



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 004

Prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles : Expérience du CHU Mohammed VI Marrakech

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/01/2018

PAR

Mlle Meriem NAFIDI

Née le 14 mars 1993 à Beni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Tumeur trophoblastique gestationnelle-Choriocarcinome-Môle invasive-
Traitement

JURY

M.	A.SOUMMANI Professeur de gynécologie-obstétrique	PRESIDENT
M.	B.FAKHIR Professeur agrégée de gynécologie-obstétrique	RAPPORTEUR
M.	A.BASSIR Professeur agrégée de gynécologie-obstétrique	} JUGES
M.	M.KHOUCHANI Professeur agrégée en radiothérapie	
M.	H. JALAL Professeur agrégé en radiologie	

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto-rhino-laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOUCHE Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne

BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumatologie orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie-générale	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumatologie orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELOATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique

FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- ptisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

DEDICACES

A mon très cher père Jamal Nafidi,

Je ne saurais remercier Dieu assez de m'avoir gâtée depuis ma naissance par le don de t'avoir comme géniteur. Tu es mon 1^{er} et plus grand amour sur cette Terre ; tu es mon meilleur ami et mon plus grand soutien. Tu as toujours su trouver les mots qu'il fallait pour m'orienter, me reconforter et me soutenir. Je te dois non seulement toute mon existence mais aussi cette profession vers laquelle tu m'as guidée, et dont je suis très fière. Tu as toujours été là pour moi, quelles que soit les circonstances ; en un clin d'œil, tu accourais à mon secours devant toutes les situations et ne tolérais en aucun cas de voir mes larmes versées. Tu es tel ce grand chêne au sein de la forêt qui garde à l'abri toute tête venant se reposer à son pied. Te savoir là pour moi suffit à égayer toute ma vie. Tu as tellement comblé mon cœur d'amour que tu n'en as laissé place à personne.

J'espère être ta fierté comme tu l'es à mes yeux, et que Dieu tout puissant te garde en vie pour que tu puisses me guider vers d'autres pas si sereinement et affectueusement.

A ma merveilleuse mère Hayat Karim,

Tu es, à mes yeux, le plus beau cadeau divin qui m'ait été offert. J'aimerais trouver les mots justes pour t'exprimer mon amour. Mais existent-ils ?

Ton affection et ton amour inconditionnés nous ont toujours guidées et gardé à l'écart d'innombrables erreurs ; un seul regard a toujours suffi à panser mes maux et renforcer la foi en moi, en ma famille et en la bonté de ce monde.

J'espère que, par nos petites réussites, nous avons pu dessiner le sourire sur ton visage et réveiller l'éclat perdu dans ton regard depuis la mort de notre grand-père.

Sache qu'aucune de nous trois ne craint d'entreprendre les projets les plus délicats ou de prendre les décisions les plus périlleuses car nous savons que tu seras toujours là pour nous épauler et nous soutenir, et faire ressortir le meilleur ancré en nous. Nous sommes le fruit de ta grande patience, de tes nombreux sacrifices, de ton éducation hors pair et de ton humble âme.

*A ma consœur, ma meilleure amie & ma plus grande confidente, ma
cadette Fatima-essahra Nafidi.*

Je n'aurai pu rêver mieux ! Tu es une sœur merveilleuse, compréhensive, attentionnée, sublime et ADORABLE ! Tous les adjectifs mélioratifs de la langue française ne sauraient brosser ton portrait.

Tu as toujours accouru à mon aide, dessiné le sourire sur mes lèvres, veillé secrètement à mon bonheur et planifié tout ce qu'il faut pour que je beigne dans la joie. Sache que TU es mon euphorie, ma béatitude et mon contentement. J'ai énormément de chance de t'avoir dans ma vie ; si je ne le dis pas assez et n'exprime mon chérissenment que rarement et d'une façon maladroite, sache je t'aime très fort et que je suis fière de toi petite sœur.

T'avoir comme médecin sera le fait le plus épatant et extraordinaire dans la vie de plusieurs ; ne l'oublie jamais. Fonce et vis ta vie comme tu l'entends, sans limites ni chaînes, car tu mérites tout ce qu'il y a de beau dans cette vie...

A mon petit bijou, ma benjamine Lineb Nafidi,

L'adorable enfant toujours souriante, et la jeune et belle demoiselle que tu es devenue ! Tu as éveillé en moi, depuis ta naissance, un sentiment étrange mais très tendre ; celui d'une maman. Je ne sais pas si c'est nos 9 ans d'écart ou le grand amour gigantesque et colossal que je porte pour toi, mais te voir froncer les sourcils suffit à étouffer mon cœur. C'est pourquoi je te demande d'être heureuse avant tout. Que ce magnifique sourire printanier ne quitte jamais tes lèvres. Tu seras pour toujours ce petit bout de choux rosé que nous avons adoré depuis sa venue dans nos vies.

Sache que je serais toujours là pour toi..

Je t'aime fort, infiniment et éternellement.

A la mémoire de mon grand-père Kaddour Karim,

Je n'ai pu te connaître qu'à travers les larmes chaudes versées par ma mère et les dires pleins d'amour de mamie ; me permettant de te garder au chaud dans mon cœur pour toujours. J'aurais tellement aimé que tu sois là et que tu puisses être fière de moi.

A mon adorable grand-mère Fatna Draï,

Je remercie Dieu d'avoir pu grandir à tes côtés car tu as orné mon enfance par tellement de souvenirs et de rires lesquels suffirent pour plus d'une vie ! Tes yeux pétillants pleins d'amour et de tendresse me remplissent d'une sérénité incommensurable et comblent mon être.

*A mes grands-parents paternels Saleh Nafidi et
Mina Nafidi,*

L'enfance passée à vos côtés fut des plus belles. Elle fit le pilier de la jeune femme heureuse que je suis aujourd'hui. Je vous en remercie vivement. Que Dieu vous garde en vie et en bonne santé pour notre bonheur à tous.

*A mon très cher oncle et seigneur Dr. Abdelmajid
Karim,*

A travers tous tes tendres encouragements, ta motivation continue et la grande ambition que tu m'inspires, je me sens capable de parvenir aux fins les plus délicates et d'accomplir une carrière épanouie où je pourrais exceller.

A mon ami et confrère Dr. Adil Mansouri,

Tu es l'incarnation du meilleur ami que tout le monde cherche. Heureusement pour moi, je suis parmi les personnes qui ont pu te trouver ! Je ne saurais te remercier pour toute ton aide, très précieuse d'ailleurs, tes encouragements, ta patience et ton soutien. Merci pour le café, le polycopié, le Carambar, l'informatique et tout le reste ...

Nous avons vécu et partagé tellement d'événements ensemble que tu fais partie intégrante de ma vie quotidienne. Fait qui me ravie et m'honore.

J'ai la certitude que tu seras un moyen de guérison et de consolation de tes patients, car je sais à quel point tu es un bon médecin et une honnête personne. J'espère aussi que tu pourras trouver « bague à ton doigt » et jouir d'une vie maritale et familiale heureuse.

A mon binôme Fatima-ezzahra Nader,

Bien que ce ne soit plus des nuits blanches pénibles, un travail surhumain à plein temps, un petit coussin et une couverture, qui ne suffit qu'à accentuer notre sensation de froid, que nous avons partagés, il reste que tu fus à mes yeux une amie, consœur et confidente hors pair. Je te remercie pour tant de choses que je ne pourrais citer. 5 années déjà passées, qui renferment beaucoup de souvenirs qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

A ma chère amie Ikrame Khiraoui,

Tu es celle qui a su tendre l'oreille à mes paroles bien longues et étourdies pendant des soirées que je ne peux oublier. J'ai appris avec toi le vrai sens de l'amitié. Tellement de circonstances partagées qui nous ont permis de grandir ensemble et de prospérer dans notre amitié depuis 13 ans déjà ...

A mes chers amis Ouassim Mansoury et Badiaa El basri,

Que tous les polycopiés et grands bouquins que nous avons feuilletés pendant des heures, jusqu'à réveiller nos sciatalgies, puissent être le fruit de connaissances médicales inédites et d'un grand savoir au profit de nos malades. Nos sourires et nos colères, nos motivations et nos déprimés,

nos gaietés et nos déceptions constitueront à jamais mes plus belles années universitaires.

A ma chère amie Fatima-ezzahra Melloul,

Ton amitié n'a pas été le seul gain à mes yeux depuis 8 ans, mais tu m'as surtout offert une 2^{ème} famille à Marrakech qui m'a toujours accueillie les bras grand ouverts.

A mon confrère Mehdi Loukhnati,

Tu as toujours été d'un grand soutien, et ce depuis le premier jour. Je te remercie d'avoir été en plus de tout ça un grand frère si aimant et attentionné.

A mon confrère Oussama Nacir,

Etre ton amie constitue un défi au quotidien ; par ta gentillesse, ta confiance, ta loyauté, tu lèves la barre bien haut. Etre « 2 balles rouges » n'a pas rendu la tâche facile, mais le respect et la grande affection partagés font que notre amitié soit des plus belles.

A mon confrère Abdelhakim Moutayamine,

Tu seras à jamais la personne la plus joyeuse et stupéfiante que j'ai rencontrée. Puisses-tu être très heureux dans la vie que tu entreprends !

A ma petite bande d'externat qui fit de moi ce que je suis aujourd'hui !

REMERCIEMENTS

A mon Maître et président de thèse, Monsieur le professeur Soummani Abderraouf,

Professeur de l'enseignant supérieur, chef de service de Gynécologie Obstétrique au CHU Mohammed VI de Marrakech,

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous m'accordez en siégeant et présidant le jury de ce travail.

Le passage dans votre service est une chance inouïe s'ouvrant à tout étudiant pour approfondir les connaissances en Gynécologie-Obstétrique. Veuillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de ma très haute considération, ma profonde gratitude et mes sentiments les meilleurs.

A mon Maître et rapporteur le professeur Fakhir Bouchra,

Professeur agrégée en gynécologie Obstétrique au CHU Mohammed VI de Marrakech,

Je ne saurai vous remercier assez pour l'honneur que vous m'avez accordé d'être votre thésarde et de mener à vos côtés ce travail. Mon respect et admiration à l'égard de votre personne et de vos innombrables compétences sont, certes, depuis longtemps présents. Néanmoins, durant ce projet de thèse, je pus découvrir vos nombreuses qualités : votre rigueur et perspicacité, votre prévenance, votre attention et votre minutie m'ont permis d'avancer avec assurance. Vous étiez toujours, sans faute, présente pour me guider, me corriger, m'apprendre et m'éclairer sur tous les aspects de notre travail, me donnant envie d'effectuer encore plus de travaux à vos côtés. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.

Veillez croire, cher Maître, en l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon estime.

A mon Maître et juge, le professeur Bassir Ahlam,

Professeur agrégée en gynécologie Obstétrique au CHU Mohammed VI de Marrakech,

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche beaucoup et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.

A mon Maître et juge de thèse, le professeur Khouchani Mouna,

*Professeur agrégée en Radiothérapie. Chef de service d'Oncologie-
Radiothérapie au CHU Mohammed VI de Marrakech,*

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession.

Recevez cher Maître, l'expression de mon profond respect.

A mon Maître et juge de thèse, le professeur Jalal Hicham,

Professeur agrégé en Radiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech,

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger parmi notre noble jury. Votre présence m'honore.

Veillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

ABBREVIATIONS

ACT-D	Actinomycine D
ATCD	Antécédent
CC	Choriocarcinome
CGCO	Collège Royal Des Gynécologues Obstétriciens En Angleterre
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMT	Chimiothérapie
CNGOF	Collège National Français De Gynécologie Obstétrique
EE	Ethynil-Oestradiol
EMA-CO	étoposide, Le Méthotrexate Et L'actinomycine D, Cyclophosphamide Et Vincristine.
EMA-EP	d'Étoposide, Méthotrexate, Actinomycine D Et Cisplatine
FA	Acide Folinique
FIGO	Fédération Internationale De Gynécologie Et d'Obstétrique
GEU	Grossesse Extra-Utérine
GGOLFB	Groupement Des Gynécologues Obstétriciens De Langue Française De Belgique
GOC	Gynécologues-Oncologues Du Canada
HAS	Haute Autorité De Santé
HLP	L'hormone Lactogène Placentaire
IC	Intervalle De Confiance
IGCS	Société Internationale Des Cancers Gynécologiques
INCa	Institut National Du Cancer
IP	L'indice De Pulsatilité Artérielle
IRM	Imagerie Par Résonance Magnétique
ISSTD	Le Comité De La Société Internationale D'études Des Maladies Trophoblastiques
IVG	Interruption Volontaire De Grossesse
LCR	Liquide Céphalorachidien
MAV	Malformation Artério-Veineuse
MH	Môle Hydatiforme
MI	Môles Invasives
MTG	Maladies Trophoblastiques Gestationnelles
MTX	Méthotrexate
NETDC	New England Trophoblastic Disease Center
NFS	Numération Formule Sanguine
NIH	National Institute Of Health

OMS	l'Organisation Mondiale De La Santé
OR	Odds Ratio
PETscan	Positron Emission Tomography
RR	Risque Relatif
SA	Semaines D'aménorrhée
SEA	Embolisation Artérielle Sélective
SOGC	Société Des Obstétriciens Et Gynécologues Du Canada
TCA	Temps De Céphaline Activée
TDM	Tomodensitométrie
TP	Temps De Prothrombine
TTE	Tumeurs Trophoblastiques Epithélioïdes
TTG	Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles
TTSI	Tumeurs Trophoblastiques Du Site D'implantation
TV	Toucher Vaginal
VO	Voie Orale
βHCG	L'hormone Choriogonadotrophique

PLAN

INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET METHODES	5
I. Type d'étude :	6
II. Critères d'inclusion :	6
III. Recueil des informations :	6
IV. Eléments analysés :	7
V. Limites de l'étude :	7
VI. Analyse statistique :	8
RESULTATS.....	9
I.Caractères épidémiologiques des patientes :	10
II.Circonstances de diagnostic positif :	17
1. Motif de consultation des patientes :	17
2. Mode de début de la symptomatologie :	18
3. Survenue d'une hémorragie génitale :	18
4. Etat gravidique en cause :	19
5. Circonstances de diagnostic de la tumeur trophoblastique gestationnelle (TTG) :	20
6. Délai entre la grossesse causale et la survenue de la TTG :	21
7. Examen général des patientes :	21
8. Examen gynécologique des patientes :	22
9. Groupage des patientes :	23
10. Examens biologiques :	24
10.1 Taux de β HCG initial (avant le traitement) :	24
10.2 L'évolution / Cinétique des β HCG :	24
10.3 Dosage de l'hormone lactogène placentaire (HLP) :	25
III.Bilan d'extension (locorégional et à distance) :	26
1. Le profil échographique des patientes à l'admission :	26
2. Extension locorégionale :	26
3. Extension à distance :	27
4. Nombre de métastases :	28
5. Localisation des métastases :	29
IV.Score de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique FIGO (2000) :	31

V. Etude anatomopathologique :	31
VI. Prise en charge thérapeutique :	32
1. Modalités :	32
1.1 Chimiothérapie (CMT) :	32
1.2 Chirurgie :	37
1.3 Radiothérapie :	37
2. La surveillance après négativation des β HCG :	38
2.1 Clinique :	38
2.2 Biologique :	38
VII. L'évolution :	39
1. Traitement de rattrapage :	39
2. Résultat du traitement :	40
3. Apparition de seconds cancers :	40
4. Fertilité après la TTG :	41
DISCUSSION	42
I. Rappel et définitions :	43
1. La môle invasive (MI) :	44
2. Le choriocarcinome (CC).....	45
3. La tumeur trophoblastique du site d'implantation (TTSI) et la tumeur trophoblastique épithélioïde :	46
II. Epidémiologie :	48
1. Fréquence :	48
2. Facteurs de risque :	53
III. Diagnostic positif :	60
1. Signes cliniques inauguraux :	60
2. Grossesse Causale de la Tumeur trophoblastique gestationnelle :	62
3. Circonstances de diagnostic de la tumeur trophoblastique gestationnelle (TTG) :.....	64
4. Délai entre la grossesse causale et la survenue de la TTG :	66
5. Examen clinique des patientes :	67
6. Le profil échographique des patientes à l'admission :	69
7. Dosage de β HCG :	72
8. Etude anatomopathologique :	73

9. Etude immunohistochimique :.....	81
IV. Bilan d'extension :	83
1. Examens radiologiques :	83
2. Cas métastatiques :.....	88
V.Score de la Fédération internationale de gynécologie et d'Obstétrique FIGO (2000) :	90
VI.Prise en charge thérapeutique :	93
1. Objectifs :.....	93
2. Bilan pré-thérapeutique :	93
3. Moyens thérapeutiques :	94
4. Indications au traitement et la notion de régression spontanée :	110
VII. Surveillance :.....	118
1. Surveillance clinique :.....	118
2. Surveillance biologique :	119
VIII. Pronostic et fertilité ultérieure :	121
1. Mortalité :.....	121
2. Morbidité :	123
3. Récidive.....	124
4. Fertilité ultérieure :.....	125
Recommandations	127
CONCLUSION	130
ANNEXES.....	133
RESUMES	153
BIBLIOGRAPHIE	157

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont une entité de proliférations malignes dont l'origine est le tissu trophoblastique issu d'une grossesse débutante s'accompagnant d'une sécrétion excessive et anormalement prolongée (plus de 6 semaines après l'arrêt de la grossesse(1)) de l'hormone choriogonadotrophique (BHCG)(2-6). Elles constituent la forme maligne des maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) qui englobent un spectre de lésions ayant un vaste éventail de comportements biologiques et un risque de métastases(7) ; 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) incluant les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (TTE) (8,9).

Les TTG ont un fort potentiel métastatique et sont mortelles en l'absence de traitement (6,10)

Ces tumeurs peuvent se rencontrer chez des femmes de tous les groupes ethniques en âge de procréer ; et leur potentiel invasif et métastatique nécessite parfois d'avoir recours à la chimiothérapie et/ou à la chirurgie(5,11).

La survenue d'une maladie trophoblastique gestationnelle (qu'elle soit bénigne ou maligne) est un évènement de fréquence variable dans le monde ; avec une incidence qui avoisine 1/714 naissances en Angleterre, en notant une hausse pour la race asiatique (12). Quant à l'incidence des TTG plus particulièrement , elle est estimée à 1/50 000 naissances(6).

En France, l'évolution vers une néoplasie maligne s'observe dans 14% des cas de môles complètes et dans 5% de môles partielles(2).

Au Maroc, l'incidence de l'évolution vers une TTG parmi les cas retenus de MTG s'estime à 15% au CHU d'Avicenne de Rabat selon une étude datant de 2012 (13) , à 15.7% au CHU Ibn Rochd de Casablanca selon une étude de 2015 (14) et à 10% selon une étude récente en 2016 au CHU Hassan II de Fès.

Cette pathologie tumorale rare pose des difficultés aux étapes-clés du diagnostic car bien souvent méconnue, et à cause du traitement fréquemment inadéquat(2). Les bénéfices d'une centralisation de la prise en charge des MTG ont été clairement établis dans les pays ayant développé des centres de référence (Royaume Uni, France, Pays-Bas, Suisse, Etats Unis), en termes d'aide au diagnostic, à la prise en charge et au traitement des patientes (2,15).

Au Maroc, l'étude de cette pathologie tumorale présente un intérêt particulier du fait de sa fréquence non négligeable, de l'existence d'un marqueur biologique spécifique permettant la surveillance de la maladie (16,17), et enfin des possibilités thérapeutiques efficaces et

adaptées en fonction des éléments pronostiques. D'autant plus qu'un bon pourcentage des patientes sont jeunes et désireuses de grossesses.

A travers ce travail de thèse, nous avons pour objectif de réaliser :

- l'analyse du caractère épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif du profil des patientes ayant une TTG

- la confrontation entre la qualité de prise en charge dans notre structure hospitalière et la littérature.

- l'établissement de recommandations locales adaptées à notre contexte pour uniformiser la prise en charge.

- La proposition d'un carnet de référence de suivi des patientes qui serait utile non seulement à l'information et le suivi de la patiente mais aussi aux professionnels de santé quant à la prise en charge de cette pathologie.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et longitudinale étalée sur une période de 4 ans, allant de Janvier 2013 à Décembre 2016 au Centre Universitaire Hospitalier Mohammed VI de Marrakech, entre le service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Mère-Enfant et le service d'Oncologie Médicale du Centre d'Oncologie-Hématologie (COH).

II. Critères d'inclusion :

Toutes les patientes ayant été diagnostiquées TTG sur suivi de môles hydatiformes, ainsi que celles ayant eu le diagnostic de choriocarcinome sur examen anatomopathologique ou référées d'autres structures hospitalières pour prise en charge spécialisée de TTG 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 et repris dans les recommandations du Collège National de Gynécologie Obstétrique Français (CNGOF) (annexés N° 1).

III. Recueil des informations :

Notre collecte de données a eu lieu à partir de dossiers d'hospitalisation dans l'archive du service de gynécologie-obstétrique ainsi que celui du service d'Oncologie médicale, et ce grâce à une fiche d'exploitation préétablie (annexée N° 2).

IV. Éléments analysés :

Notre étude a consisté en une analyse :

- Du profil épidémiologique : âge des patientes, provenance, mode d'admission, état matrimonial, groupage sanguin ABO.

- Du profil gynéco obstétrical : ménarche, gestité, parité, antécédents notamment d'avortement, contraception, ATCD familial de maladie trophoblastique gestationnelle.

- Des critères diagnostiques utilisés : clinique et para clinique.

- Du protocole thérapeutique instauré.

- Des moyens et du rythme de surveillance.

- Du pronostic et de la fertilité post-TTG.

V. Limites de l'étude :

Notre étude a été fortement limitée à cause de son caractère rétrospectif par :

- le manque de renseignements cliniques et paracliniques de certains dossiers n'ayant pas permis de recueillir des données parfois essentielles.

- La perte de vue de plusieurs patientes : soit au cours de la surveillance des β HCG post-molaire, soit au cours du transfert vers le service d'Oncologie pour prise en charge par CMT, ou lors du suivi pendant le traitement.

- L'absence d'étude anatomopathologique de tous les produits d'aspirations.
- L'existence d'un nombre important de cas traités initialement en dehors du CHU, d'où une prise en charge inhomogène.

Néanmoins, les résultats obtenus nous ont permis d'ouvrir la discussion avec les données de la littérature.

VI. Analyse statistique :

Les données recueillies ont été saisies et enregistrées sur le logiciel Excel 2013 et analysées avec le logiciel de statistiques SPSS version 13.0.

L'étude a comporté une analyse descriptive avec calcul des fréquences.

RESULTATS

I. Caractères épidémiologiques des patientes :

1. Fréquence :

Durant une période de 4 ans allant de Janvier 2013 à Décembre 2016, nous avons admis 48 000 femmes qui ont accouché dans notre service. Sur cette même période, nous avons recensé 45 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

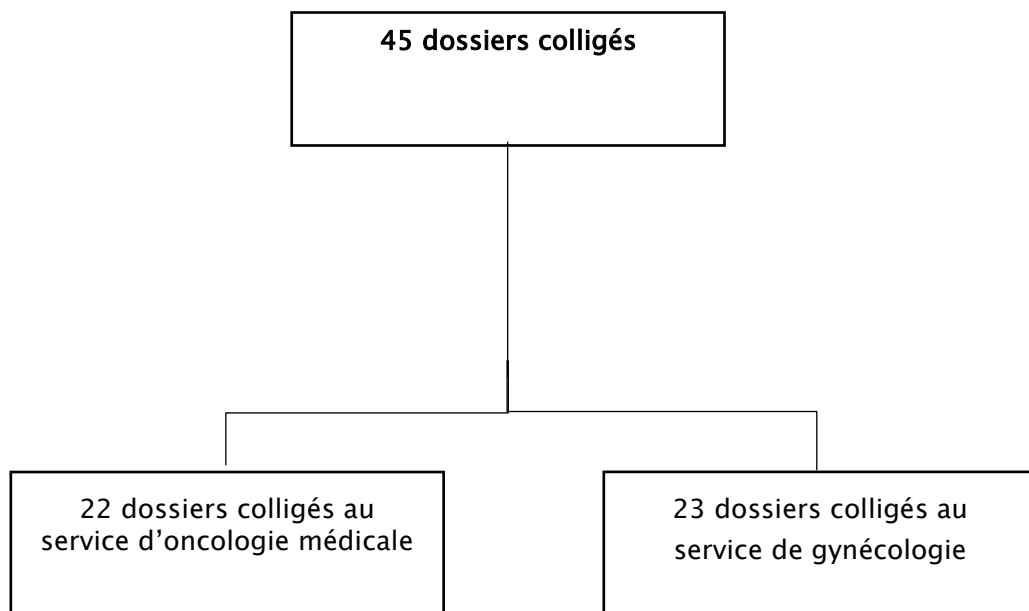


Figure 1 : Diagramme de sélection des patientes.

2. Age maternel :

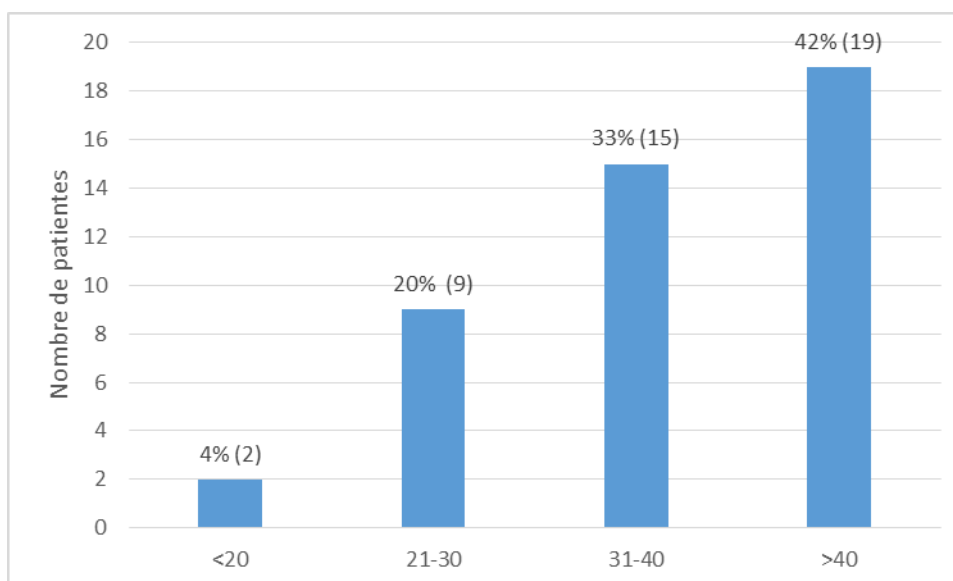


Figure 2 : Répartition des patientes en fonction de l'âge.

On note la prédominance de la tranche d'âge > 40 ans qui était la plus concernée.

La moyenne d'âge était de 37 ans avec des extrêmes de 19 ans et 52 ans.

3. Age paternel :

Il nous était difficile d'apprécier ce paramètre qui n'était mentionné sur aucun dossier.

4. Statut familial et professionnel :

100% de nos patientes étaient mariées et sans activité professionnelle.

5. Origine géographique :

L'origine de nos patientes était urbaine dans 71% avec en premier plan la région de Marrakech- Safi.

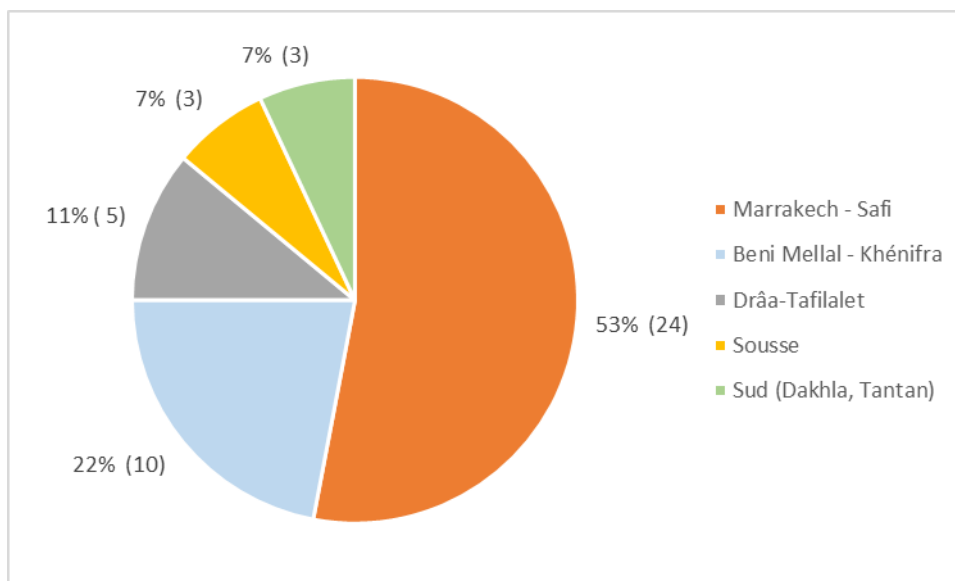


Figure 3 : Répartition des patientes selon les régions du Maroc.

