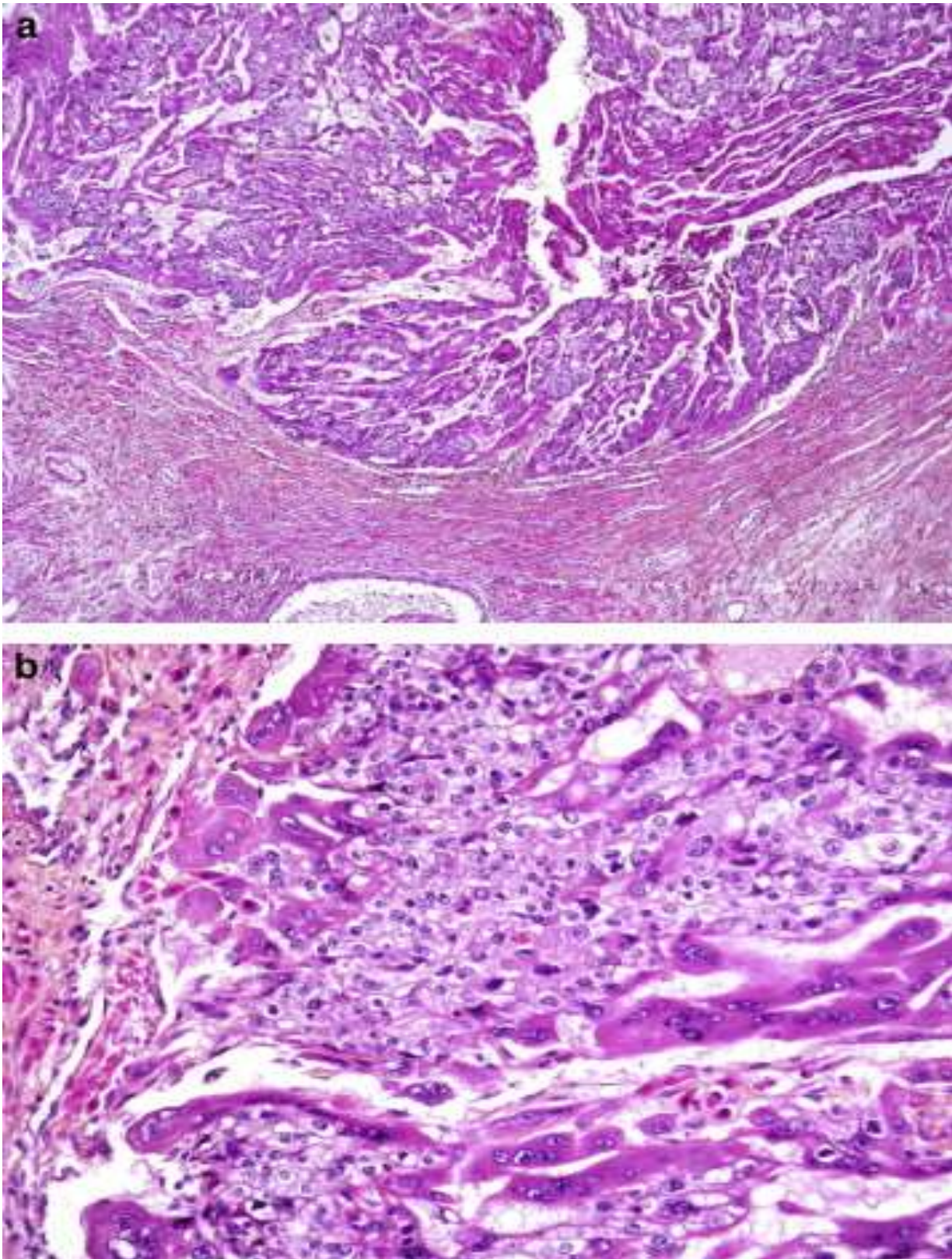
majeurs, essentiellement centraux [26].

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 [27, 28, 29].

L'activité mitotique et l'indice de prolifération sont élevés mais n'apparaissent pas comme des facteurs pronostiques [26].

Le choriocarcinome pose le problème de diagnostic différentiel surtout avec les rétentions 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 infiltrent 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 (gastro-intestinales, rénales, médiastinales et spléniques) sont exceptionnelles [18].



**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) [2].

### 3. La tumeur du site d'implantation placentaire :

#### 3.1. Macroscopie :

Elle peut se présenter comme un polype endocavitaire ou une volumineuse tumeur nodulaire intra-myométriale, parfois mal limitée [30, 31, 32, 33] 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 [34].

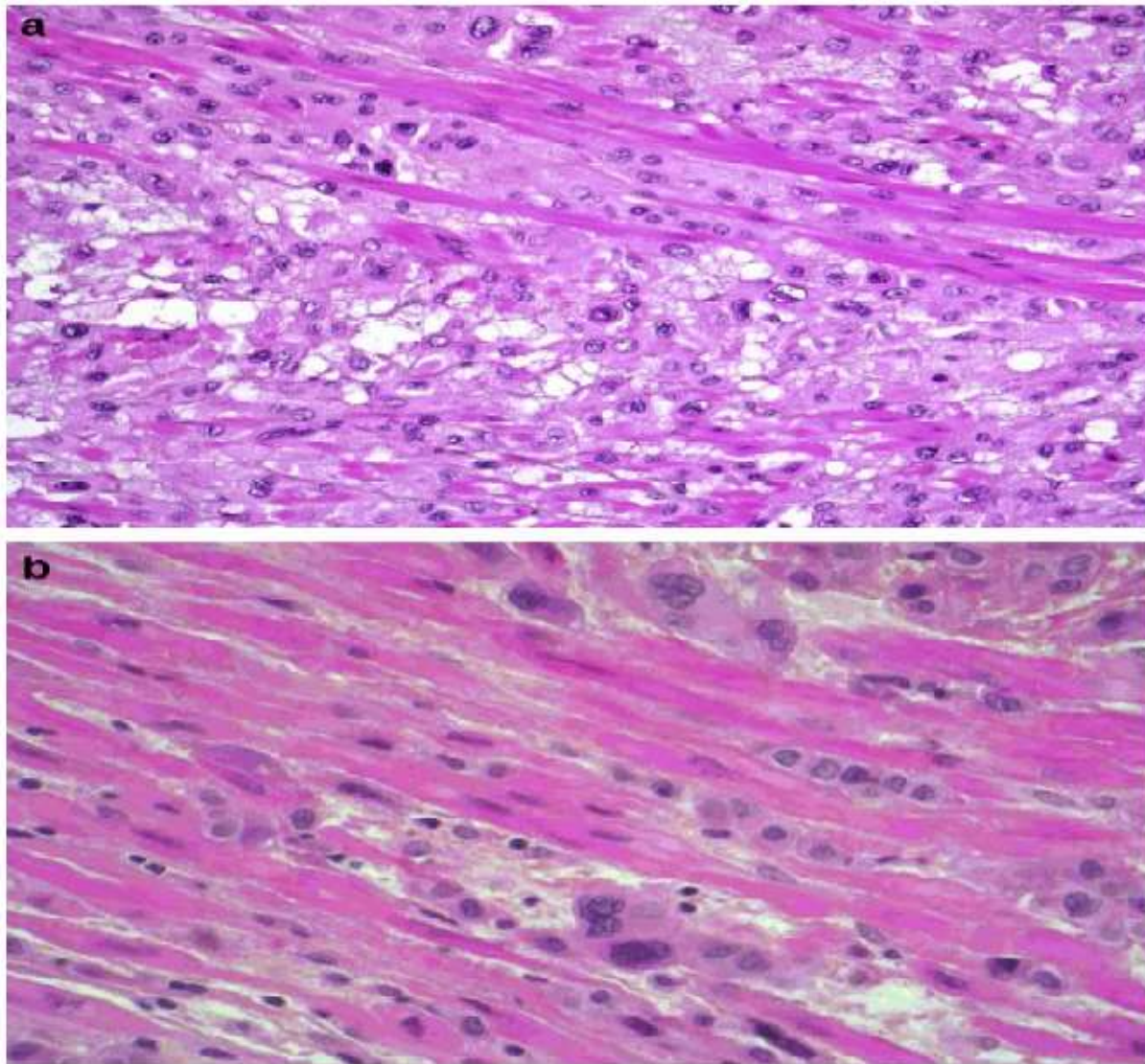


**Image 6 :** Pièce d'hystérectomie totale. Volumineuse tumeur à développement intramural et intracavitaire, de couleur jaunâtre, relativement bien limitée [20].

### 3.2. Microscopie :

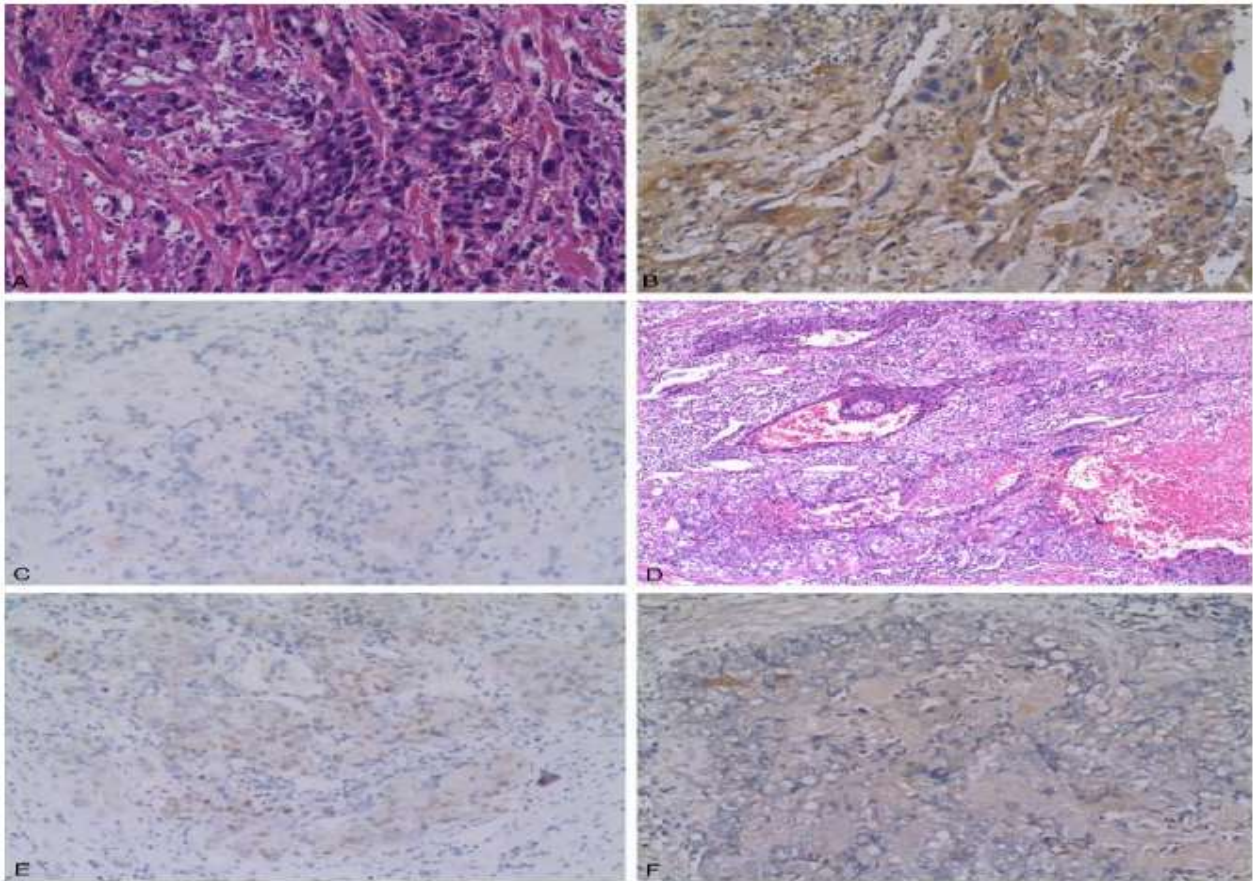
Elles sont caractérisées par la présence d'une substance fibrinoïde éosinophile extracellulaire et par une invasion vasculaire très particulière se rapprochant de celle observée dans l'implantation normale [35, 36, 37] et peu d'invasion vasculaire [34].

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 [35]. Pour d'autres auteurs une activité mitotique importante ou une nécrose extensive ne semblent pas devoir être associées avec un plus mauvais pronostic [38, 39, 40].



**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 trophoblastiques intermédiaires atypiques infiltrant le myomètre de façon individuelle sans formation d'amas [2]. La coexistence de la composante mixte associant TSIP et choriocarcinome ou TTE, aussi l'association choriocarcinome et TTE ont été rapporté dans la littérature [41, 42, 43, 44].





**Image 8 :** Coexistence de TTSIP et TTE [44].

**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 :

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  pith elioide situ e dans le segment inférieur de l'utérus, extension vers l'endocol, et envahissant la paroi utérine entière

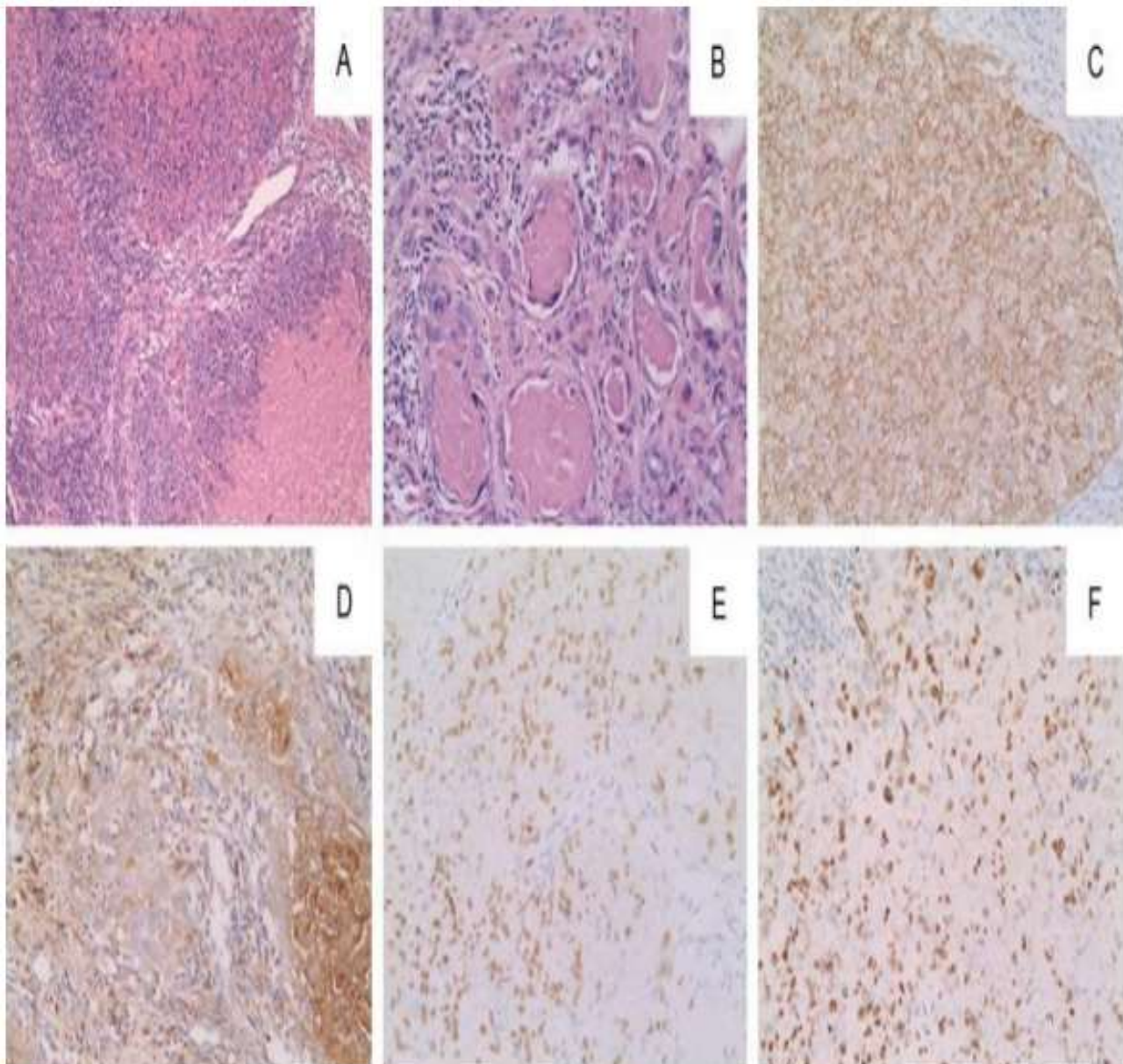
[45].

#### 4.2. Microscopie :

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 [46] 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 [46, 47].

Des aspects, morphologiquement et immunohistologiquement typiques, de choriocarcinome ont été associés dans les suites d'une MHC [46]. 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% [45].

## **V. CYTOGENETIQUE :**

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) [23]. 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 (diploïdie). Cependant, certains cas d'aneuploïdie sont rapportés [48].

### **2. Choriocarcinome :**

Sa carte génétique est très polymorphe [49]. 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 [48].

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 [48].

On a également souligné des gains et des pertes chromosomiques divers dont certains sont récurrents [48].

Certains choriocarcinomes ont un taux d'ADN aneuploïde, d'autres un taux polyploïde [50].

### **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 [51, 52, 53, 54] y compris dans deux cas de tumeurs malignes avec métastases pulmonaires et extension ovarienne [55]. Un seul cas de tétraploïde a été rapporté [54]. 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 [56, 57, 33]. L'évolution d'une môle partielle vers une tumeur du site placentaire n'a pas été décrite [33].

## **VI. PATHOGENIE :**

Trois questions se posent:

- D'abord quelle est l'étiologie de la môle ?
- Quelles sont les raisons de la transformation maligne qui ne touche pas toutes les môles ?
- 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 [48].

Les MHC sont essentiellement associées à un oeuf diploïde [26, 58, 59, 60] qui ne possède que le génome paternel [61, 62]. L'origine exclusivement paternelle de l'ADN ovulaire a été démontrée par l'analyse de marqueurs chromosomiques polymorphes comme l'hétéromorphisme des bandes chromosomiques [63] et l'analyse des séquences d'ADN hypervariables [64]. 75 à 85% des MHC sont homozygotes pour tous les marqueurs polymorphes [37, 61, 65, 66]. 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 [61, 62].

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 [41, 58, 59, 60, 64, 67, 68, 69] 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 [67]. 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 [70].

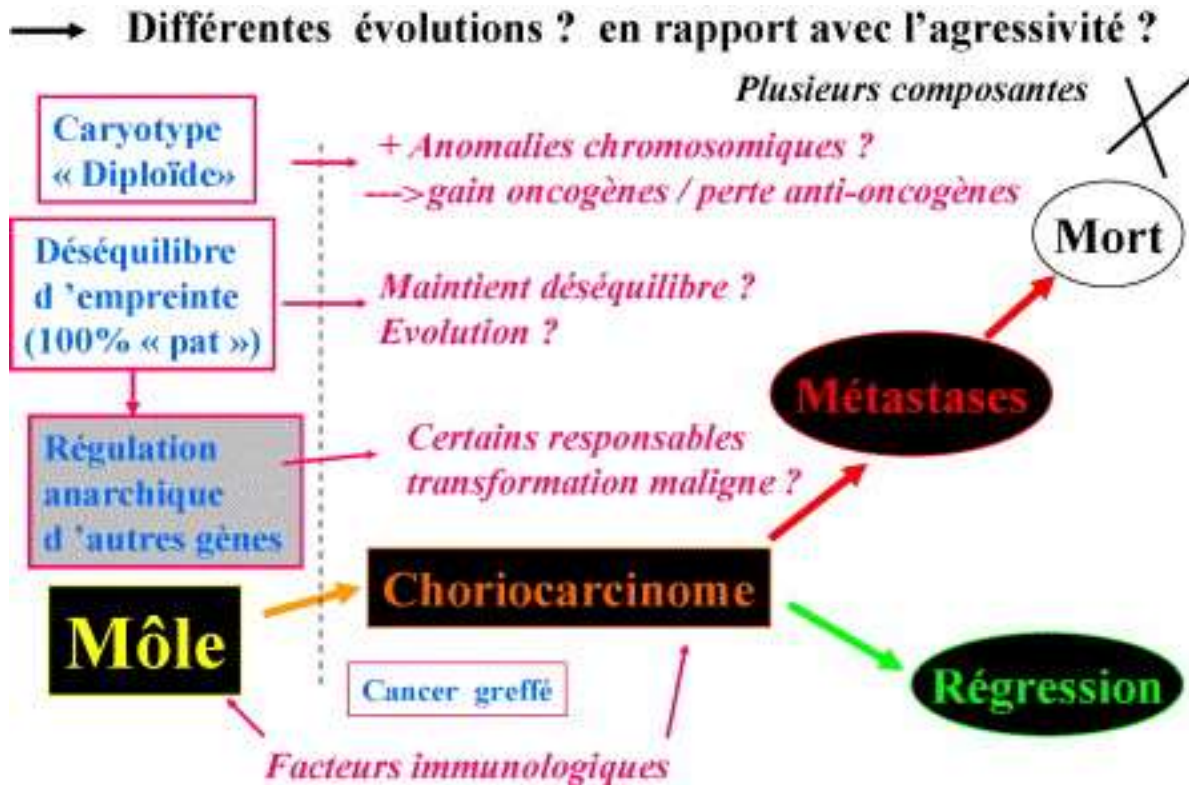
Parmi la soixantaine des gènes actuellement connus pour être soumis à cette empreinte une large majorité présente une fonction importante dans le développement placentaire et fœtal dont les plus classiques sont H19 et IGF2. Très schématiquement, le déséquilibre génomique en faveur du génome paternel, 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 [71].



**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 3 :** Représentation schématique de l'évolution des môles vers le choriocarcinome [48].

**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 3.

**Tableau 3 : Récapitulatif schématique des gènes et des anomalies chromosomiques récurrentes des môles et des choriocarcinomes [72].**

chromosomes	gènes	môles	choriocarcinomes
1q32	Kiss1		---
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		---

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 [72].

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 [71]. 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.

- 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 [48].
- Le rôle d'HLA-G : La molécule HLA de classe I 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 [48].

- 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 môle 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 [71].
- 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 [73].

## **VII. EPIDEMIOLOGIE :**

### **1. Fréquence :**

L'incidence des pathologies trophoblastiques varie selon les facteurs géographiques, elle passe de 1 pour 200 à 500 grossesses en Asie du sud et à 1 pour 500 à 10000 grossesses en Amérique de sud pour atteindre 1 pour 2500 aux Etats unis et en Europe [23].

A l'échelle nationale, sur une étude récente menée au CHU de rabat sur une période de 10 ans (1996–2006), l'incidence des MTG est estimée à 1 pour 652 accouchements, le taux de transformation maligne était évalué à 20% [74].

Si les anciennes séries faisaient un amalgame entre les pathologies trophoblastiques [24], les études actuelles basées sur les nouvelles techniques permettent de distinguer les différentes entités (môle partielle, totale, et TTG), ainsi l'incidence des formes malignes est estimée entre 10 à 20% [75].

#### **1.1. La môle invasive :**

La TTG la plus fréquente 6 à 10 fois plus que le choriocarcinome [18], complique 8 à 15 % des môles complètes ; 1,5 à 6% des môles partielles; et survient généralement dans un intervalle de 6 mois [3].

2 cas de môle invasive ont été décrits en post ménopause [76].

Ainsi au Maroc dans une série étudiée à Rabat la môle invasive représente 15% des môles hydatiformes [74].

Le risque de dégénérescence en choriocarcinome est superposable à celui d'une môle complète [18].

### 1.2. Le choriocarcinome :

La fréquence du choriocarcinome est élevée en Asie, Afrique et Amérique latine, et rare en Amérique du nord, Europe et Australie [77].

Sur le plan national la même étude de Rabat a estimé sa fréquence à 0.006 pour 1000 grossesses.

Il peut compliquer tout état gravidique : grossesse normale (1/160000 ; ce risque extrêmement faible exclut la surveillance biologique des grossesses normales), fausse couche (1/15386), môle hydatiforme (1/40 ; la transformation possible d'une môle partielle en choriocarcinome vient d'être démontré par M. Skel [78]) et grossesse ectopique (1/5333) [78].

Ces données traduites en pourcentages donnent 50% des carcinomes trophoblastiques après un antécédent de môle hydatiforme, 25 % après avortement, 22.5% après grossesse normale et 2.5 % après grossesse ectopique avec un délai moyen de survenu de 6 mois.

Rarement la période de latence dépasse dix ans ou plus après l'hystérectomie. Des cas de choriocarcinomes ont été rapportés après la ménopause [3].

### 1.3. La tumeur du site d'implantation :

Cette tumeur rare, récemment individualisée, se voit essentiellement chez les patientes jeunes, en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur.

La plupart des TSIP se développe après une grossesse normale (75%), une fausse couche ou une môle hydatiforme (<5%) [18]. 100 cas publiés jusqu'à présent.

## 2. Facteurs de risque :

Ils sont intriqués avec ceux des autres MTG avec quelques particularités que nous allons signaler :

### 2.1. Age :

#### ➤ Maternel :

Une analyse de 18 études effectuées en Amérique, en Europe, Asie et en chine a mis en évidence la relation entre l'âge maternel et l'essor du choriocarcinome [79].

Ils ont déterminé que le risque relatif est multiplié par 1.4 chez les femmes de plus de 25ans et passe à 10.8 au delà de 39 ans [79].

Le bas âge également est un facteur de risque : RR est multiplié par 1.5 chez les moins de 20ans [79].

#### ➤ Paternel :

Le résultat des études est divergent, cependant nombreuses études incriminent l'âge paternel avancé [79].

### 2.2. Antécédents obstétricaux :

#### ➤ Parité :

Il a été démontré que le risque de choriocarcinome n'augmente de manière significative qu'à partir de la 4ème gestation avec un risque relatif de 5.2 [23, 79].

#### ➤ Antécédent de môle :

L'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de môle [23].