La majorité de nos patientes étaient de provenance s'éloignant du Centre Hospitalier Universitaire de plus de 80km dans 73% des cas.

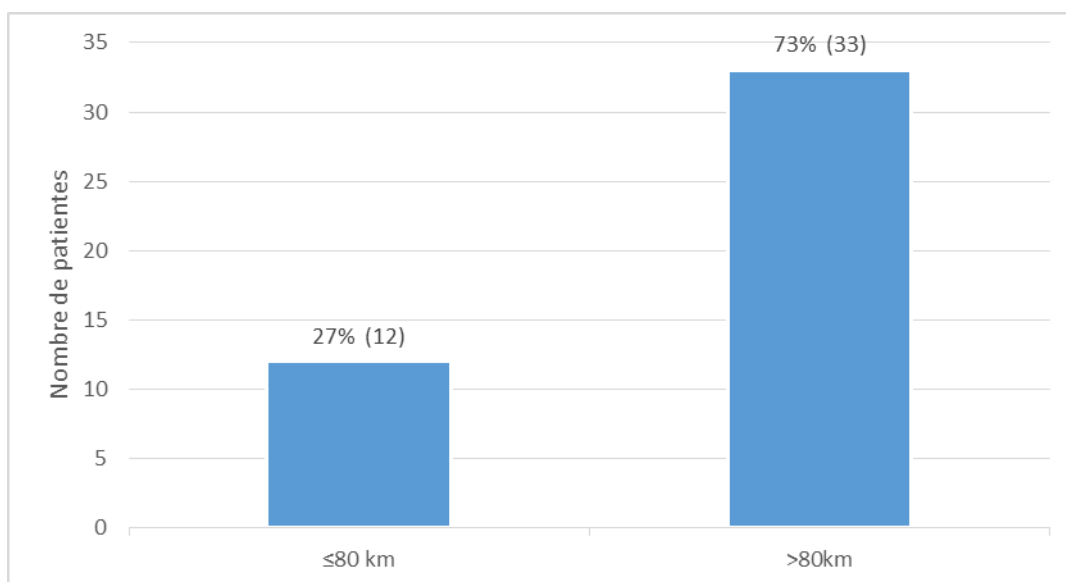


Figure 4 : Répartition des patientes selon la distance par rapport au CHU.

6. Mode d'admission :

On note un pourcentage bien plus élevé de 82.2% pour les patientes référées, et ce soit de structures provinciales/ régionales des régions décrites ci-dessus ou de cabinets médicaux spécialisés ; alors que l'admission directe aux urgences du CHU Mohammed VI (pour des motifs détaillés par la suite) ne constituait que 17.8%.

Tableau I : Répartition des patientes selon l'aspect d'admission.

Mode d'admission	Effectif	Pourcentage (%)
Référée d'un Hôpital/Cabinet	37	82,2
Admission à l'urgence (CHU Mohammed VI)	8	17,8
Total	45	100,0

7. Antécédents médicaux/ chirurgicaux des patientes :

Il n'y avait pas d'antécédents (ATCDs) médicaux marquants dans notre série ; à part celui d'hypertension artérielle essentielle (HTA) chez 3 de nos patientes, celui de diabète type 2 chez 2 patientes et 1 cas de tuberculose pulmonaire ancienne.

Quant aux antécédents chirurgicaux, on note une prise en charge chirurgicale pour torsion d'annexe chez 1 patiente et un ATCD de grossesse extra-utérine (GEU) chez une autre patiente.

8. Ménarche :

Ce paramètre ne fut retrouvé que chez 5 de nos patientes (11.1%) avec une moyenne de 13.6 ans.

9. Gestité des patientes :

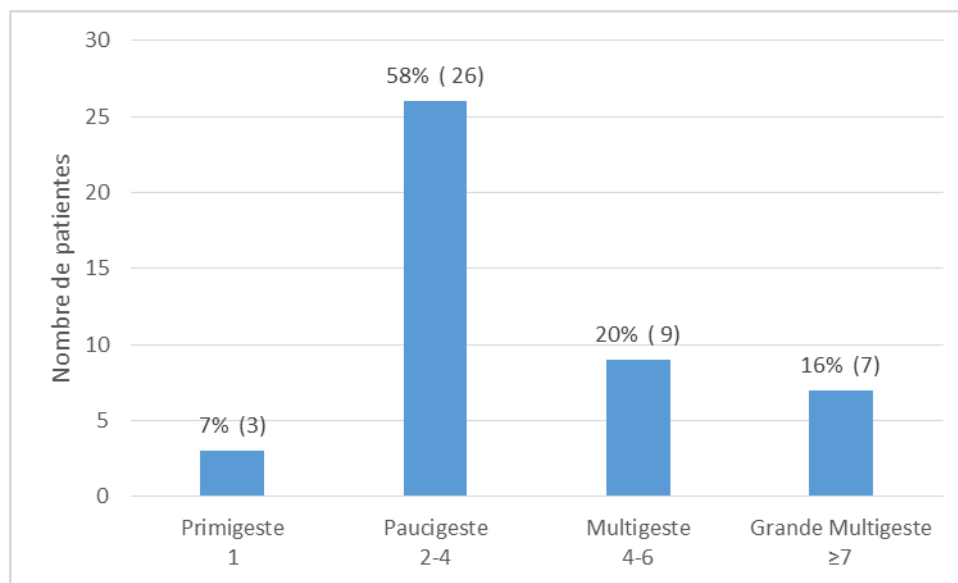


Figure 5 : Répartition des patientes en fonction de la gestité.

Nous notons la prédominance des patientes paucigestes représentant plus que la moitié dans notre série avec un pourcentage atteignant 56%, suivies des multigestes et des grandes multigestes puis des primigestes.

10. Parité des patientes :

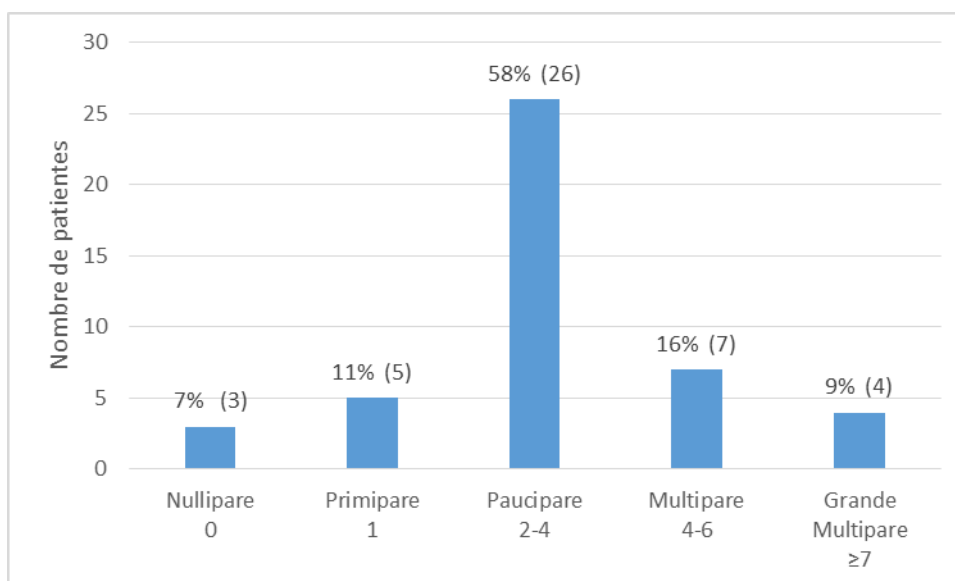


Figure 6 : Répartition des patientes en fonction de la parité.

Dans ce paramètre aussi, nous notons la prédominance des patientes paucipares avec un pourcentage dépassant la moitié dans notre série atteignant 56%. Cependant, les nullipares ne sont pas à l'abri de développer cette pathologie avec un pourcentage non négligeable de 7%.

11. Antécédent d'avortement :

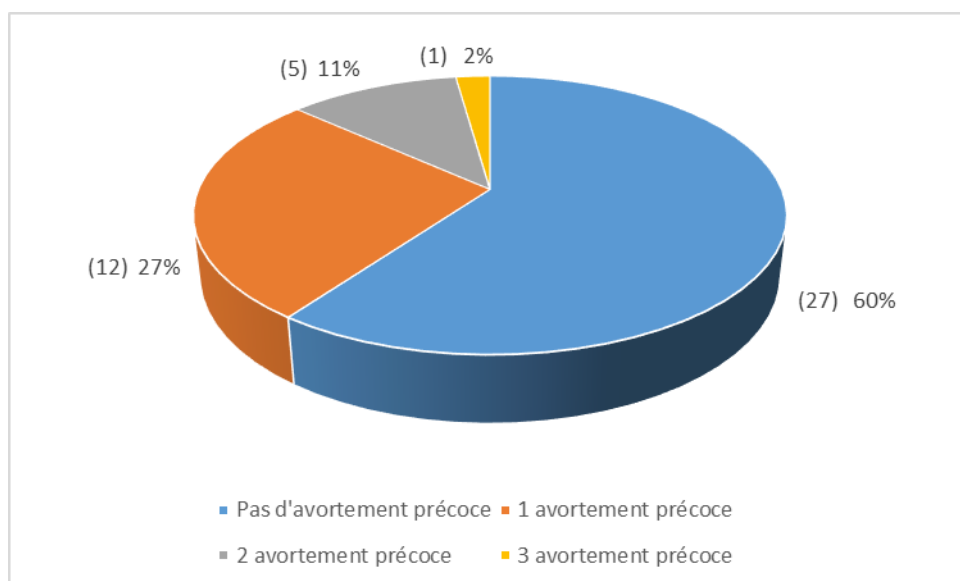


Figure 7 : Répartition des patientes en fonction du nombre d'avortements antérieurs.

Dans notre série, aucune patiente ne présentait un ATCD de môle hydatiforme en dehors de la grossesse causale. Cependant, 60% (27 patientes) ne présentaient aucun ATCD d'avortement.

12. Contraception :

Ce paramètre fut difficile à étudier vu qu'il n'était pas mentionné dans nos dossiers.

13. Antécédent familial de maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) :

Aucune de nos patientes n'a rapporté de cas familial ayant présenté auparavant une maladie trophoblastique gestationnelle (qu'elle soit bénigne ou maligne).

II. Circonstances de diagnostic positif :

1. Motif de consultation des patientes :

La majorité de nos patientes étaient symptomatiques et avaient consulté pour des métrorragies (isolées dans 56% des cas ou associées à d'autres signes dans 15% type : signes sympathiques de grossesse exagérés, douleurs pelviennes ou altération de l'état général).

Pour 7% d'entre elles, elles nous sont parvenues avec le diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle d'autres structures hospitalières. Le suivi biologique des môles hydatiformes fut à l'origine de 13% de patientes diagnostiquées TTG dans notre série.

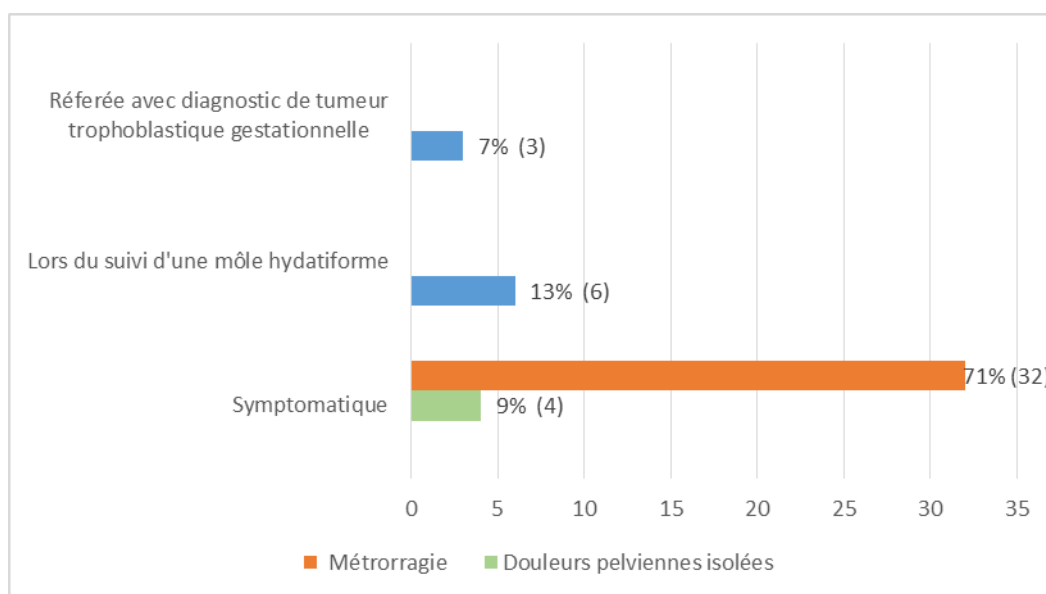


Figure 8 : Répartition des patientes selon les circonstances du diagnostic.

2. Mode de début de la symptomatologie :

Tableau II : Répartition des patientes selon le type de survenue de la symptomatologie.

Mode de début de la symptomatologie	Fréquence	Pourcentage (%)
Brutal	16	36
progressif	29	64
Total	45	100

La majorité de nos patientes symptomatiques consultait pour des symptômes survenus de manière progressive.

3. Survenue d'une hémorragie génitale :

Dans notre série, seulement 2 patientes n'avaient pas présenté d'épisode d'hémorragie génitale. Quant à celles ayant présenté ce signe fonctionnel, 17 d'entre elles avaient une hémorragie minime constituant la majorité des patientes (42%). S'en suivait 14 patientes avec une hémorragie de moyenne abondance et 7 de grande abondance respectivement.

Le caractère minime, moyen et abondant des métrorragies a été évalué à l'admission des patientes aux urgences et retenu dans notre étude sur les données des dossiers de patientes.

Ce paramètre n'a pas été rapporté chez 5 patientes.

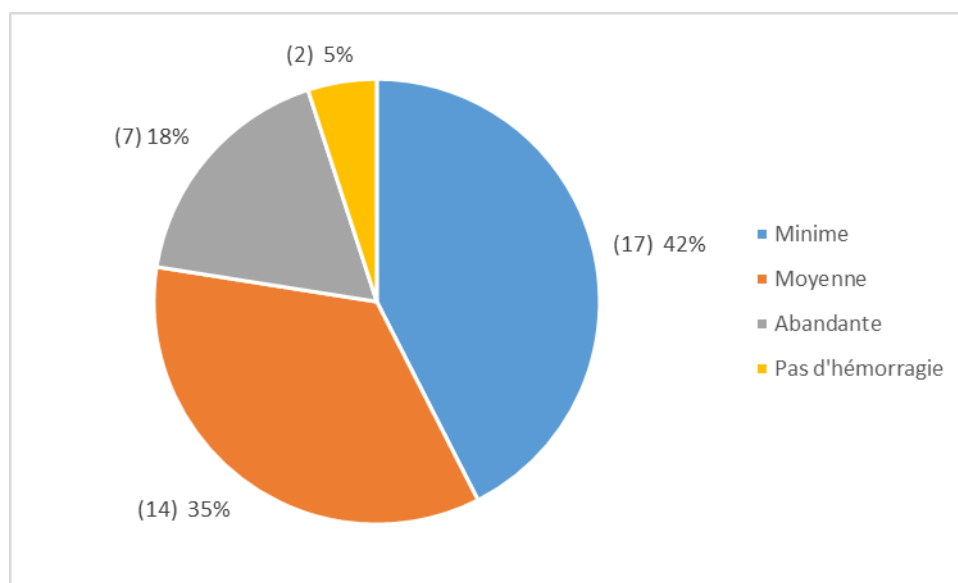


Figure 9 : Répartition des patientes selon la survenue d'hémorragie génitale.

4. Etat gravidique en cause :

La prédominance était en faveur des patientes ayant eu une môle hydatiforme (partielle ou complète) comme évènement causal de la TTG. Le nombre d'aspirations en matière de môles hydatiformes n'a pas été précisé sur les dossiers ; cependant, une 2^{ème} aspiration est systématiquement réalisée dans notre service devant la persistance d'une image échographique. Ce paramètre n'a pas été retrouvé dans 3 dossiers.

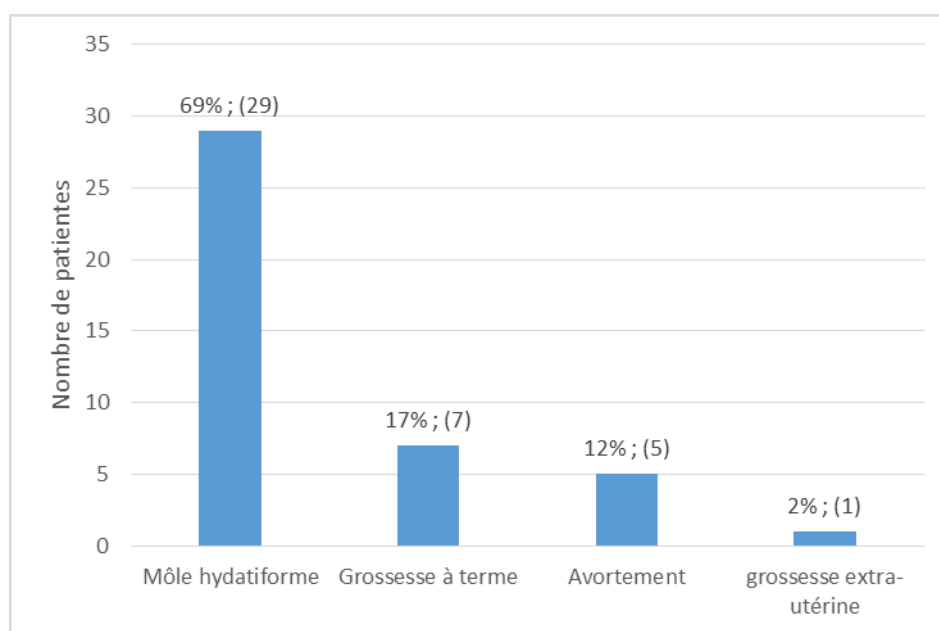


Figure 10 : Répartition des patientes selon l'état gravidique causal.

5. Circonstances de diagnostic de la tumeur trophoblastique gestationnelle

(TTG) :

Tableau III : Répartition des patientes selon les circonstances du diagnostic.

Circonstances	Fréquence	Pourcentage (%)
Biologie	37	82
Histologie	8	18
Radiologie	0	0
Métastases	0	0

82% de nos patientes ont été diagnostiquées au cours de la surveillance biologique de β HCG dans les suites d'une pathologie molaire, qui retrouvait une évolution biologique perturbée ; alors que 8 patientes (18%) ont été reçues avec leurs examens

anatomopathologiques d'aspirations faites dans un contexte de môles hydatiformes, retrouvant un diagnostic de pathologie trophoblastique maligne.

6. Délai entre la grossesse causale et la survenue de la TTG :

Tableau IV : Répartition des patientes selon l'intervalle entre la grossesse & le diagnostic de la TTG.

Intervalle entre la grossesse causale et le diagnostic de la TTG (début chimiothérapie) (en mois)	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
< 4 mois	32	71
4 - 6 mois	8	18
7 - 12 mois	4	9
≥ 13 mois	1	2

La majorité de nos patientes présente un intervalle < 4 mois entre la grossesse causale, tous types confondus, et le diagnostic de la tumeur trophoblastique gestationnelle constituant ainsi 71% de notre série.

7. Examen général des patientes :

La majorité de nos patientes était en bon état général à l'admission (89%) alors que 5 ont consulté dans un état d'altération d'état général manifeste.

La recherche des œdèmes des membres inférieurs était négative chez toutes nos patientes ainsi que la recherche de protéinurie aux bandelettes urinaires.

Tableau V : Répartition des patientes selon leurs examens cliniques.

	Fréquence	Pourcentage (%)
Etat général		
Altéré	5	11
Bon	40	89
Coloration des conjonctives		
Décolorées	8	18
Tension Artérielle à l'admission		
Hypertension artérielle	1	2
Hypotension artérielle	8	18

8. Examen gynécologique des patientes :

Un examen gynécologique est systématiquement réalisé chez nos patientes avec un examen au spéculum pour apprécier l'état du col utérin ainsi que vaginal complété par un examen au spéculum.

La présence d'une masse latéro-utérine a été retrouvée chez 1 de nos patientes ainsi que la notion de lésions bleuâtres vaginales chez 1 patiente.

Tableau VI : Répartition des patientes selon les données à l'examen gynécologique.

	Fréquence	Pourcentage (%)
Examen au spéculum		
Gravide	2	4
Saignement endo-utérin	12	27
Lésions bleuâtres vaginales	1	2
Toucher vaginal		
Utérus augmenté de volume	17	38
Masse latéro-utérine	1	2

L'examen chez 1 patiente s'étant présenté en état de choc hémorragique sur Interruption volontaire de grossesse (IVG) avait retrouvé, au tarissement du saignement, un vagin mou et souple avec un examen sous valves objectivant une malformation artério-veineuse.

9. Groupage des patientes :

La majorité de nos patientes était de groupage Rhésus : O+ (48%), suivie par les groupages Rh : A+ et B- avec les pourcentages respectifs suivants 22% et 12%.

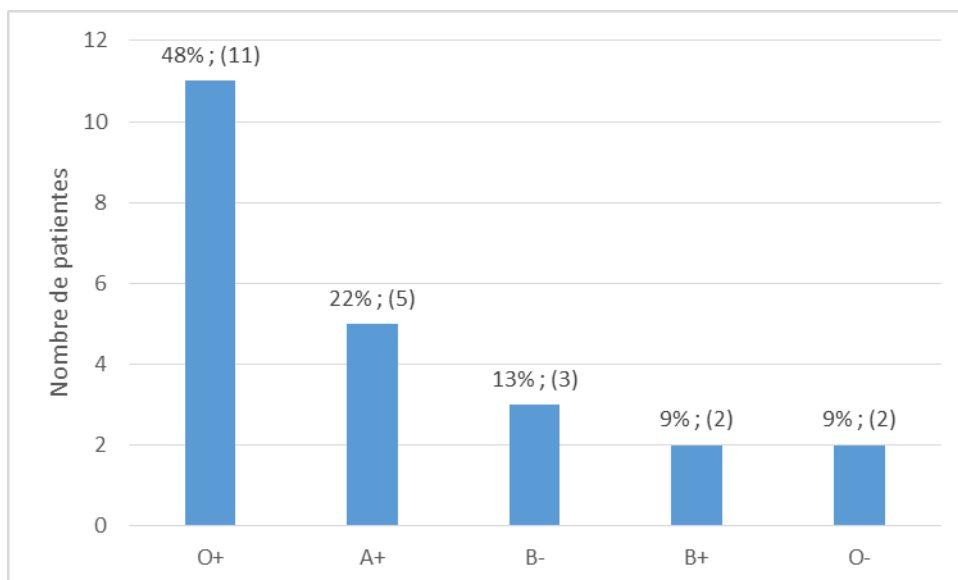


Figure 11 : Répartition des patientes selon leur groupage.

10. Examens biologiques :

10.1 Taux de β HCG initial (avant le traitement) :

On note la prédominance des patientes ayant un taux initial de β HCG entre 10^3 et 10^4 équivalant 61% dans notre série.

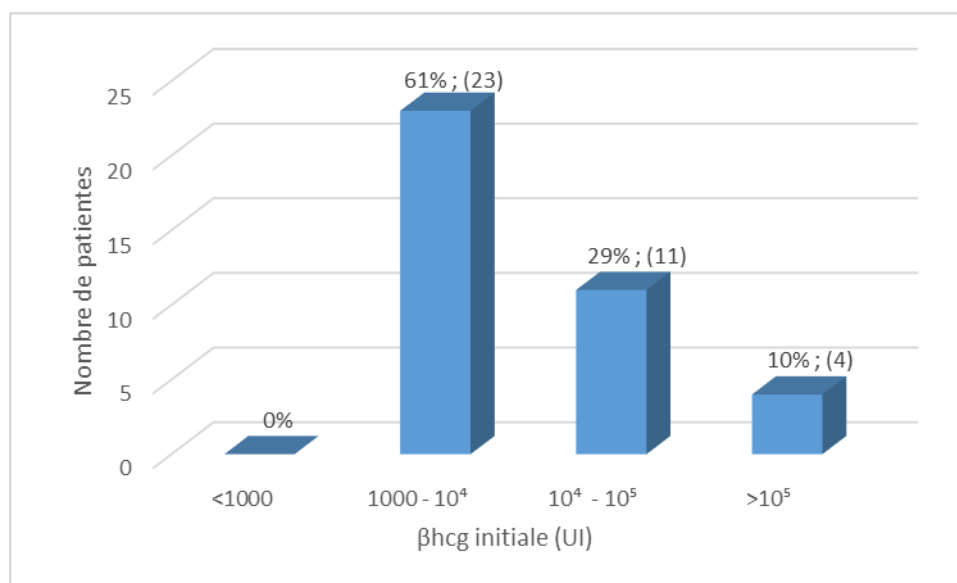


Figure 12 : Répartition des patientes selon leurs taux initiaux de β HCG.

10.2 L'évolution / Cinétique des β HCG :

Dans notre série, l'absence de négativation et la réascension étaient à égalité avec un pourcentage de 48% ; alors que la stagnation ne représentait que 4%.

Ce paramètre n'a pas été retrouvé chez une patiente dont le diagnostic était anatomopathologique retrouvant un choriocarcinome.

La patiente porteuse de MAV a effectué des dosages de β HCG selon un rythme rapproché et ce vu l'altération de son état général nécessitant un diagnostic et prise en charge rapides.

Les définitions de réascension, stagnation et absence de négativation répondent aux recommandations du Collège National de Gynécologie et d'Obstétrique Français (CNGOF) de 2010 (Annexe n°1).

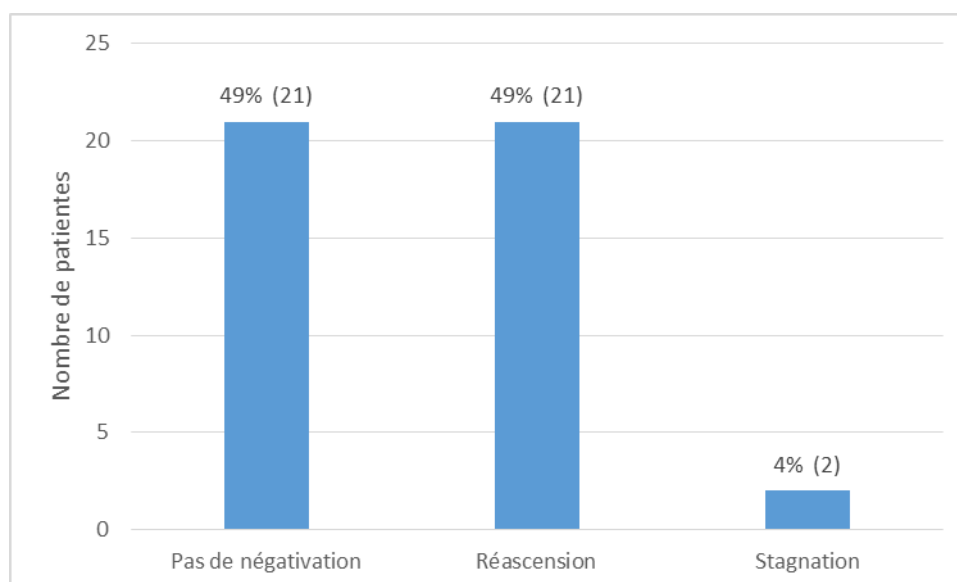


Figure 13 : Répartition des patientes selon la cinétique des β HCG.

10.3 Dosage de l'hormone lactogène placentaire (HLP) :

Ce paramètre a été recherché mais non effectué chez toutes nos patientes.

III. Bilan d'extension (locorégional et à distance) :

1. Le profil échographique des patientes à l'admission :

L'échographie obstétricale retrouvait chez 48% de nos patientes une image de rétention intra utérine d'une taille équivalant 3-5cm chez 32% et >5cm chez 16% des patientes.

Par contre, les images correspondant aux kystes lutéiniques n'ont été retrouvées que chez 2% de nos patientes.

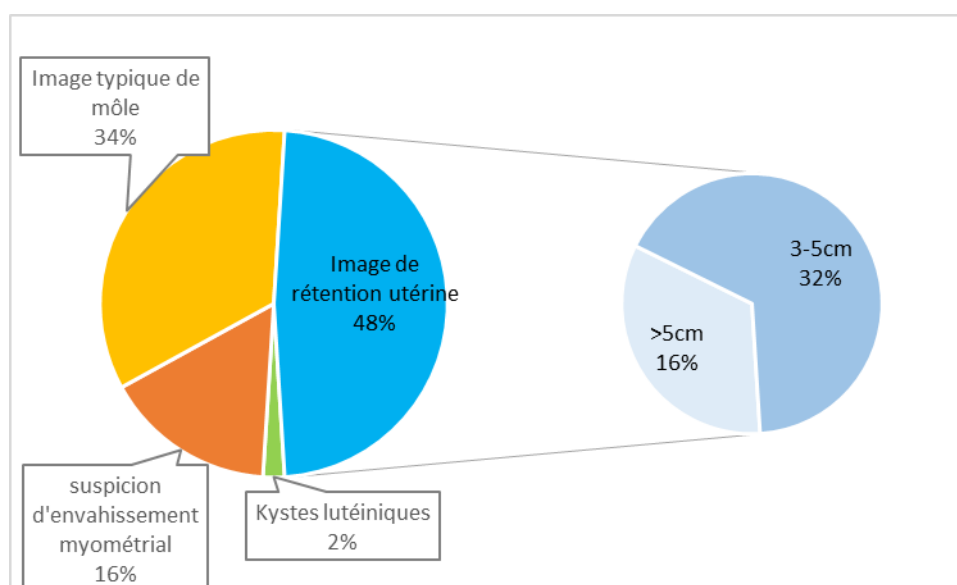


Figure 14 : Répartition des patientes selon les résultats d'échographie obstétricale d'admission.

2. Extension locorégionale :

L'échographie endovaginale, complétée au besoin par une IRM pelvienne, a été effectuée chez nos patientes à des pourcentages différents.

Le pourcentage indiquant l'envahissement myométrial représente les patientes qui ont bénéficié de l'examen radiologique et chez qui l'envahissement a été retrouvé.

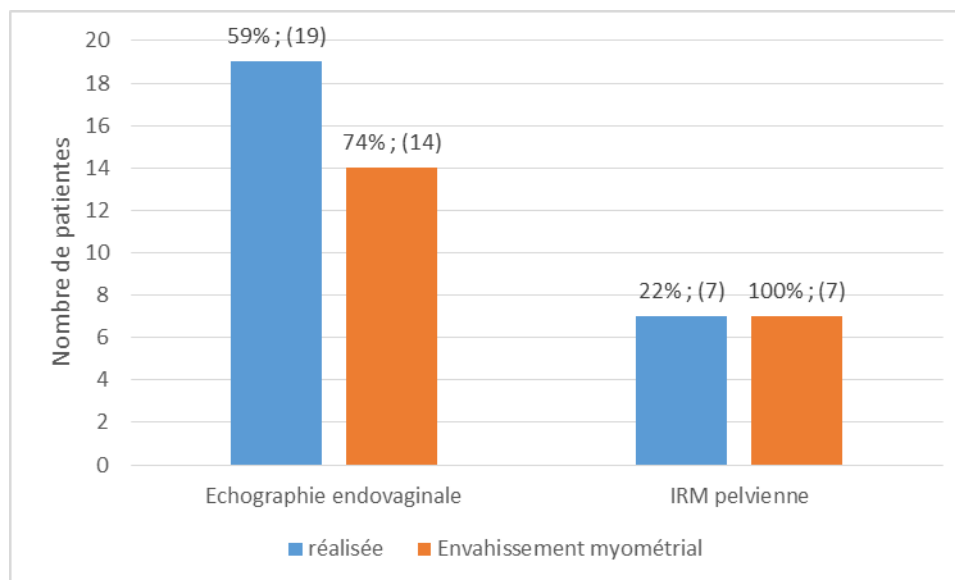


Figure 15 : Répartition des patientes selon les résultats d'échographie endovaginale et IRM pelvienne.

3. Extension à distance :

32 patientes (71%) ont réalisé le bilan d'extension à distance, alors que 13 patientes ont été perdues de vue durant les étapes de la prise en charge et n'ont donc pas bénéficié du bilan d'extension.

Toutes ces patientes ont bénéficié systématiquement d'une radiographie du poumon montrant chez 2 patientes une localisation secondaire. La Tomodensitométrie (TDM) thoracique a été de pratique également systématique dans notre service ainsi que celui d'Oncologie médicale.

La TDM abdomino-pelvienne ainsi que la TDM/IRM cérébrale ont été réalisées chez des effectifs différents de nos patientes (figure n° ci-dessous).

Le pourcentage exprimé pour les métastases est proportionnel au nombre de patientes ayant effectué l'examen radiologique.

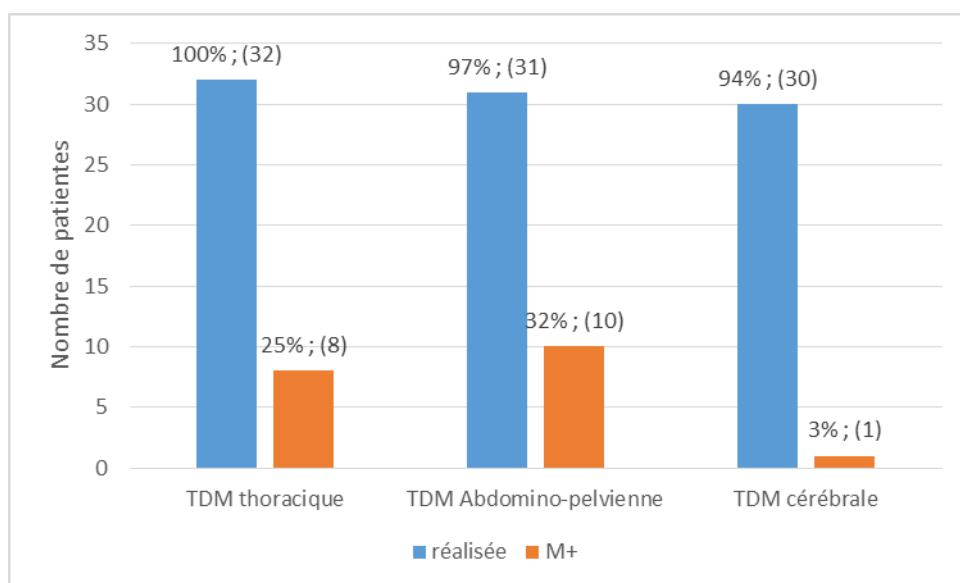


Figure 16 : Répartition des patientes selon les examens radiologiques réalisés à la recherche de métastases et leurs résultats.

4. Nombre de métastases :

Ce paramètre a été rapporté chez 32 patientes dans notre série.

Aucune de nos patientes ne présentait un nombre ≥ 5 métastases.

La majorité (60%) de nos patientes n'avait pas de métastases au moment du diagnostic de la TTG ; alors que 13 patientes (40%) présentaient un nombre de métastases allant de 1-4 métastases. Quelques patientes présentaient plusieurs sites métastatiques.

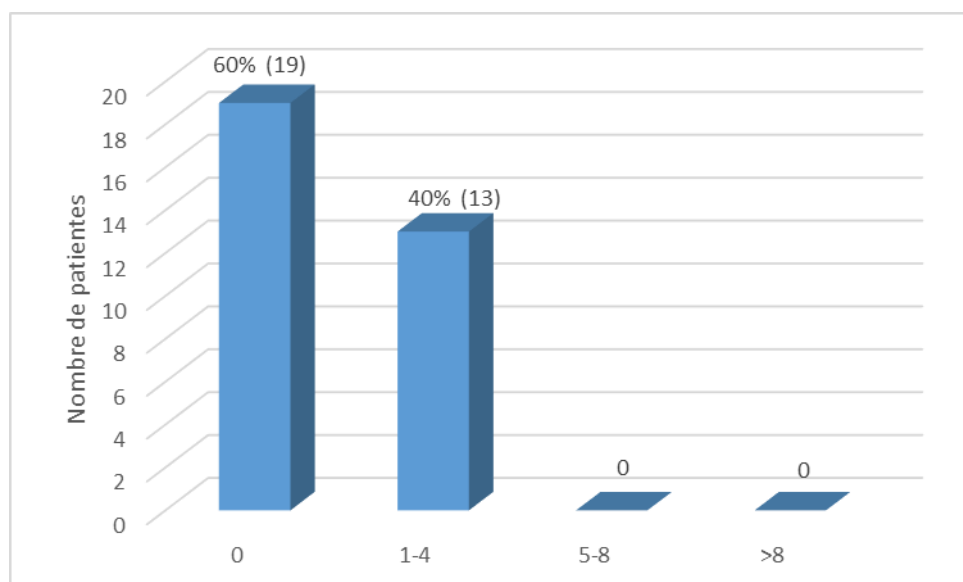


Figure 17 : Répartition des patientes selon le nombre de métastases initial.

5. Localisation des métastases :

La localisation métastatique élective était celle au niveau pulmonaire, retrouvée chez 62% de nos patientes, suivie de la localisation hépatique.

2 cas de métastases vaginales ont été rapportés :

- Une forme typique avec lésion tumorale bleuâtre
- le 2^{ème} cas atypique d'une patiente diagnostiquée porteuse d'une malformation artério-veineuse vaginale hémorragique induisant un état de choc. Le

diagnostic de TTG a été retenu sur histoire récente d'interruption volontaire de la grossesse (IVG) et persistance de β HCG positifs avec utérus vide.

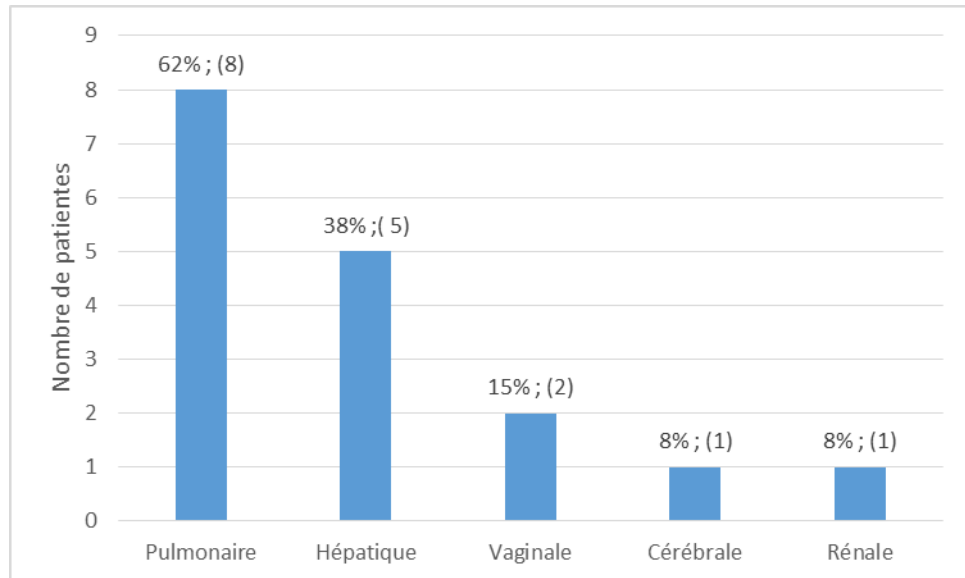


Figure 18 : Répartition des patientes selon la localisation métastatique.

IV. Score de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique FIGO (2000) :

Le score a été établi chez 32 patientes uniquement et ce par manque de données. La

majorité de ces patientes (69%) était de haut risque >7.

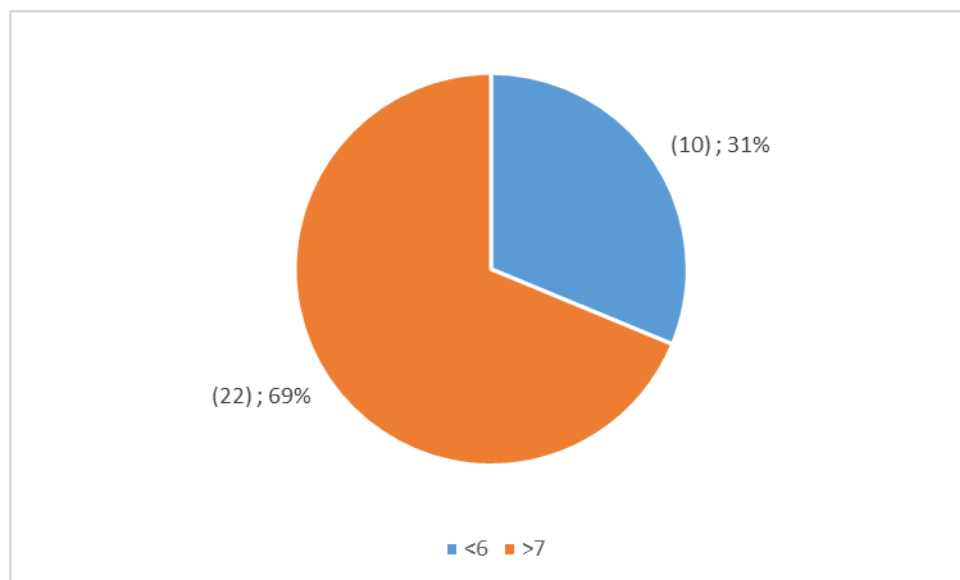


Figure 19 : Répartition des patientes selon le score FIGO.

V. Etude anatomopathologique :

Cette étude ne fut réalisée que chez 18 patientes dans notre série, retrouvant la prédominance du choriocarcinome. 8 patientes ont été admises avec une étude anatomopathologique retrouvant un choriocarcinome : 3 sur pièces d'hystérectomie et 5 sur aspirations de rétentions intra utérines dans le cadre de suivi de môles hydatiformes.

L'origine et l'indication des 10 autres études anatomopathologiques n'ont pas été précisées sur les dossiers.

Tableau VII : Répartition des patientes selon le résultat d'étude anatomopathologique.

Résultat anatomopathologique :	Fréquence :	Pourcentage (%)
Choriocarcinome (CC)	11	61%
Môle invasive (MI)	7	39%

VI. Prise en charge thérapeutique :

Toutes nos patientes ont systématiquement bénéficié 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.

Ce bilan était également effectué avant chaque cure de chimiothérapie.

1. Modalités :

1.1 Chimiothérapie (CMT) :

32 patientes dans notre série ont bénéficié d'une CMT selon leurs scores de FIGO, alors que 13 patientes ont été perdues de vue.

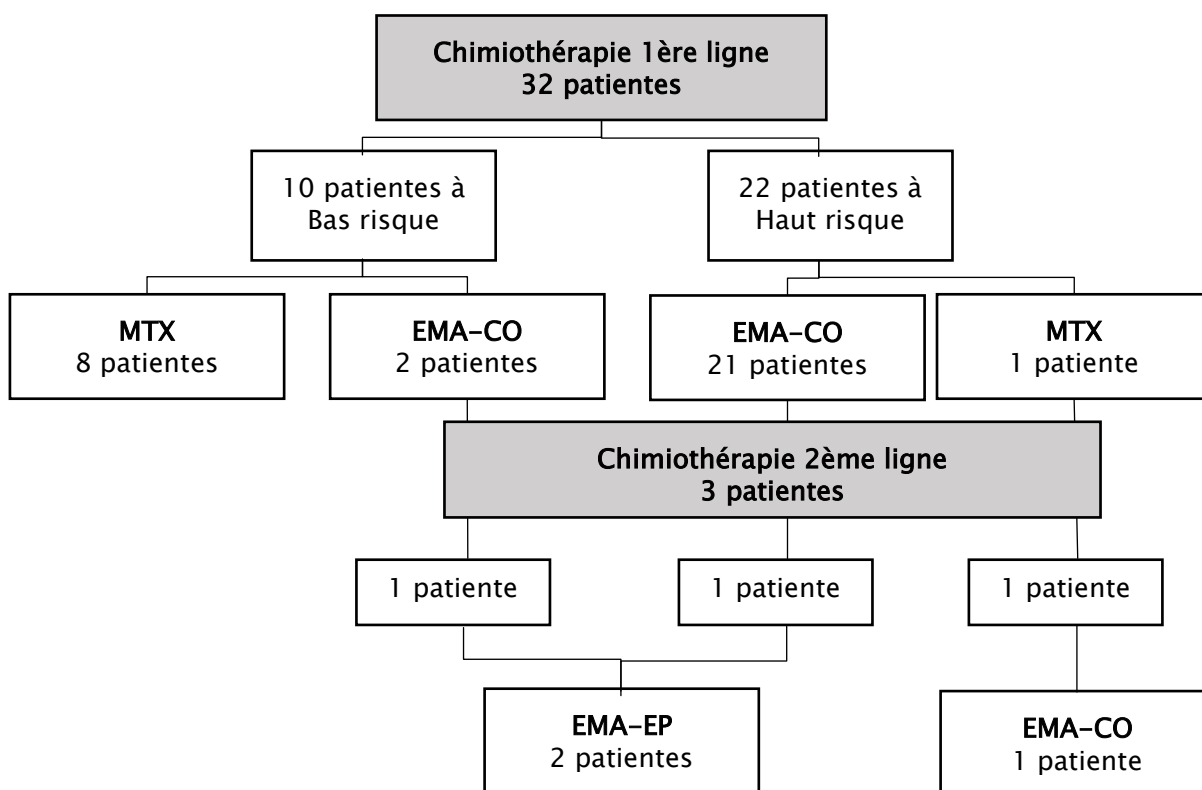


Figure 20 : Répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie reçu.

1.1.1. Monochimiothérapie :

9 patientes (8 patientes de bas risque ainsi qu'une patiente de haut risque) ont reçu le même protocole de 1^{ère} ligne à base d'une mono chimiothérapie au service d'Oncologie Médicale faite de méthotrexate (MTX) seul administré à la dose de 50 mg/m² J1 (protocole thérapeutique annexé n°3).

La patiente à haut risque avait commencé ses cures de chimiothérapie avant d'effectuer la totalité du bilan d'extension. Devant une clinique rassurante, il fut décidé de la mettre sous MTX hebdomadaire pour effectuer 5 cures n'arrivant pas à baisser ses taux de β HCG

(436 000U/L) et finalisant son bilan qui la classa >7 au score de la FIGO, un traitement de 2^{ème} ligne à base d'EMA-CO fut décidé.

3 cures de consolidation du même schéma thérapeutique sont systématiquement réalisées après la négativation des β HCG ; elles ne font pas partie du nombre de cures illustrées.

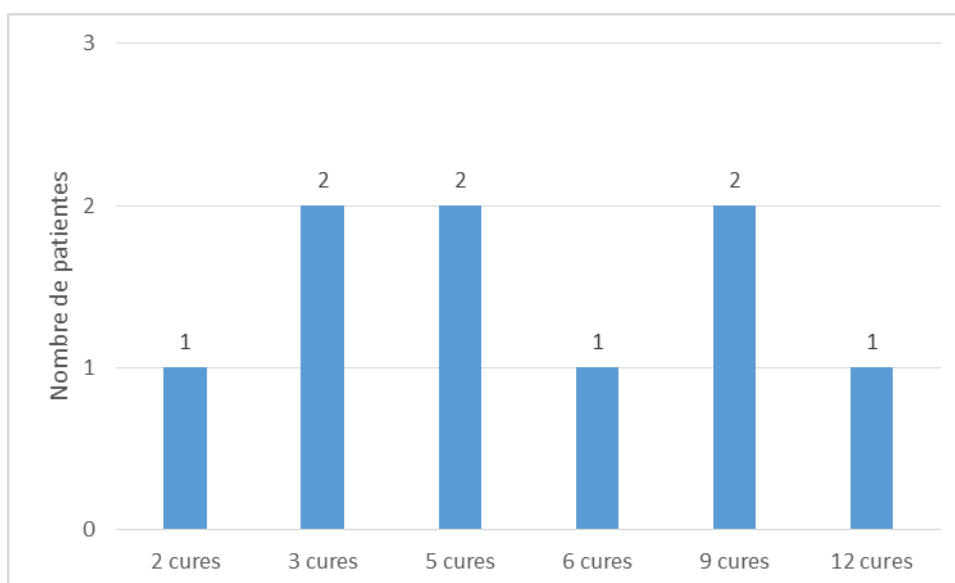


Figure 21 : Répartition des patientes ayant reçu MTX hebdomadaire selon le nombre de cures.

La moyenne des cures était de 6 cures avec un nombre minimal de 2 cures et un maximum de 12 cures.

Aucune patiente n'a bénéficié du protocole d'Actinomycine D ou MTX et Acide folique/2semaines.

1.1.2. Polychimiothérapie :

23 patientes ont bénéficié d'une polyCMT de 1ère ligne (2 patientes de bas risque et 21 patientes de haut risque) faite d'ETOPOSIDE, Méthotrexate, actinomycineD, cyclophosphamide et vincristine (EMA-CO) (protocole thérapeutique annexé n°4).

La moyenne des cures était de 6.65 cures [1-15cures].

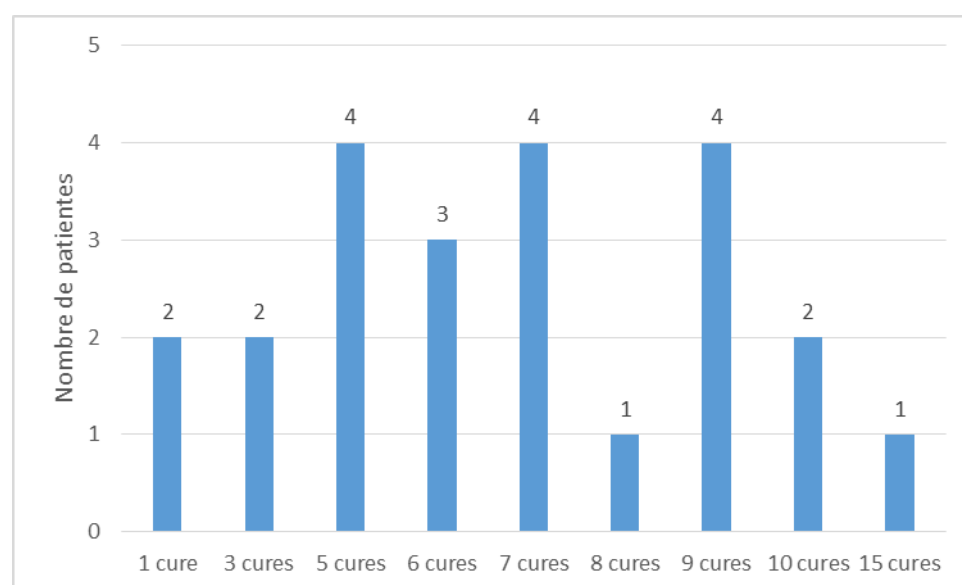


Figure 22 : Répartition des patientes ayant reçu EMA-CO selon le nombre de cures.

1.1.3. Chimiothérapie de 2ème ligne :

Une résistance à la 1ère ligne de chimiothérapie est dite lorsqu'on a une stagnation ou réascension des niveaux de β hCG, indépendamment du fait que de nouvelles métastases se soient développées, alors que la patiente est en cours de traitement. Une progression de la pathologie est dite quand de nouveaux signes d'appels de localisations secondaires

apparaissent, indiquant une nouvelle dissémination de la pathologie. D'où l'indication dans les 2 cas d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne.

2 patientes mises sous EMA-CO et 1 patiente mise sous MTX ont continué à présenter des chiffres élevés de β HCG malgré le traitement après 3, 1 et 5 cures respectivement, conduisant ainsi à passer à un protocole de seconde ligne, après RCP, fait d'Etoposide, Méthotrexate, actinomycine D et cisplatine (EMA-EP) pour les 2 patientes antérieurement traitées par EMA-CO et à un traitement par EMA-CO pour la patiente qui était sous MTX.

1.1.4. Effets indésirables

Les effets indésirables des différentes chimiothérapies sont représentés comme suit :

Tableau VIII : Répartition des effets indésirables selon leur survenue.

	EMA-CO		Méthotrexate	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Troubles digestifs	8	33	3	33
Pancytopénie	7	29	1	11
Alopécie	1	4	2	22
Aplasia Médullaire	1	4	-	-
Syndrome hémorragique	1	4	-	-
Lupus Erythémateux Disséminé	1	4	-	-

1.1.5. Evaluation de la réponse thérapeutique :

Dans notre série faite de 32 patientes (13 patientes perdues de vue), 23% ont négativé leurs taux après 3 cures de CMT (monoCMT ou polyCMT), alors qu'après 9 cures de CMT, 67% ont négativé leurs taux.

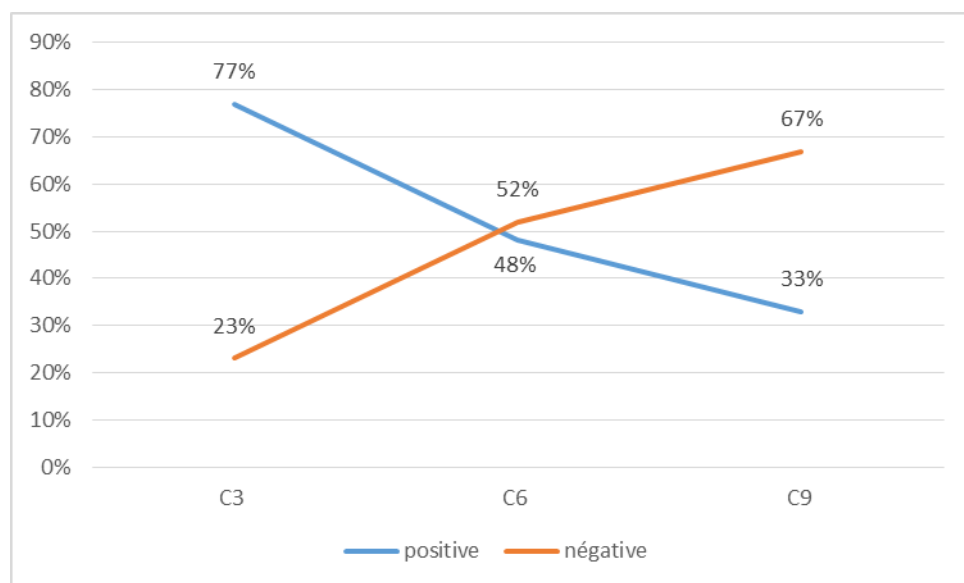


Figure 23 : Répartition des patientes selon leurs réponses à la CMT jugées sur dosage de β HCG.

1.2 Chirurgie :

L'hystérectomie totale a été réalisée chez 4 patientes dans un but hémostatique.

Tableau IX: Répartition des patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie.

	Age	Gestité	Grossesse causale	Etude anatomopathologique	Score FIGO	Protocole de CMT	Evolution
P1	47	Paucigeste	Môle hydatiforme	Choriocarcinome	>7	MTX/sem	Guérison
P2	45	Multigeste	Môle hydatiforme	Choriocarcinome	>7	EMA-CO	Suivie
P3	41	Multigeste	Môle hydatiforme	-	>7	EMA-CO	Décédée
P4	51	Grande multigeste	Grossesse à terme	Choriocarcinome	<6	EMA-CO	Suivie

1.3 Radiothérapie :

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

2. La surveillance après négativation des β HCG :

Dans notre série, 27 patientes ont été surveillées durant la période du traitement et après négativation des β HCG (5 patientes perdues de vue après négativation des β HCG) ; cette surveillance était basée sur :

2.1 Clinique :

L'anamnèse et l'examen clinique complet sont systématiques à chaque consultation, notamment l'examen abdominal, pleuro-pulmonaire et gynécologique (spéculum + TV).

2.2 Biologique :

La surveillance était basée sur les dosages répétés des β HCG sériques, au même laboratoire, au rythme suivant :

- hebdomadaire pendant les 8 semaines suivant la dernière cure de chimiothérapie,
- puis chaque 15 jour pendant 8 autres semaines,
- puis mensuelle pendant 12mois après mono chimiothérapie, et jusqu'à 18 mois après poly chimiothérapie.

Pour la majorité de nos patientes ce rythme était respecté.

Les résultats sont regroupés sur une courbe datée pour évaluer la cinétique.

VII. L'évolution :

1. Traitement de rattrapage :

Après négativation des β HCG et durant la surveillance des patientes, celles qui réascensionnent leurs taux, vont recevoir un traitement de rattrapage, appelé également « de sauvetage ».

Ce traitement a été administré chez 3 patientes de bas risque et 1 patiente de haut risque. Le traitement de rattrapage administré était le protocole EMA-CO pour les patientes ayant reçu antérieurement le MTX hebdomadaire, et le protocole EMA-EP pour celles qui recevaient l'EMA-CO.

La patiente ayant reçu 15 cures de CMT à base d'EMA-CO, a développé une aplasie médullaire l'amenant à arrêter sa CMT. Elle a bénéficié secondairement de 6 cures de traitement de rattrapage.

Tableau X : Récapitulatif des patientes selon l'état initial avant CMT de rattrapage.