Après deux antécédents le risque augmente de 15 à 28 % [23].

Il semble toutefois exister une prédisposition génétique puisque les récives ne sont pas toujours consécutives et ne surviennent pas toujours avec le même partenaire.

A noter que le risque de TTG chez une patiente après deux antécédents de môle ou plus n'est pas trouvé dans la littérature.

➤ **Antécédent d'avortement :**

Augmente faiblement le risque de choriocarcinome [79].

**2.3. Autres facteurs de risques :**

La relation entre choriocarcinome et groupe sanguin des patientes est discutable, sa survenue semble plus fréquente chez le groupe A [23, 79].

La contraception orale ne semble pas avoir de rôle dans l'incidence des choriocarcinomes toutefois une étude Américaine a conclu que le risque de cette tumeur passe de 2.2 à 6.4 chez les patientes ayant déjà pris une contraception par rapport à celles qui ne l'ont jamais prise [79].

Le niveau socioéconomique faible associé à une malnutrition augmente le risque de TTG [23].

L'influence du tabac et de la prise de toxiques est discutée.

L'impact de l'infection qu'elle soit sexuellement transmissible ou pas est non encore codifié.



## VIII. LES CRITERES DIAGNOSTIQUES :

### 1. Clinique :

#### a. Circonstances de découverte :

Sur le plan clinique la symptomatologie est très polymorphe [23].

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 thyrotrope du  $\beta$  hCG [78].

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 signe 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 [25].

La découverte fortuite est exceptionnelle [23]. Des pathologies associées, sont signalées dans quelques cas : syndrome néphrotique, trouble de la crase sanguine [80]. Ces pathologies régressent après hystérectomie ou chimiothérapie.

Un cas de TTE était publié récemment dans un article turc, 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 endocervicale. 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) [81].

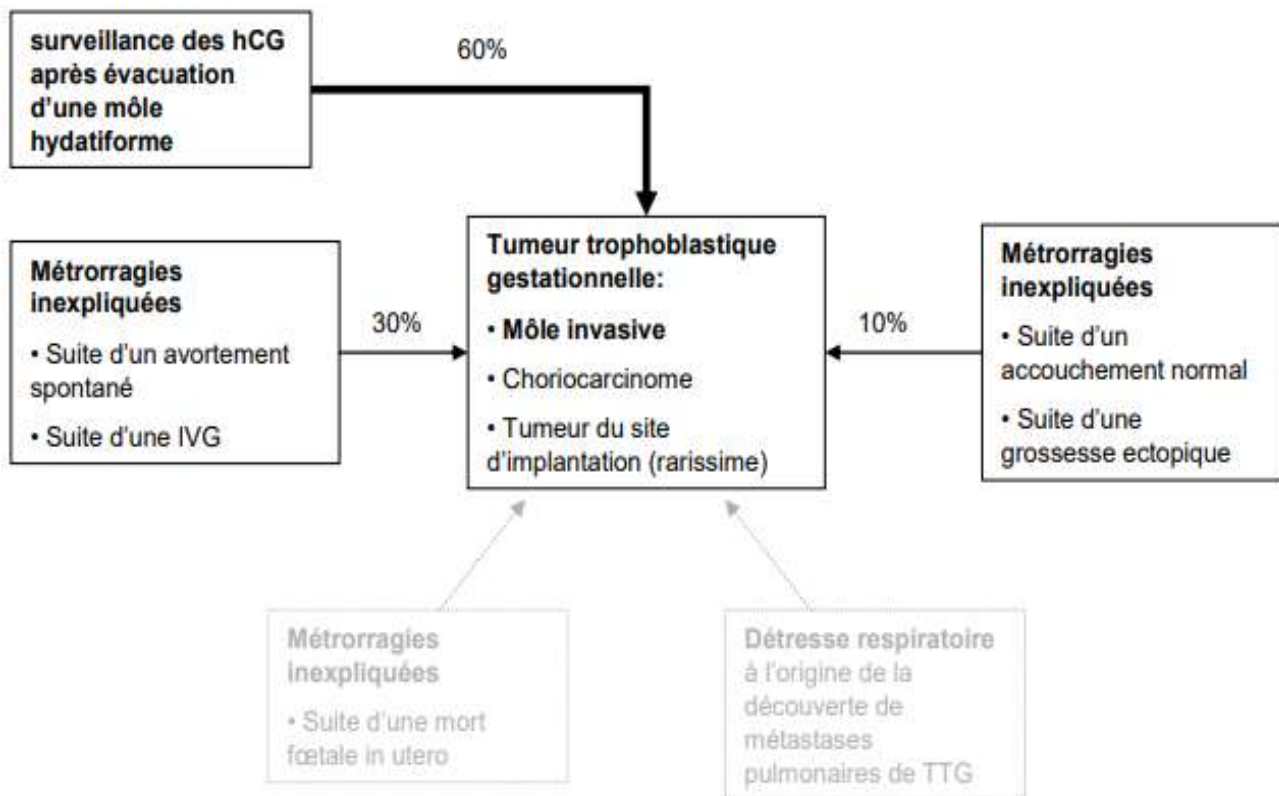
Le choriocarcinome peut se manifester par des métastases pulmonaires sous forme d'un pneumothorax spontanée et récurrent, d'où l'intérêt d'évoquer les néoplasies trophoblastiques gestationnelles devant tout pneumothorax spontanée chez une femme en âge de procréer avec une grossesse antérieure et des taux élevés de B hCG [80].



**Image 11 :** (A) Une radiographie initiale et (B) TDM thoracique qui montrent un pneumothorax droit et deux lésions cavitaires sur la base du lobe inférieur droit [80].



**Image 12 :** Une petite lésion bulleuse a été identifiée lors de la thoracoscopie vidéoassistée [80].



**Figure 4 :** Circonstances de découverte d'une TTG [82].

**b. Examen clinique :**

Dès suspicion d'une TTG, l'examen clinique ainsi que les explorations nécessaires pour poser le diagnostic doivent être effectués dans les plus brefs délais, car le retard diagnostique peut augmenter le risque de la patiente et diminuer la réponse au traitement [83].

Examen clinique des patientes : Une évaluation complète visant à identifier les sites métastatiques et d'autres facteurs pronostiques cliniquement importants doit être de rigueur avant d'entreprendre la prise en charge thérapeutique. Contrairement au cancer de l'endomètre, la TTG se propage généralement par diffusion hémato-gène. Les métastases peuvent se propager par le plexus veineux sous-vaginal, entraînant des métastases vaginales (image n°13), ou dans le système veineux utérin principal avec métastases aux paramètres ou vers les poumons.



**Image 13 :** Métastase vaginale d'une TTG sur symptomatologie faite de saignement vaginal avec une masse sous-muqueuse sous-jacente à l'urètre [84].

Bien qu'il puisse y avoir un passage direct dans la circulation systémique, la majorité des métastases disséminées ne se développent qu'après l'établissement des métastases pulmonaires. Le cerveau, le foie, le tractus gastro-intestinal et les reins sont les organes les plus souvent affectés, mais des métastases dans pratiquement tous les organes ont été rapportées. Bien que la propagation lymphatique puisse se produire, elle est relativement rare.

Le profil de diffusion hématogène de l'atteinte métastatique est d'une importance capitale en considérant l'évaluation clinique et radiographique initiales des patientes avec TTG [85, 86].

Les métastases vaginales des TTG sont diagnostiquées par l'examen clinique [86].

Les lésions impliquent généralement la muqueuse de la face antérieure du vagin et se présentent sous forme de nodules mous, souvent bleuâtres ou noirs, d'ulcération ou de saignement vaginal actif [87].

En raison de la nature hautement vasculaire de ces lésions, la biopsie n'est pas recommandée. Si le vagin est le seul site de métastase, la majorité de ces lésions répondent à la chimiothérapie. Cependant, quelques patientes peuvent avoir besoin d'un packing vaginal ou d'une embolisation sélective par radiologie interventionnelle pour contrôler l'hémorragie active [86, 88].

## 2. Paraclinique :

### a. Radiologie :

#### ➤ Echographie :

L'échographie endovaginale est plus performante que l'échographie abdominale pour détecter l'invasion myométriale [89].

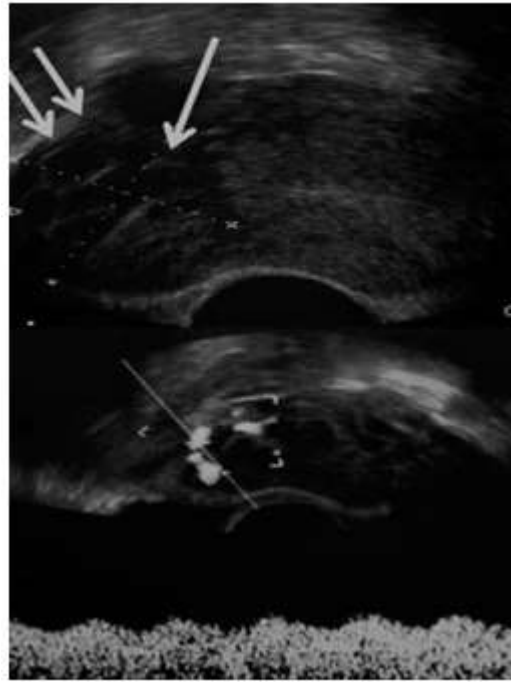
Mangili [90] décrit avec l'échographie endovaginale des zones hypoéchogènes et nodules intramyométriaux [91].

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) [92].

Les images de môle invasive sont en général diffuses et hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques [93].

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 [94].

Ce paramètre est inclus dans le score FIGO sous la forme de « taille de la plus grosse localisation, utérus compris » [95].

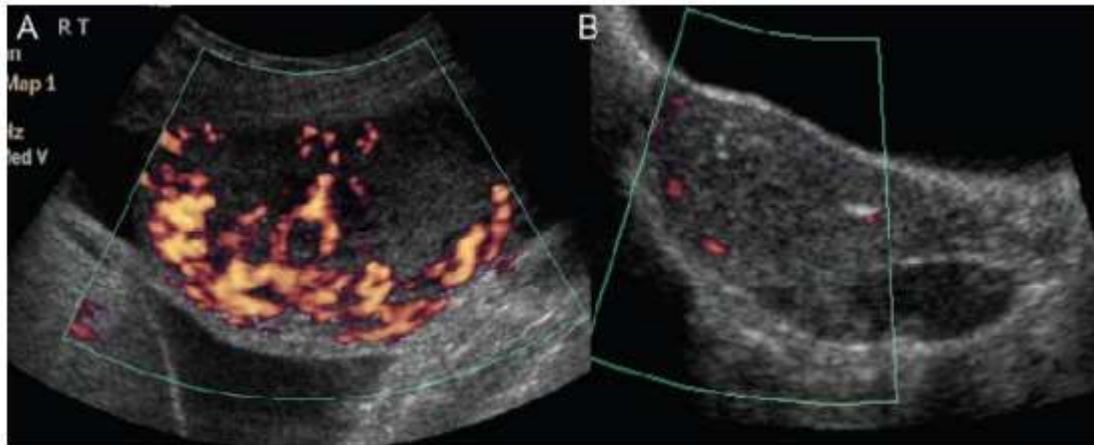


**Image 14 :** Aspect échographique d'une môle invasive avec infraction du myomètre [79].

➤ **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 [91]. Cependant, les TTSIP peuvent être hypo- ou hypervascularisés [96].

Une étude prospective a montré que les patientes qui ont un index de résistance diminué en rapport avec un shunt artério-veineux 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 [91].



**Image 15 :** Écho doppler pelvien d'une image persistante après aspiration d'une môle hydatiforme. (A) pré chimiothérapie. (B) post chimiothérapie [97].

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 môles hydatiformes et choriocarcinomes 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 [98].

➤ **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 môle invasive et de choriocarcinome [99]. Les résultats observés sont en faveur de l'IRM avec respectivement 83% et 50% de détection.

➤ **IRM :**

Devant la suspicion de TTG, L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale [82].

+ A l'IRM l'invasion est suspectée si : ·

- La zone jonctionnelle 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.

+ 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 môles 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 [23].

Un article de 2006 résume la place de chaque type d'imagerie dans les maladies trophoblastiques [91]. 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] [100].

L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes [101].

La dilatation des artères utérines et des vaisseaux des paramètres semble être un signe constant [102].

L'IRM permet aussi la localisation précise de la tumeur, comme les rares cas de choriocarcinomes cervicaux [103].

➤ **L'hystérogaphie :**

Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude chinoise qui publie une série de 194 hystérogaphies 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'hystérogaphie montre de meilleures images que l'artériogaphie [104].

Actuellement aucune équipe ne réalise l'hystérogaphie.

➤ **L'hystérocopie :**

Une seule publication [105] 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.

➤ **L'artériographie :**

Deux études asiatiques [106, 107] 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.

**b. 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 môle 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 [18].

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 [23].

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 [24].

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.

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 [108].

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

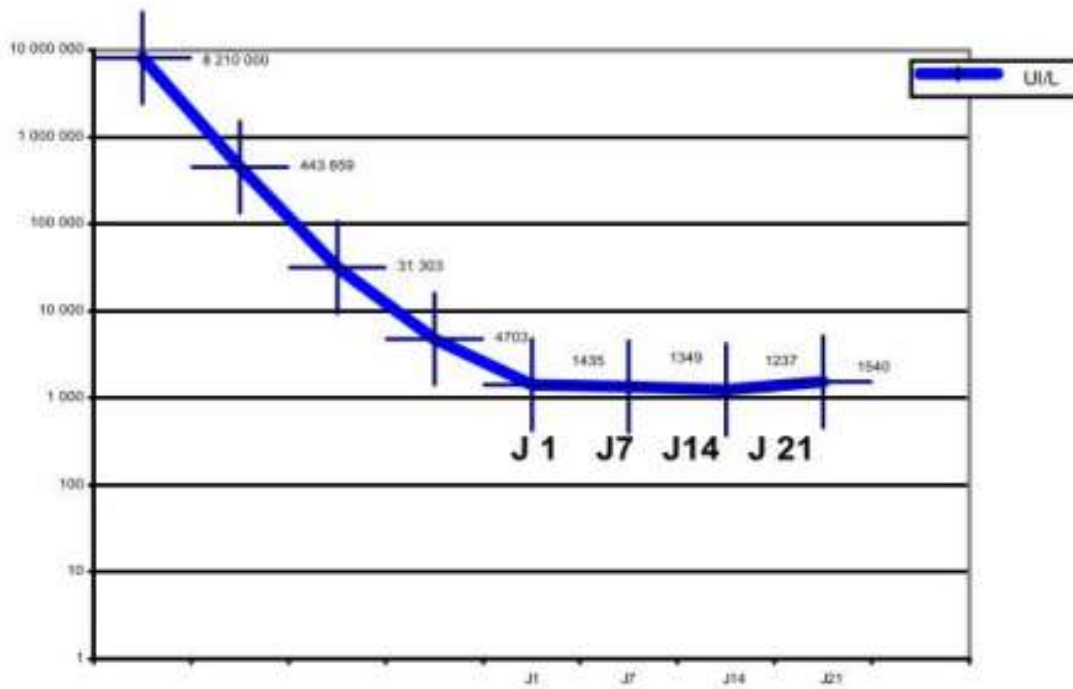
placentaire normale et a montré des effets angiogéniques. Une étude récente de 16 cas a retrouvé l'HGH-V localisée au syncytiotrophoblaste par immunohistochimie dans toutes les entités des MTG, et le sérum de HGH-V a été détecté pour la première fois dans les MTG, et était présente avec un pourcentage élevé dans toutes les entités analysés. Son utilité clinique dans le diagnostic, suivi et traitement doit être déterminé dans des études ultérieures [109].

### **3. Critères diagnostiques :**

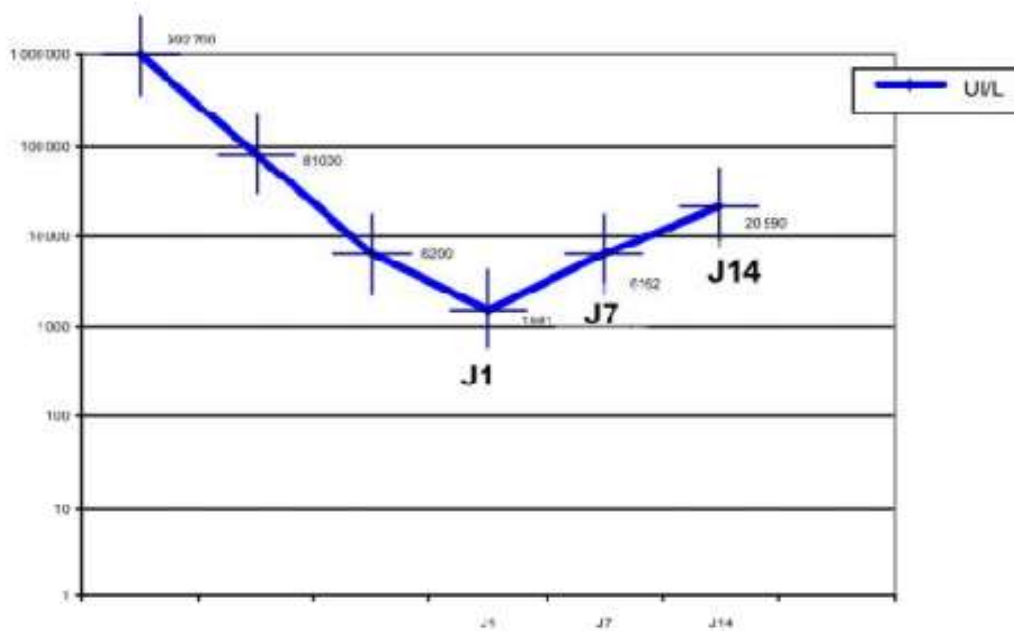
Les critères diagnostiques retenus sont ceux proposés en 2000 par le FIGO (FIGO, 2000). Ils reposent sur un consensus d'experts [82].

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

- ✓ Existence d'un plateau (variation inférieure à 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (jours 1, 7, 14 et 21) (cf. figure 5).
- ✓ 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 6).
- ✓ Persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation ;
- ✓ Diagnostic histologique de choriocarcinome.



**Figure 5 :** Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d’une môle [110].



**Figure 6 :** Critère minimal d’augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d’une môle [110].

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association [82] :

- 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.

## **IX. BILAN D'EXTENSION :**

Une fois le diagnostic de TTG est posé, la réalisation d'un bilan d'extension complet s'impose, afin d'établir un score pronostique et thérapeutique pour chaque patiente, permettant ainsi de leur offrir le choix d'une thérapie optimale conduisant aux taux de guérison le plus élevé possible. Pour harmoniser la prise en charge, et selon les recommandations du Collège National Français de Gynécologie Obstétrique (CNGOF) [82, 111] de 2010, élaborées conjointement avec l'INCa et la HAS, le bilan adopté est reposé sur :

### **1. Echographie pelvienne couplée au Doppler :**

Permet l'évaluation de l'extension locale. L'échographie endovaginale reste plus performante que l'échographie abdominale pour détecter l'invasion myométriale. Mangili et al. [112], décrivent avec l'échographie des zones hypoéchogènes et des nodules intramyométriaux. Les images diffuses et hétérogènes sont évocatrices de môle invasive et contiennent souvent des images kystiques [93].

L'image N°16 montre l'aspect échographique [113] d'une môle fortement évocatrice de TTG (môle invasive ou choricarcinome).

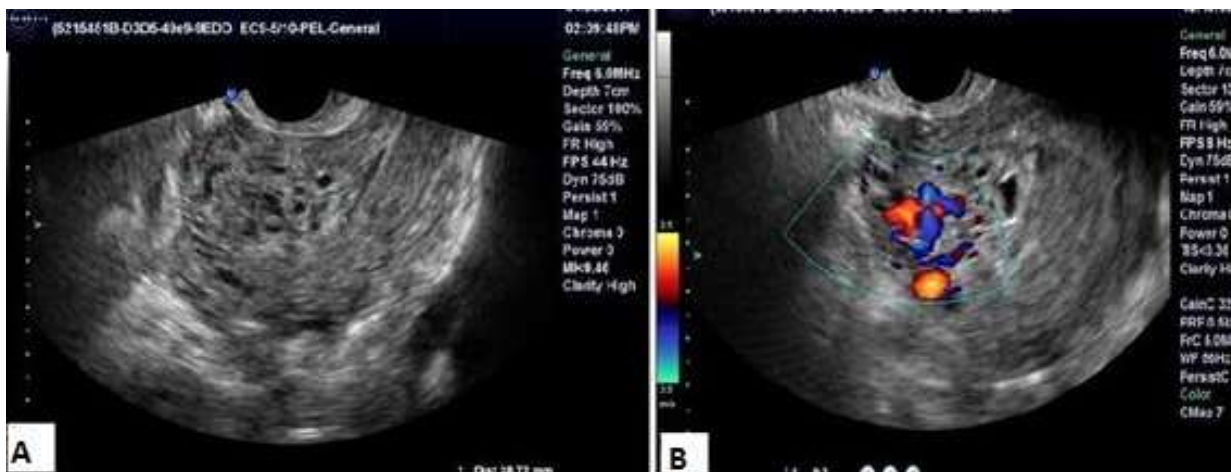
La taille initiale utérine mesurée par échographie est un facteur pronostique, décrit par Nevin [94] comme facteur prédictif de l'échec au MTX. Ce paramètre est inclus dans le score FIGO : « La plus grande taille de la tumeur » (Tableau 5).

Le doppler permet de visualiser l'hypervascularisation des tumeurs trophoblastiques (image N°17) et l'étude des spectres des artères utérines retrouve des pics systoliques élevés avec des index de résistance bas [91]. Cependant, les TSIP peuvent être hypo- ou hypervascularisés [96].





**Image 16 :** Echographie endovaginale; coupe sagittale: processus tissulaire endocavitaire envahissant le myomètre, hétérogène, mal délimité [113].

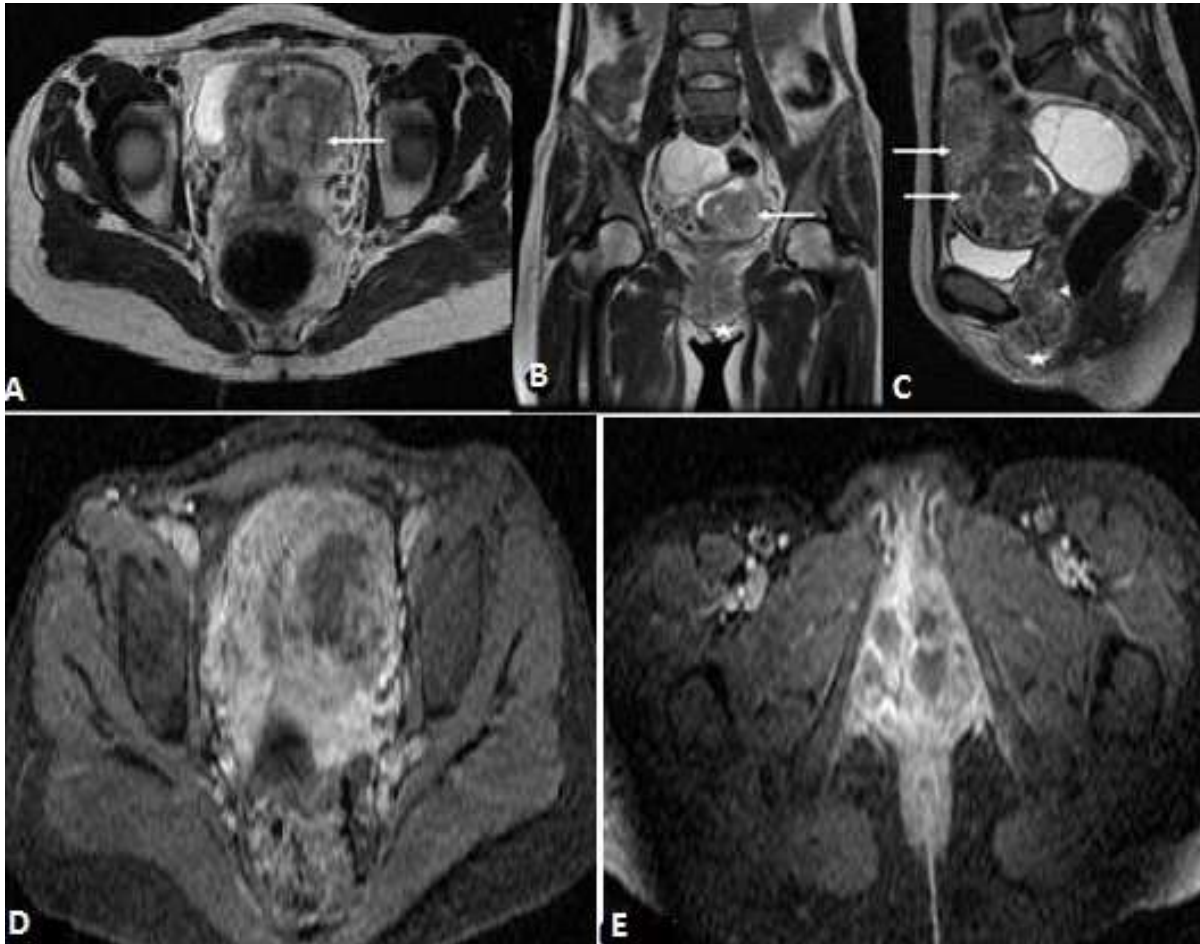


**Image 17 :** Echographie pelvienne; coupe sagittale: processus tissulaire endo-utérin envahissant le myomètre jusqu'à la séreuse, hétérogène, richement vascularisé au Doppler couleur (prise du signal Doppler couleur au niveau des zones anéchogènes) [113].

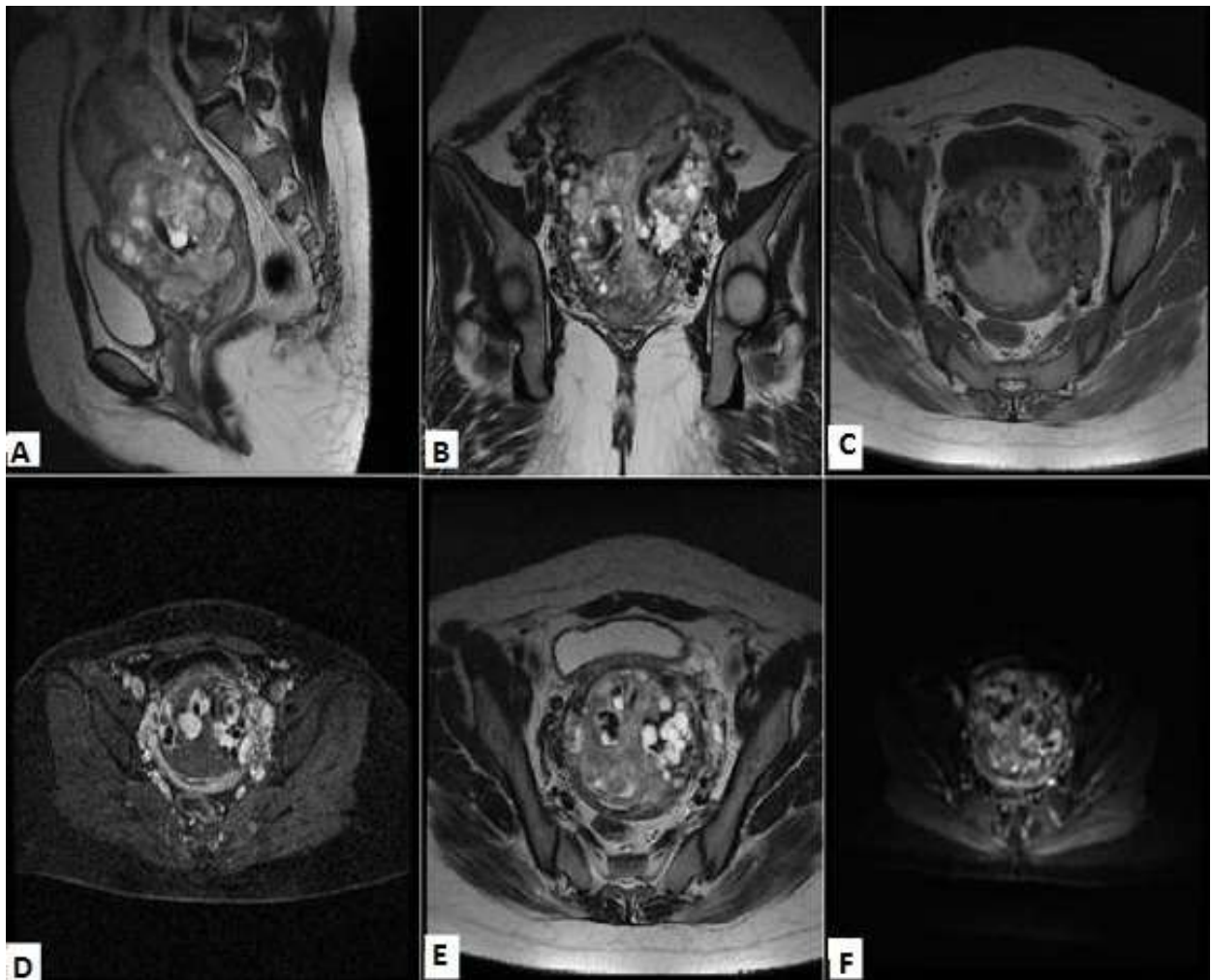
## 2. IRM pelvienne :

Une IRM pelvienne est recommandée pour chercher l'extension locorégionale par le CNGOF. 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 » [100].

L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs (image N°18) et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes [101, 114]. La dilatation des artères utérines et des vaisseaux des paramètres semble être un signe constant [102]. L'IRM permet aussi la localisation précise de la tumeur, comme les rares cas de choriocarcinomes cervicaux [103].



**Image 18 :** IRM pelvienne, séquence T2, les plans axial (A), coronal (B) et sagittal (C), processus tissulaire utérin envahissant le myomètre (flèche), envahissant le vagin (tête de flèche), et les grandes lèvres (astérix); (D) et (E) séquence T1 après injection du gadolinium et saturation du signal de la graisse dans le plan axial: prise de contraste hétérogène avec délimitation de zones nécrotiques non rehaussées [113].



**Image 19 :** IRM pelvienne; A) coupe sagittale T2: processus tissulaire intra-myométrial multivésiculaire, en hypersignal hétérogène, franchissant la séreuse; B) coupe coronale T2, 2 lésions tissulaires hétérogènes en hypersignal; C) coupe axiale T1 (C- ): 2 processus tissulaires hétérogènes en intra utérin; D) coupe axiale T1 (C+): prise de contraste précoce et intense, délimitant des zones non rehaussées correspondant aux zones hémorragiques en hypersignal et aux zones kystiques en hyposignal; E) coupe axiale T2, infiltration de la graisse paramétriale bilatérale; F) diffusion b600: les deux lésions en signal hétérogène, partiellement restrictif en diffusion [113].

### **3. La radiographie thoracique :**

Est demandée dans le cadre de bilan d'extension à distance.

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé [115]. Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes, 30 à 70% selon les séries. Elles sont réparties dans l'ensemble du champ pulmonaire, et souvent à l'apex du poumon, contrairement aux métastases pulmonaires des autres cancers. L'atteinte pulmonaire peut être sévère, avec épanchement pleural et atteinte médiastinale.

En 1984, Hendin montrait une corrélation entre le taux d'HCG et le nombre et le volume des nodules [116]. Néanmoins la radiographie simple ne détecte les nodules de moins de 6 mm que dans 40% des cas, pouvant être révélées par une TDM thoracique.

### **4. La tomодensitométrie :**

La tomодensitométrie rentre dans le bilan d'extension à distance, selon CNGOF 2010. Les métastases pulmonaires sont recherchées par scanner thoracique selon le CNGOF [82, 111], qui est un examen complémentaire utile, permettant de déceler les métastases pulmonaires occultes à la radiologie ; présentes dans 40% des cas [117]. S'il en révèle, la radiographie pulmonaire est recommandée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000.

Un scanner abdominal est recommandé à la recherche de métastases hépatiques, et des métastases cérébrales par IRM cérébrale ou à défaut par scanner, que des métastases pulmonaires aient été identifiées ou pas et même en absence de signes cliniques (accord professionnel).

La société d'obstétrique et de gynécologie du Canada (SOGC) [117] considère que seules l'échographie pelvienne et la radiographie pulmonaire sont à effectuer dans un premier temps pour déceler une maladie métastatique : si la radiographie

pulmonaire est claire, on pose un diagnostic présomptif de tumeur non métastatique.

En présence de métastases pulmonaires, des TDM du cerveau et de l'abdomen sont indiquées. Une échographie du foie peut déceler une maladie métastatique soupçonnée à la TDM. En l'absence de métastases pulmonaires à la tomodensitométrie pulmonaire, la SCGO trouve qu'il n'est pas nécessaire de procéder à d'autres recherches, le risque de métastases extra pulmonaire étant très faible (<1%).

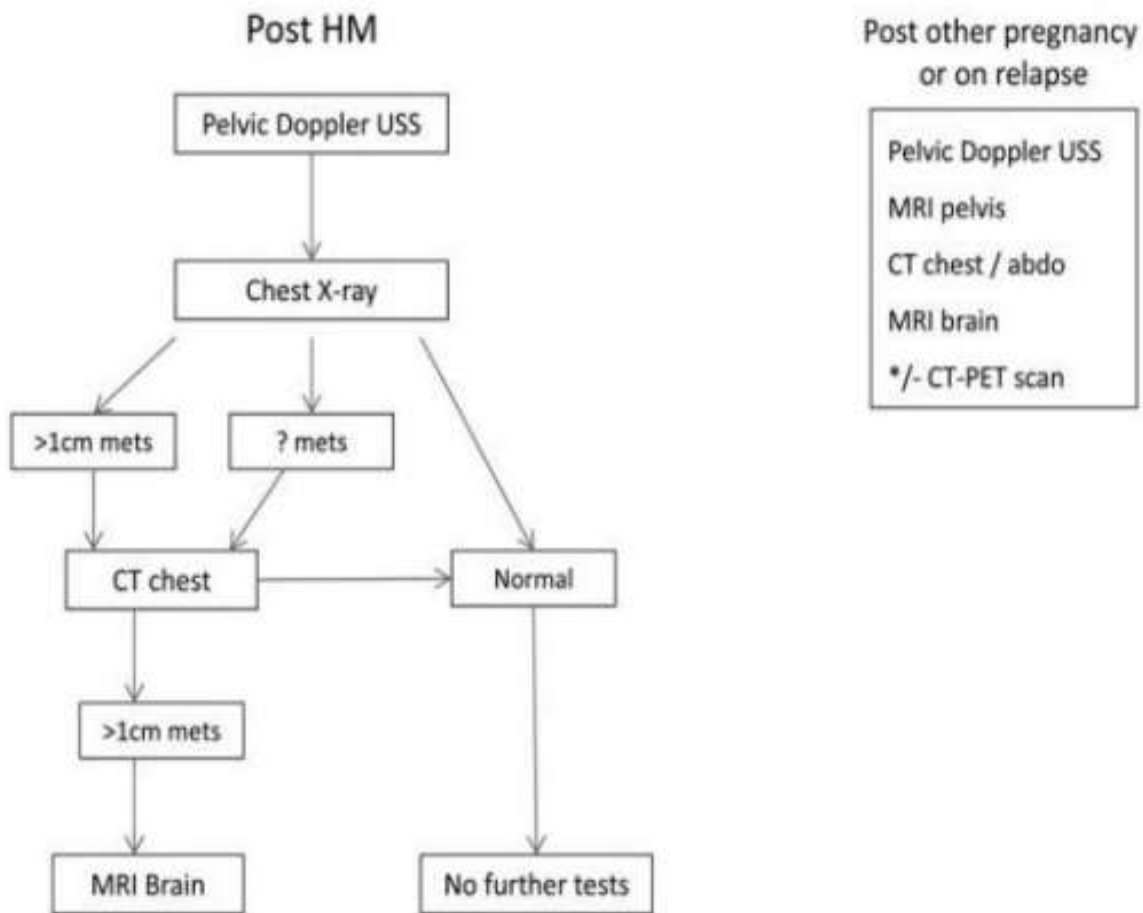
En présence de saignement gastro-intestinale, une endoscopie gastro-intestinale (oeso-gastrique et colposcopie) est indiquée. En présence d'hématurie, une urographie intra-veineuse (UIV) et une cystoscopie sont indiquées.

Mangili, Lorusso et al. [112], avancent en 2014 que le bilan d'extension initial dépend de la présomption clinico-biologique du score et du risque de la patiente. Ainsi pour les patientes soupçonnées être à faible risque, une échographie endovaginale et une radiographie pulmonaire suffisent dans un premier temps. Ils reprennent la recommandation concernant la réalisation d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et d'une IRM cérébrale en cas de lésions à la radiographie pulmonaire.

Par contre, les patientes avec un diagnostic anatomopathologique de choriocarcinome ou suspicion de TTG après une grossesse non molaire sont considérées à haut risque et devraient bénéficier d'explorations plus larges dès l'évaluation primaire.

Pour l'ESMO (European Society of Medical Oncology) en 2013 [118], le bilan à réaliser prendra deux cas de figure selon la grossesse actuelle et les antécédents gravidiques de la patiente (figure 7).

### Imaging investigations in GTN



**Figure 7 :** Algorithme du bilan d’extension devant une TTG selon les recommandations de l’ESMO 2013.

## X. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

### 1. La môle invasive :

Pose le problème de diagnostic différentiel avec :

- Le placenta percreta ;
- Le site placentaire exubérant et ses variantes (nodules ou plaques du site placentaire) : HPL positif seul diffus,  $\beta$  hCG négatif, P63 négatif et K167 faible <20% diffus ;
- La tumeur du site d'implantation placentaire ;
- Et le choriocarcinome ;

Sur le plan anatomopathologique :

Dans les deux premières entités ; les villosités placentaires d'aspect normal, sont mêlées à des dépôts fibrinoïdes.

La TSIP et le choriocarcinome ne comportent ni villosité ni vésicule molaire. L'expression de  $\beta$  hCG est moins forte dans la môle invasive que dans le choriocarcinome, par contre celle de l'hormone lactogène placentaire (HPL) et la glycoprotéine 1-spécifique de la grossesse (SP1) est plus marquée.

### 2. Le choriocarcinome :

Pose le problème de diagnostic différentiel avec :

#### ❖ Rétention molaire :

Les métrorragies dues à une rétention molaire posent des problèmes diagnostiques délicats, surtout si elle est minime, très localisée ou au niveau du myomètre, d'une corne utérine, ou parfois sous forme de métastases.

#### ❖ Syncytioma : endométrite syncytiale

Il s'agit d'un état inflammatoire réactionnel de l'endomètre au contact du tissu molaire, qui peut se traduire par métrorragie avec involution utérine.



❖ Endométrite infectieuse :

Elle peut occasionner des métrorragies, mais les taux de  $\beta$  hCG sont alors normaux.

❖ Une nouvelle grossesse :

L'examen clinique, l'échographie redresse le diagnostic.

Parmi les TTG, le diagnostic différentiel majeur est la TSIP. L'étude immunohistochimique permet de typer la tumeur à l'aide des anticorps appropriés.

### 3. La TSIP :

Pose le problème de diagnostic différentiel avec :

❖ Choriocarcinome.

❖ Nodules ou plaques d'implantation placentaire NSIP.

A l'histologie, le NSIP se révèle par un large foyer d'hyalinisation contenant des cellules trophoblastiques intermédiaires. Nul part, ces éléments cellulaires n'envahissent le myomètre sous jacent.

Les mitoses sont rares ou inexistantes, le tissu conjonctivo-musculaire de voisinage présente une décidualisation.

Le versant cavitaire présente des villosités placentaires.

Le profil immunomorphologique est superposable à celui des TSIP.

Le nodule du site d'implantation est dit exagéré quant les cellules trophoblastiques intermédiaires débordent sur les cellules superficielles du myomètre, cependant l'organisation architecturale reste conservée.

## **XI. CLASSIFICATION ET SCORE DE PRONOSTIC :**

La classification des TTG a connu une évolution au fil des années, du fait de l'incrimination de plusieurs stigmates morphologiques et biologiques, qui ont été recommandées dans l'évaluation du pronostic des TTG. D'où la diversité des classifications.

- En 1973, Ledhammond et COWERKERS ont décrit une classification pour les TTG basée sur la clinique.
- En 1976 Bagshawe 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 à des modifications du système de Bagshawe et a établi un score où il y a corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie:
  - ❖ Un score < ou égal à 6 : faible risque.
  - ❖ Un score > ou égal à 7 : haut risque.

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

- En 1992 : la FIGO a procédé à une révision et a inclu deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie.
- En 2000, la Fédération internationale de Gynécologie et Obstétrique (FIGO) reprend et modifie, en partenariat avec le Comité de la société internationale d'études des maladies trophoblastiques (ISSTD) et la société internationale des cancers gynécologiques (IGCS), le système de notation ou scoring établi

par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [116, 119].

Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO (Tableau 5) :

- ❖ 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 tomодensitométrie.

⇒ On distingue ensuite, selon le Score FIGO ; les tumeurs trophoblastiques à bas risque (score < 7) et à haut risque (score ≥ 7)

Ce score a pour but d'établir le niveau de risque des patientes atteintes de TTG et de permettre ainsi le traitement initial le plus optimal pour assurer les meilleurs résultats possibles avec le moins de morbidité.

Depuis 2002, tous les médecins traitant les TTG devraient utiliser ce score pour permettre l'uniformité et la comparaison des données. Le pronostic combiné au score prédit le potentiel de développement de la résistance à la monochimiothérapie avec le méthotrexate ou la dactinomycine. Si un score est inférieur ou égal à 6, la patiente est à faible risque d'échec du traitement et donc une mono-chimiothérapie pourra généralement lui être proposée. Mais Si ce score est supérieur ou égal à 7 la patiente est à haut risque d'échec de MonoCMT et une poly-chimiothérapie sera instaurée d'emblée.

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

Le score pronostique FIGO ne s'applique pas aux tumeurs du site d'insertion placentaire. Ces tumeurs ont une évolution particulière avec un degré d'agressivité variable allant de la régression spontanée à une tumeur métastatique très agressive.

**Tableau 4 : Stadification anatomique.**

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

**Tableau 5 : Stadification FIGO 2000.**

SCORE	0	1	2	4
Age	< 40ans	> ou= 40 ans		
Type initial de grossesse	Môle	Avortement	Grossesse à terme	
Nombre de mois depuis la grossesse précédente	<4	4-7	7-13	> ou= 13
hCG plasmatique avant Traitement en ui/l	< 10*3	10*3 _ < 10*4	10*4 _ <10*5	>ou =10*5
Plus grande taille de tumeur	<3cm	3 – 5 cm	> ou = 5cm	
Sites métastatiques	Poumons	Rate-reins	Tube digestif	Foie- cerveau
Le nombre de métastases	0	1-4	5-8	> ou= 8
La chimiothérapie préalable			Mono- chimiothérapie	Poly- chimiothérapie
Score total : ≤ 6 : bas risque, ≥ 7 : haut risque				

## **XII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

### **1. Objectifs :**

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

### **2. Moyens thérapeutiques :**

Les TTG sont très chimio-sensibles, et la survie est passée de 19% (lorsque le traitement n'était que chirurgical) à plus de 90% depuis la chimiothérapie [49, 78], avec parfois des protocoles lourds semblent nécessaires. On peut à présent parler de la guérison de la quasi-totalité des patientes atteintes de TTG, constituant ainsi une spécificité de cette pathologie tumorale. Le traitement est adapté à la gravité de la maladie déterminée par le score FIGO.

Cependant, les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les unes des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas [49], d'où l'importance d'une prise en charge par une équipe spécialisée compétente afin de ne pas compromettre les chances de guérison des patientes du fait d'erreurs de diagnostic ou de traitement [120], justifiant la création d'un Centre Français de référence à Lyon [121].

#### **2.1. La chimiothérapie :**

La chimiothérapie constitue le pilier du traitement des TTG qui représentent l'un des seuls cancers pour lesquels le traitement en monothérapie est utilisé. La décision thérapeutique pour le choix de l'agent ou du protocole (mono ou polyCMT) dépend du score du risque pour chaque patiente diagnostiquée TTG, qui doit être établie dès la confirmation du diagnostic [111, 122, 123].

Un bilan avant traitement est systématiquement réalisé, après un examen clinique complet, fait de :

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Ionogramme sanguin complet
- Transaminases hépatiques (ASAT-ALAT)
- Fonction rénale (urée sanguine, créatinémie)
- Bilan d'hémostase fait d'un TP et TCK.
- Examen nécessaire à la prescription de contraception.

**a. Les différentes molécules utilisées en chimiothérapie :**

❖ **Méthotrexate (MTX):**

C'est un anti-métabolite, analogue de l'acide folique agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, il est utilisé dans de très nombreux protocoles anticancéreux. La toxicité est très réduite [124].

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets hématopoïétiques : apparition de thrombopénie, leucopénie, anémie et aplasie médullaire.
- Trouble digestifs avec ulcération répartie sur l'ensemble du tube digestif accompagnée de nausées, vomissements et de douleurs abdominales.
- Troubles hépatorénaux.
- Trouble infectieux secondaire à la leucopénie.

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

### ❖ Actinomycine-D (ACT-D) :

L'actinomycine D (ou Dactinomycine™) est un antimétabolite qui se lie spécifiquement à l'acide désoxyribonucléique (ADN), notamment la séquence d'ATGCAT, 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'Etoposide :

Aussi appelée 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 nettement les résultats par rapport à l'injection unique [124]. En inhibant une enzyme indispensable à la réplication de l'ADN, qui est la topoisomérase II, permet de bloquer ainsi les reproductions cellulaires.

Les effets secondaires de l'Etoposide sont essentiellement l'alopécie. Des études récentes ont identifié des tumeurs secondaires telles des leucémies myéloïdes, des mélanomes, des cancers coliques ou du sein.

En effet le risque au long court de seconds cancers augmente avec l'Etoposide et non avec le méthotrexate ou l'Actinomycine D utilisés seuls.



### ❖ 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 [124].

C'est un médicament qui se lie à l'ADN et empêche sa transcription en ARN puis la synthèse de protéines. Les effets secondaires sont nombreux [124] :

- Toxicité rénale : le Cisplatine peut être responsable de nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines, et aussi d'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 50 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive pour les hautes fréquences (4000 à 8000 Hz).

Plus rarement, la perte auditive portait sur les fréquences conversationnelles. Uni ou bilatérale, l'ototoxicité devient plus fréquente et plus sévère avec l'intensité et la répétition des doses ; elle est majorée par une hypoacousie préalable et l'association à des médicaments ototoxiques.

- Toxicité hématologique: Une myélodépression dose dépendante, cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le Cisplatine, qui se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie, dont la récupération s'effectue le plus souvent vers la 4ème ou la 6ème semaine ; plus fréquente est l'anémie chronique, 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, et vomissements sont fréquents, ils sont aussi 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.
- Les vomissements et nausées retardées restent particuliers, avec un contrôle difficile et associées à des risques de néphrotoxicité retardée.
- Toxicité neurologique : des neuropathies périphériques (surtout sensibles) sont observées : cette toxicité est cumulative et dose dépendante; elle débute généralement vers 300 mg/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 : œdème facial, dyspnée, tachycardie, et/ou une hypotension.
- Plus rarement, une élévation des transaminases a été signalée.

❖ **Bléomycine :**

La bléomycine est un agent anti-cancéreux, qui agit comme antibiotique glycosyle linéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort de la cellule [124].

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, à type d'épaississements et pigmentation aux coudes, aux genoux et sur les paumes des mains et les plantes des pieds, de rougeurs diffuses, d'irritation de la bouche (stomatite) et des muqueuses digestives gênant l'alimentation [124].

#### **b. Les différents protocoles utilisés :**

##### **➤ La monochimiothérapie (monoCMT) :**

Indiquée d'emblée pour traiter les TTG à bas risque (score de la FIGO  $\leq 6$ ), les premières drogues reconnues comme actives et efficaces furent le méthotrexate (MTX) et l'actinomycine D (ACT-D) [19, 78] utilisée en monothérapie.

Plusieurs études ont comparé l'efficacité de ces 2 agents en matière de traitement des TTG à bas risque prenant en compte l'efficacité du traitement, les effets secondaires et la toxicité sur les patientes ; sans pouvoir pour autant affirmer la supériorité d'un agent par rapport à l'autre [126].

L'Etoposide (VP16), semble donner une rémission complète dépassant la MTX et l'ACT-D, arrivant à 100% selon quelques études [127, 128] à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup>, VO quotidiennement pendant 5 jours ; cependant, reste actuellement peu utilisé en raison de son risque accru de tumeurs secondaires, et sa grande toxicité sur la moelle osseuse [125].

Le produit le plus prescrit est le Méthotrexate® qui constitue la référence des traitements de première ligne en monochimiothérapie des formes à bas risque (score FIGO  $\leq$  6) [49]. Plusieurs protocoles ont été utilisés (Tableau 6), mais aucun n'a montré sa supériorité sur un autre [129].

**Tableau 6 : Les différents protocoles fréquemment utilisés de Méthotrexate (MTX) :**

Type de protocole	Mode d'administration	Effets indésirables	Taux de rémission en%
Protocole : Herts	0.4mg/kg/j (max 25mg) par voie IV ou IM 1 injection/j pendant 5 jours tous les 14 jrs jusqu'à 3 semaines après négativation des $\beta$ HCG.	Mucite, alopecie Mauvaise tolérance hématologique : Pancytopenie (71% selon Hammond et al.)	- 82 [130] - 93 [131]
Protocole : GOLDSTEIN	1 mg/Kg (voie IM) J1, J3, J5, J7 en association à l'acide folinique 0.1 mg /Kg à J2, J4, J6, J8 per os	Mucite, alopecie, rash cutané.	- 73 [130] - 89 [132]
Protocole modifié de Bagshawe	1 mg/kg à J1, J3, J5 et J7 répétés tous les 14 jours.		- 74,2 [49] - 77 [126]
Protocole : GOG*/Homesley.	30 à 50mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire avec dégression jusqu'à obtention de 3 dosages normaux de $\beta$ HCG.	Bonne tolérance	- 78 [133]
Protocole : New England Trophoblastic Disease Center group.	Bolus de 100mg/m <sup>2</sup> puis perfusion de 200mg/m <sup>2</sup> pendant 12h et acide folique 15mg/12h en IM ou per os.	Bonne tolérance	44.8 à 81.5 dès la première cure [134]

\*GOG: Gynecologic Oncology Group.

- Le protocole de perfusion de MTX semble être le plus efficace [134, 135] en tenant compte du nombre réduit de cures nécessaires pour atteindre la rémission complète. Cependant, son utilisation est limitée par le besoin d'un traitement hospitalier, d'une bonne manipulation et d'un plateau technique.
- Le schéma le mieux toléré est le méthotrexate en monothérapie, un jour sur deux en alternance avec l'acide folinique, tous les 14 jours jusqu'à négativation des taux de B hCG suivi d'une consolidation par deux cures du même schéma thérapeutique.
- L'administration d'acide folinique 24 heures après le Méthotrexate permet de réduire la toxicité sans altérer l'efficacité. Une étude de Sekharan et al. retrouve un taux de réponse complète de 93 % sur une série de 321 patientes [136].
- L'étude la plus récente dans ce contexte est celle publiée par Izildinha Maestá et al. [137] en Octobre 2017, étudiant ainsi l'efficience par rapport à la toxicité de 2 protocoles : le MTX seul hebdomadaire et l'association MTX/Acide folique en matière de traitement de 1ère ligne des TTG à bas risque. Tout en étant plus toxique qu'une administration de MTX seul, le protocole MTX/Acide folique est pourvoyeur de taux de rémission plus élevés.
- L'actinomycine D est utilisé en 1ère intention en cas d'insuffisance rénale ou hépatique contre-indiquant ainsi le MTX, et comme traitement de 2ème ligne thérapeutique, lorsque la patiente 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 en IV quotidiennement pendant cinq jours toutes les deux semaines, ou une seule dose intraveineuse de 1,25 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines [138, 139].