Patiente	Score FIGO	Type anatomopathologique	Chimiothérapie antérieure	
			Protocole	Nombre de cures
Cas 1	<6	-	MTX	12
Cas 2	<6	Choriocarcinome	EMA-CO	15
Cas 3	>7	Choriocarcinome	EMA-CO	8
Cas 4	<6	-	MTX	5

2. Résultat du traitement :

27 patientes ont été suivies régulièrement dans notre formation.

La majorité a été déclarée guérie, alors que 5 autres patientes ont négativé leurs taux de β HCG et ne présentent aucune anomalie de suivi ; mais n'ont pas encore atteint le délai de déclaration de guérison déterminé à 2 ans.

Un seul cas de décès a été noté, mentionné dans la prise en charge chirurgicale, dans un contexte de pancytopenie fébrile sous EMA-CO.

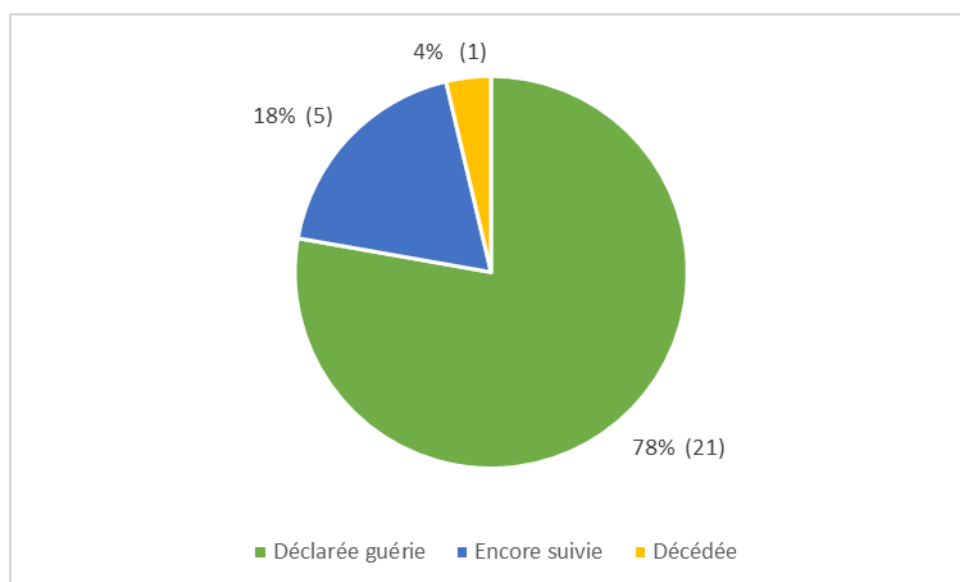


Figure 24 : Répartition des patientes suivies selon le résultat obtenu après traitement.

3. Apparition de seconds cancers :

Aucun cas n'a été rapporté dans notre série.

4. Fertilité après la TTG :

La grossesse n'est autorisée, dans notre formation, qu'après la fin de la surveillance biologique qui dure 2 ans. Toutes nos patientes ont été mises systématiquement sous contraception.

2 patientes sont tombées enceintes et ont mené leur grossesse à terme sans complications maternelles ni fœtales malgré le non-respect des délais recommandés dans notre formation :

-1 patiente était tombée enceinte à la fin de sa 9ème cure de polyCMT après avoir négativé ses β HCG à sa 6ème cure.

-L'autre patiente est tombée enceinte durant son suivi, 1 année après sa négativation des β HCG.

DISCUSSION

I. Rappel et définitions :

En 1895, Marchand (18) fut le premier à identifier l'entité des TTG en décrivant une tumeur provenant du tissu placentaire trophoblastique ayant des caractéristiques d'invasion et d'envahissement agressifs de l'endomètre. Aussi retrouvait-il que les TTG développent une vascularisation utérine importante lui conférant un pouvoir de progression et de dissémination.

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG), appelées aussi néoplasies trophoblastiques, représentent les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) (8) qui comportent un large spectre de proliférations dérivant du tissu placentaire trophoblastique après une fertilisation anormale (19). Elles constituent une complication rare de la grossesse causée par une différenciation défectueuse du trophoblaste qui ne répond plus aux mécanismes de régulation allant ainsi vers la croissance néoplasique (16).

Le tissu trophoblastique sain envahit l'endomètre et développe une riche vascularisation utérine, générant une intime connexion entre le fœtus et la mère connue sous le nom de « placentation ». Dans les grossesses normales, cette invasion est étroitement contrôlée par plusieurs mécanismes. Cependant, dans la maladie trophoblastique gestationnelle (MTG), les mécanismes de régulation échouent, entraînant des tumeurs très invasives, métastatiques et très vascularisées (16,20).

Les maladies trophoblastiques sont en général bénignes, puisque seul 10–20% des patientes se verront développer une néoplasie trophoblastique (21).

La classification retenue actuellement est celle proposée et modifiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datant de 2003, différenciant toutes les entités de MTG. Elle repose sur un concept macroscopique mais prend en compte aussi les caractères anatomopathologiques et cytogénétiques.

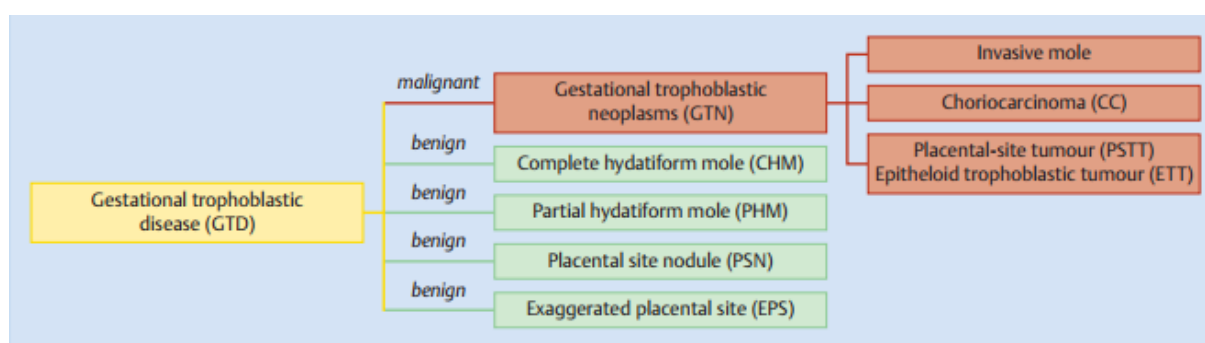


Figure 25 : Classification des maladies trophoblastiques gestationnelles selon l'OMS (22).

Les TTG font allusion aux lésions malignes ayant un potentiel d'invasion et de dissémination métastatique (3). Chaque entité pathologique se caractérise par sa particularité clinique, sa morphologie, ainsi que son profil immunohistochimique et cytogénétique (23).

Elles comprennent principalement 3 entités histologiques :

1. La môle invasive (MI) :

Elle se définit par la pénétration des vésicules môleires dans le myomètre et/ou les vaisseaux intramyométriaux.

Sa fréquence est de 15 % des môles hydatiformes. Sa symptomatologie ne présente aucune spécificité par rapport à la môle complète. 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 (24,25).

Les métastases à distance sont rares avec des sites préférentiels qui sont les poumons et le vagin (26).

2. Le choriocarcinome (CC)

C'est une tumeur épithéliale maligne du trophoblaste villositaire dépourvue de villosités placentaires et de vésicules molaire. Le choriocarcinome est également une aberration chromosomique, Davis et al. (27) ont signalé la présence de chromatine Y dans les cellules néoplasiques.

Elle peut survenir à tout stade de développement placentaire, généralement au début, parfois même avant l'implantation de l'œuf (28).

Cette tumeur cancéreuse peut survenir dans les suites d'une grossesse molaire(50% des cas), mais aussi après n'importe quel type de grossesse : une fausse couche, une interruption volontaire de grossesse (IVG), une grossesse extra utérine (GEU) ou une grossesse normale(25% des cas) (29-31).

Exceptionnellement, une grossesse normale coexistante permet aux cellules tumorales maternelles de passer dans la circulation fœtale à travers le placenta, essaimant ainsi des métastases chez le fœtus (32).

En ce qui concerne la pathologie, le choriocarcinome est une tumeur nécrotique et hémorragique tranchant nettement sur le myomètre. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10 cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine .Au microscope, il s'agit d'une tumeur souvent dissociée par des plages de nécrose et des raptus hémorragiques (23).

Le diagnostic différentiel consiste à écarter des lésions non trophoblastiques telles que le polype décidual, le sarcome utérin ou le carcinome épidermoïde du col utérin, ceci dans le contexte de métrorragies. Parmi les TTG, le diagnostic différentiel majeur est la tumeur du site d'implantation placentaire. L'étude immunohistochimique permet de typer la tumeur à l'aide des anticorps appropriés (33).

3. La tumeur trophoblastique du site d'implantation (TTSI) et la tumeur

trophoblastique épithélioïde :

Les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (TTE) sont les plus rares des TTG. Elles représentent, en effet, moins de 0,25% des maladies trophoblastiques gestationnelles. Ce sont des proliférations de cellules trophoblastiques intermédiaires qui jouent normalement un rôle lors de l'implantation de la grossesse dans l'utérus maternel (34).

Les TTSI dérivent du trophoblaste intermédiaire de la zone de nidation tandis que les TTE dérivent du trophoblaste intermédiaire membranaire (34). Ces deux types de tumeurs rares bien distinctes présentent des similitudes cliniques, pronostiques et thérapeutiques. Elles surviennent le plus souvent après une grossesse normale menée à terme, même si comme pour

les autres TTG leur survenue est possible après tout type de grossesse, aussi bien après une grossesse molaire qu'après une fausse couche, une GEU ou une IVG (35). Les TTSI font préférentiellement suite à une grossesse de génotype féminin (36).

80 à 90% des TTSI présentent une évolution bénigne, 10 à 20 % des cas se comportent comme des tumeurs malignes avec extension abdominopelvienne, vaginale et métastases à distance. Les récurrences sont possibles après l'hystérectomie et l'évolution vers un choriocarcinome a été rapportée (37). La mortalité globale est de 20 % (38). Les difficultés diagnostiques, l'absence de paramètres pronostiques tant sur le plan histologique que biologique, le taux plasmatique de la fraction β hCG étant très variable, ne permettent pas, dans les conditions actuelles, de codifier une stratégie thérapeutique. La résection de la tumeur avec reconstruction utérine chez la femme jeune, l'hystérectomie totale avec conservation ovarienne ou la polychimiothérapie postopératoire restent les options thérapeutiques (38-40).

Les métrorragies représentent le signe clinique révélateur dans la plupart des cas. Lors du diagnostic, les taux sériques anormaux de β hCG sont fréquents. Mais ils restent inférieurs à ceux associés aux choriocarcinomes (2500 IU/ml) (41,42).

Les TTE peuvent être asymptomatiques ou se manifestent par une maladie extra-utérine. Elles ont un mauvais pronostic, et une chimio résistance, même avec une polychimiothérapie (43).

II. Epidémiologie :

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

L'incidence des TTG est difficile à caractériser; ceci est expliqué principalement par la rareté de cette pathologie induisant son sous diagnostic (1), par les biais de recrutement, et par l'inexistence de base de données centralisée (5,31,44).

1. Fréquence :

On note une décroissance des taux de MTG partout dans le monde dans les 3 dernières décennies attribuée partiellement au développement socioéconomique et aux changements nutritionnels (16,31,45-47).

Selon les études, la fréquence est estimée en fonction du nombre d'accouchements, du nombre de grossesses, de naissances vivantes ou même d'avortements, menant à une grande disparité.

En effet, au milieu rural de nombreux accouchements normaux se déroulent à domicile et seules les grossesses pathologiques sont hospitalisées. Inversement, il existe une sous-estimation dans les séries qui excluent les avortements spontanés. En l'absence d'examen systématique des produits d'avortement, la fréquence de la pathologie trophoblastique est diminuée(1).

Selon 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 (48). Une étude anglaise a notamment rapportée une fréquence des MTG estimée à 1/387 dans la race asiatique immigrante en Angleterre versus 1/752 naissances vivantes pour les natifs (6) ; 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 (49) et en Europe à raison de 1/ 2500 accouchements (1).

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 (50) , à 1/660 accouchements au Sénégal(51) et variant entre 1/265 et 1/141 accouchements au Mali(52,53).

Au Maroc, l'étude a été réalisée dans les 4 CHU du royaume révélant à Rabat ,par une étude récente en 2012, une fréquence à 1/300 accouchements(54), à Casablanca en 2015 une fréquence à 1/178 accouchements, à Fès en 2012 à 1/170 accouchements (55) et 1/1600 grossesses (56).

Tableau XI: incidence des MTG dans différents pays.

Pays de l'étude	Incidence (/accouchements)	Années	Références
China	1/240	2005	Shi et al, (48)
Indonésie	1/85	1997	Zalel et Dgani., (57)
USA	2.06/1000	2006	Drake et al.,(49)
Japon	2/1000	2007	Matsui et al.,(58)
France	1/1000	2007	Golfier et al., (2)
Angleterre (UK)	1/591	2010	Savage et al., (59)
Iran	7/1000	2014	Almasi et al., (33)
Pakistan	28/1000	2009	Nizam et al., (34)
Suède	1/1580	2011	Salehi et al., (62)
Tunisie	1/918	2008	Mourali et al., (63)
Niger	1/184	2009	Audu et al., (64)

Selon les études, l'incidence de transformation maligne vers une TTG est estimée entre 10 à 20%.

Le risque de survenue d'un choriocarcinome semble augmenter considérablement dans les populations asiatiques et Américo-indiennes(44,45).

Tableau XII: Pourcentage de la transformation maligne dans différents pays.

Pays	Fréquences
Chine(65)	10 à 20%
USA(66)	20%
Angleterre (UK) (6)	16% des MC et 0.5% des MP
France(2)	16% des MC et 0.5% des MP
Canada(67)	15% des MC et 1.5 à 6% des MP
Turquie(68)	22%
Rabat(69)	15%
Casablanca(14)	15.7%
Fès (70)	15%

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.

Dans la littérature, la fréquence du choriocarcinome varie largement selon les pays : la fréquence est élevée en Asie, en Afrique et en Amérique latine, allant de 23 à 335/100000 grossesses, mais rare en Amérique du Nord, en Europe et en Australie avec des taux variant entre 2 à 7/ 100 000 grossesses (71-73).

Tableau XIII : Incidence du choriocarcinome dans les différents pays.

Région	Incidence/ grossesses
République Slovaque (74)	1 /76 273
USA (75)	1 /40 000
France (76)	1 /40 000
Asie (39)	1 /1400
Rabat (69)	1 /3044

L'incidence locale du choriocarcinome reste difficile à apprécier à cause de nombreux facteurs :

- Le nombre de patientes perdues de vue
- L'étude anatomopathologique non systématiquement effectuée chez nos patientes
- Le nombre de grossesses suivies au niveau du centre hospitalier Universitaire (CHU) n'est en aucun cas représentatif de la région.

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 (74).

La TTSI est une variante rare, 100 cas rapportés dans la littérature ; dans notre série nous n'en avons noté aucun.

2. Facteurs de risque :

Nombreux sont les facteurs de risque incriminés dans le développement des TTG, cependant un grand nombre d'entre eux reste de nature incertaine.

2.1 L'antécédent de môle hydatiforme:

Le principal facteur de risque, rapporté par de nombreuses études (12,77-79), reste l'antécédent de môle hydatiforme, plus fréquemment complète. Alors que le choriocarcinome puisse se développer après toute gestation, il semble que le risque soit 1000 à 2500 fois plus grand après une grossesse molaire. Après une grossesse molaire, le délai moyen de survenue d'une TTG est de six mois (16).

On retrouve aussi comme facteurs de risque : la notion de kystes lutéiniques bilatéraux, un taux initial de β HCG $>40,000$ mIU/mL lors de la forme bénigne des MTG si celle-ci a précédé, ainsi que l'ATCD de pré-éclampsie (80) ou d'une hyperthyroïdie. 5% des femmes atteintes de MTG développeront une hyperthyroïdie clinique, les portions biologiques étant plus larges. Cela nécessite des niveaux d' β hCG de plus de 200 000 mUI / ml sur plusieurs semaines (81).

La thyrotoxicose est une complication classique mais rare des MTG, notamment, les môles hydatiformes. Elle s'explique par une analogie structurale et fonctionnelle entre la thyroestimuline hormone (TSH) et le β hCG ce qui confère à cette dernière une activité thyroestimuline (82,83). Les signes thyrotoxicosiques sont généralement tolérables et ne nécessitent que rarement une thérapeutique.

Le risque de TTG pourrait aussi être lié à des facteurs hormonaux, puisque les femmes dont la ménarche fut après 12 ans et qui présentaient un écoulement menstruel léger semblent à risque accru (78,84).

Ces différents paramètres n'ont pas pu tous être déterminés dans notre étude en raison de son caractère rétrospectif.

Les données sont insuffisantes pour caractériser les facteurs de risque associés au TTSI et à l'TTE, qui sont des formes extrêmement rares de TTG. Approximativement 95% des TTSI et TTE se développent après une grossesse à terme ou un avortement non molaire, souvent plusieurs années plus tard (5,85).

2.2 L'âge maternel :

L'âge maternel semble jouer un rôle important dans l'incidence de survenue d'une TTG, notamment les âges extrêmes.

Des études ont démontré que les femmes ayant un âge >40 ans ont 14 fois plus de risque de développer une TTG et notamment un choriocarcinome, alors que les femmes <20 ans, en spécifiant les adolescentes <16 ans pour certaines études (86), semblent elles également présenter un risque accru comparées aux mères de 20 à 39 ans (46,77-79,87). 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).

Selon deux études africaines, une Sénégalaise (51) et une Tunisienne(50), le risque de choriocarcinome est augmenté respectivement au-delà de 35 ans et de 40 ans.

Dans notre série, nous notons une abondance de patientes appartenant à la tranche d'âge >40 ans (42% des patientes) concordant ainsi avec les données de la littérature.

La tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE) apparaît chez les patientes en âge de reproduction (entre 15et 48 ans) et survient de 1 à 18 ans après une grossesse (moyenne de 6ans) (23).

2.3 Age paternel :

Dans la littérature, l'incrimination de ce paramètre comme facteur de risque reste très controversée. L'âge paternel ne semble pas avoir d'influence sauf pour Parazzini et al. qui trouvaient une incidence augmentée chez les pères de plus de 45 ans (88).

Ce facteur n'a pu être déterminé dans notre étude.

2.4 Origine géographique et niveau socio-économique :

Les conditions de vie sont souvent considérées comme facteur de risque dans la littérature bien qu'aucune relation de causalité réelle n'ait été démontrée(16) ; ce facteur pourrait expliquer néanmoins la différence d'incidence entre les pays développés et ceux en voie de développement, surtout quand on voit la diminution d'incidence avec le développement de certains pays (Jacob 1983(89) et Martin (90)).

Les populations migrantes étudiées par Jacobs 1982 (89) et accédant à un niveau de vie plus élevé en arrivant en territoire américain en sont un bon exemple.

Dans notre série, la majorité de nos patientes sont de bas niveau socio-économique et d'origine urbaine dans 71% des cas avec au premier plan la région de Marrakech- Safi ; en sachant que notre centre hospitalier universitaire est le seul au sud du pays pouvant prendre en charge de manière adéquate les patientes souffrant d'une telle pathologie.

Une étude récente de 2016 menée par Leslie H.CLARK et publiée par l'American Journal of Obstetrics and Gynecology a mis en évidence que les patientes provenant d'une distance > 50 miles (équivalant 80Km) pour prise en charge, étaient plus fréquemment de haut risque (46% versus 19%, $p=0.03$) devant être traitées ainsi par poly-chimiothérapie ; sans que ceci n'affecte le pronostic de récurrences (91). Ainsi le paramètre de distance par rapport à la structure hospitalière adaptée (CHU dans notre contexte) représenterait aussi un facteur de risque de la TTG, faisant que les patientes provenant de régions lointaines ne consulteront que tardivement après la déclaration de la pathologie, et verront leurs scores pronostiques augmenter.

Cet élément a été rapporté et étudié dans notre série : les patientes provenant de régions dépassant 80Km du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) étaient majoritaires et présentaient des scores élevés, concordant ainsi avec l'étude de Leslie H.CLARK. La méconnaissance de la pathologie, l'absence de prise en charge multidisciplinaire dans les structures hospitalières hors CHU font que la pathologie reste sous diagnostiquée et non prise en charge précocement.

2.5 Groupage sanguin :

Selon Mohammad Jafari R et al (92), il existe une relation significative entre les groupes sanguins (O+ et A+) et la survenue d'une maladie 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) (44,47,92) . En outre, le choriocarcinome survient plus chez les patientes de Rhésus négatif que celles de Rhésus positif(92).

Dans notre série, les résultats retrouvés sont : 48% pour le groupage O+ et 22% pour le groupage A+, concordant ainsi partiellement avec ce qui a été rapporté dans la littérature.

2.6 Gestité et Parité des patientes

L'augmentation du risque de TTG avec la parité est presque constamment rapportée .Cela s'explique par l'âge maternel et les antécédents des femmes multipares(1).

Andria Altieri et al. (79) 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 (51) où les grandes multipares ayant eu un avortement molaire, 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 puisque'il retrouvait des patientes plus jeunes et nullipares suivies des paucipares.

Dans notre série, 56% des femmes étaient paucigestes et paucipares ; suivies de 21% multigestes et 16% multipares respectivement.

2.7 Antécédent d'avortement :

Dans notre série, nous avons relevé 12 patientes (27%) qui avaient présenté un épisode d'avortement en dehors de la grossesse causale de TTG, 5 patientes (11%) ont présenté deux épisodes et une patiente en avait présenté 3. Alors que la majorité (58%) ne présentait aucun avortement.

Un ATCD d'avortement multiplie par trois le risque de môle hydatiforme mais ce facteur reste discuté (93). Il semble toutefois exister une prédisposition génétique puisque les récurrences ne sont pas toujours consécutives et ne surviennent pas toujours avec le même partenaire.

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

Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie le risque de récurrence de môle par 10%, et que deux antécédents de môle augmentent le risque de 15 à 28% (1). Cependant, l'analyse anatomopathologique non systématiquement faite des produits de conception tend à sous-estimer les taux.

Dans notre série, aucun ATCD de môle en dehors de la grossesse causale n'était rapporté.

Tableau XIV : Risque de choriocarcinome par rapport aux ATCDs gestationnels(94,95).

Antécédents	Incidence	Pourcentage (%)
Môle	1/40	50
Avortement	1/15 000	25
Grossesse normale	1/160 000	22.5
Grossesse extra-utérine	1/5300	2.5

2.8 Contraception :

Stone et al. (96) retrouvaient en 1976 un risque relatif (RR) plus élevé pour le développement des TTG parmi les utilisatrices de contraception orale oestrogénique (OR : 1,19, IC à 95%: 1,12–3,22). Cependant, il ne semble pas y avoir de différence dans les taux de survenue de TTG par rapport à l'utilisation de contraception orale après l'évacuation d'une grossesse molaire(97).

Par la suite, de nombreuses études se sont intéressées à cette question (12,79,84), concluant pour la plupart d'entre elles que la contraception ne semble pas avoir de rôle dans l'incidence du choriocarcinome, sauf pour une étude Américaine (1), qui estime que le risque du passe de 2.2 à 6.4 chez les patientes qui ont déjà pris une contraception par rapport à celles qui ne l'ont jamais prise.

Il serait plus raisonnable d'interroger un possible effet dose dépendante, étude entreprise par Yuen et Burch qui ont rapporté que les femmes utilisant une contraception oestrogénique à forte dose étaient plus susceptibles de développer une TTG post molaire par rapport aux femmes utilisant de faibles doses (98).

Dans notre série, la notion de prise de contraception et son type n'était pas mentionnée sur nos dossiers. Ce qui n'a pas permis de tirer de conclusion sur ce sujet.

2.9 Antécédent familial de maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) :

Des études menées particulièrement par les équipes de Slim et Deveault (99,100) ont montré que les maladies trophoblastiques à caractère familial, bien souvent d'étiologie biparentale, résultaient d'une déficience maternelle du gène NLRP7 dans 70% des cas et à des mutations du gène KHDC3L dans 5% des cas, impliqués dans les processus inflammatoires (100,101). L'incidence de mutations ou de variantes de ces gènes n'a pour l'instant pas été documentée.

III. Diagnostic positif :

1. Signes cliniques inauguraux :

Alors qu'un ensemble de symptômes et de signes a été historiquement associé à la découverte d'une môle invasive ainsi que du choriocarcinome, de tels événements deviennent moins fréquents en raison du suivi post-molaire systématiquement réalisé et de l'échographie de routine réalisée devant des saignements d'origine non déterminée et devant des signes précoces de grossesse (34,102). Les patientes présentent rarement des symptômes à type d'anémie, de pré-éclampsie ou d'hyperthyroïdie, qui résultent de taux extrêmement élevés de β hCG. Auparavant, plus de 50% des patients étaient anémiques et environ 25% étaient pré-éclamptiques au moment du diagnostic (103). D'autres présentations maintenant peu

communes incluent la masse pelvienne, représentant un élargissement utérin excessif par rapport à l'âge gestationnel ou la présence de kystes lutéiniques bilatéraux survenant en raison de l'hyperstimulation de l'utérus ou des ovaires secondaires à des taux élevés de β hCG (104,105).

Les métrorragies restent le signe d'appel le plus fréquemment retrouvé dans les études (26,78,106).

Dans notre série, le maître symptôme est la survenue de métrorragie retrouvé dans 71% des cas, isolée chez 25 patientes et accompagnée soit de signes sympathiques exagérés, de douleurs pelviennes ou d'altération de l'état général chez 8 autres patientes ; concordant ainsi parfaitement avec les données de la littérature.

Leur abondance varie, allant de simples spottings à des saignements importants et persistants avec des caillots.

L'aménorrhée constitue le 2^{ème} symptôme (105,107), par ordre de fréquence, retrouvé par plusieurs études dont celles menées par Taboo ZA (108) et Berkowitz RS (26), confirmée également par notre étude qui retrouvait ce paramètre chez la majorité de nos patientes avec un pic de fréquence de 5-8 semaines d'aménorrhée (SA), allant néanmoins jusqu'à 24SA chez 2 patientes âgées de 45 ans qui sous-estimaient ce symptôme se croyant arriver à la ménopause.

Néanmoins, une publication récente de 2017 menée par Leslie F. Rafanana (109)aux Etats Unis rapporte 2 cas de survenue de choriocarcinome en post-ménopause ; affirmant ainsi

que malgré la rareté de l'événement, nous devrions penser à ce diagnostic devant un taux de β HCG élevé sans diagnostics primaires plausibles même chez une femme ménopausée.

En revanche, certains choriocarcinomes ayant déjà envahi le myomètre peuvent être asymptomatiques (79,110). Il existe aussi des cas où les métastases, notamment vaginales, pulmonaires et cérébrales, inaugurent le tableau clinique (79,110,111).

Si l'hémorragie utérine est le signe le plus fréquemment retrouvé pour le MI et le CC, une aménorrhée sans signes de grossesse pouvant aller jusqu'à 2 ans est signalée dans au moins 50% des cas des TTSI (112). Il est aussi rapporté dans la littérature la notion de masse pelvienne et ce vu le caractère initialement asymptomatique de ces tumeurs (113).

2. Grossesse Causale de la Tumeur trophoblastique gestationnelle :

Les TTG peuvent faire suite à n'importe quel état gravidique : 50% après grossesse molaire, 25% après avortement et 25% après grossesse menée à terme (5,26,94). Plus précisément, une môle invasive complique 10 à 20% des môles hydatiformes complètes, et 0.5% des môles partielles (2,12). 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 (105).

Dans notre série, parallèlement à la littérature, nous avons recensé une majorité au profit des môles hydatiformes (~70%) suivi par 16% de grossesses à terme. La survenue après une grossesse extra-utérine constitue le cas d'une patiente dans notre série.

Le risque de TTG après fausse couche ou grossesse extra-utérine est extrêmement faible de l'ordre de 1/40 000 (1).

Tableau XVI : Grossesses causales de TTG selon la littérature.

Région	ATCD de môle hydatiforme	ATCD d'avortement	ATCD d'accouchement à terme	ATCD de GEU	Grossesse causale inconnue
France (2)	79%	11%	8.5%	1%	0.5%
Norvège (114)	75%	14%	17%	-	-
Fès (70)	95%	4.84%	0%	0%	-
Notre série	69.7%	12%	16%	2.3%	0%

Les femmes atteintes de TTG post-môlaires sont généralement diagnostiquées tôt dans l'évolution de la maladie par une surveillance régulière de β hCG. En revanche, les patientes atteintes de TTG après des gestations non-môlaires présentent plutôt des symptômes non gynécologiques, y compris une hémoptysie ou une embolie pulmonaire, une hémorragie cérébrale, une hémorragie gastro-intestinale ou urologique ou une malignité métastatique d'un site primaire inconnu. L'événement de la grossesse non molaire peut avoir eu lieu des années avant la symptomatologie actuelle ou peut avoir été un avortement spontané subclinique (115).

La possibilité de TTG devrait être suspectée devant toute maladie métastatique sans primitif connu ou une hémorragie cérébrale chez une femme en âge de procréer (105). Dans ces circonstances, le diagnostic est facilité lors d'une forte suspicion par le dosage plasmatique de β hCG et après exclusion d'une grossesse concomitante, sans avoir besoin d'une confirmation par biopsie tissulaire.

3. Circonstances de diagnostic de la tumeur trophoblastique gestationnelle

(TTG) :

Etant donné que la MI, le CC ainsi que les TTSI/TTE peuvent apparaître même des années après une grossesse, leur diagnostic reste difficile dans ces conditions. Outre les saignements vaginaux et l'aménorrhée, d'autres symptômes non spécifiques comme par exemple les nausées/vomissements ou encore l'hémoptysie/détresse respiratoire peuvent être des signes d'appels au diagnostic après propagation de la tumeur à différents organes.

Néanmoins, les TTSI et les TTE peuvent être différenciées des CC, dans la mesure où ce sont des tumeurs à évolution très lente, ne produisent la β HCG qu'à des niveaux très bas et ont une incidence plus élevée de propagation lymphatique (116).

La découverte peut être fortuite mais reste exceptionnelle (1). Des pathologies associées, sont signalées dans quelques cas : syndrome néphrotique, trouble de la crase sanguine (117). Ces pathologies régressent après hystérectomie ou chimiothérapie.

Un cas de TTE était publié récemment dans un article turque (118), qui s'est manifesté 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 β HCG négatif, l'examen histologique révélait 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).

Bien que la clinique soit très polymorphe, le dosage des β HCG plasmatique reste de rigueur pour diagnostiquer et confirmer une TTG, et d'ailleurs il constitue la circonstance de découverte la plus fréquente (Annexe n°2).

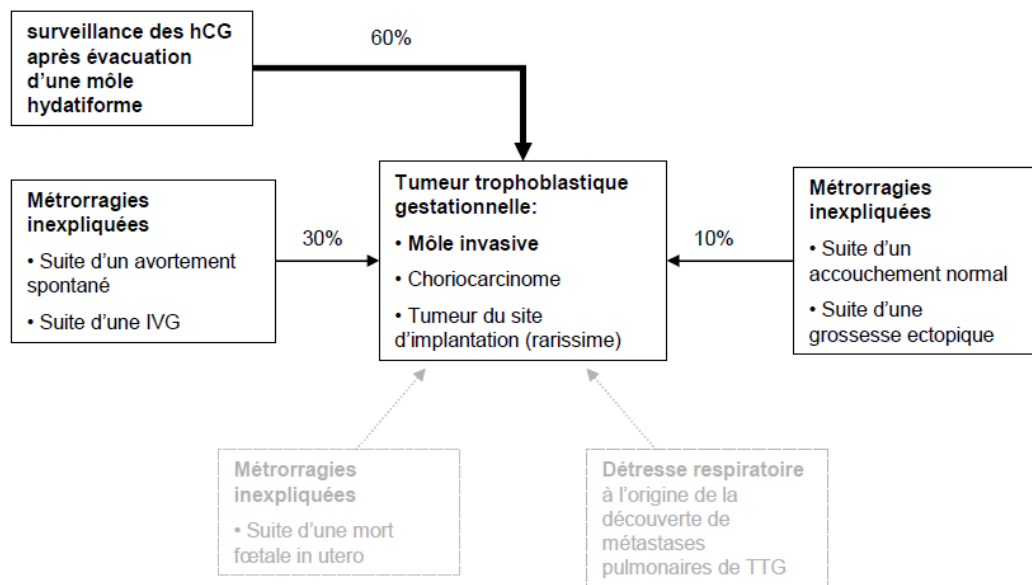


Figure 26 : Circonstances de diagnostic d'une TTG (119).

Dans notre série, 82% (37) des patientes ont été diagnostiquées sur anomalies de la cinétique des β HCG, alors que 18% (8 patientes) ont été découvertes porteuses de TTG sur pièce d'anatomopathologique dont 4 patientes sur pièce d'hystérectomie réalisée dans un contexte de saignements intarissables. Aucun cas ne fut diagnostiqué sur métastases sans primitif connu.

Une patiente a été diagnostiquée TTG sur malformation artério-veineuse (MAV) vaginale. Elle avait été référée dans le contexte d'un état de choc hémorragique d'origine vaginale 1 mois après une interruption volontaire de grossesse (IVG), avec au spéculum une

lésion de la paroi latérale droite du vagin dont l'imagerie (TDM et Angioscanner) était en faveur d'une MAV. Un dosage de β HCG avait été réalisé (selon un rythme rapproché vu le contexte d'altération) retrouvant des chiffres croissants complété par la suite par un bilan radiologique qui confirmait le diagnostic de MAV.

Nos données sont pareilles à celles retrouvées en Europe et en Amérique du nord où les formes asymptomatiques prédominent car le diagnostic est posé précocement sur l'évolution biologique perturbée dans la surveillance de la môle hydatiforme (2,8).

4. Délai entre la grossesse causale et la survenue de la TTG :

La majorité de nos patientes (71% équivalant à 32 patientes) présente un délai < 4 mois entre la grossesse causale et le diagnostic de la TTG. Une patiente avait un délai >13 mois pouvant être expliqué par la symptomatologie primaire faite de douleurs pelviennes isolées d'apparition progressive sans notion de métrorragies ni d'aménorrhée.

Dans la littérature, le délai moyen retrouvé est de six mois (2,51), nous positionnant ainsi en parallèle aux études menées dans le monde.

Tableau XVII : Délais entre la grossesse causale et le diagnostic de la TTG selon les pays.

Région	Délai le plus fréquent entre grossesse causale molaire et diagnostic de TTG
Sénégal (51)	7 mois
Mali (120)	6 mois
Norvège (114)	4 mois
Chine (21)	6 mois
France (2)	6 mois
Fès (70)	2 mois

Notre série	4 mois
-------------	--------

Cette convergence, justifie une surveillance intensive des patientes ayant eu un épisode molaire par les β HCG.

Le risque de TTG étant beaucoup plus faible au-delà de 12 mois (2).

5. Examen clinique des patientes :

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 (121).

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 hématogène. Les métastases peuvent se propager par le plexus veineux sous-vaginal, entraînant des métastases vaginales (figure n°27), ou dans le système veineux utérin principal avec métastases aux paramètres ou vers les poumons.



Figure 27 : Métastase vaginale d'une TTG sur symptomatologie faite de saignement vaginal avec une masse sous-muqueuse sous-jacente à l'urètre (122).

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 (66,123).

89% de nos patientes (40 cas) s'étaient présentées avec un bon état général avec un examen clinique général complètement normal. 11% (5 cas) avaient été transférés pour une grande altération de l'état général suite à des saignements intarissables. 1 cas avait présenté une hypertension artérielle.

Les métastases vaginales des TTN sont diagnostiquées par l'examen clinique (123).

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 (105). 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 (123-125).

Dans notre série, l'examen gynécologique était systématiquement réalisé à la suspicion diagnostique et après la confirmation lors de l'évaluation pré-thérapeutique. 1 cas rapporté de lésions bleuâtres vaginales et une lésion exulcérée saignante correspondant au cas de la MAV.

6. Le profil échographique des patientes à l'admission :

L'échographie par voie endovaginale reste plus performante que l'échographie par voie abdominale pour détecter l'invasion myométriale (126) et renseigner sur la taille de la rétention utérine ainsi que la présence de kystes lutéiniques (7,127). Aussi, elle pourra exclure le diagnostic d'une nouvelle grossesse avant l'institution d'une éventuelle chimiothérapie.

En cas de choriocarcinome, l'échographie pelvienne montre souvent une image irrégulière, hétérogène, avec des zones hyperdenses et une atteinte de plusieurs tuniques

sans respect de leur architecture (79). Le choriocarcinome est une tumeur richement vascularisée ; élément mis en évidence par le doppler pulsé/ couleur (128).

Les images de môle invasive sont en général diffuses, hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques (129).

La distinction entre ces 2 affections est très difficile en imagerie. Les aspects ne sont pas spécifiques et font discuter plusieurs autres pathologies bénignes ou malignes.

D'après la littérature, il n'existe pas d'aspect typique de tumeur trophoblastique. Cependant la présence quasi-constante de signes évocateurs d'agressivité fait évoquer cette entité.

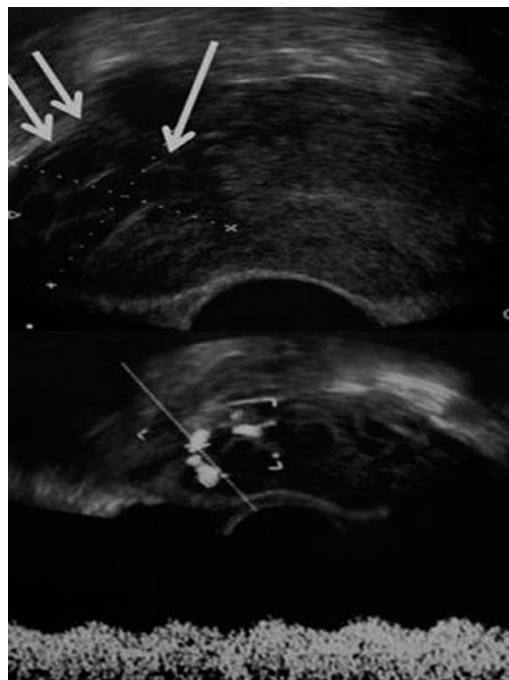


Figure 28 : Aspect échographique d'une môle invasive avec infraction du myomètre
(73).

L'indice de pulsatilité artérielle (IP) mesuré à l'échographie Doppler et la vascularité utérine seraient des facteurs de prédiction d'une résistance à la chimiothérapie, fournis par l'échographie (130). Agarwal et al. (131), ont effectué une étude prospective chez 239 patientes traitées pour TTG par le Méthotrexate (MTX) pendant 36 ans et ont démontré que IP peut fonctionner comme une mesure de la tumeur vascularisée et peut donc servir de marqueur pour prédire la réponse tumorale à la chimiothérapie indépendamment du score FIGO.

Par exemple pour un score 6 de la FIGO, le risque de résistance au méthotrexate était de 20% chez les patientes ayant un IP >1 vs 100% chez les patientes ayant un IP < 1 . Un IP bas reflète probablement une néo vascularisation tumorale plus intense, expliquant ainsi une réponse pauvre au méthotrexate (31).

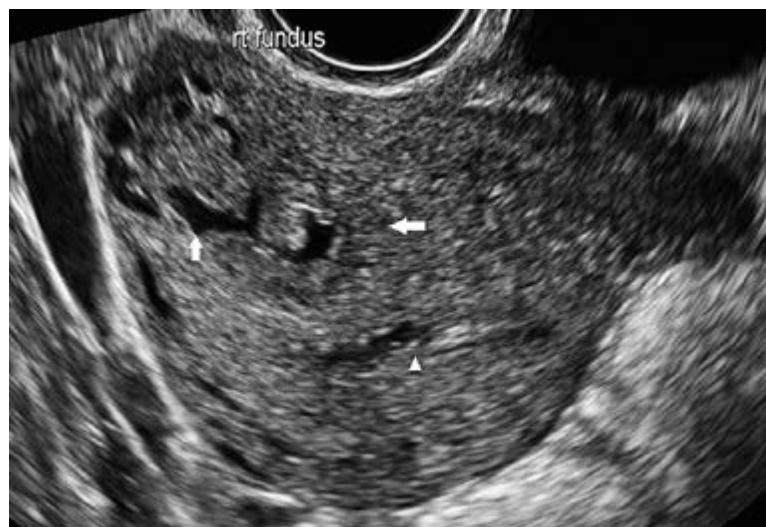


Figure 29 : Echographie transvaginale montrant une lésion mal définie hyperéchogène hétérogène (flèche blanche pointant à gauche) avec des zones kystiques, visualisée dans le myomètre (132).

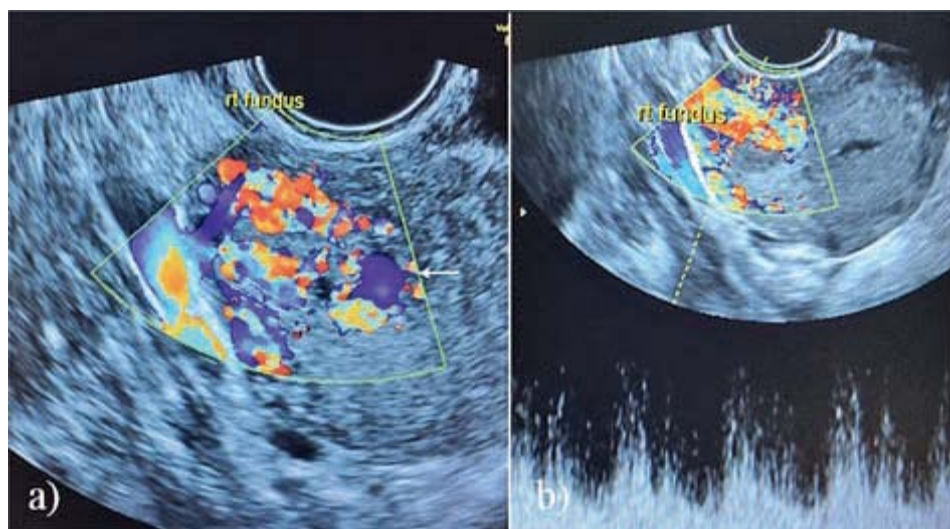


Figure 30 : a) Le Doppler couleur montre des signaux importants de circulation sanguine au sein de la lésion ainsi que dans les zones kystiques. b) Le Doppler pulsé montre un faible débit sanguin artériel d'impédance vasculaire (132).

La mesure précise de la taille utérine est également essentielle vu qu'elle constitue un facteur pronostique indépendant incorporé dans le système de stadification de la FIGO.

Dans notre série, l'échographie pelvienne a été systématiquement effectuée. Elle retrouvait dans la moitié des cas une image de rétention (48%) alors que l'envahissement du myomètre ne constituait que 16% de nos patientes et la trouvaille des kystes utérins 2%.

7. Dosage de β HCG :

Le dosage de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) sérique, tout au long de la maladie, est considéré comme le marqueur essentiel pour le diagnostic, le pronostic, le choix thérapeutique et le suivi du traitement. Il permet de détecter de manière fiable toute activité trophoblastique persistante y compris la présence de kystes lutéiniques, la concentration d'hCG totale devant être inférieure à 4 mUI/L (133).

Cependant, une concentration élevée peut être rencontrée même en cas de grossesse normale notamment vers la fin du 1er trimestre et au 2e trimestre. Chez les femmes enceintes sans facteurs de risque particuliers, l'existence de ces concentrations ne constitue pas un facteur de risque avéré [6]. Au contraire, cette concentration peut être normale devant d'authentiques cas de MTG. Ceci souligne la nécessité d'une collaboration étroite clinico-biologique concourant à l'établissement du diagnostic.

Les critères diagnostiques de TTG établis sur la surveillance des β HCG au décours d'une grossesse molaire sont annexés dans les recommandations (Annexe n°2).

Dans notre série, le dosage de β HCG systématiquement fait était à l'origine du diagnostic de 37 patientes (82%). Il retrouvait des chiffres variant entre une maximale de 800 000 U/L et une minimale de 4700 U/L avec une prédominance de l'intervalle 10^3 et 10^4 .

Selon les critères diagnostiques élaborés par la FIGO, on retrouve dans notre série des taux égaux d'absence de négativation des β HCG et de réascension avec 48% (21 patientes).

8. Etude anatomopathologique :

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles peuvent être subdivisées en deux catégories du point de vue histologique : les lésions avec villosités placentaires (môle invasive) et les lésions sans villosité placentaire (choriocarcinome, tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (TTPI) et tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE)).

8.1 Môle invasive :

Macroscopie :

A l'œil nu, la môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine (figure n°28)

Microscopie :

En microscopie optique, la masse tumorale comporte des vésicules môlaires infiltrant le myomètre. La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin (figure n°29).

Éléments d'orientation en matière d'étude anatomopathologique :

Le diagnostic est porté sur pièce d'hystérectomie, suite à des métrorragies persistantes au décours d'une môle. Les villosités môlaires envahissent le myomètre, sans susciter de stroma-réaction tumorale, mais avec d'abondantes plages de nécrose et d'hémorragie. Des emboles sont souvent observés. Une extension aux organes adjacents est possible, ainsi que des métastases à distance.

Diagnostic différentiel

Parfois, le trophoblaste est très largement majoritaire, sous forme d'amas infiltrants de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste atypique. Dans ces cas, la recherche de villosités sur des coupes sériées ou des prélèvements multiples est importante, afin de ne pas porter à tort le diagnostic de choriocarcinome.

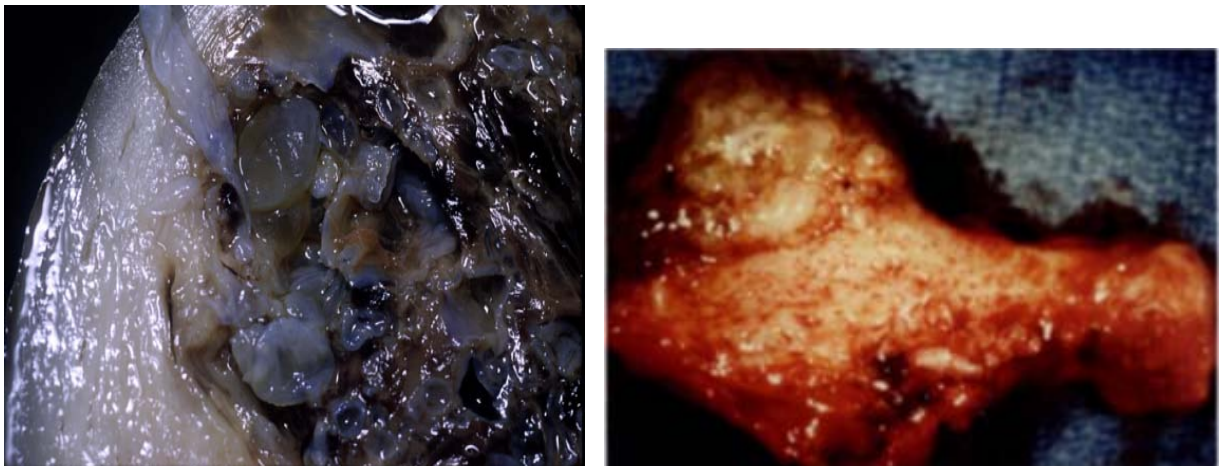


Figure 28 :Pièces chirurgicales de môles invasives mettant en évidence l'invasion myométriale (134).

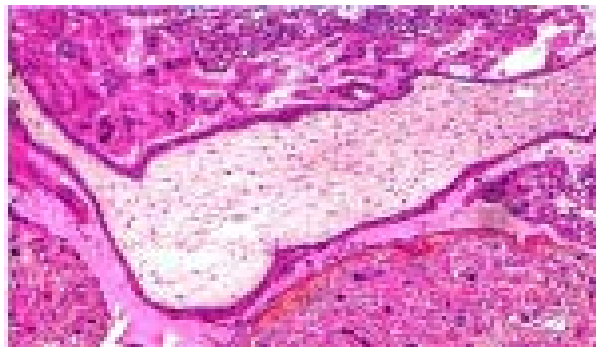


Figure 29 : Môle invasive avec infiltration du myomètre par des villosités môlares, et dans la lumière des vaisseaux (135).

8.2 Choriocarcinome :

Macroscopie

Il s'agit en général d'un nodule bien limité intra myométrial, massivement hémorragique et nécrotique en son centre, avec un fin liseré de tissu vivace situé en périphérie, à l'interface avec le myomètre et qu'il faut soigneusement échantillonner (figure n°30).

Microscopie

Il s'agit d'une prolifération biphasique composée de cellules mononucléées (de type cytotrophoblaste et trophoblaste intermédiaire) et de cellules multinucléées de type syncytiotrophoblaste. De larges foyers de nécrose et d'hémorragie dissocient l'ensemble des éléments cellulaires vivaces. Les cellules mononucléées sont de taille variable, arrondies ou polygonales, à cytoplasme éosinophile ou clarifié, à noyau atypique et souvent en mitose. Ces cellules forment de petits amas ou massifs entourés de cellules syncytiotrophoblastiques, comportant de multiples noyaux moins atypiques que dans le premier contingent cellulaire. Leur cytoplasme est abondant et beaucoup plus éosinophile que le contingent mononucléé, avec fréquemment un aspect lacunaire. Une invasion vasculaire et des embolies au sein du myomètre sont fréquemment observés. Il n'existe pas de villosité placentaire associée à cette prolifération (135) (figure n°31).



Figure 30 : Pièces d'hystérectomie mettant en évidence un aspect post-mortem et un 2^{ème} aspect hémorragique du choriocarcinome (134).

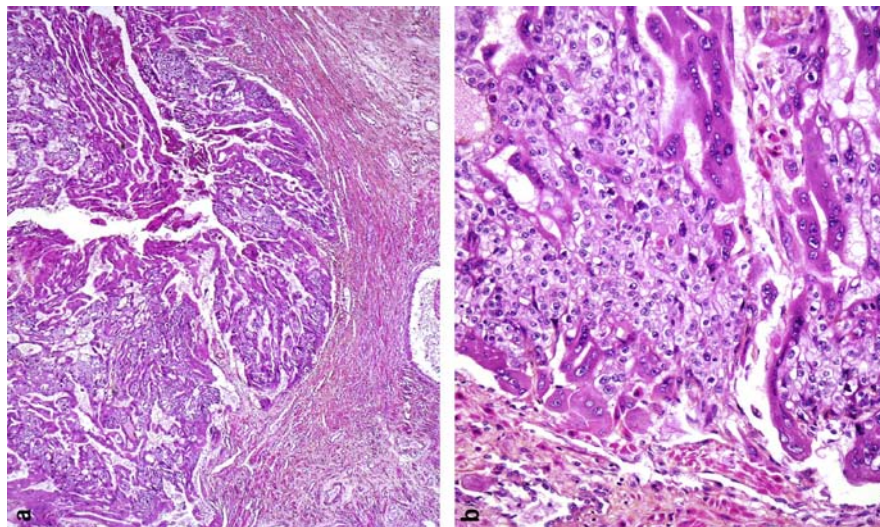


Figure 31 : Choriocarcinome. Prolifération biphasique sans villosité placentaire infiltrant le myomètre (a : HES \times 20), composée de cellules mononucléées entourées de cellules syncytiotrophoblastiques (b : HES \times 200) (135).

8.3 Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (TTSI) :

Initialement individualisée en 1895 par Marchand sous le terme de «chorioépithéliome atypique », elle a été «redécouverte» par Kurman et al., sous le vocable de «pseudo-tumeur trophoblastique bénigne » (136). Cependant, dès 1981, Scully et Young ont démontré le potentiel malin et métastatique de cette tumeur qui a été renommée «tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (TTSI) » (137).

Macroscopie

La tumeur a un développement exophytique bourgeonnant dans la cavité utérine et endophytique infiltrant l'épaisseur du myomètre. Elle peut s'étendre au col, ou envahir la séreuse, les annexes ou les ligaments ronds. Elle est plus ou moins bien limitée, de couleur beige, avec foyers d'hémorragie et de nécrose (9).

Microscopie

Le diagnostic, aisé sur la pièce d'hystérectomie, peut être problématique sur un matériel de curetage. La tumeur est composée de cellules trophoblastiques intermédiaires, infiltrant en cordons, éléments isolés ou petits amas. Il s'agit de cellules polygonales à cytoplasme abondant, éosinophile ou clair, à noyau modérément atypique et fortement nucléolé. Quelques cellules bi- ou multinucléées peuvent être observées, ainsi que de très rares syncytiotrophoblastes. L'index mitotique est variable allant de moins de 1 mitose à 30 mitoses pour 10 champs au fort grossissement. Les cellules ont la capacité de disséquer les faisceaux musculaires lisses du myomètre, sans engendrer de stroma-réaction, ni de destruction

tissulaire. De même, elles infiltrent la paroi des vaisseaux, qui est le siège de nécrose fibrinoïde avec des cellules trophoblastiques flottant dans la lumière vasculaire. Ce mode d'infiltration est la signature des TTSI et permet de porter le diagnostic (9) (Figure n°32).

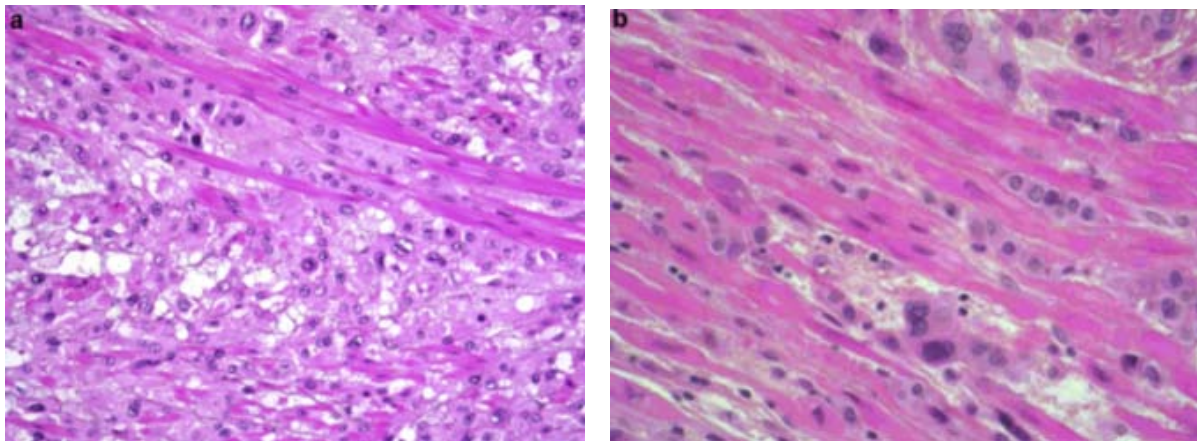


Figure 32 : Lésions trophoblastiques de la zone de nidation. Tumeur trophoblastique du site d'implantation (a : HES \times 200) composée de cellules polygonales à cytoplasme éosinophile ou clarifié dotées d'un noyau central et atypique, qui infiltrent le myomètre sous forme d'amas, dissociant les faisceaux 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 (135).

8.4 Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE) :

La TTE représente la tumeur trophoblastique la plus rare. Elle a été initialement rapportée en 1989 par Mazur, qui décrit des «choriocarcinomes atypiques» ayant subi des modifications morphologiques après chimiothérapie. Elle a été par la suite individualisée en 1998 par Shih et Kurman, qui l'ont nommée epithelioid trophoblastic tumor (ETT) et ont publié la plus grande série comportant 14 cas (138).

Macroscopie

Il s'agit d'une tumeur de localisation utérine souvent basse, isthmique ou cervicale. La taille varie de 0,5 à 8 cm. La lésion forme un nodule infiltrant profondément le myomètre et le col, à la fois kystique et solide, brun-beige avec foyers d'hémorragie et de nécrose.

Microscopie

Il s'agit d'une prolifération de cellules régulières et monomorphes, petites à moyennes, à cytoplasme éosinophile ou parfois clarifié, à limite cytoplasmique nette et à noyau arrondi, dépourvu de nucléole et peu atypique. Les cellules sont plus petites que celles d'une PSTT. L'index mitotique varie de 0 à 9 mitoses par 10 champs au fort grossissement. Les cellules forment des travées et cordons entourés d'un stroma fibro-hyalin. Des amas de taille variable centrés par un matériel nécrotique éosinophile sont également observés. La nécrose est souvent extensive, séparant les cellules vivaces en îlots centrés par un vaisseau, donnant à l'ensemble une architecture en « carte géographique ». Les cellules entourent les vaisseaux sans envahir leur paroi et leur lumière (Fig. 5). Les cellules tumorales infiltrent l'épithélium cervical de surface, sous la forme de deux à trois couches de cellules stratifiées, remplaçant les cellules cervicales normales. Dans certains cas, une tumeur de type TTSI ou choriocarcinome est associée à une TTE (figure n°33).