- L'innocuité de l'actinomycine D dans le traitement des TTG à bas risque est bien établie. Plusieurs protocoles ont été utilisés et le taux de rémission moyen est d'environ 80% (Tableau 7) [140, 141].

**Tableau 7 : Les taux de rémission selon le schéma thérapeutique utilisé à base d'Actinomycine D en monochimiothérapie [140,141].**

Type de protocole	Taux de rémission
Act-D 10-13 mg / kg IV quotidiennement pendant 5 jours ; A répéter tous les 14 jours	77-94 %
Act-D 1,25 mg / m <sup>2</sup> IV toutes les 2 semaines	69-90 %

➤ **La polychimiothérapie (polyCMT) :**

Un score FIGO  $\geq$  7 signifie avant tout, une résistance préalable à une monochimiothérapie. Par conséquent, un protocole à base d'une combinaison d'agents ou polychimiothérapie devrait être instauré [142]. Plusieurs protocoles ont été développés :

- MAC : Méthotrexate, actinomycine D et cyclophosphamide.
- MAF : Méthotrexate, acide folinique et actinomycine D.
- CHAMO-CA : Méthotrexate, la dactinomycine, cyclophosphamide, doxorubicine, mélfalan, hydro-xycarbamide, et vincristine.
- EMA-CO : Etoposide, le méthotrexate et l'actinomycine D, cyclophosphamide et vincristine.
- EMA-EP : Etoposide, le méthotrexate et l'actinomycine, cisplatine.

- ACE : Actinomycine D, Cisplatine et Etoposide.
- BEP : Bléomycine, Cisplatine et Etoposide.

Le centre coréen de MTG avait rapporté [143] les pourcentages respectifs de réponse aux différentes polychimiothérapies. Ainsi, MAF avait un taux de rémission de 63% (31 sur 49 patientes), MAC 68% (27 sur 40), CHAMOCA 71% (32 sur 45), et EMA-CO 91% (87 sur 96), notant une supériorité manifeste pour l'EMA-CO.

Dans la littérature, et depuis 1979, l'EMA-CO est le traitement de référence des TTG à haut risque du Charing Cross Hospital [144]. Gerulat et al. [145] retrouvent un taux de guérison de 83% lorsque ce protocole est administré en première ligne; il énumère ainsi en 2002 les bénéfices de l'EMA-CO: meilleur taux de réponse, meilleur survie à long terme, minimum de toxicité à court et à long terme.

Ainsi plusieurs études récentes [146,147] continuent à rapporter l'utilité du protocole EMA-CO en 1ère ligne thérapeutique d'une TTG à haut risque.

Aussi, pour le centre britannique, l'EMA-CO consiste le pilier du traitement des TTG à haut risque avec une survie à 5 ans arrivant à 70-90% des patientes [148].

Cependant les effets secondaires de la polychimiothérapie ne sont pas négligeables. Ils doivent être pris en considération lors du choix thérapeutique. Certains décès des patientes sont secondaires non pas à l'évolution de la TTG elle même mais à la toxicité directe de la chimiothérapie [19].

Pour les patientes présentant une TTG à très haut risque (ancienne dénomination de la classification de l'OMS) et largement métastatique avec atteintes viscérales multiples et risque d'hémorragie intracrânienne. Ces patientes devraient selon Alifrangis et al. [114] bénéficier d'une induction primaire à faible dose par EP : Etoposide 100 mg / m<sup>2</sup> et cisplatine 20 mg / m<sup>2</sup> (EP, J1 et J2, tous les 7 jours) pour réduire les décès précoces avant le début des cures à base d'EMA-CO.

Comme pour les TTG bas risque, la chimiothérapie est administrée jusqu'à négativation des hCG, suivie habituellement de deux cures de consolidation.

### **C. La chimiothérapie de rattrapage :**

On parle d'une TTG résistante à la chimiothérapie lorsqu'on a :

Une réascension des  $\beta$  hCG en cours de traitement contrôlée à huit jours, ou une stagnation hCG (variation inférieure à 10 %) en cours de traitement sur au moins deux cures [95], avec ou sans nouvelles métastases qui se développent, alors que la patiente est en cours de traitement.

En revanche, un diagnostic de récurrence ou de récidence est posé lorsqu'il y a deux élévations des concentrations plasmatiques de  $\beta$  hCG en l'absence de grossesse après un résultat de  $\beta$  hCG normal dit négatif [149].

Les deux circonstances sont délicates en matière de TTG et nécessitent ainsi un traitement de rattrapage.

La résistance et la rechute ont lieu dans environ 3% des cas de TTG à faible risque et dans 7–10% voire 20% des cas de TTG à haut risque selon les séries [150].

Le pronostic des patientes présentant une chimiorésistance reste grave en comparaison avec celles qui présentent une rechute [151].

Une prise en charge chirurgicale voire par radiothérapie peut être envisagée. En matière de chimiothérapie, de nombreux schémas ont été élaborés pour le traitement de rattrapage [152] :

- EMA–EP (Etoposide, Méthotrexate, actinomycine D et Etoposide, Cisplatine)
- TE / TP (paclitaxel et étoposide en alternance hebdomadairement avec du paclitaxel et cisplatine);
- ACE (dactinomycine, cisplatine et étoposide);
- VIP (étoposide, ifosfamide et cisplatine);



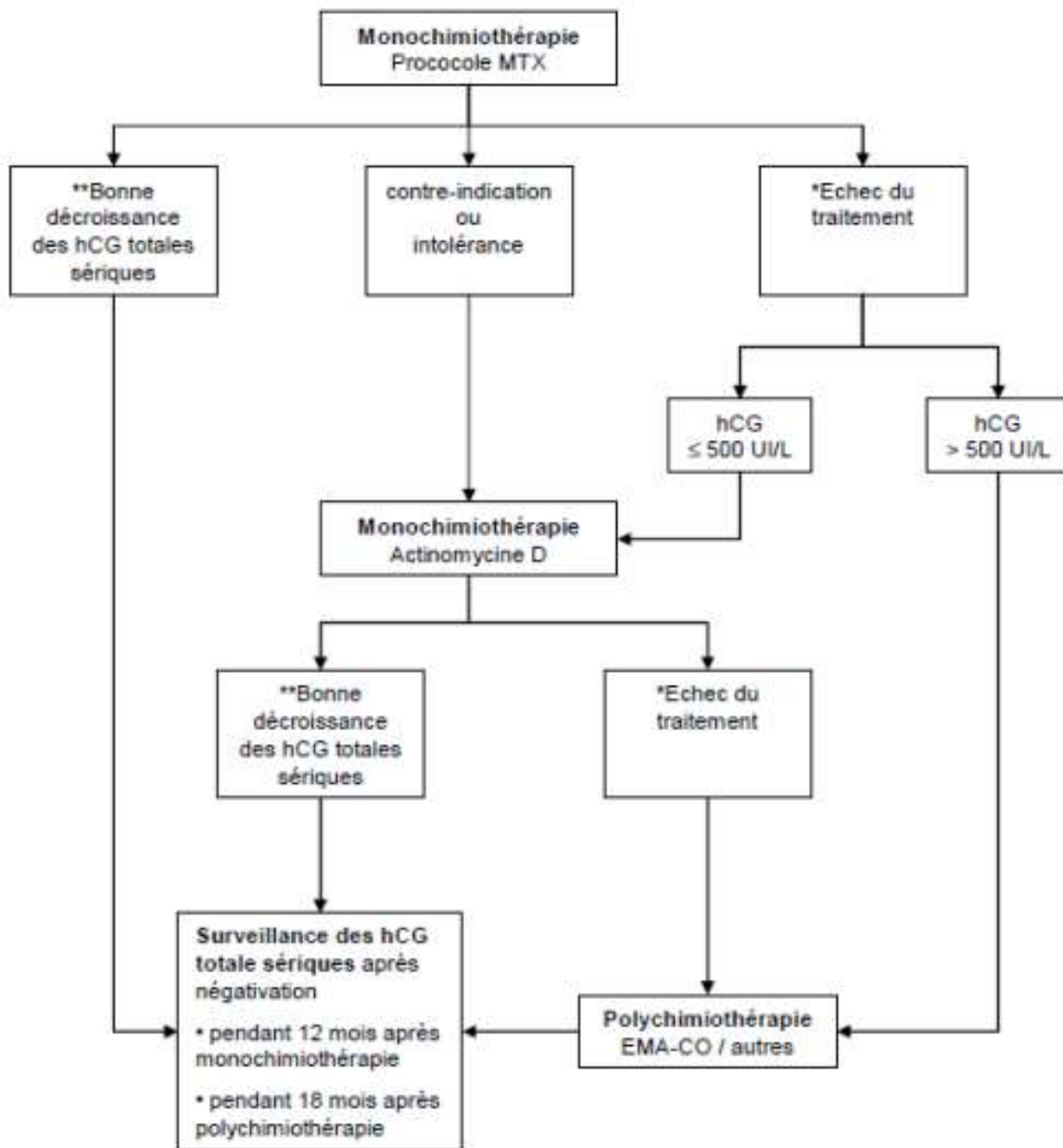
- BEP (bléomycine, l'étoposide et le cisplatine);
- Le cisplatine, la vincristine et le méthotrexate;
- PVB (cisplatine, vinblastine et bléomycine);
- PEBA (cisplatine, étoposide, bléomycine et doxorubicine);
- ICE (ifosfamide à haute dose, carboplatine, et étoposide);
- Et des combinaisons avec la gemcitabine ou la capécitabine.

Les résultats varient et les taux de réponse vont de 20 à 75%. EMA-EP reste le plus couramment utilisé [153] et possède un taux de guérison supérieur à 75%, mais la toxicité rapportée reste significative.

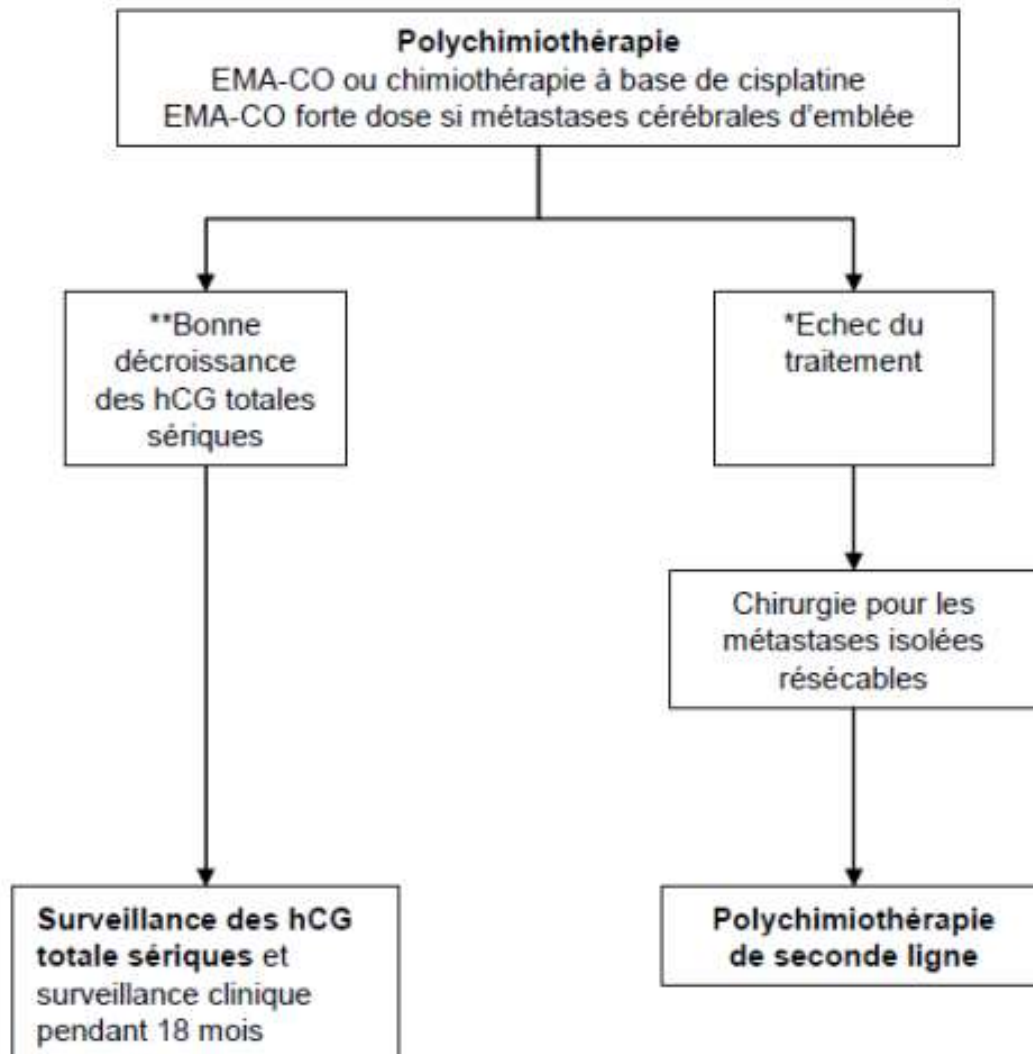
Pour les patientes à bas risque, en matière de traitement de rattrapage ; Nombreuses études ont démontré l'efficacité de l'EMA-CO ou de l'Actinomycine, administrés aux patientes après un protocole initial à base de MTX [139, 154, 155]; avec un taux atteignant 94-100% pour certaines [139]. D'où la nécessité d'un bon suivi après négativation des  $\beta$  hCG (Figure 8).

Pour les TTG à haut risque, EMA-EP semble être le meilleur choix donnant une rémission complète chez la plupart des patientes traitées initialement par EMA-CO [156, 157] (Figure 9).

La raison pour laquelle, il est indispensable d'identifier les protocoles actifs et ayant des taux de rémission les plus élevés possibles devant être appliqués sans multiplier les essais et augmenter le risque de toxicité chez les patientes. Un bon scoring initial, l'application des recommandations en matière de traitement de TTG et le transfert des patientes ne répondant pas ou récidivantes vers des structures adaptées devraient être un standard pour tout praticien [112, 144].



**Figure 8 :** Algorithme de suivi en post-CMT 1ère, pour les TGT à bas risque [82, 111].



**Figure 9 :** Algorithme de suivi en post-CMT 1ère, pour les TTG à haut risque [82,111].

**d. Gestion de toxicité et soins de support :**

Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro- intestinaux à la mortalité [19, 78, 158].

Pour Lurain [154], 11% des décès de TTG seraient dus à la toxicité directe des drogues de chimiothérapie, responsables entre autres d'accidents septiques et hémorragiques.

Le risque d'apparition de cancers secondaires (surtout la leucémie myéloïde aiguë et le cancer thyroïdien [122]) serait sans preuve tangible comme le démontrait déjà Rustin et al. [159] en 1983 et confirmé par plusieurs études dont la plus récente en 2017 par Brown et al. [146].

**✓ Les effets secondaires :****❖ Toxicité hématologique :**

**Anémie et transfusions :** La plupart des molécules utilisées en chimiothérapie entraîne à la longue une anémie, en général normocytaire, parfois macrocytaire (cisplatine notamment), dont la correction peut nécessiter des transfusions.

**Thrombopénie et transfusions plaquettaires :** Certains antimétabolites ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes, et pour détecter l'hypoplaquettose précocement, une numération sanguine est systématiquement demandée au cours du suivi.

**Leucopénie :** En général, la leucopénie est de courte durée et ne constitue pas un problème majeur en soi, mais il faut éviter les possibilités de contaminations externes ou internes (visiteurs, enfants, propreté, etc).

La survenue d'une fièvre constitue, par contre, une urgence. Elle doit faire pratiquer une numération de la formule sanguine, et en cas de leucopénie il faut

obligatoirement proposer une hospitalisation rapide pour éviter les chocs septiques rapidement irréversibles.

❖ **Toxicité digestive :**

Les agents cytotoxiques affectent très souvent le système gastro-intestinal pouvant contribuer à un amaigrissement et une cachexie du patient. L'anorexie, survenant au cours du cancer et souvent aggravé par le traitement, est la principale cause de morbidité et de mortalité des patients.

**Constipation** : Elle est souvent du aux traitements associé tel que les morphiniques et les antiémétiques.

**Diarrhées** : Il faut d'abord éliminer une étiologie infectieuse (parasitaire, fongique) et carcinomateuse. Les diarrhées peuvent être précoces ou tardives et conduire à une déshydratation majeure pouvant être une cause de mortalité.

**Mucites :**

Cette complication engendre : douleurs, anorexie et déficit nutritionnel, un risque d'hospitalisation intercurrente en cas d'aphagie, surcroit d'infection systémique par destruction de la barrière muqueuse.

Et comme traitement préventif des mucites : Il faut prescrire des bains de bouche par bicarbonates de sodium 14/000 et d'amphotéricine B suspension (ne pas mélanger les 2 produits, ne pas les avaler) 3 à 6 fois par jour après chaque repas.

**Nausées et vomissements :**

Ces symptômes sont fréquents, au cours de la mise en route de la chimiothérapie notamment avec cisplatine, et entraînent de l'inconfort aux patientes. Et pouvant induire une déshydratation s'ils ne sont pas pris en charge.

Le métoclopramide et dompéridone ont une action centrale, normalisent le péristaltisme et relâchent l'antré pré-pylorique. Ils peuvent être associés aussi aux

sétrons et les antagonistes de la substance P agissant sur les récepteurs NK1 pour les protocoles très émétisants.

Les butyrophénones sont des antagonistes de la dopamine et sont efficaces sur les vomissements induits par la morphine.

❖ Toxicité rénale :

L'administration de certaines chimiothérapies peut induire des tubulopathies. La cisplatine, le méthotrexate à haute dose, les nitrosourées peuvent provoquer des insuffisances rénales aiguës ou chroniques. La cisplatine peut provoquer une insuffisance rénale aiguë anurique par tubulopathie (nécrose contournés distaux et collecteurs) dans les 24 heures après son administration pour des doses > 50mg/m<sup>2</sup>.

❖ Alopécie :

Le degré d'alopécie est variable et directement dépendant de la drogue cytotoxique utilisée, de sa demi-vie et de son mode d'utilisation.

La Bléomycine et l'Actinomycine D peuvent induire une alopécie sévère. Or la méthotrexate et l'étoposide induisent une alopécie modérée.

Il faut avertir et prévenir les patients de cette complication difficile du point de vue psychologique, social et familial, proposer aux patients de couper ses cheveux pour éviter les chutes par plaques inesthétique, une nutrition équilibrée essentielle, l'ajout de vitamine E ou d'autres suppléments est inutile.

❖ Ototoxicité :

Cisplatine, vincristine et la bléomycine ont été décrits comme ototoxiques.

- Le cisplatine est le produit antinéoplasique le plus ototoxique. La surdité est irréversible et s'accompagne d'acouphènes transitoires ou permanents. Pour les autres produits, des cas isolés d'acouphènes et de baisse d'audition ont été rapportés.

✓ Soins de support :❖ La douleur :

La douleur est une expérience sensitive et émotionnelle désagréable survenant après une lésion tissulaire aigue ou présente comme telle, et pouvant être source d'anorexie persistante, de perte d'autonomie et de dépression qui accentue l'intensité des douleurs organiques.

La prise en charge correcte de la douleur chez les patients atteints de cancer, nécessite le recueil de l'anamnèse, un examen clinique et un diagnostic précis. L'évaluation de la douleur par l'utilisation de l'échelle visuelle analogique (EVA) permet au patient d'indiquer l'intensité de sa douleur au moment de l'examen. Et la stratégie thérapeutique en trois niveaux (1er palier, 2ème palier et 3ème palier) de l'Organisation mondiale de la santé constitue un repère intéressant pour la prise en charge thérapeutique de la douleur.

### Schémas thérapeutiques de la douleur

Excès de nociception		
Douleur faible	Antalgique périphérique	Paracétamol - Aspirine
Douleur moyenne	Opioïde faible	Paracétamol - Codéine Paracétamol - Dextropropoxyphène Topalgic
Douleur forte	Opioïde majeur	Sirop de morphine Moscontin® - Skénan® - Durogésic®
Méta osseuse	1 <sup>re</sup> intervention	AINS
Tassement		
Compression	Corticoïdes	Solumédrol® Solupred® - Cortancyl®
Désafférentation		
Superficielle	Tricycliques	Anafranil® - Laroxyl®
Brûlure	Inhibiteur recapture	Floxifral®
Dysesthésie	sérotonine	
	Electrostimulation	
Profonde		
Fulgurante	Antiépileptiques	Rivotril®
En éclair (décharge neurone)		Tégréto®

#### ❖ L'insertion psycho-sociale :

La représentation individuelle et sociale du cancer demeure associée à la mort, à la douleur, à l'impuissance et à l'incertitude quant à l'avenir. Des épisodes dépressifs peuvent survenir à l'annonce du diagnostic, à l'arrêt du traitement ou lors d'une récurrence. Les effets indésirables des traitements chimiothérapeutiques surtout chez le sujet jeune peuvent favoriser l'émergence d'épisodes dépressifs, dans un contexte d'handicap physique et/ou dans un contexte de douleur chronique.

La prise en charge psychologique de ces malades passe par une connaissance du ressenti du patient et de l'impact du cancer sur la vie quotidienne sans oublier une meilleure information et des explications adaptées.



Certes, l'annonce du diagnostic est un véritable traumatisme psychique qui nécessite un accompagnement psychologique important pour permettre aux jeunes patientes de comprendre, de mieux tolérer la pathologie, et d'élaborer une stratégie thérapeutique commune.

❖ Nutrition :

Toutes les patientes doivent faire l'objet d'une évaluation des risques nutritionnels et doivent recevoir des conseils en nutrition d'un diététiste, et conserver l'alimentation par la bouche malgré les nausées et les vomissements survenant en cours de traitement.

**2.2. La Chirurgie :**

L'hystérectomie était la pierre angulaire du traitement des TTG avant l'avenue de la chimiothérapie qui révolutionna la prise en charge et les taux de rémission. En 1960, Lurain rapportait une survie à 5 ans de 41% des patientes ayant une TTG non métastatique et 19% pour les métastatiques [160]. Malgré l'efficacité incontestable de la chimiothérapie, sa toxicité et la chimiorésistance des TTG sont des contraintes qui ont poussé à reconsidérer la place de la chirurgie dans des indications distinctes : elle constitue un traitement efficace afin de réduire ou de réséquer la masse tumorale [122, 34, 161]. L'importance de la chirurgie dans la gestion de TTG ne doit pas être sous-estimée.

En cas de TSIP et TTE, l'hystérectomie avec ou sans chimiothérapie adjuvante reste le traitement de choix étant donné leur résistance primaire à la chimiothérapie [122, 34, 161, 162].

La chirurgie peut intéresser le site initial et s'agir d'une hystérectomie ou les sites métastatiques (pulmonaire, cérébral et hépatique notamment) [144, 163, 164].

Ainsi, les complications hémorragiques graves des TTG peuvent justifier (accord professionnel) : Une embolisation si elle est techniquement possible, et/ou une hystérectomie d'hémostase.

L'hystérectomie peut être aussi indiquée pour les femmes âgées sans désir de grossesse.

### **2.3. Radiothérapie :**

Elle a un rôle limité dans la prise en charge des TTG surtout comme traitement palliatif en cas de métastases [19, 125].

### **2.4. Embolisation :**

Les patientes TTG ont un risque important d'hémorragie, du fait de la nature hyper vasculaire de ces tumeurs [166]. L'hémorragie vaginale notamment peut être une circonstance difficile à juguler dans la prise en charge de ces patientes.

Pendant longtemps le traitement de choix pour le contrôle de l'hémorragie était la chirurgie, comme l'hystérectomie ou la ligature de l'artère utérine [167, 168].

Récemment, il a été démontré que l'embolisation artérielle sélective (SAE) semble être une procédure alternative sûre et très efficace pour la prise en charge des hémorragies génitales massives [169, 170]. La SAE induit le rétrécissement du trophoblaste par la réduction de l'approvisionnement sanguin des vaisseaux utérins.

Cette technique a plusieurs avantages, y compris l'évitement d'une chirurgie majeure qui est l'hystérectomie avec tous ses risques et complications éventuelles, les complications de l'anesthésie générale et la préservation de la fertilité [171].

Le caractère invasif des TTG peut amener à la destruction des vaisseaux sanguins et ainsi relier artères et veines, aboutissant ainsi à la formation de malformation artério-veineuse (MAV) utérines [166, 172].

Une étude récente de 2017 menée par Wang en Chine [173] confirme les faits rapportés dans la littérature ; la SAE peut contrôler efficacement l'hémorragie des TTG amenant les patientes à avoir une réponse meilleure à la chimiothérapie systémique subséquente après succès de la SAE, quoique les saignements puissent se reproduire en présence de MAV et de manière précoce [172].

### **3. La notion de la régression spontanée :**

Les TTG seraient la seule entité tumorale pouvant présenter une régression spontanée, rare notamment. Cette régression est estimée selon Cole [174] à 1/60 000–1/100 000. Plusieurs mécanismes ont été décrits pour expliquer cette régression spontanée allant de la stimulation du processus immunitaire, l'influence endocrinienne, l'élimination des carcinogènes, l'inhibition de l'angiogenèse, jusqu'à l'apoptose et les mécanismes épigénétiques [175, 176].

Seckl et al. [177], rapportaient en 2010 leur expérience au Charing Cross Hospital de Londres suggérant qu'une TTG pourrait régresser spontanément si les critères suivants étaient retrouvés : un taux initial de  $\beta$  hCG < 20 000 U/L, un délai de survenue < 1 mois depuis la dernière évacuation, l'existence de métastases pulmonaires ou vaginales n'excédant pas une taille de 2cm (les petites lésions pouvant régresser spontanément) [178, 179].

Aussi, affirment-ils qu'une chimiothérapie est indiquée pour aider au tarissement des métrorragies nécessitant des transfusions malgré des taux de  $\beta$  hCG décroissants.