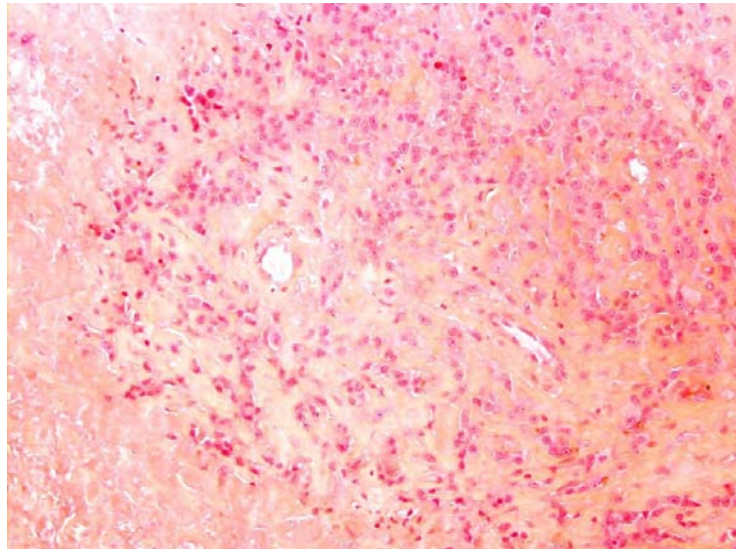


Figure 33 : Tumeur trophoblastique épithélioïde (HES \times 200). Prolifération de cellules trophoblastiques intermédiaires monomorphes de plus petite taille que celles de la tumeur trophoblastique du site d'implantation disposées de façon concentrique autour d'un vaisseau, associée à une nécrose importante (135).

9. Etude immunohistochimique :

L'étude comparative de l'immunophénotype dans les trois sous-populations du trophoblaste intermédiaire (villositaire, de la zone de nidation, membranaire) et dans ces différents types lésionnels a permis de rattacher chaque lésion à une sous-population de trophoblaste intermédiaire (Tableau n°XVIII). Ainsi, la réaction exagérée de la PSTT dériverait des cellules trophoblastiques intermédiaires de la zone de nidation ; et la TTE des cellules du trophoblaste intermédiaire membranaire (41,139-141). De même, une étude immunohistochimique (142) a montré que les choriocarcinomes sont essentiellement composés de syncytiotrophoblastes et de trophoblaste intermédiaire avec de rares cytotrophoblastes. Malgré les différences immunophénotypiques entre les différents types de

trophoblastes et les lésions qui leur sont rattachées, les cellules trophoblastiques partagent un profil immunohistochimique qui permet de les distinguer des cellules non trophoblastiques. Elles expriment la pancytokératine, la CK18, l'inhibine, leCD10, le glypican 3, l'EMA, et l'HSD3B1 (hydroxyl-delta-5-steroid dehydrogenase), une nouvelle protéine décrite comme étant un marqueur de la cellule trophoblastique et des lésions trophoblastiques. Cette protéine est absente (< 1 % des cas avec expression +) dans les tumeurs non trophoblastiques (143). La CK5/6 est focalement positive dans 13 % des cas et l'ACE est exprimé focalement dans 33 % des tumeurs trophoblastiques (144). La p16 peut être focalement positive avec un marquage cytoplasmique (145).

Tableau XVIII : Maladies trophoblastiques sans villosités placentaires (135).

	Chorio carcinome	Lésions du TI de la zone de nidation		Lésions du TI membranaire	
		Réaction exagérée site d'implantation	PSTT	Nodule du site d'implantation	TTE
p63	+ dans CT	–	–	+++	+++
HLA-G	+ dans TI	+++	+++	+++	+++
CK18	+	+++	+++	+++	+++
Cycline E				– ou + focal	+++ diffus
hCG	+ ST	– ou + TI multinucléés	– ou + TI multinucléés	– ou +	– ou +
hPL	+ TI et ST	+++	+++	– ou +	– ou +
Mel-CAM	+ TI	+++	+++	+ ou –	+ ou –
Ki-67	> 50% cellules mononucléées	0%	> 10%	3–10%	> 10%

TI : trophoblaste intermédiaire ; CT : cytotrophoblaste ; ST : syncytiotrophoblaste ; PSTT : tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire ; TTE : tumeur trophoblastique épithélioïde.

IV. Bilan d'extension :

1. Examens radiologiques :

Une fois le diagnostic de TTG posé, il est recommandé d'en évaluer l'extension, qui conditionne le pronostic dans le but de diriger la thérapie optimale conduisant au taux de guérison le plus élevé possible en identifiant les patientes susceptibles être résistantes au méthotrexate ou à la dactinomycine en monothérapie (102).

Selon les recommandations du Collège National Français de Gynécologie Obstétrique (CNGOF) de 2010, élaborées conjointement avec l'INCa et la HAS, cette évaluation repose sur :

1.1 Echographie pelvienne couplée au Doppler :

Une échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur (grade C) pour rechercher l'extension locale.

L'échographie endovaginale est plus performante que l'échographie abdominale pour détecter l'invasion myométriale. Mangili et al. (102), décrivent avec l'échographie des zones hypoéchogènes et des nodules intramyométriaux.

La taille initiale utérine mesurée par échographie est un facteur pronostique, décrit par Nevin (146) comme facteur prédictif de l'échec au MTX.

1.1 IRM pelvienne :

· Une IRM pelvienne est recommandée (grade B) pour l'extension locorégionale par le CNGOF (10).

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 intramyométrial.
- La masse présente des zones de nécrose et d'hémorragie rendant son signal variable en T2.
- L'hyper vascularisation est visualisée dans la tumeur, mais également dans le myomètre et les paramètres.
- Lors de l'injection, les portions de la tumeur sont rehaussées.



Figure 34 : IRM pelvienne mettant en évidence l'invasion intra-murale d'une TTG (22).

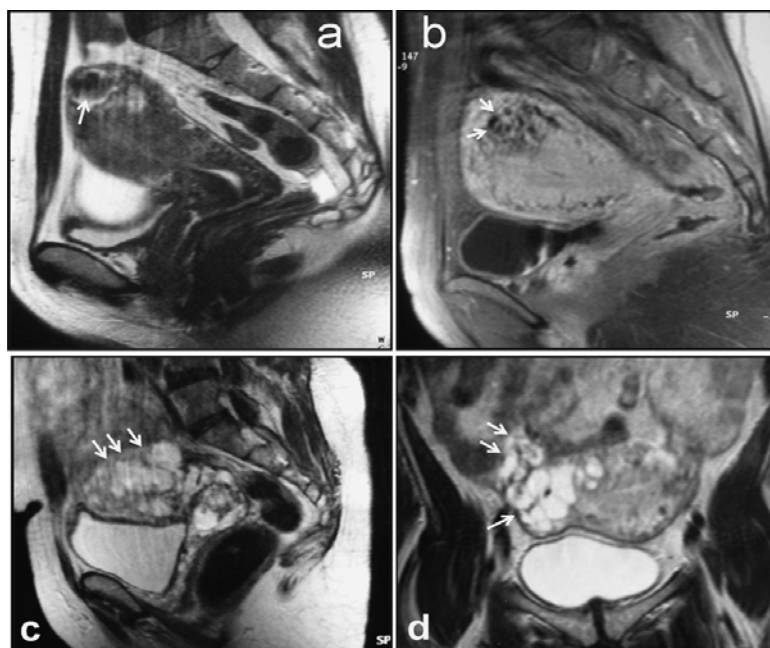


Figure 35 : **a** et **b** : Choriocarcinome. **a** : IRM en coupe sagittale pondérée T2 : masse fundique en hypersignal hétérogène. **b** : IRM en coupe sagittale pondérée T1 après saturation de la graisse et injection de gadolinium. La lésion se rehausse de façon hétérogène ménageant de multiples petites zones liquides.

c et **d** : môle invasive. IRM en coupe sagittale paramédiane **c** et axiale **d** pondérée T2 : masse multivésiculaire en hypersignal hétérogène envahissant le myomètre et le paramètre droit et venant au contact du dôme vésical (73).

1.2 La Radiographie thoracique :

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé (147). 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' β hCG et le nombre et volume des nodules (148). Cependant, une TDM pulmonaire peut révéler une maladie indécélable par radiographie pulmonaire régulière dans 40 % des cas

de TTG (149), surtout quand la taille des nodules est de moins de 6mm . Les métastases pulmonaires sur la radiographie de poumon font partie du score de la FIGO 2000 et doivent être recherchées.

1.3 La Tomodensitométrie :

L'extension à distance est évaluée en recherchant les métastases pulmonaires par scanner thoracique selon le CNGOF (10). S'il en révèle, la radiographie pulmonaire est recommandée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000.

La 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, est recommandée (10).

Alors que le Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (GGOLFB) (150) reprend les mêmes recommandations françaises, la société d'obstétrique et de gynécologie du Canada (SOGC) (7) 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. Des taux de LCR (liquide céphalorachidien)/HGC sérique supérieurs à 1:60 peuvent être plus sensibles pour déceler les métastases cérébrales (151). En présence de saignement

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

Le PET- scann (positron emission tomography) est l'examen de référence pouvant identifier les sites où la pathologie tumorale est encore active et résiduelle pour la résection si une prise en charge chirurgicale est envisagée (19).

Soper et al. publiaient que la dissémination à distance n'avait lieu qu'après découverte de métastases pulmonaires (122) . Malgré ce fait, ils affirment combiner, dans le Duke University Medical Center, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne ainsi qu'une IRM cérébrale dès l'évaluation primaire (3). Lurain et al. (8), rapportaient les mêmes recommandations que Soper.

Mangili et al. (102), 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.

Dans notre série, la radiographie pulmonaire complétée systématiquement par une TDM thoracique a été réalisée chez toutes nos patientes en raison de la localisation métastatique pulmonaire fréquente. La recherche de métastases cérébrales n'a été indiquée par contre qu'en cas de signes d'appels ou d'anomalies à l'examen neurologique.

2. Cas métastatiques :

Nos résultats rejoignent la littérature dans le sens où la localisation métastatique élective est pulmonaire. Toutefois, les pourcentages retrouvés pour les autres localisations pourraient sous-estimer la réalité vu :

- la non réalisation systématique des examens selon les scores FIGO des patientes,
- le bilan d'extension réalisé chez la plupart des patientes n'est pas suffisant pour détecter tous les cas métastatiques dans les différents sites plausibles.
- Un certain nombre de patientes a été perdu de vue.

Concernant les métastases vaginales, rapportées fréquemment au 2nd rang après les pulmonaires, on retrouvait 2 cas avec une particularité radiologique et clinique étant une métastase vaginale sur malformation artério-veineuse (MAV) (figure n°36).

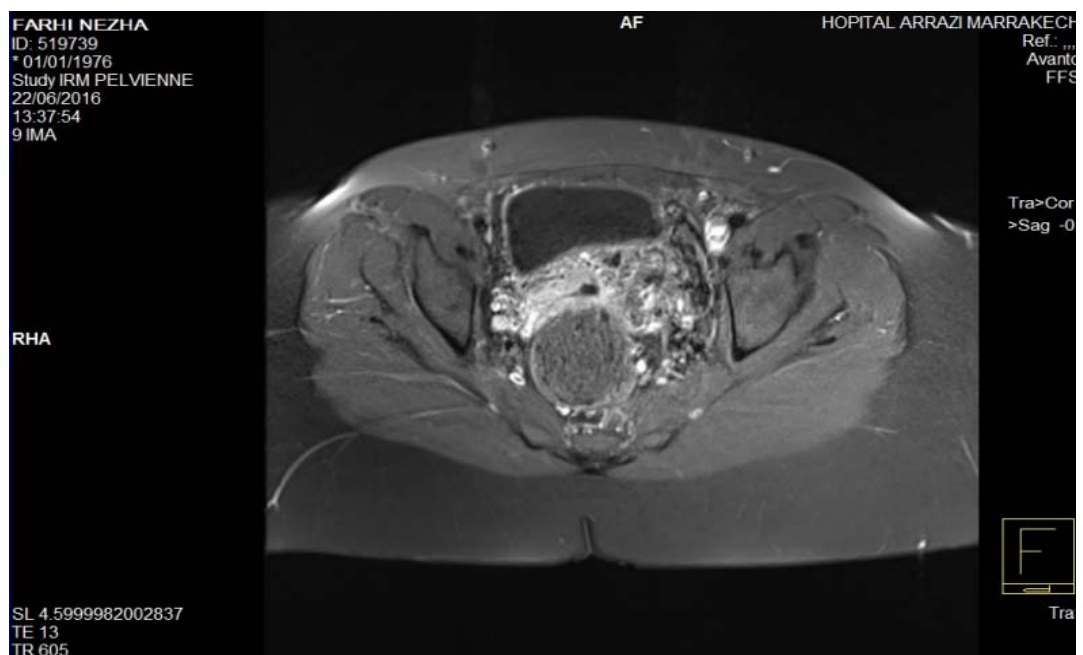
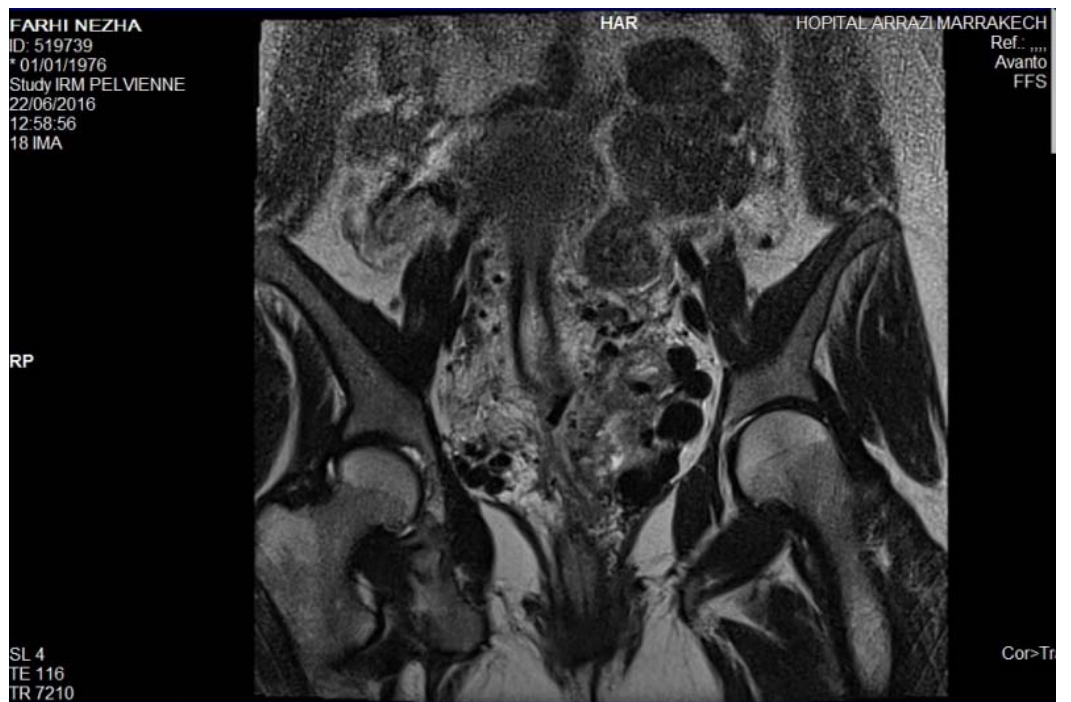


Figure 36 Image de MAV vaginale retrouvée dans notre série, avec mise en évidence de dilatation artério-veineuses et shunts, responsable de métrorragies cataclysmiques.

Semblablement aux premiers résultats décrits par Soper (3) et Lurain (8), les localisations semblent être pareilles et à des pourcentages proches partout dans le monde.

Tableau XIX : Répartition des localisations métastatiques dans les différentes séries.

Pays	Poumon	Vagin	Foie	Cerveau	Autres
Norvège (114)	77%	–	6%	12%	3%
Sénégal (51)	70%	25%	5%	18%	5%
France (2)	80%	30%	10%	20%	20%
Rabat (13)	65%	35%	12%	–	–
Fès (70)	38.7%	3.23%	3.23%	3.23%	–
Notre série	62%	15%	38%	8%	8%

V. Score de la Fédération internationale de gynécologie et d'Obstétrique FIGO (2000) :

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

– 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.

– 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) (124,152).

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.

Un score de 0-6 suggère un faible risque de résistance alors qu'un score >7 représente un risque élevé n'ayant pratiquement pas de possibilité d'être guéri avec monochimiothérapie d'où le recours à une polychimiothérapie. La stadification anatomique n'aide pas aux choix thérapeutiques, mais plutôt à comparer les résultats entre les centres (65,102,124).

Tableau XX : Score de la FIGO 2000 (10)

Score ^a	0	1	2	4
Âge (ans)	<40	≥40		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle ^c : Grossesse précédente-Début de chimiothérapie (mois)	<4	4-6	7-12	≥13
hCG totale sérique (UI/L)	<10 ³	10 ³ -<10 ⁴	10 ⁴ -<10 ⁵	10 ⁵
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3-<5 cm	5 cm	
Site des métastases	poumon	rate, rein	tube digestif	cerveau, foie
Nombre de métastases identifiées ^d	0	1-4	5-8	>8
Chimiothérapie antérieure	Non		Echec de monichimiothérapie	Echec de polychimiothérapie
Score total ^b : ≤6=TTG à bas risque ; ≥7=TTG à haut risque				

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

^b le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.

^c 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.

^d Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaire se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomographie assistée par ordinateur

Tableau XXI : Stadification anatomique FIGO 2000 (10).

Stade I	Maladie limitée à l'utérus
Stade II	Maladie étendue hors de l'utérus mais limitée aux structures génitales
Stade III	Maladie étendue aux poumons, avec ou sans atteinte connue du tractus génital
Stade IV	Tout autre site métastatique

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 correspondant au score FIGO.

Le score adopté dans notre formation est celui de la FIGO. Il a été évalué chez 34 de nos patientes, retrouvant chez 67% (23 patientes) un score de haut risque >7 et chez 33% (11 patientes) un score de bas risque <6 .

Ces valeurs peuvent être expliquées par le retard diagnostique et thérapeutique vis-à-vis de la pathologie qui se trouve être fortement métastatique.

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. Objectifs :

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

2. Bilan pré-thérapeutique :

Il est systématiquement réalisé :

- Examen clinique gynécologique et clinique complet
- Une numération formule sanguine (NFS)
- Un ionogramme plasmatique avec fonction rénale (urée sanguine et créatinémie)
- Un bilan hépatique (ASAT- ALAT)

-Un bilan d'hémostase : Temps de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée
(TCA)

-Un dosage de β HCG plasmatique

-Un bilan d'extension

3. Moyens thérapeutiques :

L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformé le pronostic des TTG (2). Le taux de survie est passé de 18% (lorsque le traitement n'était que chirurgical) à plus de 90% depuis la chimiothérapie (2,153).

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.

Cependant, les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les unes des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas (2).

3.1 La chimiothérapie :

La chimiothérapie est le pilier de la thérapie curative pour les patientes diagnostiquées TTG. Cette pathologie, extrêmement sensible à la chimiothérapie, représente l'un des seuls cancers pour lesquels le traitement en monothérapie est utilisé. Le choix de l'agent unique vs une combinaison de chimiothérapie dépend de la catégorie de risque de la patiente, fait pour lequel un score FIGO doit toujours être coté avant la décision thérapeutique (10,16,154).

3.1.1 La monochimiothérapie :

La première étude rapportée sur les drogues de chimiothérapie en matière de TTG était celle de la National Institute of Health (NIH) qui démontrait que le méthotrexate (MTX) ainsi que l'Actinomycine D (ACT-D) étaient des drogues actives sur les TTG (155). Dans ce même cadre, 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 (156).

L'Etoposide, appelé aussi VP16, semble donner une rémission complète dépassant les 2 derniers agents, arrivant à 100% selon quelques études (157,158) à la dose de 200 mg/m², VO quotidiennement pendant 5 jours ; mais rarement utilisé en mono cure actuellement à cause de sa grande toxicité sur la moelle osseuse et l'apparition fréquente de seconds cancers : leucémie myéloïde RR ×16,6 ; mélanome ; cancer du côlon RR × 4,6 ; cancer du poumon ; cancer du sein RR × 5,8 (158-160).

Le méthotrexate a été le premier agent utilisé dans le traitement des TTG et reste encore le plus prescrit. Il constitue la référence des traitements de première ligne en monochimiothérapie des formes à bas risque (score FIGO ≤ 6) (2).

Plusieurs protocoles ont été utilisés :

Tableau XXII : Les différents protocoles fréquemment utilisés de Méthotrexate (MTX).

Types de protocoles	Mode d'administration	Effets indésirables	Rémission %
Protocole 1 (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 βHCG	Mucite, alopecie Mauvaise tolérance hématologique : Pancytopenie (71% selon Hammond et al.)	93 (159) 82 (161)
Protocole 2 (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	89 (162) 73 (161)
Protocole modifié de Bagshawe	1 mg/kg à j1, j3, j5 et j7 répétés tous les 14 jours		74,2 (2) 77 (156)
Protocole 4 (GOG/ Homesley)	30 à 50mg/m2 hebdomadaire avec dégression jusqu'à obtention de 3 dosages normaux de βHCG	Bonne tolérance	78 (163)
Protocole 5 (New England Trophoblastic Disease Center group)	Bolus de 100mg/m2 puis perfusion de 200mg/m2 pendant 12h et acide folique 15mg/12h en IM ou per os	Bonne tolérance	44.8 à 81.5 dès la première cure (164)

GOG: Gynecologic Oncology Group

IM: intra-musculaire

Le protocole de perfusion de MTX semble être le plus efficace (164-166) 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.

L'inexistence d'une unanimité dans le choix du protocole MTX (dose, fréquence et voie d'administration) fait que les résultats rencontrés dans les études connaissent des variations ; cependant, le protocole le plus communément utilisé en Europe notamment reste 1mg/kg de MTX les jours 1, 3, 5 et 7, suivi d'acide folinique (FA) par voie orale. Ce soi-disant «sauvetage à l'acide folinique» est crucial pour prévenir les effets secondaires de MTX tels que les mucites, et les pleurésies, causées par son rôle d'inhibiteur du métabolisme du folate (165,167). Un risque accru de saignement après injection de MTX a été décrit après la première dose de MTX.

L'étude la plus récente dans ce contexte est celle publiée par Izildinha Maestá et al. (168) en Octobre 2017, étudiant ainsi l'efficacité par rapport à la toxicité de 2 protocoles : le MTX seul hebdomadaire et l'association MTX/ Acide folique en matière de traitement de 1^{ère} 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. Ceci peut être attribuable à la durée d'exposition cellulaire à la chimiothérapie : la survie cellulaire est plus affectée par la durée d'exposition que par la dose d'exposition (169). Avec des régimes de perfusion d'une journée, les concentrations sanguines et tissulaires ne peuvent être maintenues

à des niveaux cytotoxiques le temps de tuer toutes les cellules trophoblastiques multiplicatrices. Les 8 jours de MTX / FA offrent une exposition accrue à la drogue (170).

Le succès du premier traitement est particulièrement important car il limite l'exposition de la plupart des patientes à une chimiothérapie combinée de 2^{ème} ligne, et réduit les coûts sociaux du traitement.

L'actinomycine D est utilisé en 1^{ère} intention en cas d'insuffisance rénale ou hépatique contre-indiquant ainsi le MTX, et comme traitement de 2^{ème} 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 / m² toutes les deux semaines (171,172).

Tableau XXIII : Les taux de rémission selon le schéma thérapeutique utilisé à base d'Actinomycine D en mono-agent.

Protocoles	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 ² IV toutes les 2 semaines	69-90

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% (173,174).

Le protocole de l'actinomycine D était testé dans un essai prospectif du Gynecologic Oncology Group qui retrouvait un taux de rémission élevé suggérant ainsi la supériorité de cet agent en comparaison avec le MTX 30 mg / m² IM chaque semaine. Cependant, les deux protocoles ont été moins efficaces lorsque le score de TTG était 5-6, ou quand il y avait un diagnostic histologique de choriocarcinome (156).

Dans notre série, le traitement administré chez nos patientes (8 à bas risque et 1 patiente à haut risque) était le MTX seul selon le protocole de GOG/Homesley à la dose de 50mg/m² avec dégression jusqu'à négativation des β HCG suivi de 3 cures de consolidation du même agent.

3.1.2 Polychimiothérapie :

Un score FIGO>7 signifie avant tout une résistance préalable à une chimiothérapie mono-agent. Par conséquent, un protocole à base d'une combinaison d'agents ou polychimiothérapie devrait être instauré (175). 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, melphalan, hydro xycarbamide, et vincristine.

-EMA-CO : l'étoposide, le méthotrexate et l'actinomycine D, cyclophosphamide et vincristine.

-EMA-EP : l'étoposide, le méthotrexate et l'actinomycine, cisplatine.

–ACE : Actinomycine D, Cisplatine et Etoposide.

Le centre coréen de MTG avait rapporté (176) 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 en faveur de l'EMA-CO.

Si le MAC a longtemps été la référence du traitement des TTG à haut risque aux Etats Unis, et que le CHAMOCA développé par le Charing Cross group rapportait à son tour des taux de rémission allant de 56 à 83%, l'étude entreprise par le GOG (177) n'a conclu à aucune efficacité supérieure de l'un des 2 protocoles par rapport à l'autre. Toutefois, l'EMA-CO une fois utilisé et ayant affirmé sur plusieurs études des taux dépassant 90% de rémission, devint le traitement de référence.

ACE (Actinomycine D, Cisplatine et Etoposide) semble être un traitement plausible en matière de TTG à haut risque selon Even et al. (178), qui ont mis le point sur le taux de survie globale à 97% et une toxicité limitée à long terme chez des patientes mises sous le protocole en 1^{ère} ligne ; pouvant ainsi être une alternative à l'EMA-CO. Toutefois, il reste considéré comme un traitement de 2^{ème} ligne après EMA-CO.

Quant au centre britannique, l'EMA-CO consiste le pilier du traitement des TTG à haut risque avec une survie à 5ans arrivant à 70-90% des patientes (127).

Comme recommandé pour les TTG à faible risque, 3 cycles de consolidation (6 semaines) doivent toujours être appliqués après le seuil de négativation des β HCG pour assurer le succès thérapeutique persistant (102).

Tableau XXIV : Protocole EMA-CO (8).

Jours	Agents de chimiothérapie	Doses d'administration
1	Etoposide Méthotrexate Actinomycine D	100 mg/m ² IV 100 mg/m ² IV bolus 200 mg/m ² sur 12h 350 mcg/m ² IV
2	Etoposide Actinomycine D Acide folinique	100 mg/m ² IV 350 mcg/m ² IV 15 mg PO, IM ou IV toutes les 12h \times 4 doses (24h après le bolus de MTX)
8	Cyclophosphamide Vincristine	600 mg/m ² IV 1 mg/m ² IV
15	Nouveau cycle	

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. (179) bénéficier d'une induction primaire à faible dose par EP : Etoposide 100 mg / m² et cisplatine 20 mg / m² (EP, jours 1 et 2, tous les 7 jours) pour réduire les décès précoces avant le début des cures

à base d'EMA-CO. L'expérience menée au Charing Cross depuis 1995 a permis de réduire le taux de mortalité à seulement 0,7%, par rapport à 7,2% dans la cohorte d'avant 1995.

Tableau XXV : Protocole EMA-EP (102).

Jours	Agents de chimiothérapie	Doses
1	Etoposide Actinomycine D Méthotrexate	100 mg/m ² IV 0.5 mg IV 300 mg/m ² IV
2	Acide folinique	15 mg PO toutes les 12h * 4 doses (24h après MTX)
8	Etoposide Cisplatine	150 mg/m ² IV 75 mg/m ² IV

Dans notre série, l'EMA-CO représente la chimiothérapie de choix en 1^{ère} ligne administrée à nos patientes ayant une TTG à haut risque. Il fut administré à 21 patientes de haut risque et à 2 patientes à bas risque.

3.1.3 Chimiothérapie de rattrapage des rechutes :

Malgré les taux de rémission élevés grâce aux chimiothérapies de 1^{ère} ligne et éventuellement de 2^{ème} ligne aussi, 20 à 25% des patientes présentant une TTG à haut risque et métastatique le plus souvent se verront nécessiter une chimiothérapie de rattrapage, appelé aussi « de sauvetage », après négativation initiale de leurs taux de β HCG due à des affections persistantes ou récurrentes.

La TTG est dite résistante à la chimiothérapie lorsqu'une stagnation ou réascension des taux de β hCG se produit, 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 β hCG en l'absence de grossesse après un résultat de β HCG normal dit négatif (180) . Les 2 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 (181).

Le pronostic des patientes présentant une chimiorésistance reste grave en comparaison avec celles qui présentent une rechute (182).

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 (183) :

- 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 (116) et possède un taux de guérison supérieur à 75%, mais la toxicité rapportée reste significative. Certaines preuves suggèrent que TE / TP est tout aussi efficace et moins toxique (102).

Nombreuses sont les études ayant démontré l'efficacité de l'EMA-CO ou de l'Actinomycine en matière de traitement de rattrapage, administrés aux patientes à bas risque après un protocole initial à base de MTX (8,172,184) ; taux atteignant 94-100% pour certains (172) . D'où la nécessité d'un bon suivi après négativation des β HCG. 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 (185-188).

Ainsi, il est essentiel d'identifier les protocoles actifs et ayant des taux de rémission élevés devant être appliqués sans multiplier les essais et augmenter la 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 GOLD standard pour tout praticien (102,116).

Dans notre série, 4 patientes ont bénéficié de chimiothérapie de rattrapage après négativation initiale de leurs taux de HCG. Le protocole administré dépendait de la chimiothérapie antérieure : EMA-CO pour celles qui recevaient MTX hebdomadaire et EMA-EP pour celle qui recevait EMA-CO. Le résultat ultérieur était une guérison pour les 4 patientes.

3.2 La chirurgie :

Un second curetage peut être considéré en matière de traitement des TTG stade I de la FIGO dans la mesure où le caractère local de la pathologie et confiné à la cavité utérine en association à des taux de β HCG < 5000 IU/l pourrait réduire le besoin de chimiothérapie (16). Mais ce fait reste controversé dans la littérature (59,189,190).

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 (191)._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 (16,34,192). L'importance de la chirurgie dans la gestion de TTG ne doit pas être sous-estimée.

En matière de TTSI et TTE, l'hystérectomie avec ou sans chimiothérapie adjuvante reste le traitement de choix étant donné leur résistance primaire à la chimiothérapie (16,34,192,193).

La chirurgie peut intéresser le site initial et s'agir d'une hystérectomie ou les sites métastatiques (pulmonaire, cérébral et hépatique notamment) (116,194-196).

Concernant l'hystérectomie, elle semble inévitable dans la prise en charge des métrorragies cataclysmiques (8), et être une bonne option pour les patientes âgées ne souhaitant pas une fertilité ultérieure (102).

Les pourcentages rapportés par les différents centres de référence des MTG, concernant le recours à l'hystérectomie, varient entre 17% et 32% (197-201). Les indications sont multiples allant d'une excision de masses tumorales utérines, une chimiorésistance jusqu'au choc hémorragique compromettant la vie des patientes (91,196,198,199).

Hammond et al. (202) rapportaient déjà en 1980 l'intérêt de l'hystérectomie pour les patientes à faible et à haut risque par la réduction des cycles de chimiothérapie et le raccourcissement de la durée du traitement et ainsi de rémission ; confirmé notamment par plusieurs études dont la plus récente a été menée par Fulop en 2016 (201,203). Quelques études rapportent l'inutilité d'une prise en charge adjuvante par chimiothérapie après hystérectomie mais ce concept reste très controversé (116,202,204,205).

La majorité des femmes bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale pour TTG est traitée par hystérectomie par voie abdominale, avec ou sans préservation des annexes (206). L'ovariectomie n'est pas nécessaire vu la rareté de la dissémination aux ovaires et la non influence de ces tumeurs par les hormones ovariennes (203). L'hystérectomie par voie vaginale peut être envisagée chez les femmes atteintes de TTG non métastatique ayant un petit utérus

et un faible taux de β hCG. Des résections myométriales plus conservatrices combinées à une reconstruction utérine peuvent être envisagées chez des patientes chimio résistantes qui souhaitent éviter l'hystérectomie (204).

En raison des taux élevés de guérison après la chimiothérapie, l'hystérectomie devrait être considérée comme traitement de rattrapage pour les patientes chimio résistantes. .

Cependant, l'existence de sites métastatiques impose, dans la plupart des cas, le recours à une chimiothérapie (207,208). Dans ce cadre, le PET- scann (positron emission tomography) est l'examen de référence pouvant identifier les sites où la pathologie tumorale est encore active et résiduelle pour la résection (19).

L'intervention chirurgicale la plus fréquemment utilisée pour l'ablation de métastases extra-utérines est la thoracotomie avec résection pulmonaire (203). La majorité des patientes TTG traitées par cette procédure n'était pas connue atteinte de TTG et l'indication était la biopsie d'un nodule pulmonaire (209).

Les métastases cérébrales surviennent chez 8% à 15% des patientes et sont associées à un mauvais pronostic comparé à celui des patientes avec métastases vaginales ou pulmonaires (210). Dans des séries rapportées aux États-Unis, Rustin et al. (211) recommandent une approche utilisant craniotomie précoce avec excision de lésions, combinée à une chimiothérapie intrathécale. Parfois, la craniotomie est nécessaire pour la décompression cérébrale pour permettre la stabilisation et l'établissement d'une thérapie convenable (212).

Etant donné la résistance primaire des TTSI et des TTE à la chimiothérapie, les résections chirurgicales des sites métastatiques peuvent être nécessaires, mais associées à des taux de rémission faibles (34).

Dans notre série, 4 patientes ont bénéficié d'une hystérectomie à but hémostatique devant des métrorragies non tarissables.

Aucune chirurgie pour site métastatique n'a été effectuée.

3.3 La radiothérapie :

La radiothérapie a un rôle limité dans la prise en charge des TTG. Cependant, chez les patientes ayant des métastases cérébrales, la radiothérapie peut réduire le risque de saignement, et aider à l'obtention d'une réponse complète. Normalement, 25–30 Grey sont donnés en 10 fractions avec la dexaméthasone pour diminuer l'œdème cérébral. La radiothérapie hépatique peut être considérée pour diminuer le pourcentage de survenue d'un hémopéritoine (203).

Chez les patientes avec métastases pulmonaires et vaginales résistantes à la chimiothérapie et chez lesquelles une chirurgie ne peut être envisagée, la radiothérapie palliative pourrait être prise en considération (21,203).

Dans notre série, aucune patiente n'a eu recours à cette procédure thérapeutique.

3.4 Embolisation :

La nature hyper vasculaire et friable des TTG met à risque la patiente d'hémorragies significatives (213). 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 (214,215).

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 (216,217). La SAE induit le rétrécissement du trophoblaste par la réduction de l'approvisionnement sanguin des vaisseaux utérins.

Cette technique offre plusieurs avantages, y compris l'évitement d'une chirurgie majeure qui est l'hystérectomie avec tous ses risques et potentielles complications, les complications de l'anesthésie générale et la préservation de la fertilité (218). Le caractère invasif des TTG peut amener à la destruction des vaisseaux sanguins et ainsi relier artères et veines, facilitant ainsi la formation de malformation artério-veineuse (MAV) utérines (213,219).

Une étude récente de 2017 menée par Wang en Chine (220) 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 (219).

Toutefois, Carlini et al. (221) ont rapporté le cas d'une patiente ayant négativé ses taux de β HCG après embolisation artérielle seule sans recours à une chimiothérapie secondaire.

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

4. Indications au traitement et la notion de régression spontanée :

L'indication thérapeutique doit prendre place dès la confirmation diagnostique d'une TTG prenant en compte les recommandations diagnostiques émises par la FIGO en 2000 (annexe N°1). S'en suivra la réalisation d'un bilan d'extension conforme pour établir le score des patientes selon le score de la FIGO qui constitue l'étape la plus importante pour le choix de la modalité thérapeutique (170).

Seckl et al. (16), 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 β 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) (170,222).

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

Les TTG seraient la seule entité tumorale pouvant présenter une régression spontanée, rare notamment. Cette régression est estimée selon Cole (223) 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'angiogénèse, jusqu'à l'apoptose et les mécanismes épigénétiques (224-226).

Une étude récente (2017) réalisée par Kaoru Niimi (227) , 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 β HCG , en vue de dépister une décroissance lente, avant d'entreprendre un traitement agressif.

4.1 Traitement des TTG à bas risque (<6 au score FIGO 2000) :

En 2011, Lurain rapportait une étude faite sur 30 ans au Brewer Trophoblastic Disease Center où 89.3% des patientes d'une série de 253 patientes TTG à bas risque avaient été en rémission par une chimiothérapie à base de MTX à faible dose hebdomadaire. 8.7% avaient reçu un traitement de 2^{ème} ligne fait d'Actinomycine D et seulement 2% ont eu recours à une chimiothérapie à agents multiples pour le traitement (8).

Les facteurs significativement associés au développement d'une résistance au méthotrexate comprennent : un taux de β hCG sérique pré-traitement >50 000 mUI / ml, grossesse causale non-molaire et diagnostic anatomopathologique de choriocarcinome.

Les patientes ne répondant pas à un traitement de première ligne à base de MTX se verront traitées par un traitement de deuxième ligne fait soit d'Actinomycine D ou d'une combinaison de chimiothérapie selon les taux de β HCG amenant dans les 2 cas à une survie proche de 100% (167). Des taux de β HCG < 100 IU/L associés à une résistance au MTX

suggèrent un switch vers l'Actinomycine D, alors que si les taux de β HCG sont > 100 IU/L une combinaison de chimiothérapie serait plus appropriée (162,167,228).

Puisque la survie reste si élevée, les patientes devraient bénéficier de la thérapie la moins toxique pour éviter l'exposition à des traitements plus nocifs.

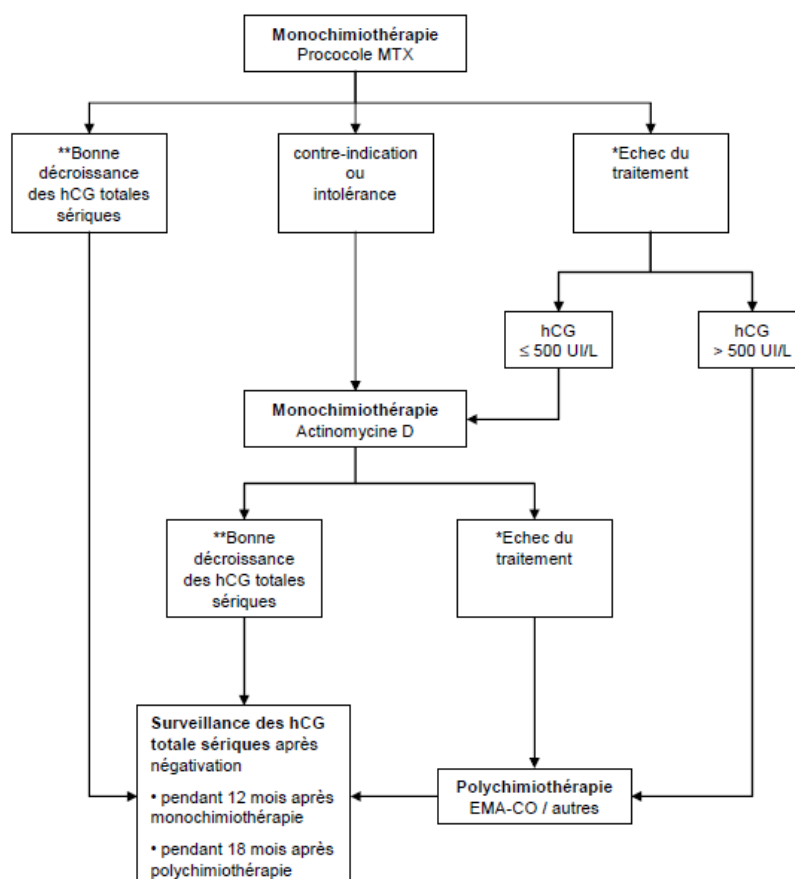


Figure 37 : Protocole des TTG à bas risque (10).

4.2 Traitement des TTG à haut risque (>7 au score FIGO 2000) :

Il est communément reconnu et approuvé actuellement que les TTG à haut risque (score ≥ 7) nécessitent la mise en place d'une polychimiothérapie, spécialement par EMA-CO (8,19,105,203) .

Dans la littérature, et depuis 1979, l'EMA-CO est le traitement de référence des TTG à haut risque du Charing Cross Hospital (116). Gerulat et al. (67) 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.

Plusieurs études récentes (19,22) continuent à rapporter l'utilité du protocole EMA-CO en 1^{ère} ligne thérapeutique d'une TTG à haut risque. En dépit de sa grande efficacité et des taux élevés de rémission, jusqu'à 30 à 40% des patientes se verront progresser dans leurs maladies ou connaître une rechute. Ces patientes devront recevoir une chimiothérapie de 2^{ème} ligne à base d'EMA-EP.

En cas d'échec de l'EMA-CO (réponse incomplète ou rechute (plateau de β hCG, taux bas persistant, ré-élévation de β hCG après négativation), Golfier et al. (229) rapportent alors 88% de guérison avec l'EMA-EP.

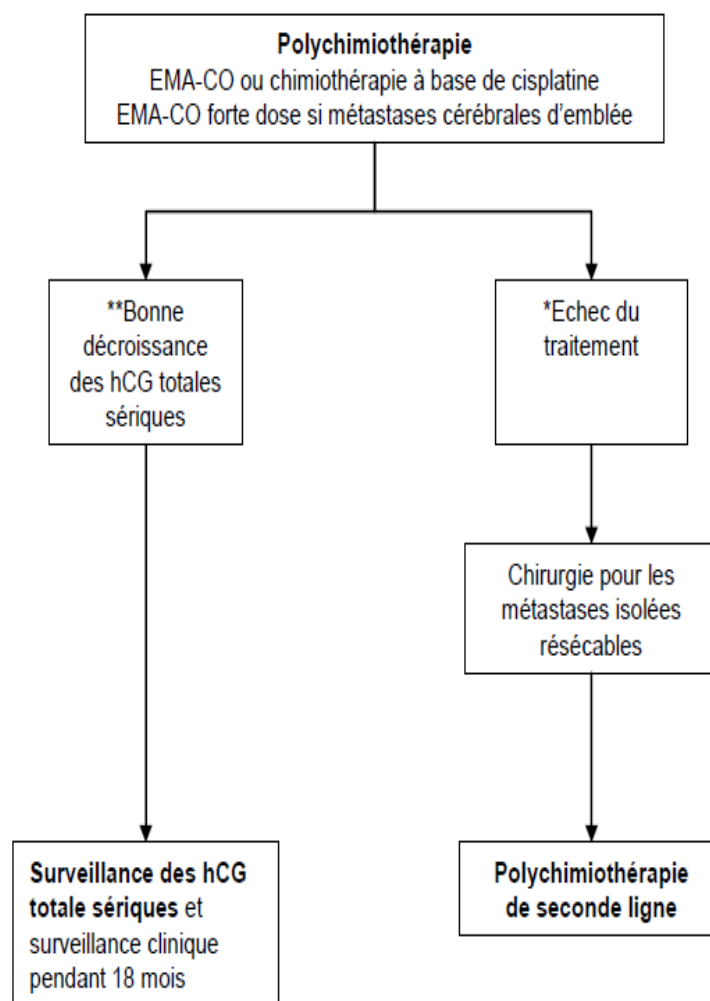


Figure 38 : Protocole des TTT à haut risque (10).

4.3 Chirurgie :

Les résultats du Royaume-Uni suggèrent que la prise en charge chirurgicale n'a aucune valeur lorsque les concentrations de β hCG sont > 5000 UI / L, puisque plus de 50% de ces patientes auront besoin de chimiothérapie (101). La faible efficacité de cette 2^{ème} aspiration en plus des risques d'infection, d'hémorragie, et surtout de perforation utérine devrait être

mesurée contre le taux de guérison de presque 100% et de la chimiothérapie. Cependant, les patientes âgées ne souhaitant pas garder une fertilité secondaire et ayant un stade anatomique I qui refusent la chimiothérapie et sont demandeuses de prise en charge chirurgicale peuvent bénéficier de ce 2^{ème} curetage ; méthode thérapeutique moins morbide que l'hystérectomie qui peut être techniquement difficile face à ces tumeurs hautement vasculaires (16).

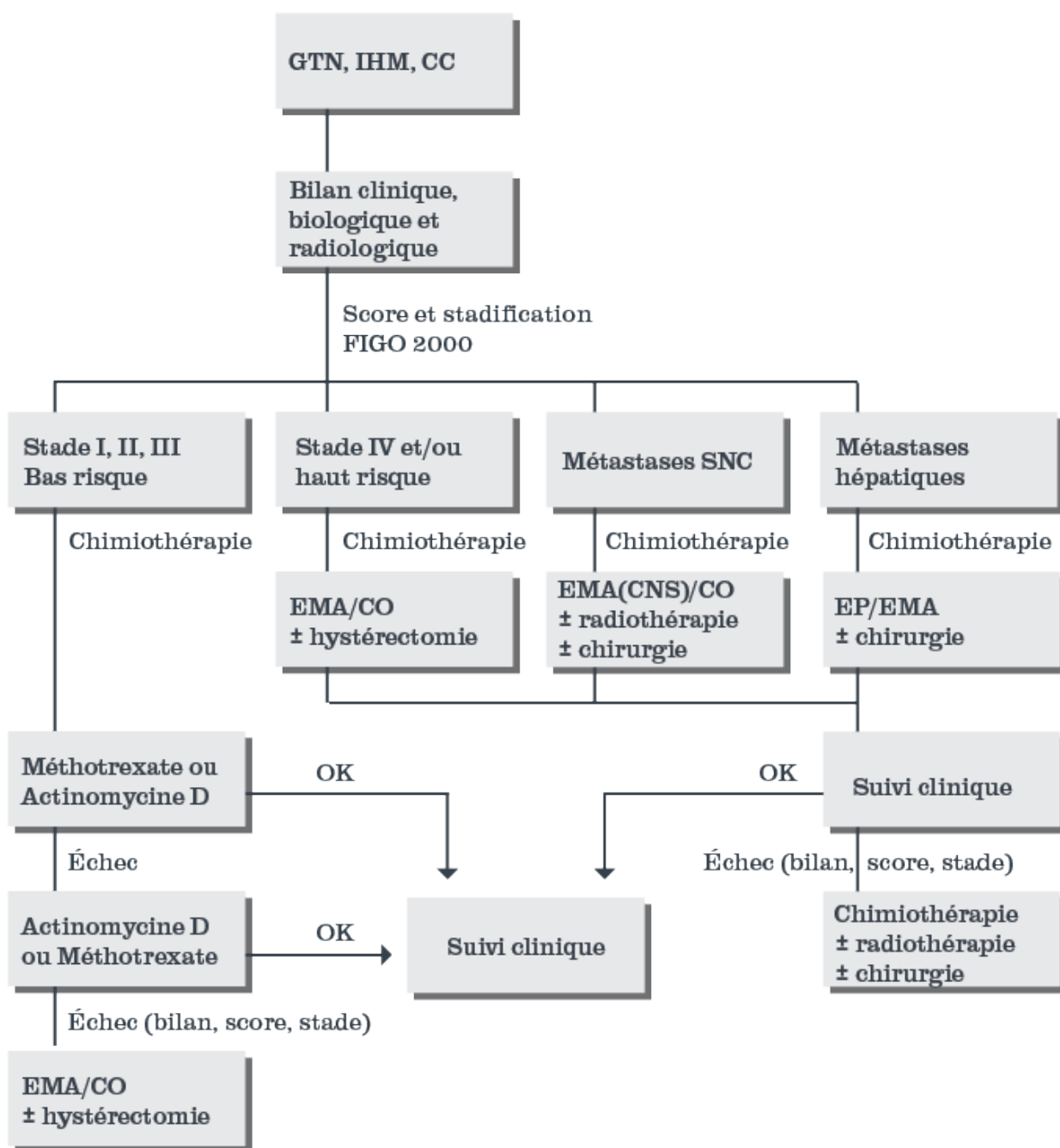


Figure 39 : Conduite à tenir résumée selon le Registre des Maladies Trophoblastiques du Québec (230).

4.4 Les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) et les tumeurs trophoblastiques

épithélioïdes :

Ces 2 variétés tumorales nécessitent une attention particulière, du fait que leur traitement n'est pas déterminé par le score FIGO. L'hystérectomie avec conservation ovarienne est le traitement de choix pour les patientes atteintes de TTG non métastatique dans un délai <4ans de la grossesse causale (34).

La lymphadénectomie peut être bénéfique ; actuellement seule la résection des ganglions lymphatiques suspects est recommandée (113). Les patientes présentant une maladie métastatique reçoivent l'EMA-EP en plus de leur prise en charge chirurgicale (183). Celles qui ne pourront bénéficier d'une résection chirurgicale auront recours à la radiothérapie ou à une chimiothérapie combinée seule à base de EMA-CO ou TE / TP comme le cisplatine semble être particulièrement actif sur ces tumeurs (183). Du moment que le délai de survenue de la tumeur par rapport à la grossesse causale constitue l'élément pronostique le plus important quant à la réponse thérapeutique (98% de survie pour un délai < 4 ans versus 100% de mortalité si >4 ans), ces patientes devraient selon Papadopoulos et al. recevoir une chimiothérapie combinée à doses élevées, même lorsque la maladie est localisée (34).

Il est à noter que le taux sérique de β hCG n'est pas utile pour le diagnostic, traitement ou suivi (8,19,34).

La tumeur trophoblastique épithélioïde est distincte, et généralement plus agressive que la TTSI, mais elle est traitée de manière similaire. Vu la rareté de ces 2 entités, la base de

données ISSTD est en cours de recueil de résultats et de recherches sur ces deux sous-types histologiques (102).

Quant au traitement de sauvetage en matière de TTSI présentant des rechutes, les données rapportées par Essel et al. (184) mettent en évidence une chimiosensibilité très limitée et un pronostic sombre. La chirurgie reste la meilleure approche thérapeutique. Les TTE par contre peuvent, selon la même étude, présenter des rémissions par EMA-EP. Ce protocole a été utilisé par d'autres études pour traiter les TTE récidivantes avec des taux de survie de 50 à 60% pour les TTE métastatiques et plus de 90% pour les non métastatiques (192,193).

VII. 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 (229).

2. Surveillance biologique :

Après négativation des β HCG et déclaration d'une rémission complète, des dosages plasmatiques réguliers de β HCG doivent être effectués (8).

Pour le CNGOF (10), il est recommandé dans le suivi d'une TTG après chimiothérapie de réaliser (selon un accord professionnel) :

- un dosage hebdomadaire de β hCG sérique pendant 8 semaines,
- puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;
- puis tous les mois au-delà de la 16^{ème} 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 (116) au Charing Cross Hospital, elle propose un suivi basé à long terme sur la surveillance exclusive du taux de β hCG urinaire.

Toutefois, la patiente est revue la 6^{ème} 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 XXVI : Rythme de surveillance

1^{ère} année	Bi-hebdomadaire du 1 ^{er} au 6 ^{ème} mois : dosage plasmatique et urinaire des β HCG Puis seulement le dosage urinaire du 7 ^{ème} au 12 ^{ème} mois
2^{ème} année	Suivi mensuel du taux de β hCG urinaires
3^{ème} année	Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 2 mois
4^{ème} année	Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 3 mois
5^{ème} année	Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 4 mois
6^{ème} année - à vie	Suivi du taux de β 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) (230) 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 β HCG est effectué hebdomadairement jusqu'à négativation des β HCG (<5UI/L) puis au rythme suivant :

- Dosage de β HCG plasmatiques mensuel pendant 12 mois si la TTG était à bas risque <6
- Dosage de β HCG plasmatiques mensuel pendant 24 mois si la TTG était à haut risque >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 (97), 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 (222), 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 (231). Le placenta de la grossesse ultérieure devra aussi être envoyé à l'anatomopathologie pour étude histopathologique (203).

VIII. Pronostic et fertilité ultérieure :

1. Mortalité :

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 (153,229).

La survie globale des patientes arrivait à un seuil de 90% selon une étude menée par Hextan (21) 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 (21).

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 (232).

Dans la littérature, le pronostic du choriocarcinome a été le plus rapporté, en raison de sa fréquence et de la rareté des TTSI et TTE; celui des môles invasives n'ayant pas été étudié à part.

Concernant le choriocarcinome, le taux de survie rapporté est de 90% pour les tumeurs stade I de la FIGO contre 71% pour les TTG métastatiques. Néanmoins, des pourcentages plus élevés sont rapportés dans les pays sous-développés notamment en Afrique (51), en comparaison avec les pays européens et les Etats Unis où la survie est estimée à 97.2% à 5 ans, tous stades confondus. Kohorn et al. affirment que l'existence de centres trophoblastiques de référence est la cause principale aboutissant à la diminution des taux (233).

Toutefois, la décision d'instauration d'une polychimiothérapie ne doit pas faire négliger la prévention des effets indésirables multiples de ces protocoles ; plusieurs cas de décès sont imputables non à l'évolution ou l'agressivité de la TTG mais à la toxicité directe de la chimiothérapie (229).

Quant aux TTSI, le stade de diagnostic constitue le meilleur facteur pronostique (9,113), sans qu'aucun élément parmi ceux rapportés dans la littérature ne permette de prévoir son évolution.

Tableau XXVII : Taux de létalité des TTG selon les pays.

Série	Létalité
France (229)	5%
Sénégal (51)	32%
Rabat (54)	14%
Fès (55)	14%

Dans notre série, nous avons noté un seul décès chez une patiente hystérectomisée, dans un contexte de pancytopénie fébrile sous EMA-CO. Ce taux est sous-estimé vu le nombre de perdues de vue durant la prise en charge à différentes étapes et la non finalisation de la durée de suivi, fixée à 2 ans dans notre centre hospitalier.

2. Morbidité :

Dans notre série, la plupart des patientes a présenté des effets indésirables à la chimiothérapie, à type de troubles digestifs et de pancytopénie.

1 cas d'aplasie médullaire après EMA-CO a été retrouvé, pouvant être expliqué par la longue durée d'exposition à l'agent de chimiothérapie car la patiente avait reçu 15 cures.

Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro-intestinaux à la mortalité (114,153,229).

Pour Lurain (8), 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 (notamment (16) la leucémie myéloïde aiguë et le cancer thyroïdien) serait sans preuve tangible comme le démontrait déjà Rustin et al. (234) en 1983 et confirmé par plusieurs études dont la plus récente en 2017 par Brown et al. (19).

3. Récidive

Parmi les différents facteurs prédictifs de progression et de récurrence, on note la localisation métastatique en dehors du poumon et du vagin, une chimiothérapie antérieure arbitraire ne répondant pas à l'escalade thérapeutique et un score de FIGOO >13 (8). Si une récurrence a lieu, elle est dans 68–80% du même type histologique que la TGT antérieure (235).

Malgré une chimiothérapie bien entreprise et une surveillance étroite des β HCG, jusqu'à 13% des patientes à haut risque se verront développer une récurrence après avoir obtenu une rémission initiale (66).

4. Fertilité ultérieure :

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 (236). 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 (236). Un traitement de fertilité peut être envisagé pour les patientes en difficulté de concevoir.

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 (116).

La grossesse est autorisée un an après la fin du traitement pour permettre une surveillance adéquate des taux de β 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 (10).

Par chance, Seckl et al. (116) affirment qu'une grossesse précoce n'augmente en aucun cas le risque de récurrence d'une TTG.

Dans notre série, des patientes ont été perdues de vue pendant leur suivi biologique, et même juste après négativation des β HCG pour certaines. Cependant, une grossesse ultérieure a été notée chez 2 patientes : la première 1 année après la fin du traitement par chimiothérapie, et l'autre juste après négativation de ses taux de β HCG. Les 2 patientes ont mené une grossesse sans incidents pathologiques et ont accouché à terme de nouveaux nés sans malformations.

Recommandations

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles représentent une entité rare certes mais extrêmement importante à connaître en raison de la facilité de l'outil diagnostique biologique par dosages des β HCG ainsi que les taux de rémission élevés pointant les 100%.

Les patientes diagnostiquées atteintes de cette pathologie seront non seulement devant la déception de ne pas avoir mené à terme leur grossesse mais surtout devant la méconnaissance d'une pathologie tumorale complexe. Il est donc essentiel que tout clinicien soit en mesure de diagnostiquer cette tumeur et de transférer la patiente vers un centre adéquat et expérimenté en vue d'un traitement optimal et précoce.

Certes, la disponibilité des praticiens et des experts en la matière, le respect des recommandations au sein du CHU, ainsi que l'existence d'un plateau technique adapté et équipé et la disponibilité de la chimiothérapie, constituent des avantages importants au profit des patientes atteintes de TTG. Néanmoins, notre étude a permis de détecter un ensemble de faiblesses dans le circuit de prise en charge des patientes diagnostiquées TTG :

- Les patientes prises en charge pour des états bénins de MTG, type môle hydatiforme, sont perdues de vue après l'évacuation et reviennent avec la forme maligne (TTG).

- **La surveillance des patientes après évacuation d'une môle doit être systématique et inscrite dans un carnet avec toutes les étapes de la prise en charge à long terme.**
- **Informé et sensibiliser la patiente sur l'intérêt d'un bon suivi.**
- **Contraception pendant toute la durée de la surveillance.**
- **La nécessité de pouvoir contacter la patiente en cas d'absence ou de retard au RDV.**

- Une information clinique et para-clinique dispatchée entre le service de gynécologie et celui d'oncologie médicale et l'indisponibilité de l'icographie.