Une étude récente (2017) réalisée par Niimi K. [180], adoptée par la Japan Society of Obstetrics and Gynecology, confirme les données rapportées par Seckl et insiste sur l'importance de bien évaluer la cinétique des  $\beta$  hCG, en vue de dépister une décroissance lente, avant d'entreprendre un traitement agressif.

### **XIII. SURVEILLANCE :**

La surveillance post-thérapeutique des patientes repose sur la clinique ainsi que sur des examens paracliniques dont la biologie représente l'élément fondamental, sans oublier le soutien psychologique des patientes confrontées à une mortalité et une morbidité liées à la pathologie cancéreuse ainsi qu'au traitement entrepris.

#### **1. Surveillance clinique :**

Elle consiste en une recherche de métrorragies, de métastases vaginales et de signes de métastases secondaires à type d'hémoptysie, signes d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'œdème aigu du poumon, trouble neurologique, hémorragie péritonéale d'origine hépatique [19].

#### **2. Surveillance biologique :**

Après négativation des  $\beta$  hCG et déclaration d'une rémission complète, des dosages plasmatiques réguliers de  $\beta$  hCG doivent être effectués [154].

Pour le CNGOF [111], il est recommandé dans le suivi d'une TTG après chimiothérapie de réaliser (selon un accord professionnel) :

- un dosage hebdomadaire de  $\beta$  hCG sérique pendant 8 semaines ;
- puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;
- puis tous les mois au-delà de la 16<sup>ème</sup> semaine après traitement, pendant :
  - 12 mois pour les TTG à bas risque,
  - 18 mois pour les TTG à haut risque.

Quant à l'équipe de Seckl [144] au Charing Cross Hospital, elle propose un suivi basé à long terme sur la surveillance exclusive du taux de  $\beta$  hCG urinaire.

Toutefois, la patiente est revue la 6<sup>ème</sup> semaine après la dernière cure de chimiothérapie et bénéficie d'un examen clinique complet pour reconstrôler les sites métastatiques retrouvés avant traitement ainsi que 2 examens radiologiques systématiquement prescrits : Echographie pelvienne + doppler et une radiographie pulmonaire.

**Tableau 8 : Rythme de surveillance**

1 <sup>ère</sup> année	Bi-hebdomadaire du 1 <sup>er</sup> au 6 <sup>ème</sup> mois : dosage plasmatique et urinaire des $\beta$ hCG Puis seulement le dosage urinaire du 7 <sup>ème</sup> au 12 <sup>ème</sup> mois
2 <sup>ème</sup> année	Suivi mensuel du taux de $\beta$ hCG urinaires
3 <sup>ème</sup> année	Suivi du taux de $\beta$ hCG urinaires tous les 2 mois
4 <sup>ème</sup> année	Suivi du taux de $\beta$ hCG urinaires tous les 3 mois
5 <sup>ème</sup> année	Suivi du taux de $\beta$ hCG urinaires tous les 4 mois
6 <sup>ème</sup> année - à vie	Suivi du taux de $\beta$ hCG urinaires tous les 6 mois

Aussi la patiente est-elle mise systématiquement sous contraception orale pendant au moins 12 mois, et une éducation sur la possibilité de récurrence est donnée à la patiente (estimée à 5% après MTX et à 3% après EMA-CO).

Le réseau des maladies trophoblastiques du Québec (RMTQ) [181] opte pour un examen clinique tous les 3 mois pendant 1 année si la TTG était de bas risque, et pendant 2 ans si elle était à haut risque. Il insiste aussi sur la contraception orale de préférence pendant toute la durée du suivi. Le dosage de  $\beta$  hCG est effectué hebdomadairement jusqu'à négativation des  $\beta$  hCG (<5UI/L) puis au rythme suivant :

- Dosage de  $\beta$  hCG plasmatiques mensuel pendant 12 mois si la TTG était à bas risque  $\leq 6$ .
- Dosage de  $\beta$  hCG plasmatiques mensuel pendant 24 mois si la TTG était à haut risque  $\geq 7$ .

Selon les différents centres, la contraception devrait être maintenue pendant toute la période du traitement et pendant 1 an après l'achèvement de chimiothérapie [48], de préférence en utilisant des contraceptifs oraux. En raison du risque estimé à 1-2% d'une seconde maladie trophoblastique gestationnelle (MTG) dans les grossesses ultérieures [179], l'échographie pelvienne est recommandée dans le premier trimestre d'une grossesse ultérieure pour confirmer une gestation normale, et un dosage plasmatique quantitatif à 6 semaines devra être effectué [182]. Le placenta de la grossesse ultérieure devra aussi être envoyé à l'anatomopathologie pour étude histopathologique [183].

#### **XIV. PRONOSTIC :**

Le pronostic des TTG a été révolutionné par l'instauration de la chimiothérapie dans la prise en charge des TTG, faisant de cette entité tumorale le cancer gynécologique le plus curable [73, 78, 19, 124, 184].

La survie globale des patientes arrivait à un seuil de 90% selon une étude menée par Hextan [185] si la prise en charge et la mise en route d'un traitement EMA-CO étaient précoces. Cependant, il insiste sur la dichotomie entre les TTG à haut risque et celles à très haut risque (ancienne classification OMS pour un score >12). Les localisations hépatiques et cérébrales sont les facteurs faisant passer une TTG de haut risque vers un très haut risque, changeant le pronostic et compromettant la survie qui chute à 40-80% selon les études [185].

Toutefois, une étude récente datant de 2016 propose de considérer un score FIGO >13 comme critère de mauvais pronostic en raison de la mortalité élevée chez ces patientes arrivant dans leur étude à 38.4% à 5 ans versus 4.9% chez les patientes à score <13 [186].

## XV. FERTILITE ET DEVENIR OBSTETRICAL :

83% des patientes préservent leur fertilité malgré un traitement par chimiothérapie, et la plupart sera capable de mener une grossesse à terme aboutissant à un nouveau-né vivant et sans malformations [187]. Bien qu'une seule étude ait noté une légère augmentation de la mortalité néonatale dans les grossesses ultérieures au traitement par chimiothérapie des TTG, la majorité des études menées dans ce sens confirme qu'il n'existe aucune augmentation de survenue d'évènements pathologiques durant ou au dénouement de la grossesse à savoir : les avortements spontanés, la prématurité, l'indication de césariennes ou les anomalies fœtales. Berkowitz et al. confirment la possibilité d'une grossesse ultérieure sans incidents puisqu'ils retrouvent chez 70% des patientes des grossesses à terme sans complications et chez seulement 2.5% des malformations congénitales mineures [187]. Un traitement de fertilité peut être envisagé pour les patientes en difficulté de concevoir.

Fertilité ultérieure : Il semblerait par contre que l'EMA-CO induirait une ménopause précoce de 3 ans et de 1 année pour le MTX, bien que cela ait une signification clinique limitée [144].

La grossesse est autorisée un an après la fin du traitement pour permettre une surveillance adéquate des taux de  $\beta$  hCG et éviter un effet tératogène éventuel de la chimiothérapie. Cependant, au cas où une grossesse survient en moins de ce délai, l'interruption ne doit pas être proposée mais la grossesse étroitement surveillée. Il est toutefois recommandé d'explorer tout saignement anormal ou signe systémique lors de cette grossesse pour éliminer une récurrence de la TTG [111].

Par chance, Seckl et al. [144] affirment qu'une grossesse précoce n'augmente en aucun cas le risque de récurrence d'une TTG.



# PARTIE PRATIQUE

# OBJECTIFS

Il existe une hétérogénéité des pratiques dans la prise en charge de ces maladies, malgré la présence de plusieurs consensus internationaux.

Les objectifs de notre travail :

- ✓ De faire une revue de littérature récente.
- ✓ De préciser les particularités de nos patientes sur le plan épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique, pronostique et de comparer nos résultats à ceux d'autres séries. (Eventuellement de proposer un ajustement de notre protocole selon les données récentes de la littérature).
- ✓ De mettre le point sur l'hétérogénéité des pratiques.
- ✓ De donner des suggestions permettant l'amélioration de la prise en charge à la lumière de cette revue récente de la littérature.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 8 ans, allant de janvier 2012 à janvier 2020, et portant sur 10 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles traitées et suivies au service d'Oncologie médicale de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

## **II. Critères d'inclusion :**

Toutes les patientes âgées  $\geq 18$  ans, ayant été diagnostiquées TTG après un suivi de môles hydatiformes, ainsi que celles dont le diagnostic a été porté sur un examen anatomopathologique d'un produit d'aspiration ou de curetage et/ou sur l'examen anatomopathologique de pièces chirurgicales d'hystérectomie totale à visée hémostatique, ou référées d'autres structures hospitalières pour prise en charge spécialisée de TTG au sein de Service d'Oncologie médicale de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail ont été incluses dans notre étude.

Les critères diagnostiques utilisés pour retenir le diagnostic de TTG sont ceux proposés en 2000 par le FIGO Oncology Committee.

## **III. Recueil des données :**

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir du registre d'hospitalisation dans l'archive du service d'Oncologie médicale. Les données des dossiers ont été collectées et notées sur une fiche d'exploitation préétablie (annexe), puis intégrées dans une base de données informatique.

#### **IV. Eléments analysés :**

Notre étude a consisté en une analyse :

- Du profil épidémiologique : âge des patientes, provenance, état matrimonial.
- Du profil gynéco obstétrical : gestité, parité, antécédents notamment d'avortement, contraception.
- Des critères diagnostiques utilisés :
  - Cliniques et biologiques selon les critères de FIGO.
  - Echographique
  - Anatomo-pathologiques
- De la Classification et Score Pronostic.
- Du protocole thérapeutique instauré : Le type de chirurgie et son indication, la chimiothérapie et son protocole en précisant le nombre de cures.
- Des moyens et du rythme de surveillance.
- Du pronostic et de la fertilité post-TTG.

#### **V. Analyse statistique :**

Les données recueillies ont été saisies et enregistrées sur le logiciel Excel 2007 et analysées avec le logiciel de statistiques SPSS version 20.

# RESULTATS

## I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

Durant la période entre Janvier 2012 et Janvier 2020, nous avons admis 10 cas de TTG au service d'oncologie médicale de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

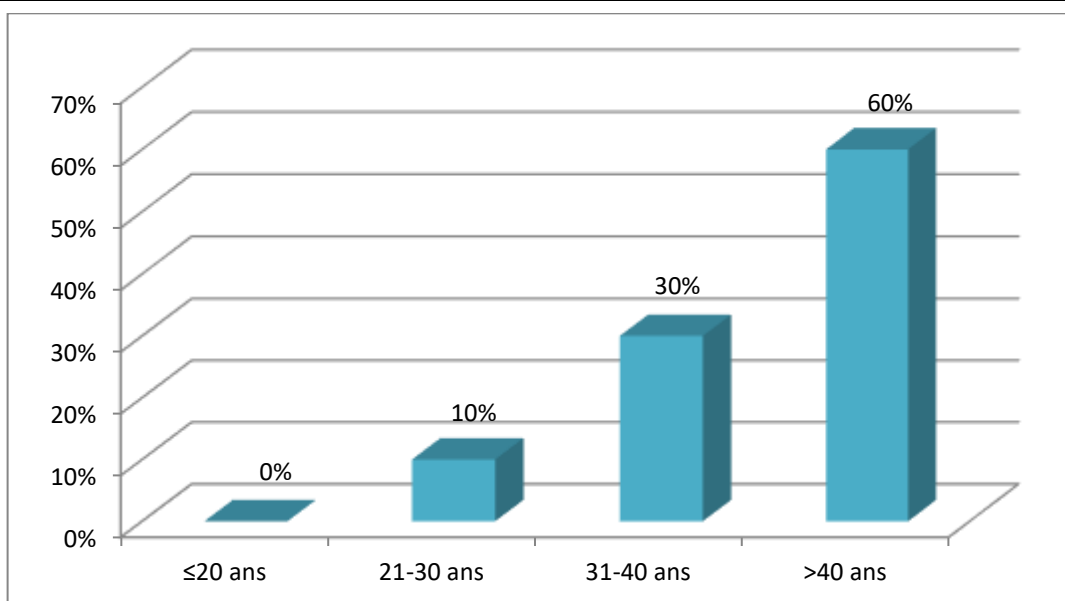
### 1. L'âge maternel :

Les femmes âgées de plus de 40 ans étaient les plus concernées par cette pathologie avec une fréquence de 60% (Graphique 1).

La moyenne d'âge était de 42 ans, avec des extrêmes de 24 et 53 ans.

**Tableau 9 : Répartition des patientes en fonction de l'âge.**

AGE MATERNEL	NOMBRE DE CAS	FREQUENCE
≤ 20	0	0%
21-30	1	10%
31-40	3	30%
> 40	6	60%
Total	10	100%



**Graphique 1 : Répartition des patientes en fonction de l'âge.**

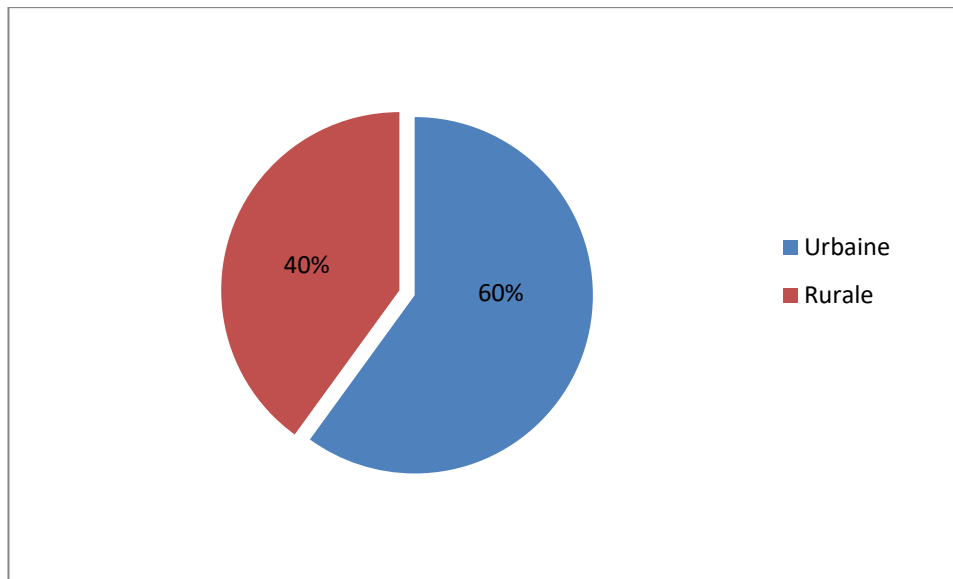


## 2. L'âge paternel :

Ce paramètre n'a été mentionné sur aucun dossier.

## 3. Origine géographique :

6 patientes provenaient de régions urbaines, et 4 patientes étaient d'origine rurale, soit des fréquences approximatives pour l'origine géographique (Graphique2).



**Graphique 2 :** Répartition des patientes selon la provenance.

## 4. L'état matrimonial :

Toutes nos patientes étaient mariées au moment de leurs admissions au service.

## 5. Niveau socio-économique :

La majorité de nos patientes étaient de bas niveau socio-économique avec une fréquence de 80%.

## 6. Le groupage sanguin :

Ce paramètre n'a pas été mentionné sur les dossiers de nos patientes.

## II. LES ANTECEDENTS :

Une patiente avait un antécédent de môle hydatiforme aspirée 3 ans avant la survenue de TTG chez elle.

Le reste des patientes ne présentait aucun antécédent particulier.

## III. PROFIL GYNECO-OBSTETRICAL :

### 1. Les ménarches :

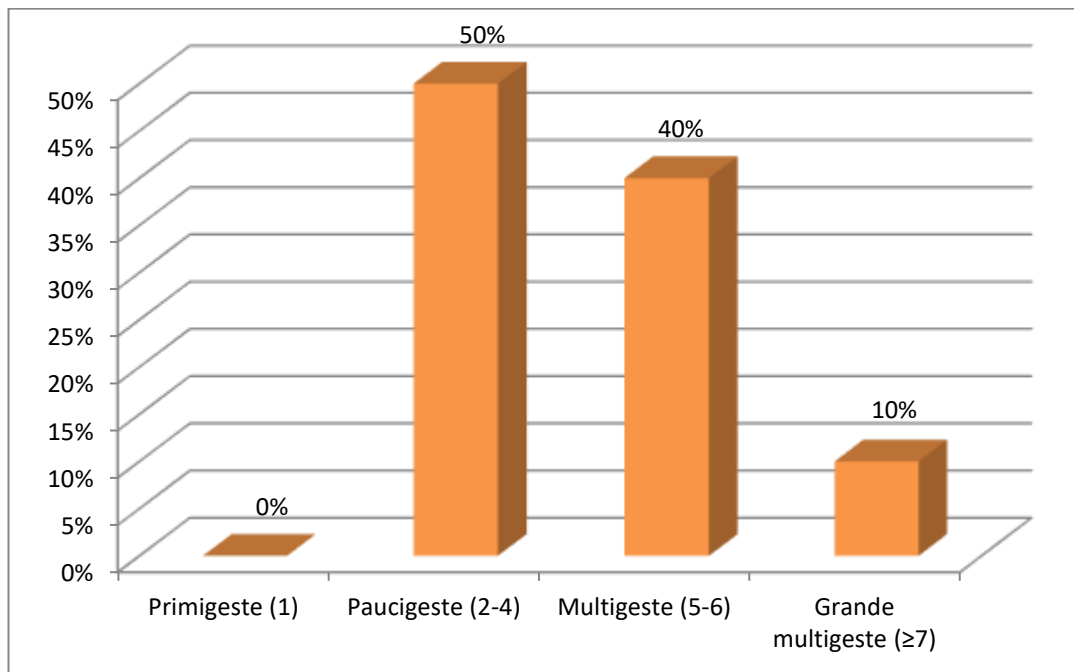
Les ménarches n'ont été mentionnées que pour 3 patientes avec un âge de 12 ans chez 2 patientes et 13 ans chez une patiente.

### 2. Gestité :

On note un pic de fréquence chez les paucigestes (2-4), qui représentent 50% des cas, les multigestes et les grandes multigestes représentent des fréquences de 40% et 10% respectivement (Graphique 3).

**Tableau 10 : Répartition des patientes en fonction de la gestité.**

GESTITE	EFFECTIF	FREQUENCE
1	0	0%
2—4	5	50%
5—6	4	40%
≥7	1	10%
TOTAL	10	100%



**Graphique 3 :** Répartition des patientes en fonction de la gestité.

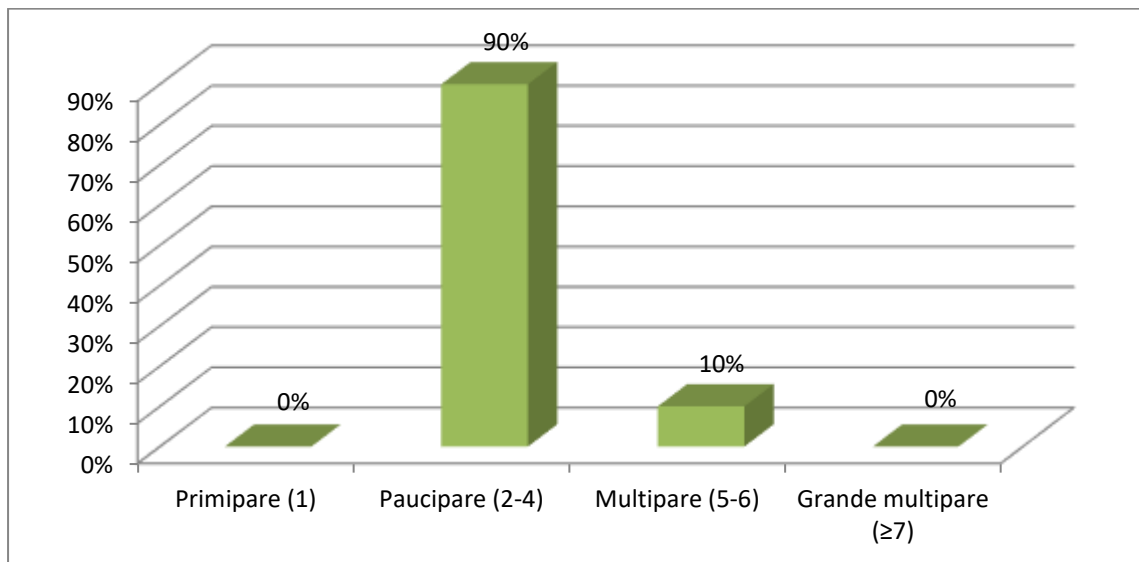
### 3. Parité :

On note un pic de fréquence chez les paucipares qui constituent la majorité des cas avec un taux de 90%, tandis qu'une seule patiente était multipare soit 10% des cas (Graphique 4).

Cependant, dans notre série aucune patiente n'était nullipare ou primipare.

**Tableau 11 :** Répartition des patientes en fonction de la parité.

PARITE	EFFECTIF	FREQUENCE
1	0	0%
2-4	9	90%
5-6	1	10%
≥7	0	0%
TOTAL	10	100%

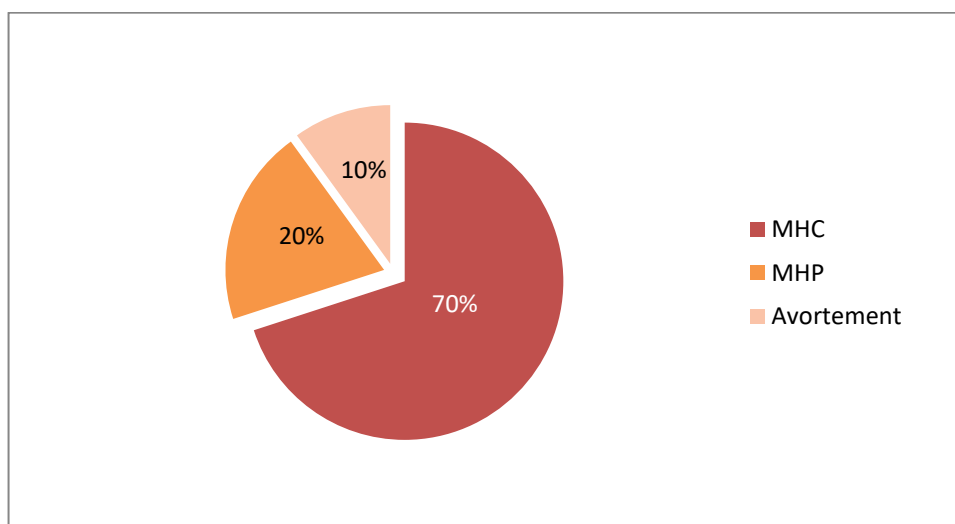


**Graphique 4 :** Répartition des patientes en fonction de la parité.

#### 4. La grossesse causale :

Durant la période d'étude, 10 cas de TTG ont été enregistrés, avec :

- 7 patientes dans les suites d'une môle complète, soit 70% des cas.
- 2 patientes dans les suites d'une môle partielle, soit 20% des cas.
- 1 patiente suite à un avortement, soit 10% des cas.



**Graphique 5 :** Répartition des patientes en fonction de la grossesse causale.

#### 5. Notion de contraception :

Seules 3 patientes étaient sous contraception orale avant la survenue de TTG soit 30% des cas. La majorité était désireuse de grossesse (7 patientes) soit 70% des cas.

## **IV. DIAGNOSTIC POSITIF :**

### **1. La clinique :**

Les métrorragies constituent le maître symptôme révélateur survenant chez 7 patientes soit 70% des cas.

### **2. La biologie :**

5 patientes soit 50% des cas ont été diagnostiquées TTG dans les suites d'une môle selon les critères FIGO 2000, sur la base de l'existence d'une augmentation (variation inf à 10%) des valeurs de  $\beta$  hCG sur au moins 3 dosages successifs sur une période de 2 semaines (J1, J7, J14).

### **3. Anatomopathologie :**

On note 5 cas de TTG qui ont été diagnostiqués initialement, sur une preuve anatomopathologique, d'une pièce d'hystérectomie d'hémostase;

Objectivant ainsi :

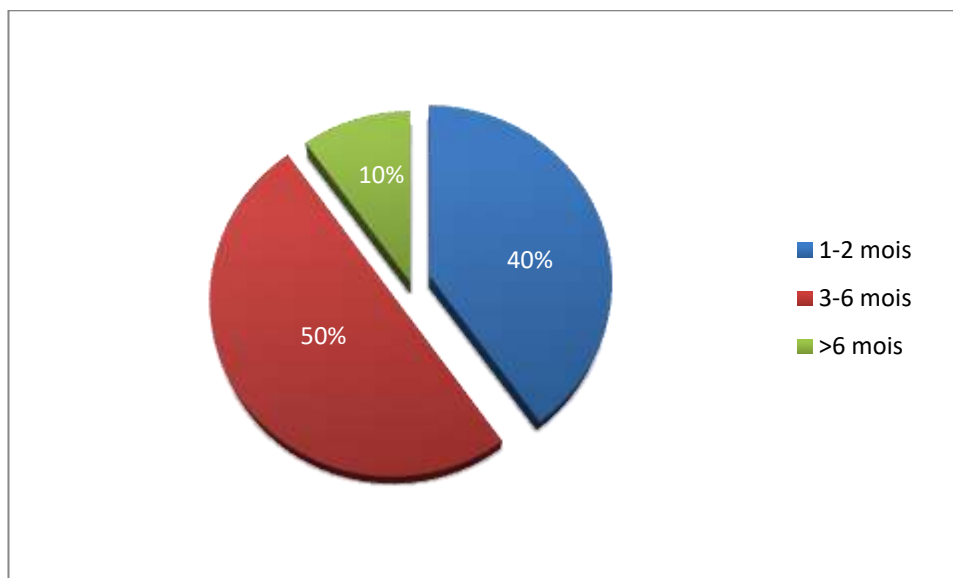
- 3 cas de môles invasives.
- 1 cas de choriocarcinome.
- 1 cas de TSIP : diagnostiqué initialement, sur la base cinétique évolutive anormale des taux de  $\beta$  hCG après évacuation d'une grossesse molaire, cependant la patiente avait aggravé sa symptomatologie clinique, faite de métrorragie de grande abondance, et fut adressée au service de gynécologie-obstétrique, où elle a bénéficié d'une hystérectomie d'hémostase, dont le compte rendu anatomo-pathologique était en faveur d'une TSIP.

#### 4. Radiologie :

Toutes les patientes avaient bénéficié d'une Echo-doppler pelvienne qui montrait l'aspect d'un utérus augmenté de taille avec image hétérogène intramyométriale vascularisée au doppler et une absence de kystes lutéiniques.

#### 5. Délai entre grossesse causale et la survenue de TTG :

Le délai de survenu de TTG était compris entre 3 et 6 mois après la grossesse causale pour 5 patientes soit 50% des cas, entre 1 et 2 mois pour 4 patientes soit 40% des cas, et après 6 mois de la grossesse causale pour 1 patiente soit 10% des cas (Graphique 6).



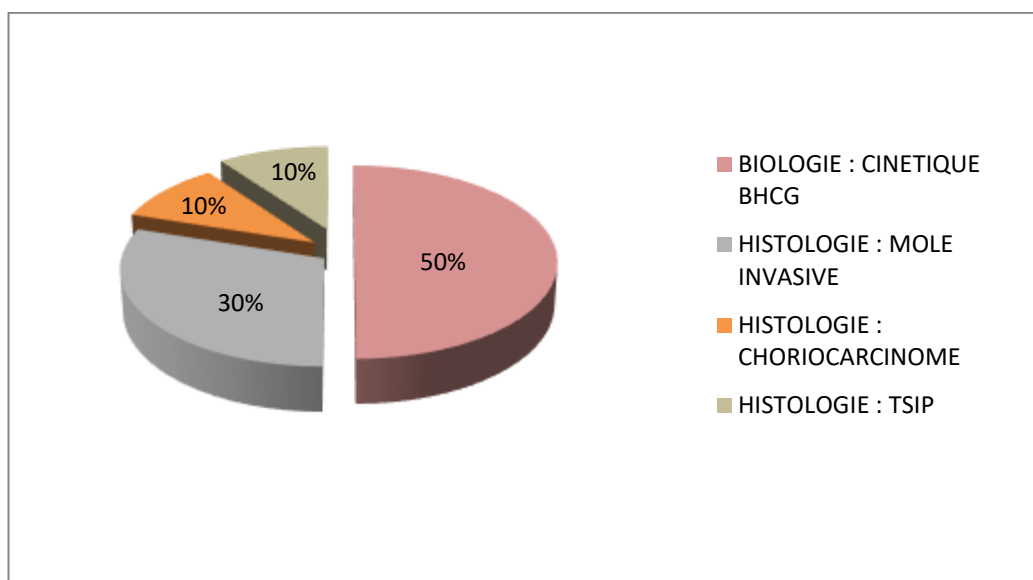
**Graphique 6 :** Le pourcentage des cas en fonction du délai de survenue de TTG par rapport à la grossesse causale.

## 6. Critères diagnostiques utilisés :

Dans notre centre le diagnostic positif repose sur les critères FIGO. Ceci donne que ce diagnostic a été retenu sur l'évolution perturbée des  $\beta$  hCG après l'évacuation complète de l'utérus chez 50% des patientes, sur examen histologique chez 50% des patientes avec 30% de môle invasive et 10% de choriocarcinome et 10% de TSIP.

**Tableau 12 : Répartition des patientes en fonction du critère diagnostic.**

CRITERE FIGO	EFFECTIF	FREQUENCE
BIOLOGIE : CINETIQUE BHCG	5	50%
HISTOLOGIE : MOLE INVASIVE	3	30%
HISTOLOGIE : CHORIOCARCINOME	1	10%
HISTOLOGIE : TSIP	1	10%
TOTAL	10	100%

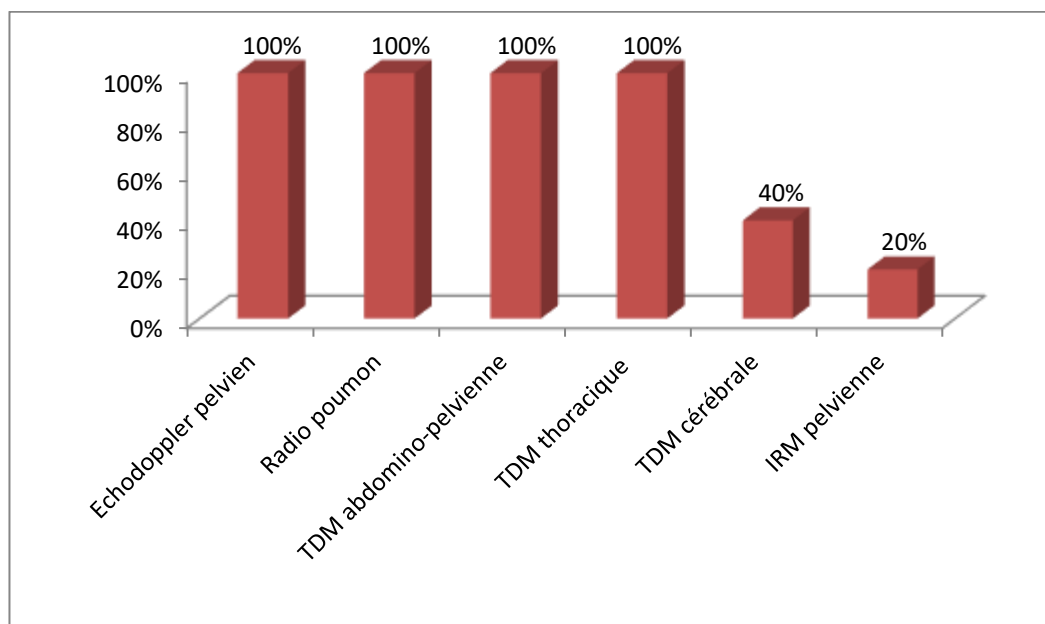


**Graphique 7 :** Répartition des patientes en fonction du critère diagnostic.

## V. 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 abdomino-pelvienne et thoracique.

La TDM cérébrale a été demandée chez 4 patientes soit 40% des cas, tandis que l'IRM pelvienne a été demandée chez 2 patientes qui ont présenté sur la TDM, un envahissement des paramètres par la tumeur utérine.



**Graphique 8 :** Répartition des patientes en fonction du bilan d'extension.



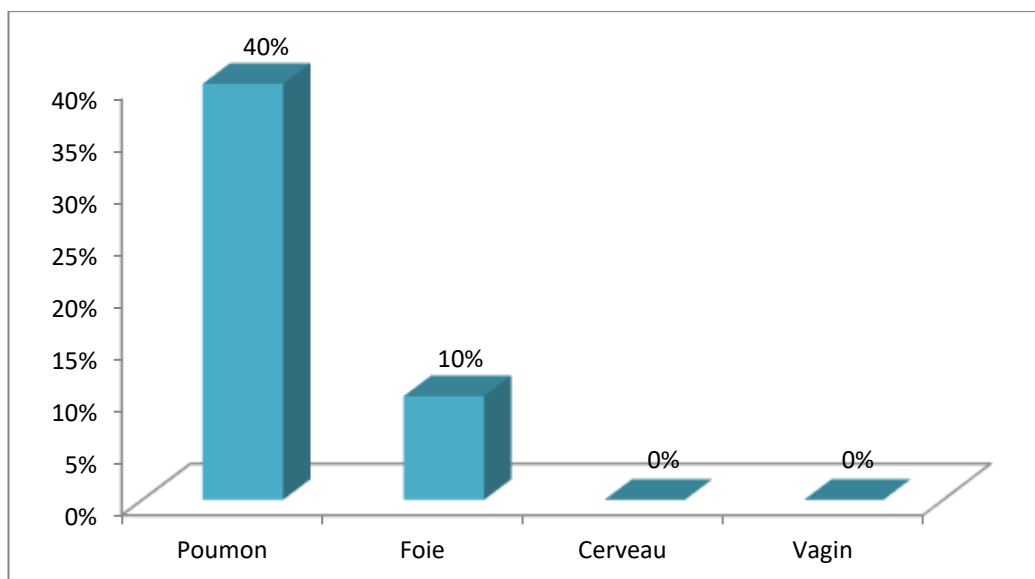
## VI. PROFIL METASTATIQUE :

Dans notre série, 4 patientes avaient présenté des métastases soit 40% des cas avec le poumon comme principal site métastatique par une fréquence de 40%. Une patiente a présenté une métastase hépatique.

Aucune métastase cérébrale, vaginale... n'a été retrouvée.

**Tableau 13 : Répartition des patientes en fonction du site métastatique.**

SITE METASTATIQUE	EFFECTIF	FREQUENCE
POUMON	4	40%
FOIE	1	10%
CERVEAU	0	0%
VAGIN	0	0%
TOTAL	4	40%

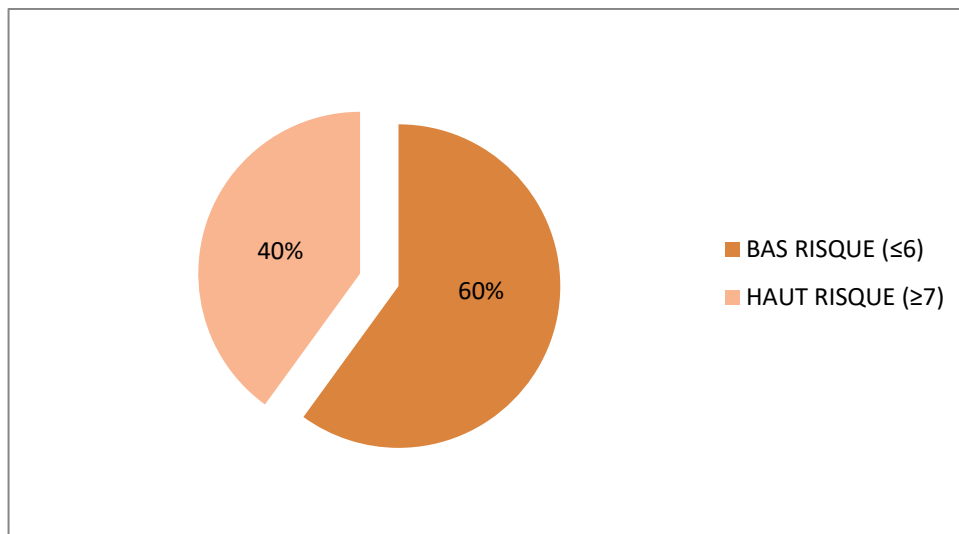


**Graphique 9 :** Répartition des patientes en fonction du site métastatique.

## VII. SCORE PRONOSTIC :

Dans notre centre la classification pronostic est basée sur le score pronostic FIGO 2000.

Nos scores variait entre 3 et 10, la majorité de nos patientes étaient de bas risque (score  $\leq 6$ ) soit 60% et 4 patientes étaient scorées de haut risque (score  $\geq 7$ ) soit 40%.



**Graphique 10 :** Répartition des patientes en fonction du score pronostic FIGO 2000

## VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Le traitement des patientes dépendait de leurs scores pronostiques de la FIGO 2000, et ont toutes bénéficié systématiquement d'un bilan pré-thérapeutique, après examen clinique complet, fait de :

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Ionogramme sanguin complet
- Transaminases hépatiques (ASAT-ALAT)
- Fonction rénale (urée sanguine, créatinémie)
- Bilan d'hémostase fait d'un TP et TCK.
- Examen nécessaire à la prescription de contraception.

Ce bilan était également effectué avant chaque cure de chimiothérapie.

### 1. Modalités :

#### a. La chimiothérapie (CMT) :

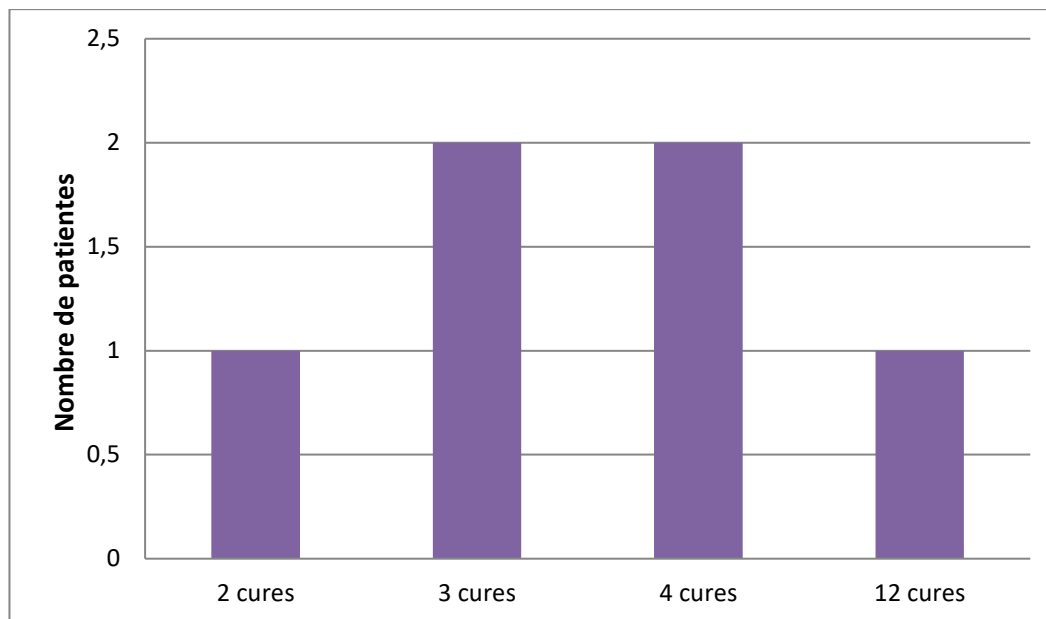
Toutes nos patientes avaient bénéficié d'une chimiothérapie adaptée à leurs scores pronostiques.

- ❖ Pour les patientes scorées à faible risque (score  $\leq 6$ ) :
  - 3 patientes ont bénéficié d'un protocole à base d'une monochimiothérapie faite dans notre service : le méthotrexate (1 mg /kg en IM à J1, J3, J5, J7) en alternance avec l'acide folique (à défaut de l'acide folinique) à la dose de 0.1 mg/kg/j à j2, j4, J6, j8. Tous les 14 jours jusqu'à négativation des  $\beta$  hCG suivi d'une consolidation par deux cures du même schéma thérapeutique.
  - 3 patientes ont reçu une CMT à base de Méthotrexate hebdomadaire 40mg/m<sup>2</sup>/sem en IM jusqu'à négativation de  $\beta$  hCG puis rajouter 2 cures supplémentaires.

La moyenne des cures reçues était à 4.7 cures, avec un nombre minimal de 2 cures, et un maximal de 12 cures (Graphique 11).

Pour le cas de la tumeur de site d'insertion placentaire (TSIP) : Après l'hystérectomie, la patiente avait reçu 12 cures de monoCMT à base de MTX hebdomadaire.

La graphique ci-dessous montre la répartition de nos patientes en fonction du nombre de cures reçues, les cures de consolidation ne sont pas illustrées.



**Graphique 11** : Répartition des patientes ayant reçu la MTX selon le nombre de cures.

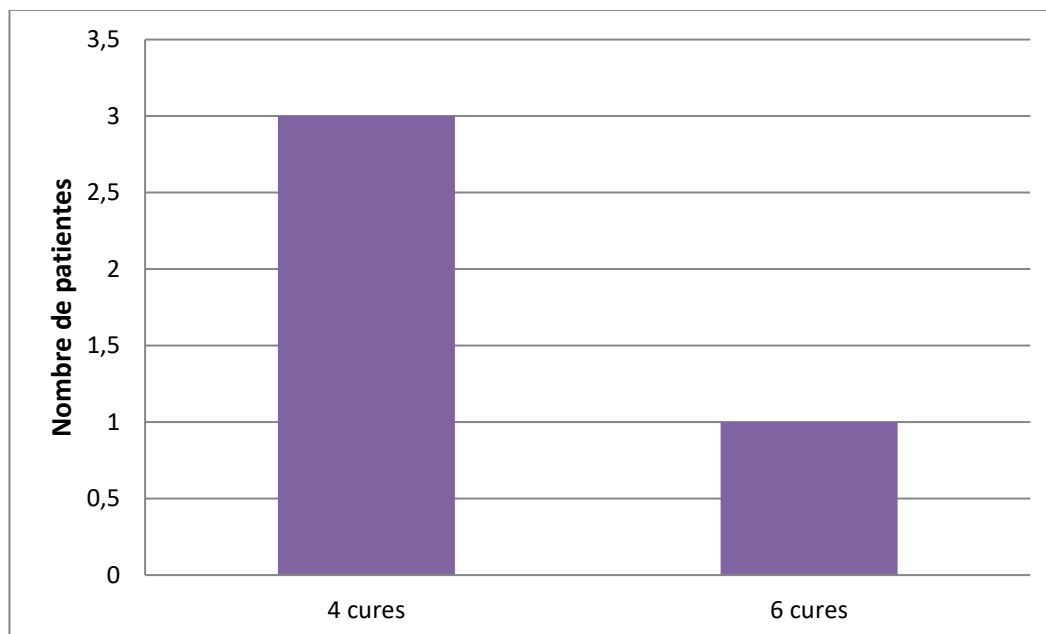
- ❖ Pour les patientes scorées à haut risque (score  $\geq 7$ ) :
  - Toutes les patientes (4 cas) ont bénéficié du même protocole à base d'une polychimiothérapie : EMA-CO
  - J1+J2 : (EMA)
    - Actinomycine D 0,5 mg IV J1, J2
    - Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> IV J1, J2
    - Méthotrexate 100 mg/m<sup>2</sup> IV puis 200 mg/m<sup>2</sup> sur 12 hrs,
    - Acide folinique 15 mg IM x 2/j 12 heures après la fin de MTX ; 4 injections IVL à 12 heures d'intervalle.

- J8 : (CO)
    - Vincristine 1 mg/m<sup>2</sup> IV.
    - Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV.
- ⇒ Hebdomadaire jusqu'à normalisation des  $\beta$  hCG puis consolidation : 2

cures

La moyenne des cures reçues était à 4.5 cures, avec un nombre minimal de 4 cures, et un maximal de 6 cures (Graphique 12).

La Graphique ci-dessous montre la répartition des patientes ayant reçu une polyCMT en fonction de nombre de cures, les cures de consolidation ne sont pas illustrées.



**Graphique 12 :** Répartition des patientes ayant reçu une polyCMT selon le nombre de cures.

▪ **Chimiothérapie 2ème ligne :**

Pour le cas de la TSIP : elle a présenté une réascension des taux de  $\beta$  hCG au cours la surveillance, après avoir reçue 12 cures de MTX, et pour laquelle on a indiqué une CMT 2ème ligne Type EMA-CO.

▪ **Toxicité et effets secondaires :**

2 patientes avaient présenté des effets secondaires à l'administration de la chimiothérapie (soit 20% des cas) et qui étaient sous EMA-CO, à savoir des nausées/vomissements et une mucite traitées symptomatiquement avec rétablissement complet, et une hémato-toxicité à savoir une neutropénie fébrile chez les 2 patientes (repousser la cure une semaine avec NFS de contrôle et surveillance de la température).

**b. La chirurgie :**

L'hystérectomie à but hémostatique était réalisée chez 5 patientes.

- Pour le cas de la tumeur de site d'insertion placentaire : Initialement, la patiente a été diagnostiquée TTG sur la base de l'évolution cinétique perturbée des taux de  $\beta$  hCG, mais la patiente avait aggravé ses métrorragies d'où elle a été transférée aux Urgences de gynécologie-obstétricales, où elle a bénéficié d'une hystérectomie d'hémostase, dont l'étude anatomo-pathologique avait confirmé le diagnostic d'une TSIP.

**c. Embolisation :**

Aucune patiente de notre série n'a bénéficié d'embolisation.

**d. Radiothérapie :**

Aucune patiente de notre série n'a bénéficié de radiothérapie.

## 2. Réponse au traitement :

Toutes les patientes ont été suivies régulièrement dans notre formation, ont été déclarées guéries, et ne présentant aucune anomalie jusqu'à présent.

Aucune patiente n'a été perdue de vue et aucun cas de décès n'a été rapporté.

Pour le cas de la tumeur du site d'insertion placentaire : Elle a négativé ses taux de  $\beta$  hCG après avoir reçue 3 cures de PolyCMT type EMA-CO, suivie de 2 cures de consolidation. L'évolution était favorable.

## IX. LA SURVEILLANCE :

Pour les 10 patientes traitées dans notre service, la surveillance était basée sur:

- ✓ La clinique : L'anamnèse et l'examen clinique complet sont systématiques à chaque consultation, notamment l'examen abdominal, pleuro-pulmonaire et gynécologique (spéculum + TV).
- ✓ La biologie : La surveillance est basée sur les dosages répétés des  $\beta$  hCG sériques, au même laboratoire, au rythme suivant :
  - Une fois par semaine pendant la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes.
  - Tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes.
  - Puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG classées bas risque (de bon pronostic), et jusqu'à 18 mois en cas de TTG classées haut risque (de mauvais pronostic).

Pour la majorité de nos patientes ce rythme était respecté.

On surveille aussi pendant le traitement par :

- NFS pour détecter les neutropénies et les thrombopénies.
- Bilan hépatique à la recherche d'une hépato toxicité.
- ✓ La radiologie :
  - Un bilan d'imagerie portant sur tous les sites pathologiques du bilan initial est réalisé trois mois après la normalisation des hCG.
  - Une échographie pelvienne et endovaginale après négativation des hCG puis trois, six et 12 mois plus tard.
  - Explorations en fonction des signes d'appels.
  - Ce bilan peut mettre en évidence la persistance de masses résiduelles. Ces masses peuvent régresser spontanément et ne doivent ne pas faire l'objet d'une chirurgie car la négativation des hCG signe la guérison.



## **X. FERTILITE POST TTG :**

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

1 seule patiente est tombée enceinte 2 ans après la fin de surveillance chez qui la grossesse et l'accouchement se sont déroulées normalement sans complications maternelles ni fœtales.

# DISCUSSION

# I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE :

## 1. Epidémiologie :

Dans la littérature, les données retrouvées intéressent beaucoup plus les MTG de manière générale que les TTG.

La fréquence des MTG est extrêmement variable car la définition des populations à risque est particulièrement hétérogène [23].

Selon les études, la fréquence est donnée en fonction du nombre d'accouchements, du nombre de grossesses, de naissances vivantes ou même d'avortements.

D'après les données de la littérature, l'incidence des MTG est maximale en Asie du sud-est (Chine et Indonésie) à raison de 1/240 accouchements [188], tandis que cette incidence est estimée être moyenne en Amérique du sud (Mexique et Brésil) à raison de 1/ 500 à 1000 accouchements, et minime aux Etats unis [189] et en Europe à raison de 1/ 2500 accouchements [23].

En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays ; au CHU de Tunis, l'incidence a été évaluée récemment à 1/918 accouchements [190], à 1/660 accouchements au Sénégal [73].

L'incidence de transformation maligne vers une TTG est estimée entre 10 à 20% en Chine [191], à 20% en USA [86], et en France l'incidence est estimée à 16% des môles complètes et 0.5 % des môles partielles [49].

Le risque de survenue d'un choriocarcinome semble augmenter considérablement dans les populations asiatiques et Américo-indiennes [192, 193].

Dans notre série, la majorité des TTG étaient notées dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 70%, tandis que 20% des cas après môle partielle, et 10% des cas après avortement.

Dans la littérature, la fréquence du choriocarcinome varie largement selon les pays, on note une incidence élevée en Asie à raison de 1/1400 [194], en USA 1/40 000 [195], et en France 1/40 000 [196].

La fréquence de la môle invasive dans les différents pays n'est évaluée que dans une étude récente en 2016 en République Slovaque, et qui correspond à 1/101569 accouchements [197].

L'incidence de chaque entité histologique (môle invasive, choriocarcinome) ne peut être déterminée dans notre service car les critères diagnostiques se basent essentiellement sur les perturbations biologiques alors que l'étude anatomopathologique ne fut pas réalisée chez toutes nos patientes.

La TSIP est une entité rare, 100 cas rapportés dans la littérature, dans notre série nous avons noté un seul cas.

## **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 [24].

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 [138]. 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 [198].

### **a. Age maternel :**

Dans notre série, l'incidence des TTG est plus élevée dans la tranche d'âge 40 ans et plus (60 % des cas) ce qui correspond à l'âge de la periménopause et la ménopause.

Une mise au point épidémiologique [79] 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 [79].

Ce qui est en concordance parfaite avec notre étude ou 60% des patientes sont 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 [79]. Selon deux études Sénégalaise et Tunisienne, le risque de choriocarcinome est augmenté respectivement au-delà de 35 ans et de 40 ans [73, 190].

**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 [199].

**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 [23].

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

**d. Groupe sanguin :**

Le groupe sanguin de la patiente serait également un facteur important avec un risque plus élevé pour les patientes de groupe A ou AB par rapport aux patientes de groupe B ou O [200] [201] [202], mais aucun mécanisme physiopathologique n'est avancé pour expliquer cette observation.

Le groupage sanguin n'a été mentionné chez aucune de nos patientes, donc on ne peut pas avoir une comparaison avec les autres études réalisées.

Ainsi, selon Mohammad Jafari R et al [202], il existe une relation significative entre les groupes sanguins (O+ et A+) et la survenue d'une tumeur trophoblastique gestationnelle notamment le cas pour la môle invasive et le choriocarcinome. Les couples dont la femme est du groupe A et le conjoint du groupe A également ou O ont un risque plus élevé comparativement aux autres combinaisons possibles (risque relatif= 1.1-2.8) [198] [202].

**e. Antécédents gynéco-obstétricaux :****✓ Gestité-Parité :**

L'augmentation du risque de TTG avec la parité est presque constamment rapportée.

Andria Altieri et al. [198] rapportaient une notion d'augmentation significative de risque de choriocarcinome avec la parité et estimaient que le risque est multiplié par 5,2 après la quatrième parité.

On retrouve la même notion rapportée dans une étude au Sénégal [73] où les grandes multipares, avaient trois fois plus de risque de développer un choriocarcinome que celles dont la parité était inférieure ou égale à 4.

Cependant, des études plus récentes, notamment celle menée par Tchégnikin M en 2011, ont conclu au changement du profil de gestité/parité des patientes atteintes

de TTG puisqu'il retrouvait des patientes plus jeunes et nullipares suivies des paucipares.

Dans notre série, 50% des cas étaient paucigestes, et 40% des cas était multigestes.

La répartition en fonction de la parité montre une prédominance chez les paucipares avec une fréquence de 90 % de la population étudiée ; ce qui concorde avec les données récentes de la littérature.

✓ **Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale :**

Un ATCD d'avortement multiplie par trois le risque de môle hydatiforme mais ce facteur reste discuté [203]. Il semble toutefois exister une prédisposition génétique puisque les récives ne sont pas toujours consécutives et ne surviennent pas toujours avec le même partenaire.

Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie le risque de récive de môle par 10%, et que deux antécédents de môle augmentent le risque de 15 à 28% [23].

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

Dans notre étude, 1 cas avait présenté un ATCD de môle hydatiforme en dehors de la grossesse causale, soit 10% de nos patientes.

Aucune de nos patientes ne présentait un ATCD d'avortement en dehors de la grossesse causale.

✓ **La grossesse causale :**

Dans la littérature, 50% des TTG se font suite à une grossesse molaire, 25% après avortement et 25% après grossesse menée à terme [49], [6], [204]. Plus précisément, une môle invasive complique 10 à 20% des môles hydatiformes

complètes, et 0.5% des môles partielles [49, 205]. Alors que la conversion vers un choriocarcinome a lieu moins souvent : 2–3% à partir d'une môle complète et <0.5% à partir d'une môle partielle [87].

Parallèlement à la littérature, les résultats de notre étude montre que plus de la moitié de nos patientes avaient présenté une TTG dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 70% des cas, contre 20 % dans les suites d'une môle partielle, et 10% dans les suites d'un avortement.

**Tableau 14 : La grossesse causale de TTG dans la littérature.**

Région	Antécédent de môle (complète ou partielle)	Antécédent d'avortement	Antécédent d'accouchement	Grossesse causale inconnue
France [49]	79%	11%	8.5%	0.5%
Norvège [158]	75%	14%	11%	–
CHU Rabat [206]	75%	9.5%	11.5%	3.2%
Notre série	90%	10%	–	–

✓ **La contraception :**

La contraception orale ne semble pas avoir de rôle dans l'incidence des choriocarcinomes toutefois une étude américaine a conclu que le risque de cette tumeur passe de 2,2 à 6,4 chez les patientes ayant déjà pris une contraception par rapport à celles qui ne l'ont jamais prise [198].

Ainsi, Stone et Kardana retrouvaient un risque relatif (RR) plus élevé pour le développement des TTG parmi les utilisatrices de contraception orale oestrogénique [207].



Une relation entre la durée d'utilisation de contraception orale et la survenue de TTG a été discuté par Palmer JR, Rosenberg L, dans une étude publiée en 1999, qui montre que plus la durée d'utilisation d'une contraception orale, avant la conception, est longue, plus le risque de survenue de TTG est élevé [208].

Dans notre étude, seulement 3 patientes étaient sous contraception orale oestroprogestative, soit 30%. Sans aucune précision sur la durée d'utilisation.

## **II. DIAGNOSTIC POSITIF :**

### **1. Circonstances de découverte :**

Dans notre série, les circonstances de diagnostic les plus fréquentes des TTG étaient représentées par l'apparition de métrorragies qui constituent le maître symptôme révélateur et/ou par perturbations du taux de  $\beta$  hCG sériques au cours du suivi post molaire chez la moitié de nos patientes (50% des cas).

Dans 50% des cas le diagnostic de TTG était fait sur une preuve anatomopathologique, d'une pièce d'hystérectomie d'hémostase.

En aucun cas le diagnostic a été révélé par métastases.

Ces circonstances se retrouvent aussi dans les différentes séries africaines et asiatiques [73], qui sont peut être attribuées 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.

Par contre en Europe et en Amérique du nord, les formes asymptomatiques prédominent car le diagnostic est posé précocement sur l'évolution biologique perturbée [19].

## 2. Délai entre grossesse causale et la survenue de TTG :

Dans la moitié des cas le délai, entre avortement molaire et diagnostic de TTG était entre 3 et 6 mois, avec une moyenne de 4 mois.

Ce qui rejoint le délai moyen de six mois retrouvé dans la littérature [73, 209].

Ceci justifie l'intérêt d'une surveillance intensive des patientes pendant les 12 mois, suivant l'avortement molaire, le risque étant beaucoup plus faible au delà de 12 mois [19, 73].

Cette surveillance doit reposer essentiellement sur les dosages répétés du taux de  $\beta$  hCG sériques et sur la recherche de métrorragie au décours d'un avortement molaire [73, 209].

**Tableau 15 : Délai entre grossesse molaire et diagnostic de TTG**

Région	Délai entre avortement molaire et diagnostic de TTG
Sénégal [73]	7 mois
Norvège [158]	4 mois
China [185]	6 mois
France [19]	6 mois

La survenue de TTG après fausse couche spontanée, grossesse extra utérine ou un accouchement normal, est extrêmement faible de l'ordre de 1/40000. Cette rareté exclue la surveillance biologique des grossesses normales [19].

### 3. Critères diagnostiques :

Les critères diagnostiques retenus sont ceux proposés en 2000 par le FIGO (FIGO, 2000). Ils reposent sur un consensus d'experts [82].

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.

Nous constatons que notre diagnostic a été justifié et 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 [209].

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 môle [209].

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 [209].

### III. BILAN D'EXTENSION :

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

✓ Pour la société canadienne des gynéco-obstétriques :

- Si la radiographie pulmonaire est claire on pose un diagnostic présomptif de tumeur non métastatique [209].
- En présence de métastases pulmonaires les TDM du cerveau et de l'abdomen sont indiqués [145].
- En l'absence de métastases pulmonaires à la tomодensitométrie pulmonaire, le SCGO trouve qu'il n'est pas nécessaire de procéder à d'autres recherches, le risque de métastases extra pulmonaire étant très faible (<1 %) [145].
- 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 [145].

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

✓ 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).

✓ 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) :

- Extension locale : il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur ;
- Extension locorégionale : l'IRM pelvienne est recommandée ;
- 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 de bilan d'extension, d'une échographie pelvienne + doppler, une radiographie de poumon, et une TDM abdomino-pelvienne et thoracique.

La TDM cérébrale a été demandée chez 4 patientes, tandis que l'IRM pelvienne a été demandée chez 2 patientes.

#### IV. CAS METASTATIQUES :

Pour les cas métastatiques, notre étude a révélé la présence de 40 % de cas présentant des métastases sur différents sites. Constituant ainsi le pourcentage le plus élevé, en comparaison avec d'autres études menées dans le monde (Tableau 16).

Cependant, notre étude rejoint parfaitement la littérature concernant le site de localisation métastatique le plus fréquent, dont 40% des patientes porteuses de métastases présentaient une localisation pulmonaire en 1er rang (Tableau 17). Or la localisation hépatique de métastases vient en 2ème rang ; soit une fréquence de 10%.

Contrairement aux études, aucune de nos patientes n'a présenté une localisation cérébrale ou vaginale des métastases (Tableau 17).

**Tableau 16 : Pourcentage des formes métastatiques.**

Pays	Fréquence des formes métastatiques
Sénégal [73]	38%
Norvège [158]	31%
France [206]	8%
Rabat [19,49]	14.5%
Notre série	40%

**Tableau 17 : Pourcentage des différents sites métastatiques.**

Pays	Poumon	Foie	Vagin	Cerveau	Autres
Sénégal [73]	70%	5%	25%	18%	5%
Norvège [158]	77%	6%	-	12%	3%
France [206]	80%	10%	30%	20%	20%
Rabat [19,49]	65%	12%	35%	-	-
Notre série	40%	10%	-	-	-

## **V. SCORE PRONOSTIC :**

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

Il a été évalué chez toutes nos patientes, retrouvant chez 60% (6 patientes) un score de bas risque  $\leq 6$  et chez 40% (4 patientes) un score de haut risque  $\geq 7$ .

## **VI. MODALITES THERAPEUTIQUES :**

### **1. La chimiothérapie :**

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les TTG furent le méthotrexate et l'actinomycine D [54, 210] utilisée en monothérapie.

Depuis plusieurs poly chimiothérapies se sont développées à base de méthotrexate, d'actinomycine D, d'étoposide, de cisplatine, de cyclophosphamide, de vincristine et de bléomycine [210].

Un bilan avant traitement est systématiquement réalisé : [210]

- ✓ Examen gynécologique et clinique complet
- ✓ Une numération formule sanguine complète,
- ✓ Un ionogramme plasmatique avec créatinémie,
- ✓ Un bilan hépatique avec bilirubinémie.
- ✓ Un dosage de  $\beta$  hCG plasmatique et de sous unité B libre.
- ✓ Un bilan d'extension.
- ✓ Examen nécessaire à la prescription de contraception.

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

- Le méthotrexate en mono chimiothérapie constitue le traitement de première intention des formes à bas risque (score FIGO  $\leq 6$ ) [210, 211].

L'administration du méthotrexate se fait au service d'oncologie selon 2 protocoles :

- MTX (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 deux cures du même schéma thérapeutique.
- MTX hebdomadaire : 30 à 50mg/m<sup>2</sup> en IM, administré 1 fois/semaine et ce jusqu'à normalisation des  $\beta$  hCG en rajoutant 2 cures après négativation.

Cependant l'adjonction de l'acide folique au méthotrexate réduit le nombre nécessaire de cures pour induire une réponse complète par rapport au méthotrexate seul [210].

Notre étude a retrouvé un taux de rémission complète chez les patientes à bas risque de 90% avec un seul cas de rechute à la MTX (le cas de TSIP) et pour laquelle on a indiqué une CMT 2ème ligne, ce qui rejoint les données de littérature [134, 135].

En cas d'échec de ces protocoles, tous les protocoles utilisés en rattrapage ont abouti à une rémission complète. Dans la plupart des études, il s'agissait de poly chimiothérapie, d'actinomycine seule qui a permis d'obtenir une réponse complète chez 91/92 des patientes après échec de méthotrexate seule, mais une autre étude a rapporté une efficacité moins nette : 6 réponses complètes uniquement chez 15 patientes [210].



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 appropriée [210]. De 1962 à 1985, une série de 28 femmes de centre de maladie trophoblastique John Brewer, sont décédées d'une tumeur trophoblastique à haut risque traitées par méthotrexate [210].

A cette époque, les patientes à haut risque qui étaient traitées par poly chimiothérapie 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 poly chimiothérapie [210].

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 à long terme, minimum toxicité à court et à long terme [210].

Le taux de rémission est respectivement de 73% et 95% pour Escobar et Bolis et al. [210, 212].

Dans notre série, Les TTG à haut risque ont toutes reçu une poly-chimiothérapie à base d'EMA-CO.

Parallèlement aux données de la littérature, notre étude a retrouvé, pour la catégorie de patientes scorées à haut risque, un taux de réponse à la polychimiothérapie utilisée de 80 %.

## **2. La chirurgie :**

Actuellement, l'excellente chimio sensibilité de ces tumeurs, réduit la place de chirurgie mutilante surtout chez les jeunes femmes.

Ce qui est le cas pour notre série ou le recours à la chirurgie n'était que dans un but hémostatique.

Cependant quelques indications chirurgicales persistent [184].

Dans notre série, 5 patientes ont bénéficié d'une hystérectomie à but hémostatique devant des métrorragies non tarissables.

Aucune chirurgie pour site métastatique n'a été effectuée.

## **3. Radiothérapie :**

Elle garde une place limitée dans la prise en charge des TTG surtout comme traitement palliatif en cas des cas métastatiques [210].

Aucune patiente de notre série n'a bénéficié de radiothérapie.

#### 4. Embolisation :

La nature hyper vasculaire et friable des TTG met à risque la patiente d'hémorragies significatives [166]. L'hémorragie vaginale notamment peut être une circonstance difficile à juguler dans la prise en charge de ces patientes.

Le packing et la chirurgie, comme l'hystérectomie ou la ligature de l'artère utérine, ont été pendant longtemps le traitement de choix pour le contrôle de l'hémorragie [167, 168].

Une étude récente de 2017 menée par Wang en Chine [173] confirme les faits rapportés dans la littérature ; la SAE peut contrôler efficacement l'hémorragie des TTG amenant les patientes à avoir une réponse meilleure à la chimiothérapie systémique subséquente après succès de la SAE, quoique les saignements puissent se reproduire en présence de MAV et de manière précoce [172].

Toutefois, Carlini et al. [213] ont rapporté le cas d'une patiente ayant négativé ses taux de  $\beta$ HCG après embolisation artérielle seule sans recours à une chimiothérapie secondaire.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de cette procédure thérapeutique.

## VII. SURVEILLANCE :

- ✓ Clinique : L'examen gynécologique systématique permet de suivre l'évolution des localisations vaginales et d'évaluer dans certains cas la régression du volume utérin.
- ✓ Biologique : La surveillance après traitement par chimiothérapie, selon le consensus du collège national des gynéco-obstétriciens de France 2010 (CNGOF), repose sur des dosages répétés de  $\beta$  hCG totale sérique, au rythme suivant [82]:
  - 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 quant à elle un suivi basé sur la surveillance exclusive du taux de  $\beta$  hCG urinaire au-delà du 6ème mois de suivi [214].
    - 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 1 an 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 pendant toute la vie
- au-delà de la cinquième année.

Dans notre service on a adopté les recommandations françaises (CNGOF).

- ✓ 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 [215].

Dans notre étude, on a retrouvé que la majorité des patientes qui ont été suivies, avait respecté le rythme de surveillance.

Et toutes les patientes ont été mises, systématiquement, sous contraception orale pendant la chimiothérapie et 1 an après l'arrêt du traitement.

## VIII. PRONOSTIC :

### 1. Mortalité :

Le pronostic des TTG s'est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie [216].

Dans notre étude, aucun cas de décès n'a été rapporté.

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 [186].

## 2. Morbidité :

Dans notre série, 2 patientes ont présenté des effets secondaires à la chimiothérapie, type de vomissements, mucite et neutopénie fébrile.

- A cours terme ; Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro-intestinaux [217], à la mortalité.
- 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 moyen variant entre 5 et 25ans [216]. L'Etoposide essentiellement augmente le risque de cancer secondaire [4, 216], 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 [218].

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

## **IX. FERTILITE ET DEVENIR OBSTETRICAL :**

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 fin de traitement pour permettre une surveillance correcte des  $\beta$  hCG et éviter un effet tératogène éventuelle secondaire à la chimiothérapie [19].

Cependant au cas où une grossesse survient en moins de ce délai, l'interruption ne doit pas être proposée mais la grossesse étroitement surveillée [19].

L'avenir obstétrical après TTG était bien étudié, le New England trophoblaste disease center a édité une revue de littérature, collectant ainsi 1291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie, plus de 77% des grossesses ont aboutit à la naissance un enfant normal, des avortements spontanés ont eu lieu dans 13% des cas, une malformation congénitale dans 2 à 3 % des cas, ce qui ne diffère pas de la population générale [19].

Dans notre série une seule patiente est tombée enceinte 2 ans après la fin de surveillance chez qui la grossesse et l'accouchement se sont déroulées normalement sans complications maternelles ni fœtales.



# 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 descriptive et analytique portant sur 10 cas de TTG colligées dans notre établissement sur une période de 08 ans, et nous a permis de ressortir essentiellement :

- Les facteurs de risque de la majorité de nos patientes étaient : l'âge, et le bas niveau socio-économique et l'ATCD de grossesse molaire.
- L'échographie a 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.

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

## RESUME

**Titre :** Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles : Expérience du service d'oncologie médicale de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès à propos de 10 cas.

**Mots clés :** Tumeur trophoblastique gestationnelle - Môle invasive - Choriocarcinome - Tumeur du site d'implantation - Score FIGO - Traitement.

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles. Elles font toujours suite à une grossesse, le plus souvent molaire. Le diagnostic des TTG se base sur une évolution anormale des hCG (hormone gonadotrophine chorionique) et / ou des signes d'invasion à l'échographie et/ou une confirmation histologique.

Nous rapportons une série rétrospective de 10 cas de TTG colligés au service d'oncologie médicale de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, durant une période de 8 ans s'étalant de janvier 2012 à janvier 2020.

L'analyse de notre série a permis de conclure que : L'âge moyen de survenue est de 42 ans. 90% de nos patientes étaient paucipares. La grossesse causale était dans 90% des cas une grossesse molaire. Le bilan d'extension reposait essentiellement sur la TDM TAP identifiant le poumon comme principal site métastatique dans 40% des cas. 5 patientes (soit 50% des cas) ont bénéficié d'une hystérectomie avec chimiothérapie postopératoire. 60% de nos patientes étaient classées bas risque selon le score de FIGO et qui ont bénéficié d'une mono chimiothérapie à base de méthotrexate. 4 patientes étaient classées haut risque, ont été traitées par poly chimiothérapie dont le principal protocole était EMA-CO. Toutes nos patientes ont bénéficié d'une surveillance clinique et biologique, avant chaque séance de chimiothérapie ; puis hebdomadaire puis mensuelle après négativation,

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 rechute à la MTX (le cas de TSIP) et pour laquelle on a indiqué une CMT 2ème ligne avec une évolution favorable.

Cette étude nous a permis d'analyser le taux de guérison qui s'élevait à 100% pour les patientes qui ont été traitées et ayant achevé leur surveillance.

## **ABSTRACT :**

**Title :** Gestational trophoblastic tumors : Experience of the medical oncology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes about 10 cases.

**Key words :** Gestational trophoblastic tumor – Invasive Mole – Choriocarcinoma – Implant Site Tumor – FIGO Score – Treatment.

Gestational trophoblastic tumors (GTTs) are the malignant forms of gestational trophoblastic diseases. They always follow a pregnancy, most often molar. The diagnosis of TTG is based on an abnormal course of HCG (chorionic gonadotropin hormone) and / or signs of ultrasound invasion and/or histological confirmation.

We report a retrospective series of 10 cases of GTT collected at the Medical Oncology Department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes over an 8-year period from January 2012 to January 2020.

The analysis of our series led to the conclusion that : The average age of onset is 42 years. 90% of our patients were pauciparic. The causal pregnancy was in 90% of the cases a molar pregnancy. The extension assessment was mainly based on the TAP CT identifying the lung as the main metastatic site in 40% of cases. 5 patients (50% of cases) underwent hysterectomy with post operative chemotherapy. 60% of our patients were classified as low risk according to the FIGO score and received methotrexate mono-chemotherapy. 4 patients were classified as high-risk and were treated with poly chemotherapy, the main protocol of which was EMA-CO. All our patients benefited from clinical and biological monitoring, before each chemotherapy session; then weekly and monthly after negativation, up to 12 months in case of good prognosis GTT, and up to 18 months in case of bad prognosis GTT. One case of MTX relapse (the case of IPTT) was reported and for which a 2nd line CMT with a favorable

evolution was indicated.

This study allowed us to analyze the cure rate, which was 100% for patients who were treated and had completed their monitoring.

## ملخص

**العنوان:** الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل: تجربة مصلحة التكنولوجيا بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس

بخصوص 10 حالات

**الكلمات الأساسية:** الورم المشيمي المتعلق بالحمل - السرطان المشمائي - الخلد الغازية - ورم موقع

زرع المشيمة - تقييم الفيغو - علاج.

الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل، تعني الأنواع الخبيثة للأمراض المشيمية المتعلقة بالحمل، والتي تظهر

دائما بعد الحمل، الذي غالبا ما يكون غاديا. و يرتكز تشخيص هذه الأمراض على التطور الغير الطبيعي لنسبة الهرمون

التناسلي المشمائي في الدم، أو على علامات الغزو التي تظهر عن طريق الفحص بالصدى، أو بناءا على التشخيص النسيجي للورم.

تحليل المعطيات السريرية و المرضية و العلاجية ل 10 حالات إصابة بالورم المشيمي المتعلق بالحمل،

والتي تمت معالجتهم و تتبع حالتهم الصحية بمصلحة التكنولوجيا بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس، خلال مدة

8 سنوات، بداية من يناير 2012 إلى غاية يناير 2020 ، مكنتنا من استخلاص مجموعة من النتائج، أبرزها : متوسط سن

الحالات المرضية هو 42 سنة. نسبة النساء اللواتي أنجبن من 2 - 4 أطفال تشكل 90% من مجموع الحالات. الحمل المتسبب

كان حملا غاديا بنسبة 90 % من الحالات.وقد اعتمد تقييم الانتشار أساسا على التصوير المقطعي بالأشعة للصدر والبطن، الذي حدد

الرئة كموقع نقيلي رئيسي بنسبة 40% من الحالات.5 مريضات (50% من الحالات) أجرين عملية استئصال الرحم؛ و استفادوا

من علاج كيميائي بعد العملية الجراحية.تم تصنيف نسبة 60% من مرضانا على أنها منخفضة المخاطر وفقا لسلم FIGO والذين

حصلوا على علاج كيميائي أحادي قائم على الميثوتريكسات.في حين تم تصنيف 4 مرضى على أنهم شديدا خطيرة ، وتم علاجهم

بالعلاج الكيميائي المتعدد ، والذي كان البروتوكول الرئيسي له هو EMA-CO. جميع المريضات تلقين مراقبة سريرية وبيولوجية

قبل كل حصة علاج كيميائي. ثم أسبوعيا وشهريا حتى 12 شهرا إذا كان الورم من النوع الجيد، وتصل إلى 18 شهرا إذا كان

الورم من النوع السيئ.تم الإبلاغ عن حالة الانتكاس إلى الميثوتريكسات (حالة ورم موقع زرع المشيمة) والتي تمت الإشارة إلى

علاج كيميائي للخط الثاني بنتيجة إيجابية.

سمحت لنا هذه الدراسة بتحليل معدل الشفاء، الذي كان 100 % للمرضى الذين عولجوا وأكملوا المراقبة.



# ANNEXE

**FICHE D'EXPLOITATION****IDENTIFICATION :**

- IP : – N° d'ordre :
- Nom et prénom : – Age :
- Origine géographique : Rurale  Urbaine
- Etat matrimonial : mariée  divorcée  célibataire
- Profession : femme au foyer  fonctionnaire  autres
- Couverture sanitaire : Ramed  Mutuelle  Aucun
- Mode d'admission : venue d'elle-même  référée
- Motif : métrorragie  douleur pelvienne  fausse couche  môle  
hydatiforme  TTG  rupture utérine  état de choc  altération de l'état  
général

**ANTECEDENTS :**

- ATCD médicaux : RAS  HTA  asthme  diabète  cardiopathie
- ATCD chirurgicaux : opérée: oui  non   
si oui → type : césarienne  pathologie gynécologique
- ATCD gynécologiques :
- \*Ménarche à : ans imprécises
- \*Gestité : primigeste  paucigeste (2-4)  multigeste (5-6)  grande multigeste  
≥ 7
- \*Parité : nullipare  primipare  paucipare (2-4)  multipare (5-6)   
grande multipare ≥ 7
- \*Grossesse précédente : môle  avortement  grossesse à terme
- \*Avortement : oui  non  Si oui : spontané  curetage
- \*Anapath : manque  MHC  MHP  MI  CC  TSIP  caduque

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  DIU  La durée = imprécise  mois ans

### ETUDE CLINIQUE :

#### -Circonstance de découverte :

\*Métrorragies persistantes inexplicables à distance de :

avortement spontané  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

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

Persistance de  $\beta$ HCG détectable plus de 6 mois après évacuation

Diagnostic histologique de choriocarcinome

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

Si oui : Métrorragies inexplicables persistantes au-delà de 6sem dans les suites d'une grossesse connue ou fortement suspectée  Métastases sans cancer primitif connu  Un taux élevé de  $\beta$ HCG  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

\*Spéculum : +col : normal  rouge  violacé  hypertrophié  perte de substance

+vagin : normal  présence de lésions

-Examen pleuro-pulmonaire normal : oui  non  type.....

-Examen abdominal normal : oui  non  type.....

-Examen neurologique normal : oui  non  type.....

**EXAMEN PARACLINIQUE :****\*Biologie :**

-Groupage ABO: manque  A  B  O  AB

- $\beta$ HCG augmentée : oui  non

**\*Imagerie :**

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

mole  myomètre hétérogène  envahissement locorégional  kystes lutéiniques

**\*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 :  $>10^3$    $10^3-10^4$    $10^4-10^5$

$>10^5$

\*SCORE DE FIGO :  $\leq 6$    $\geq 7$

**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  TP/TE

-Nombre de cures : Cures après négativation : En cours

-Effets secondaires : aucun  métrorragies  anémie  neutropénie  thrombopénie  aménorrhée II  érythème noueux  troubles

digestifs       mucites       aphtes génitales       conjonctivite

toxidermie

\*Chirurgie : Hystérectomie : d'hémostase       diagnostique

\*Embolisation : oui       non

\*Radiothérapie :

### SURVEILLANCE :

1-Clinique : RAS       signes sympathiques       persistance de métrorragies

ictère       signes neurologiques       signes pulmonaires       nécrose des doigts

asthénie

### 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       +mauvais       +en cours

### 3- radiologique :

-TDM TAP : non       Méta pulmonaires       Méta hépatiques

-TDM C-TAP : non       Méta cérébrales, pulmonaires et pelvienne

-IRM pelvien : non       Méta vaginale

-Anapath : mole invasive       choriocarcinome       tumeur du site d'implantation

TTE

-Contraception : oui       non

-Résultat : guérison       métastases       en cours       décès

-Grossesse ultérieure :

\*Délai par rapport à la survenue de TTG :

\*Déroulement : normal       métrorragies

\*Surveillance : écho endovaginale à 8 SA  examen histologique du placenta après accouchement  dosage  $\beta$ HCG 3mois après la fin de la grossesse quel que soit l'issue

\*Récidive : môle  môle puis TTG

# BIBLIOGRAPHIE



- [1]. Ka Yu Tse, Karen K.L. Chan, Kar Fai Tam, Hextan Y.S. Ngan ; Gestational trophoblastic disease ; Obstetrics, Gynecology & Reproductive Medicine, Volume 19, Issue 4, April 2009, Pages 89–97.
- [2]. 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.
- [3]. Vuong P N, Guillet J L, Houissa–Vuong S, Lhomme C : Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Gynécologie Obstétriques & fertilité 2000 ; 28 : 913 926.
- [4]. E. Raudrant, C. Besnard, Charvet : Les maladies gestationnelles trophoblastiques résistantes : môle et choriocarcinome Chapitre 7, 283–295.
- [5]. Atala C, Riedemann R, Biotti M, Ramirez F, Paublo M. Invasive mole with uterine rupture. Rev Chil Obstet Ginecol 1992 ; 57 : 356–8.
- [6]. Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar pregnancy. N Engl J Med. 2009;360(16):1639–1645.
- [7]. Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin activin sub units in hydatidiform mole and invasive mole. Obstet Gynecol 1993 ; 82 : 414–8.
- [8]. Elvira Brătilă1, Crîngu Antoniu Ionescu, Camelia Teodora Vlădescu, Monica Mihaela Cîrstoiu, Costin Berceanu. 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 MR1, Howitt BE2, Quade BJ2, Crum CP2, Horowitz NS3, Goldstein DP3, Berkowitz RS3. Epithelioid trophoblastic tumor : A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun ; 137(3):456–61.
- [16]. Daniel Evain-Brion ; Hormones placentaires humaines ; Nutrition clinique et métabolisme ; volume 16 ; Issue 3 ; Septembre 2002 ; Pages 206–209.
- [17]. Natalia Buza, Pei Hui ; gestational trophoblastic disease : histopathological diagnosis in the molecular era ; *Diagnostic Histopathology*, Volume 16, Issue 11, November 2010, Pages 526–537.

- [18]. Dilbert N et al : Prise en charge des tumeurs trophoblastiques. J. Gyneco. Obstet. Reprod 2006 ; 14 :140–163.
- [19]. 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.
- [20]. [www.mole-chorio.com](http://www.mole-chorio.com). Anatomopathologie.
- [21]. Kurman RJ. Pathology of trophoblast. Monogr Pathol. 1991; 33: 195–227.
- [22]. Lurain JR, Brewer JI. Invasive mole. Semin Oncol. 1982; 9: 174–180.
- [23]. Drefus M, Tissier I, Philippe E : Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J.Gyneco.Obstet Biol.Reprod 2000; 29 : 125–130.
- [24]. Denis V, centre de référence des maladies trophoblastiques de lyon. [www.molechorio.com](http://www.molechorio.com)
- [25]. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. New York: Springer; 2000.
- [26]. Cheung ANY. Pathology of gestational trophoblastic diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17: 849–68.
- [27]. Aonahata M, Masuzawa Y, Tsutsui Y. A case of intraplacental choriocarcinome associated with placental hemangioma. Pathol Int 1998; 48: 897–901.
- [28]. Barghorn A, Bannwart F, Stallmach T. Incidental choriocarcinome confined to a near-term placenta. Virchow Arch 1998; 433: 89–91.
- [29]. 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.

- [30]. Berger G, Verbaere J, Feroldi J. Placental site trophoblastic tumor of the uterus: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Ultrastruct Pathol*, 1994; 6: 319–329.
- [31]. 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.
- [32]. 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.
- [33]. Rosenshein NB, Wijnen H, Woodruff JD. Clinical importance of the diagnosis of trophoblastic pseudotumours. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 635–8.
- [34]. 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.
- [35]. 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.
- [36]. 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.
- [37]. 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.

- [38]. 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.
- [39]. 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.
- [40]. Lathrop 1998, JC, Lauchlan S, Nayak R, Ambler M. Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor (PSTT). *Gynecol Oncol.*, 1988, 31: 32–42.
- [41]. 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. Choriocarcinoma coexisting with epithelioid trophoblastic tumor of the uterine horn. *Gynecol Oncol Rep.* 2015 Nov; 14: 31–33.
- [42]. 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.
- [43]. 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.
- [44]. 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.
- [45]. Zhang X1, Shi H1, Chen X1. Epithelioid trophoblastic tumor after induced abortion with previous broad choriocarcinoma: a case report and review of literature.

- [46]. 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.
- [47]. 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: Springer-Verlag. 2002: 1193–1224.
- [48]. Coullin P : Des andro-et parthénogènes humains (môles hydatiformes et teratomes ovariens) au cancer. *Gynécologie Obstétrique & fertilité* 33 (2005) 469–482.
- [49]. 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.
- [50]. Waken, Tanaka K, Capman V, Matsui S, Sandberg AA. Chromosomes and cellular origin of choriocarcinoma. *Cancer Res* 1981 : 413137–43.
- [51]. 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.
- [52]. Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med*, 1998, 43: 53–59.
- [53]. 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.

- [54]. Wolf NG, Lage JM. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: A Review *Semin Oncol.* 1995, 22: 113–112.
- [55]. 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.
- [56]. 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.
- [57]. 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.
- [58]. 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.
- [59]. 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.
- [60]. Surti U, Szulman AE, O'Brien S. Complete (classic) hydatidiform mole with 46 XY karyotype of paternal origin. *Hum Genet* 1979; 51: 153–155.
- [61]. Fulop V, Mok SC, Gati I, Berkowitz RZ. Recent advances in molecular biology of gestational trophoblastic diseases. *J Reprod Med* 2002; 47: 369–79.

- [62]. 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;
- [63]. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977; 268: 633–634.
- [64]. Lawler S, Fisher R, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1270–1277.
- [65]. Wake N, Fujino T, Hoshi S. The propensity to malignancy of dispermic heterozygous moles. *Placenta* 1987; 8: 319–26.
- [66]. Andrea Altieri, Silvia Franceschi, Jacques Ferlay, Jennifer Smith, and Carlo La Vecchia Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases 2003.
- [67]. Lawler S, Fisher RA, Pickthall VJ. Genetic studies of hydatidiform moles : 1. The origin of partial moles. *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 5 : 309–15.
- [68]. Sulzman A E, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol.* 1978, 131: 665–671.
- [69]. 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.
- [70]. 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.
- [71]. 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.



- [72]. XinghengY, ZhangZ, 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).
- [73]. Cisse CT, Lo N, Moreau JC, Fall-Gaye C, Mendez V, Diadhiou F. Choriocarcinome au Sénégal: épidémiologie, pronostic et prévention. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2002;30(11):826-869.
- [74]. Abboud P, Brohet A, Mansour G et all: Maladies trophoblastiques gestationnelles : etude retrospective de 1997 à 2003 . *J.Gyneco.Obstet .Reprod* 2005; 34 :148-153.
- [75]. HextanY, Ngan S : Gestational trophoblastic disease *Current Obstetrics & Gynaecology* (2003) 13, 95-101.
- [76]. Taskin S, Cengiz B . Invasive môle in post menopausal woman. *International journal of gynécologie and obstetrics* 2006;93,156-157.
- [77]. Droz J Pet Lhomme C: Choriocarcinome placentaire *Cancers :evaluation, traitement et surveillance .ESTEM ,PARIS* 1997.
- [78]. Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M C , Blehaut T, Leblanc E : Presentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel . *Gynécologie Obstétrique & fertilité* 34 (2006)716-719.
- [79]. 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.

- [80]. Bullae-Forming Pulmonary Metastasis from Choriocarcinoma Presenting as Pneumothorax. Hyun K1, Jeon HW2, Kim KS1, Choi KB1, Park JK1, Park HJ1, Wang YP1 ( december 2015).
- [81]. 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.
- [82]. CNGOF ; Recommandation de Bonne pratique ; Maladies trophoblastiques gestationnelles ; Avril 2010.
- [83]. Ben-Arie A, Deutsch H, Volach V, Peer G, Husar M, Lavie O, et al. Reduction of postmolar gestational trophoblastic neoplasia by early diagnosis and treatment. J Reprod Med. 2009;54(3):151–154.
- [84]. Soper JT, Clarke-pearson D, Hammond CB. Metastatic gestational trophoblastic disease: prognostic factors in previously untreated patients. Obstet Gynecol. 1988;71(3):338–343.
- [85]. Soper JT, Mutch DG, Schink JC, Obstetricians AC of, Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. Gynecol Oncol. 2004; 93(3): 575–585.
- [86]. Soper JT. Staging and evaluation of gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol. 2003; 46(3): 570–578.
- [87]. Parker VL, Tidy JA. Current management of gestational trophoblastic disease. Obstet Gynaecol Reprod Med. 2017;
- [88]. Diver E, May T, Vargas R, Bernstein M, Goldstein D, Berkowitz R. Changes in clinical presentation of postterm choriocarcinoma at the New England Trophoblastic Disease Center in recent years. Gynecol Oncol. 2013;130(3):483–486.

- [89]. 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.
- [90]. Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P. et al ; Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy : has it changed in the last 20 years ? American Journal of Obstetrics and Gynecology ; Volume 198 ; Issue 3 ; March 2008 ; Pages 302.e1–302.e4.
- [91]. Allen S.D., Lin A.K, Seckel M.J., Mitchell A.W. ; Radiology of gestational trophoblastic neoplasia ; Clinical Radiology ; 2006 ; v : 61 ; pages : 301–313.
- [92]. Jauniaux, E. and K.H.Nicolaides, Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies, 1997, An J. Obstet. Gynecol. V. 176, pages 550–554.
- [93]. Jauniaux, E., ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease, 1998, Ultrasound Obstet. Gynecol. V. 11, pages 367–377.
- [94]. Nevin J, Silcocks P, Hancock B, Coleman R, Nakielny R, Lorigan P. Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low-risk gestational trophoblastic tumor. Gynecol Oncol. 2000; 78(2):92–96.
- [95]. FIGO ; FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 ; FIGO oncology committee ; 2002 ; Int. J. Gynaecol. Obstet. ; v : 77 ; pages : 285–287.
- [96]. 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.

- [97]. 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 followup septembre 2013.
- [98]. WeiWang, Xueye Tian, Ting Zhang, Yanyan Wang, Zhen Han, and Ruifang An. Characteristics of Three-Dimensional Power Doppler in Gestational Trophoblastic Disease. July 2015.
- [99]. 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 : comparaison with computed tomography and digital subtraction angiography] ; Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi ; 1992 ; v : 44 ; pages : 159- 166.
- [100]. HAS ; Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ; 2005 ; [www.has-Sante.fr](http://www.has-Sante.fr).
- [101]. 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.
- [102]. 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.
- [103]. 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.

- [104]. 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.
- [105]. 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.
- [106]. 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.
- [107]. 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.
- [108]. 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
- [109]. Hübener C1, Bidlingmaier M2, Wu Z3, Diebold J4, Delius M5, Friese K5, Strasburger CJ3, Hasbargen U5. Human placental growth hormone : a potential new biomarker in gestational trophoblastic disease. Feb 2015.
- [110]. Gemer, O., S.Segal, A. Kopmar and E. Sassoon ; The current clinical presentation of complete molar pergnancy, Arch. Gynecol. Obstet ; 2000 ; v : 264 ; pages 33–34.
- [111]. Gestationnelles MT, Charge Depe. Recommandations de bonne pratique. 2010;

- [112]. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9):S109–S116
- [113]. Nisrine Mamouni, Siham Boumhaoued, Sanae Erraghay, Meriem Boubou, Chahrazed Bouchikhi, Abdelaziz Banani Service de Gynécologie Obstétrique I, Service de Radiologie, Hôpital Mère Enfant, Hôpital Mère Enfant, CHU Hassan II, Maroc Tumeurs trophoblastiques gestationnelles: aspects cliniques et Radiologiques. *Pan African Medical Journal*, 2017, pages 1–8.
- [114]. 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*. 2012;31(2): 280–286.
- [115]. FIGO and IGCS ; 2006 ; Staging classifications and Clinical practice guidelines for gynaecology cancers ; page : 23.
- [116]. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11(1): 73–77.
- [117]. Gerulat A H ; Maladie trophoblastique gravidique, Directives cliniques de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.
- [118]. M. J. Seckl, N. J. Sebire, R. A. Fisher, F. Golfi er, L. Massuger & C. Sessa, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group ; Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup: *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi39–vi50, 2013;

Published online 1 September 2013.

- [119]. Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E, et al. Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer*.
- [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]. Golfier F, Frappart L, Schott AM, et al. A plea for the creation of trophoblastic disease reference centers in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris*2000;29:538-47.
- [122]. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *The Lancet*. 2010;376(9742):717-729.
- [123]. Lurain JR, Casanova LA, Miller DS, Rademaker AW. Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors: a proposed new scoring system based on multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(2):611-616.
- [124]. Gilbert D ; GTD in developing countries; *International journal of gynecology & Obstetrics* v53; 1994; pages:63-64.
- [125]. Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, et al. Combination but not single agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2769-73.

- [126]. Osborne R, Gerulath A. What is the best regimen for low-risk gestational trophoblastic neoplasia? A review. *J Reprod Med*. 2004;49(8):602-616.
- [127]. Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16 and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease. *Gynecol Obstet Invest*. 1998; 46(1): 5-8.
- [128]. Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease: an update. *Cancer*. 1986;58(1): 14-17.
- [129]. Foulmann K, Guastalla JP, Caminet N, Trillet-Lenoir V, Raudrant D, Golfier F, Schott AM. (2006): What is the best protocol of single-agent methotrexate chemotherapy in non-metastatic or low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors? A review of the evidence. *Gynecologic Oncology* 102(1) 103-10.
- [130]. Smith EB, Weed JC, Tyrey L, Hammond CB. Treatment of non metastatic gestational trophoblastic disease: results of methotrexate alone versus methotrexate-folinic acid. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144(1): 88-92.
- [131]. Hammond CB, Hertz R, Ross GT, Lipsett MB, Odell WD. Primary chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol*. 1967; 98(1): 71-78.
- [132]. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten years' experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 1986; 23(1): 111-118.
- [133]. Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twigg LB. Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol*. 1988; 72(3): 413-418.



- [134]. Schorge JO, Lea JS, Farrar DF, King MR, Coleman RL, Miller DS. Management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia in indigent women. *J Reprod Med.* 2003; 48(10): 780-784.
- [135]. Chan KK, Huang Y, Tam KF, Tse KY, Ngan HY. Single-dose methotrexate regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(5): 1282-1286.
- [136]. Sekharan PK, Sreedevi NS, Radhadevi VP, et al. Management of post molar gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid: 15 years of experience. *J Reprod Med* 2006; 51: 835-40.
- [137]. Maestá I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, Moreira M de FS, Elias KM, et al. Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in lowrisk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. *Gynecol Oncol.* 2017.
- [138]. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *The Lancet.* 2000; 356 (9223): 36-39.
- [139]. 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): 572-575.
- [140]. Petrilli ES, Twiggs LB, Curry SL, Sikic B, Hatch K, Schlaerth JB, et al. Single-dose actinomycin-D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 1986;23(2):244.

- [141]. Twiggs LB. Pulse actinomycin D scheduling in nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: cost-effective chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 1983;16(2):190-195.
- [142]. Lurain JR. Advances in management of high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002;47(6):451-459.
- [143]. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT—25 years experiences of KRI-TRD. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;60(S1).
- [144]. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(suppl\_6):vi39-vi50.
- [145]. Gerulat AH. Maladie trophoblastique gravidique. *Dir Clin Société Obstétriciens St Gynécologues Can.* 2002;24.
- [146]. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring, standardisation, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):200-207.
- [147]. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al. Gestational trophoblastic disorders: an update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(10):1043-1050.
- [148]. Newlands E. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumors in the UK. *Gestation Trophobl Dis.* 1997;

- [149]. Ngu S-F, Chan KK. Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2014;3(1):84-90.
- [150]. Newlands ES. The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):905-923.
- [151]. 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):732-737.
- [152]. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):854-854.
- [153]. Rafanan LF, Greenberg H, Rondeau NU, Mulla ZD, Boman DA. Primary choriocarcinoma in postmenopausal women: Two case reports and review of the Texas Cancer Registry. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;22:69.
- [154]. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):11-18.
- [155]. Essel KG, Bruegl A, Gershenson DM, Ramondetta LM, Naumann RW, Brown J. Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: Utility or futility? *Gynecol Oncol.* 2017.

- [156]. Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol.* 2008;19(9):1578–1583.
- [157]. Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):618–623.
- [158]. Bjørge T, Abeler VM, Sundfør K, Tropé CG, Kaern J. Gestational Trophoblastic Tumors in Norway, 1968–1997: Patient Characteristics, Treatment, and Prognosis. *Gynecol Oncol.* 2002;87(1):71–76.
- [159]. Rustin GJ, Rustin F, Dent J, Booth M, Salt S, Bagshawe KD. No increase in second tumors after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *N Engl J Med.* 1983;308(9):473–476.
- [160]. Brewer JI, Smith RT, Pratt GB. Choriocarcinoma: absolute 5 year survival rates of 122 patients treated by hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;85(7):841–843.
- [161]. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *The Lancet.* 2009;374(9683):48–55.
- [162]. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, Wells M, Coleman R, Hancock B. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):603–607.
- [163]. Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(7):533–542.

- [164]. Doumplis D, Al-Khatib K, Sieunarine K, Lindsay I, Seckl M, Bridges J, et al. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114(9):1168-1171.
- [165]. Phillipe E, Drefus M : Maladies trophoblastiques gestationnelles. EMC : 5-070-C-10 2004.
- [166]. Method MW, Hirschfield M, Averette HE. Angiographic-guided embolization of metastatic invasive mole. *Gynecol Oncol.* 1996;61(3):442-445.
- [167]. Chattopadhyay SK, Roy BD, Edrees YB. Surgical control of obstetric hemorrhage: hypogastric artery ligation or hysterectomy? *Int J Gynecol Obstet.* 1990;32(4):345-351.
- [168]. Paraskevaides E, Noelke L, Afrasiabi M. Internal iliac artery ligation (IIAL) in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;52(1):73-75.
- [169]. Hongsakul K, Songjamrat A, Rookkapan S. Transarterial embolization for the treatment of massive bleeding in gynecologic and obstetric emergencies: a single center experience. *Emerg Radiol.* 2014;21(4):333-339.
- [170]. Salazar GM, Petrozza JC, Walker TG. Transcatheter endovascular techniques for management of obstetrical and gynecologic emergencies. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2009;12(2):139-147.
- [171]. Inoue S, Masuyama H, Hiramatsu Y. Efficacy of transarterial embolisation in the management of post-partum haemorrhage and its impact on subsequent pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(6):541-545.

- [172]. Maleux G, Timmerman D, Heye S, Wilms G. Acquired uterine vascular malformations: radiological and clinical outcome after transcatheter embolotherapy. *Eur Radiol.* 2006;16(2):299–306.
- [173]. Wang Z, Li X, Pan J, Chen J, Shi H, Zhang X, et al. Bleeding from gestational trophoblastic neoplasia: embolotherapy efficacy and tumour response to chemotherapy. *Clin Radiol.* 2017;72(11):992–e7.
- [174]. Cole LA. hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1998;43(1):3–10.
- [175]. Hertz R. Spontaneous regression in choriocarcinoma and related gestational trophoblastic neoplasms. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1976;44:59–60.
- [176]. Sala FG, Del Moral P–M, Pizzato N, Legrand–Abravanel F, Le Bouteiller P, Lenfant F. The HLA–G 0105N null allele induces cell surface expression of HLA–E molecule and promotes CD94/NKG2A–mediated recognition in JAR choriocarcinoma cell line. *Immunogenetics.* 2004;56(9):617–624.
- [177]. Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, et al. ABO blood–groups and the risk of gestational trophoblastic disease. *Tumori* 1985;1: 123–26.
- [178]. Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med.* 2002;47(6):445–450.
- [179]. Sebire NJ, Seckl MJ. Gestational trophoblastic disease: current management of hydatidiform mole. *Bmj.* 2008;337 :a1193.
- [180]. Niimi K, Yamamoto E, Nishino K, Fujiwara S, Ino K, Kikkawa F. Spontaneous regression of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;21:98.

- [181]. RMTQ Disponible: <http://www.rmtq.ca/rmtq>
- [182]. Ngan HYS, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montruccoli GC, Pecorelli S, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;83:175–177.
- [183]. Barber EL, Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Clin Gynecol Oncol E-Book.* 2017;163.
- [184]. Phillippe E: Maladies trophoblastiques gestationnelles. *J. gynecol .med* 1984.29 :813–820.
- [185]. HextanY, Ngan S : Gestational trophoblastic disease *Current Obstetrics & Gynaecology* (2003) 13,95–101.
- [186]. Bolze P–A, Riedl C, Massardier J, Lotz J–P, You B, Schott A–M, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of  $\geq 13$ . *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):390–e1.
- [187]. Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. In: *Seminars in oncology.* 2000. p. 678–685.
- [188]. Shi YF, Li JQ, Zheng W, Chen XJ, Qiao YH, Hao M, et al. Survey of gestational trophoblastic disease incidence among 3.6 million pregnancies in China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005;40(2):76–78.
- [189]. Drake RD, Rao GG, McIntire DD, Miller DS, Schorge JO. Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: a 21–year hospital–based study. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):81–86.
- [190]. Ben Zineb N, Mourali M, Boussem H. Rapport national présenté au 5ème congrès Magrebin de Gynécologie obstétrique. Casablanca; 2003.

- [191]. Ngan HY, Chan KK, Tam K-F. Gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynaecol.* 2006;16(2):93-99.
- [192]. Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. *Bjog Int J Obstet Gynaecol.* 1987;94(12):1123-1135.
- [193]. Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, Padilla LA, Rayburn WF, Key CR. Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective. *Obstet Gynecol.* 2003;102(5):978-987.
- [194]. Dessau R, Rustin GJS, Dent J, Paradinas FJ, Bagshawe KD. Surgery and chemotherapy in the management of placental site tumor. *Gynecol Oncol.* 1990;39(1):56-59.
- [195]. Boutayeb Y, Ederdoui M, Setouani A ; Influence sur la maladie trophoblastique, J ; *Gynecol. Obstet. Biol. Reprot*, 1982 ; 11, pages 78-80
- [196]. Dawalibi J, Dufour P, Gaubert P, Occeli B, Block S, Lesoin A, et al. Choriocarcinome métastatique du post-partum. A propos d'un cas: Revue de littérature. *Rev Fr Gynécologie Obstétrique.* 1997;92(3):191-198.
- [197]. Korbek M, Sufliarsky J, Danihel L, Vojtassak J, Niznanska Z. Results of gestational trophoblastic neoplasia treatment in the Slovak Republic in the years from 1993 to 2012. *Ceska Gynekol.* 2016;81(1):6-13.
- [198]. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003 ; 4: 670-8.
- [199]. 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.



- [200]. Sasaki K, Hata H, Nakano R. ABO blood group in patients with malignant trophoblastic diseases. *Gynecol Obstet Invest* 1985 ; 20 : 23–6.
- [201]. Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, et al. ABO blood-groups and the risk of gestational trophoblastic disease. *Tumori* 1985;1: 123–26.
- [202]. Mohammad jafari R, Abedi P, Najafabady MT. The Gestational Trophoblastic Diseases: A Ten Year Retrospective Study. *Int J Fertil Steril*. 2010;4(1).
- [203]. The VIII th world Congress on gestational trophoblastic diseases. Nov 3–6, 1996, Seoul, Korea. *International journal of gynecology & obstetrics* 60 suppl.no.1(1998) S129–S136.
- [204]. Hertig AT. Tumors of the female sex organs. Part 1. Hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Atlas Tumor Pathol*. 1956; Section-IX.
- [205]. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*. 1994;39(3):155–162.
- [206]. Ben Hazim O, Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles à propos de 118 cas, Thèse pour l'obtention du Doctorat en médecine, Rabat 2012.
- [207]. Stone M, Dent J, Kardana A, Bagshawe KD. Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatidiform mole. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1976;83(12):913–916.
- [208]. Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, et al. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 635–40.
- [209]. 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.

- [210]. Inaguma S1, 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
- [211]. Waken, Tanaka K, Capman V, Matsui S, Sandberg AA. Chromosomes and cellular origin of choriocarcinoma. *Cancer Res* 1981 : 413137-43.
- [212]. Korbe M, Sufliarsky J, Danihel L, Vojtassak J, Niznanska Z. [Results of gestational trophoblastic neoplasia treatment in the Slovak Republic in the years from 1993 to 2012] Jan 2016.
- [213]. Carlini L, Villa A, Busci L, Trezzi G, Agazzi R, Frigerio L. Selective uterine artery embolization: a new therapeutic approach in a patient with low risk gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):314-315.
- [214]. 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 3ème édition par Hancock B. W, Seckl M. J., Berkowitz R. S., Cole L. A.; 2009bis ; pages:343-365.
- [215]. S. Noal, F. Joly, E. Leblanc, février 2010 Prise en charge d'une tumeur trophoblastique gestationnelle.
- [216]. F. Golfier<sup>1</sup>, D. Raudrant<sup>1</sup>, L. Frappart<sup>2</sup>, J P. Guastalla<sup>3</sup>, V. Trilletlenoir<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.

- [217]. 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.
- [218]. Gadducci A1, Lanfredini N1, CosioS1 Reproductive outcomes after hydatiform mole and gestational trophoblastic neoplasia.

أطروحة رقم 21/118

سنة 2021

الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل:  
تجربة مصلحة الأنكولوجيا بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 10 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/15

من طرف

الآنسة كادي إيمان  
المزدادة في 07 فبراير 1996 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الورم المشيمي المتعلق بالحمل - السرطان المشمائي - الخلد الغازية - ورم موقع زرع المشيمة  
تقييم الفيغو - علاج

اللجنة

الرئيس والمشرف ..... السيد الفتوح محمد  
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية  
السيد بازين عزيز .....  
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية  
أعضاء { ..... السيد سينا محمد  
أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي  
..... السيد أفريشة توفيق  
..... أستاذ مبرز في علم الأشعة  
عضو مشارك ..... السيد طريس مهدي  
أستاذ مساعد في الأنكولوجيا الطبية