- **La nécessité d'un archivage propre à cette entité pathologique pour centraliser l'information, et l'existence d'un seul dossier commun, éventuellement électronique, qui permettrait de rassembler l'ensemble des consultations dans les différents services.**
- **L'intérêt d'un centre de référence national regroupant tous les cas et permettant une prise en charge uniforme.**

- Le retard de prise en charge faisant augmenter le score FIGO des patientes, et diminuant leurs chances d'une guérison et d'une fertilité postérieure.

- **La création d'un centre de référence connu et la sensibilisation les professionnels de santé des périphéries et du secteur privé, afin d'organiser un transfert rapide de la patiente au diagnostic de la pathologie tumorale. Aussi, le carnet de suivi de la patiente comprendrait-il une information précise permettant de rappeler les protocoles aux praticiens.**

- La réalisation du bilan d'extension retardée et entrecoupée ne permettant pas d'établir un score FIGO avant le traitement vu les conditions locales, et poussant à débiter une chimiothérapie en urgence.

- **Etablir un circuit bien connu et standardisé, que toutes les patientes devront suivre, et inscrire les résultats des examens effectués dans un carnet de suivi.**

CONCLUSION

Pendant longtemps, les tumeurs trophoblastiques gestationnelles ont été une hantise pour les professionnels de santé intervenant dans leur prise en charge, qu'ils soient gynécologues, oncologues ou anatomopathologistes. Actuellement, grâce à l'établissement d'un ISSTD et le développement de la recherche dans ce sens, plusieurs mystères ont été élucidés quant au mécanisme de survenue de cette tumeur, son diagnostic et sa prise en charge. La codification du plan de prise en charge constitue une pierre angulaire de ce progrès.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 45 cas de TTG colligés dans notre CHU Mohammed VI sur une période de 4 ans, nous ayant permis de ressortir les conclusions suivantes :

- Le rôle essentiel et indéniable du suivi des états bénins de MTG permet dans la quasi-totalité des cas de diagnostiquer une TTG.

-L'échographie, à son tour, prend une place importante dans les différentes étapes diagnostiques, de stadification et pronostiques de la pathologie.

-La réalisation du bilan d'extension en totalité avant toute inauguration de la chimiothérapie permet la mise en route de protocoles adaptés au score de la TTG et ainsi de minimaliser les doses reçues en chimiothérapie et la décroissance du recours à un traitement de rattrapage.

-La méconnaissance de la pathologie et le retard de consultation des patientes induisent le passage d'un pourcentage non négligeable de formes à faible risque vers des formes métastatiques à risque élevé.

-L'inexistence d'un archivage propre des MTG et l'unanimité des conduites permet la perpétualité de prises en charges anarchiques et la perte de vue d'un bon nombre de patientes.

Cependant, et malgré toutes ces limites, l'évolution était favorable chez la majorité de nos patientes avec guérison complète et fertilité à postériori grâce à l'intégration de nouveaux protocoles thérapeutiques et la prise de décision en RCP.

Devant l'inexistence d'un centre de référence de maladies trophoblastiques dans notre pays, fait que nous encourageons vivement, vu les nombreux atouts démontrés dès leurs avènements dans d'autres pays tels la France ou encore le Royaume uni, nous proposons un carnet de suivi des patientes atteintes de MTG (annexe N° 5). Ce dernier permettra avant tout un suivi de la déclaration de la maladie jusqu'à la guérison, ainsi qu'un rappel des piliers de la prise en charge (selon les recommandations internationales) afin d'uniformiser les conduites. Regarder le cancer autrement est possible, et agir ensemble devant cette pathologie méconnue et constituant depuis des décennies un mythe, pourra sans doute améliorer l'état de lieu actuel en attente de création d'un centre de référence national.

ANNEXES

ANNEXE N°1 : RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE TEXTE DES RECOMMANDATIONS Avril 2010

Maladies trophoblastiques gestationnelles : diagnostic et prise en charge

Critères diagnostiques de TTG

Les critères diagnostiques retenus sont ceux proposés en 2000 par le *FIGO Oncology Committee* (FIGO, 2002). Ils reposent sur un consensus d'experts. Le diagnostic d'une TTG post-molaire est porté sur l'un des critères suivants :

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

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association (accord professionnel) :

- 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) ;
- d'un diagnostic histologique de choriocarcinome.

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

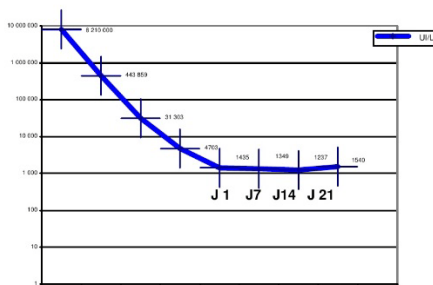
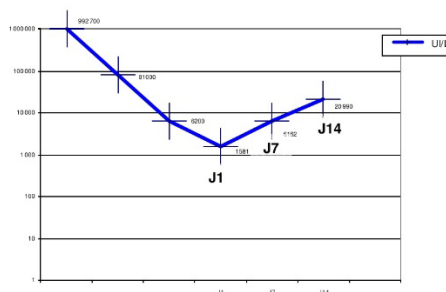


Figure 4. Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle



Dispositif d'annonce de la maladie

Le diagnostic devra être annoncé à la patiente conformément aux préconisations du dispositif d'annonce² et lui apporter les informations nécessaires afin qu'elle participe activement à sa prise en charge.

3.3. Bilan d'extension des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

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 (grade C) ;
- Extension locorégionale : l'IRM pelvienne est recommandée (grade B) ;
- Extension à distance :
 - recherche de métastases pulmonaires par scanner thoracique (grade C). S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire est recommandée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000 (grade C),
 - recherche des métastases hépatiques par scanner abdominal (grade B) et des métastases cérébrales par IRM cérébrale ou à défaut par scanner (grade C), que des métastases pulmonaires aient été identifiées ou pas (accord professionnel).

Classification pronostique FIGO 2000

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

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

- tumeur à bas risque : score ≤ 6 avec présence ou non de métastases ;
- tumeur à haut risque : score ≥ 7 avec présence ou non de métastases.

La classe des tumeurs à risque intermédiaire a été supprimée.

² Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé. Novembre 2005. Disponible sur www.e-cancer.fr.

Examen général :

***Etat général :** -bon -passable -altéré

***conjonctives :** -normo colorées -décolorées

***TA :** -hypotension -normale -hypertension

***OMI :** -oui -non

***Labstix :** -négatif positif

-Examen gynécologique :

***spéculum :**

+col : -normal -graveide -saignement -nodules bleuâtres

+vagin : -normal -présence de lésions bleuâtres

***TV :** - utérus de taille normal -utérus augmenté de taille -Masses latéro-utérine

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

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

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

-Examen cervical : -présence de goitre -pas de goitre

EXAMEN PARACLINIQUE:

-Groupage :

-Echographie pelvienne:

---- Taille tumorale (dont utérus) -image de rétention 3-<5cm 5cm

-image typique de môle

-envahissement locorégional

-kystes lutéiniques

- Taux initial des β HCG : $<10^3$ $10^3 - <10^4$ $10^4 - <10^5$ 10^5

-Cinétique des β HCG : -absence de normalisation de β HCG

-réascension des taux de β HCG

-stagnation des taux de β HCG

-HLP : -normale -augmentée

-radiographie du poumon : -normale -anormale

-TDM pelvienne : -extension locorégional -pas d'extension locorégionale

-IRM pelvienne : -extension locorégional -pas d'extension locorégionale

-IRM cérébrale : - sans anomalies - présence d'anomalies :

Anomalies lors du suivi de la môle :

- Pas de surveillance des β HCG (ou mauvais suivi)
- Rétention non évacuée à l'écho de contrôle
- Etude anapath du produit aspiré non faite
- hémorragies vaginales à distance de l'évacuation
- Aucune anomalie

ANNEXE N°3 :

Service d'Oncologie Radiothérapie
Service du Pr TAHRI
Service du CHU Mohamed VI

PROTOCOLE METHOTREXATE HEBDO

Durée : 55min Cycle :

Durée cycle : 8j Prochaine cure le :

Indication :

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, avis cardio si ATCD,

Avant chaque cure : NFP, créat, NA/K

METHOTREXATE 50 mg/m² J1

Patient :

Nr dossier :

Nom :

Age : Poids :

Taille : SC :

Température : TA :

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Antiémétiques Solumédrol IV Setron IV Primperan 10 mg IV	120mg 8mg (2x si besoin) 3-5 ampoules dans la perfusion	15 min	
H0+15min	Metothrexate (dans 125ml de SS 0,9%)		30 min	
H0+45min	Rinçage NaCl 0,9%	125 ml	10min	

\$

*Diurèse à surveiller (>= 600 ml après 1^{ère} hydrat), si < 600ml **prévenir le médecin***

A domicile continuer les antiémétiques ndt 3-5jours

ANNEXE N°4 :

EMA/CO (J1 et J8 [2H]; J1= J15) Dates: J1 ___/___/___; J2 ___/___/___; J8 ___/___/___

Nom et prénom du patient (e) _____

Surface corporelle (Pd = ___; T= ___) = ___

Cure : ___

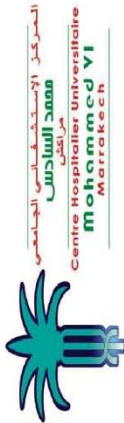
Principe actif	Dose	DT	Heur	<input type="checkbox"/> J1	<input type="checkbox"/> J2	H J8	<input type="checkbox"/> J8	Indic	Préparation
SERUM GLUCOSE	1000cc	1000cc	0H	↓	↓		↓	HYDRAT	Préhydratation par du G5% +2gNaCl, 1g KCl (ou NaCl 0,9%) en 1H
METHYL PREDNISOLONE	120mg	120mg	0H30	↓	↓	0H	↓	PM	Dans 125cc en 15min
ONDANSETRON	8mg	8mg	0H30	↓	↓	0H	↓	PM	Dans 125cc en 15min
RANITIDINE	50mg	50mg	0H30	↓	↓	0H	↓	PM	Dans 125cc en 15min
METOCLOPRAMIDE	20mg	20mg	0H30	↓	↓			PM	Dans 125cc en 15min
HYDROXIZINE	50mg	50mg	0H30	↓	↓			PM	Dans 125cc en 15min
ETOPOSIDE	100mg/m ²		1H	↓	↓			CT	DANS 250 ML DE NAACL 0.9% OU G5% en 1H
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc	2H	↓	↓			Rinçage	En 15 minutes (Rinçage)
ACTINOMYCINE	0.5mg	0.5mg	2h15	↓	↓			CT	EN 5 MIN dans 50ml de G5% ou NaCL
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc	2H20	↓	↓			Rinçage	En 15 minutes (Rinçage)
METHOTREXATE	300mg/m ²		2H35	↓	↓			CT	DANS 500 ML DE NAACL 0.9% en 12H
SERUM GLUCOSE	500cc	500cc	14H25	↓	↓			HYDRAT	Posthydratation par du G5% +2gNaCl, 1g KCl (ou NaCl 0,9%) en 1H
ELVORINE	25mg	25mg	26H35		↓↓↓↓			CT	Tous les 12H pour 4 doses 24H après le début du methotrexate
CYCLO-PHOSPHAMIDE	600mg/m ²					0H30	↓	CT	DANS 500 ML DE NAACL 0.9% en 1H
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc				1H30	↓	Rinçage	En 15 minutes (Rinçage)
VINCRISTINE	1mg/m ²					1H45	↓	CT	50 à 100ml de NAACL en 5 à 10min
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc				1H50	↓	Rinçage	En 15 minutes (Rinçage)

J1 et J2 : EMA en hospitalisation et J8 : CO en HDJ.

*NB : Prière d'encadrer la flèche dans les cases après l'administration de chaque traitement.

Dr. Ismaili Nabil

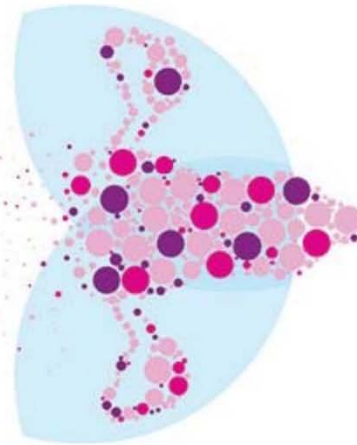
ANNEXE N°5



Service de Gynécologie Obstétrique

Service d'Oncologie Médicale

Maladies trophoblastiques Gestationnelles :



Carnet de suivi de la patiente

Avant-Propos

Chers professionnels de santé,

Vous avez en main « Carnet de suivi » des maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG). Il a pour but de favoriser une meilleure compréhension de la pathologie par tous et de promouvoir une prise en charge adéquate, rapide et uniforme répondant aux recommandations internationales concernant cette entité pathologique. Il vous aidera (médecin, infirmière/sage-femme, pharmacien, psychologue) à suivre votre patiente dans le cadre d'une prise en charge globale et pluridisciplinaire.

Chère patiente,

Ce carnet vous sert de guide et d'aide-mémoire pour mieux comprendre les étapes de votre prise en charge ainsi que les différentes modalités thérapeutiques offertes. Ce carnet vous appartient, utilisez-le régulièrement lors de vos consultations face à tout professionnel de santé (même en dehors du centre de traitement des maladies trophoblastiques gestationnelles) pour ne pas omettre un retard ou une inadéquation thérapeutique, ainsi que pour favoriser une meilleure compréhension de vos symptômes tout au long de votre suivi.

Apportez-le à chacun de vos rendez-vous pour inscrire votre état actuel et optimiser votre surveillance. Cela favorisera une meilleure communication ainsi qu'il déterminera le meilleur plan de traitement adapté à votre condition.

La gestion de la maladie trophoblastique gestationnelle est un travail d'équipe.



Maladies trophoblastiques gestationnelles : Carnet de suivi de la patiente

Médecin ayant transféré la patiente

Médecin :
 Adresse :
 Tél : Fax : Mail :

Laboratoire de suivi :

Nom :
 Adresse :
 N° tél :
 Fax :

Laboratoire d'anatomopathologie :

Nom :
 Numéro d'identification :
 Adresse :
 N° tél :
 Fax :

Maladies trophoblastiques gestationnelles : Carnet de suivi de la patiente

IP :
 Numéro de dossier (gynécologie) :
 Numéro de dossier (Oncologie) :

Photo

Identité :

Nom :
 Prénom :
 Date et lieu de naissance :
 Numéro de téléphone :
 Adresse :
 Etat matrimonial :
 Profession :
 Groupe rhésus :
 Patiente :
 Conjoint :
 Personne à contacter en cas d'urgence : Tél :
 Codification (N° dossier TTG) :

Maladies trophoblastiques gestationnelles : Carnet de suivi de la patiente

ATCDs obstétricaux :

▪ Ménarche :
 ▪ Gestité : Parité :
 ▪ Avortement/Fausse couche :
 ▪ Contraception :
 ▪ ATCDs familiaux de MTG :
 ▪ Dernière grossesse :
 Accouchement à terme
 Fausse couche Spontanée
 Môle partielle
 Môle complète
 Pas de grossesse

3 | CHU Mohammed VI, Av Ibn Sina Amerchich BP 2360 Marrakech-principal, tél : +212 (0) 524300629

Maladies trophoblastiques gestationnelles : Carnet de suivi de la patiente

Histoire clinique Actuelle :

▪ Evénements ayant conduit au diagnostic :
 Métorragie (abondance.....)
 Douleur pelvienne
 1ère consultation de grossesse
 Môle hydatiforme (Image Echographique typique)
 Signes sympathiques exagérés
 Etat de choc
 Autre :
 Aménorrhée : oui (SA :.....) Non
 Etat général : bon altéré
 Tension Artérielle : Hypertension normale HTAmmHg
 Œdèmes des MT : oui non
 BU : Positive Négative
 Examen de la thyroïde : Normal Goître Nodule
 ▪ Examen gynécologique :
 • Spéculum :
 ▪ Col : Normal Gravide Saignement
 ▪ Vagin : Normal Lésions bleuâtres
 ▪
 • TV : Utérus de taille normale Utérus augmenté de taille Masse latéro-utérine
 • Reste de l'examen clinique :

4 | CHU Mohammed VI, Av Ibn Sina Amerchich BP 2360 Marrakech-principal, tél : +212 (0) 524300629

Maladies trophoblastiques gestationnelles : Carnet de suivi de la patiente

Examens paracliniques :

- Echographie obstétricale
 - Image de rétention : 3-5cm >5cmcm
 - Image typique de môle
 - Envahissement locorégional
 - Kystes lutéiniques : Droit Gauche
- Compte-rendu Echographie : Date Opérateur

• Dosage β HCG : mUI/ml

Prise en charge thérapeutique

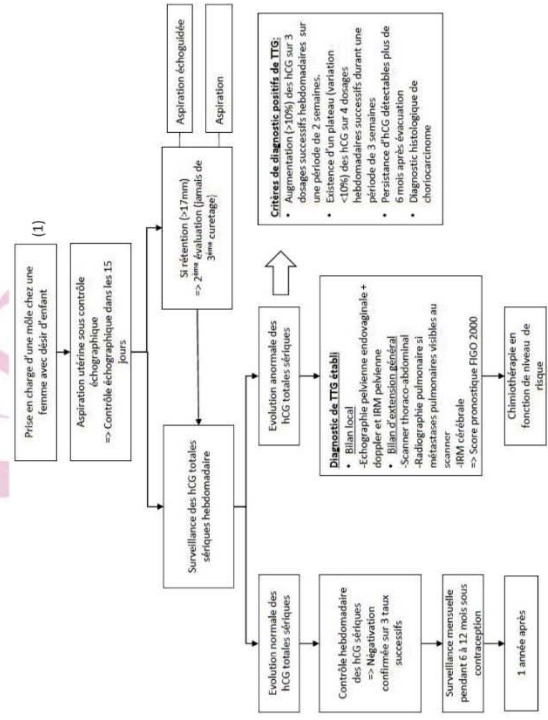
- Evacuation :
 - Date :
 - Type :
 - Spontanée
 - Aspiration sous contrôle échographique
 - Curette moussé
 - Autre
- Echographie de contrôle à j8 : Faite Non faite
 - Vacuité utérine : Oui Non
 - Taille rétention : mm
 - Kystes lutéiniques : Droit Gauche

5 CHU Mohammed VI, Av Ibn Sina Amerchich BP 2360 Marrakech-principal, tél : +212 (0) 524300629

Maladies trophoblastiques gestationnelles : Carnet de suivi de la patiente

Compte-rendu : date: Opérateur

- Hystérectomie : Oui Non -Indication :
- Compte rendu : opérateur Date :



6 CHU Mohammed VI, Av Ibn Sina Amerchich BP 2360 Marrakech-principal, tél : +212 (0) 524300629

Maladies trophoblastiques gestationnelles : Carnet de suivi de la patiente

- Aspirations itératives : oui non
- Dates de ces aspirations : opérateur :
- opérateur :
- opérateur :
- opérateur :

Classification anatomopathologique initiale du produit d'aspiration :

- Môle partielle
- Môle complète
- Môle invasive
- Choriocarcinome
- Tumeur trophoblastique du site d'implantation
- Tumeur trophoblastique épithélioïde
- Nodule du site d'implantation

Une copie du compte-rendu anatomopathologique est à joindre au livret de suivi

Contraception :
Type :

7

CHU Mohammed VI, Av Ibn Sina Amerchich BP 2360 Marrakech-principal, tél : +212 (0) 524300629

Maladies trophoblastiques gestationnelles : Carnet de suivi de la patiente

Suivi biologique d'une môle hydatiforme après évacuation :

Dans le suivi d'une môle hydatiforme, le dosage **HEBDOMADAIRE** du taux de β HCG est recommandé jusqu'à négativation confirmée sur 3 dosages successifs, complété par un dosage mensuel pendant 6-12 mois sous **contraception** (grade C) (1).

- Négativation Oui Non
- Date de négativation :
- Délai de négativation (en semaines depuis la 1^{ère} évacuation) : semaines
- Evolution : normale (guérison) anormale :
 - Type : Absence de négativation du taux de β HCG
 - Réascension du taux de β HCG
 - Stagnation du taux de β HCG
 - Date diagnostic :

8

CHU Mohammed VI, Av Ibn Sina Amerchich BP 2360 Marrakech-principal, tél : +212 (0) 524300629



Evolution anormale vers une TTG

Circonstances de diagnostic de la Tumeur Trophoblastique Gestationnelle (TTG) :

- Lors de la surveillance du taux de β HCG post-évacuation d'une môle hydatiforme
- Métorragies inexplicables
 - Absence de normalisation hCG
 - Stagnation hCG
 - Réascension hCG
- Détresse respiratoire (Métastases pulmonaires de TTG)
- Métastases (pulmonaire, hépatique, cérébrale, rénale ou vaginale) sans cancer primitif connu
- Diagnostic histologique de choriocarcinome

Bilan d'extension :

1. Extension locale

Echographie pelvienne endovaginale + Doppler couleur :

Date : Opérateur :

Compte-rendu :

- Taille de la tumeur : (grand axe)mm
- Profondeur d'infiltration de la tumeur :
 - <50% myomètre
 - >50% myomètre
- Atteinte séreuse
- Vascularisation doppler :
 - Normale
 - Anormale

Date : Opérateur :

Compte-rendu :

2. Extension à distance :

Métastases pulmonaires : OUI NON

Radiographie du thorax :

Date :
 Nombre de métastases :

IDM thoracique :

Date :
 Compte-rendu :

Métastases Abdominales : OUI NON

IDM abdominale :

Date :
 Compte-rendu :

Métastases Cérébrales : OUI NON

IDM/IRM cérébrale :

Date :
 Compte-rendu :

Classification pronostique FIGO 2000 (1)

Score ^a	0	1	2	4
Âge (ans)	<40	≥40		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle ^b : Grossesse précédente-Début de chimiothérapie (mois)	<4	4-6	7-12	≥13
hCG totale sérique (UI/L)	<10 ³	10 ³ -<10 ⁴	10 ⁴ -<10 ⁵	10 ⁵
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3-5 cm	5 cm	
Site des métastases		poumon, rate, rein	tube digestif	cerveau, foie
Nombre de métastases identifiées ^d	0	1-4	5-8	>8
Chimiothérapie antérieure	Non		Echec de monichimiothérapie	Echec de polychimiothérapie

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

^b Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.

^c 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.

^d Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaire se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomodensitométrie

CLASSIFICATION ANATOMIQUE FIGO 2000 :

- Stade I :** Maladie limitée à l'utérus
- Stade II :** Maladie étendue hors de l'utérus mais limitée aux structures génitales
- Stade III :** Maladie étendue aux poumons, avec ou sans atteinte connue du tractus génital
- Stade IV :** Tout autre site métastatique

Traitement

Bilan pré thérapeutique :

Bilan biologique	résultats
Hb	
Plq	
GB	
NFS	
Urée sanguine	
Créatinémie	
ASAT - ALAT	
Ionogramme sanguin	
TP	
TCK	

Chimiothérapie: OUI NON

-MONO MTX /sem Actinomycine D MTX, Ac. folique/2sem

-POLY EMA-CO EMA-EP

1^{ère} ligne :

Date :

Agents :

2^{ème} ligne :

Date :

Agents :

Maladies trophoblastiques gestationnelles : Carnet de suivi de la patiente

Suivi des tumeurs trophoblastiques gestationnelles après traitement par chimiothérapie :

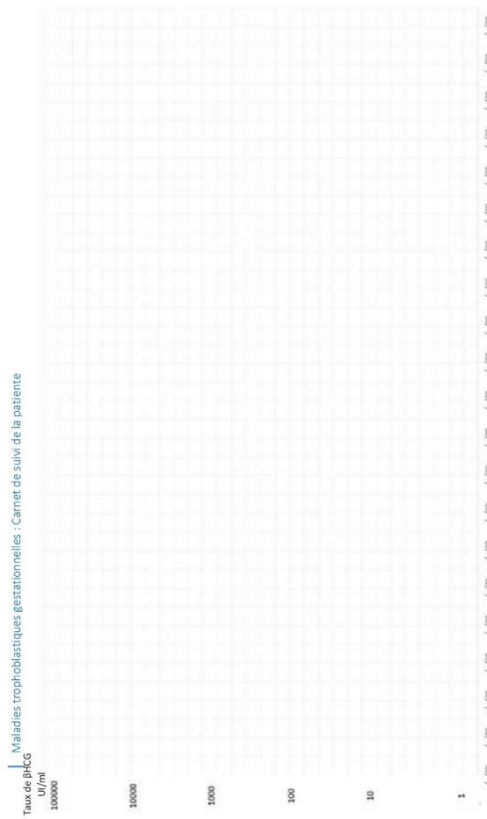
Après négativation du taux d'hCG, il est recommandé de réaliser, dans le suivi d'une TTTG après finalisation de sa chimiothérapie (accord professionnelle) (1):

- un dosage hebdomadaire de β HCG totale sérique pendant 8 semaines, puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;
- puis tous les mois au-delà de la 16^{ème} semaine après traitement, pendant :
 - 12 mois pour les TTTG à bas risque,
 - 18 mois pour les TTTG à haut risque

Traitement de rattrapage (après négativation initiale d'hCG et au cours du suivi après CMT)

- Oui NON
- MonoCMT Protocole : Nombre de cures
- PolyCMT Protocole : Nombre de cures
- contraception : le type :

↳ Résultat : guérison Récidive décès



17 CHU Mohammed VI, Av Ibn Sina Amerchich BP 2360 Marrakech-principal, tél : +212 (0) 524300629

Fertilité et grossesse après maladie trophoblastique gestationnelle

Après une MH, une nouvelle grossesse est habituellement envisageable (accord professionnel) (1) :

- après 6 mois de dosages négatifs de β HCG totale sérique en cas de MHP ;
- après 12 mois de dosages négatifs de β HCG totale sérique en cas de MHC ;
- après 6 mois pour les MHC lorsque les dosages de β HCG totale sérique se négativent en 8 semaines ou moins.

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

- après 12 mois de dosages négatifs de β HCG totale sérique en cas de TTG à bas risque
- après 18 mois de dosages négatifs de β HCG totale sérique en cas de TTG à haut risque (1).

❖ Délai entre la fin du traitement et la survenue de la grossesse ultérieure :

❖ Pronostic de la grossesse ultérieure :

- Menée à terme
- Avortement spontané
- Complications hémorragiques
- Malformations congénitales
- Prématurité



Références :

1. GESTATIONNELLES MT, CHARGE DEPE. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE. 2010. Disponible sur: http://www.crgof.asso.fr/D_TELE/100611_maladies_trophoblastiques.pdf



Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français



RESUMES

ملخص

العنوان: الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل

الكلمات الأساسية: الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل-السرطان المشمائي-الخلد الغازية-علاج

الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل هي الأشكال الخبيثة للأمراض الغازية الحملية وتنتج دائما عن حمل في الغالب ما يكون غاديا. ويستند تشخيص الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل على تطور غير طبيعي للهرمون التناسلي المشمائي أو علامات للغزو خلال الفحص بالصدى أو تشخيص نسيجي. دراسة رجعية مع تحليل المعلومات السريرية والمرضية والعلاجية ل45 حالة للأورام المشيمية المتعلقة بالحمل منتقاة في قسم النساء التوليد وقسم الأورام الطبية في المستشفى الجامعي محمد السادس في مراكش، خلال فترة 4 سنوات والتي تمتد من يناير 2013 إلى ديسمبر 2016.

وقد مكن تحليل سلسلتنا ومقارنة النتائج مع البيانات من استنتاج أن: متوسط عمر الحالات المرضية هو 37 سنة. وكان الحمل المتسبب في 69% من الحالات الحمل الغادي. وكانت الرئة أول موقع للإنتشار عند 8 حالات، يليها الكبد عند 5 حالات والمهبل عند حالتين. خضع 4 مرضى لعملية إستئصال الرحم مع العلاج الكيميائي بعد العملية الجراحية. وكان مستوى الخطر عند 69% من مجموع الحالات عاليا في حين أن هذا الأخير كان منخفضا في 31% من الحالات. التقييم الهرموني كان سلبيا عند 67% من مرضانا بعد 9 دورات من العلاج الكيميائي. استفاد جميع مرضانا من المراقبة السريرية والبيولوجية.

Résumé

Titre : Prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles : expérience du CHU Mohammed VI.

Mots clés : Tumeur trophoblastique gestationnelle – môle invasive – choriocarcinome – 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 45 cas de TTG colligés au service de gynécologie obstétrique et au service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech, durant une période de 4 ans s'étalant de janvier 2013 à décembre 2016.

L'analyse de notre série et la confrontation des résultats avec les données de la littérature a permis de conclure que : l'âge moyen de survenue est de 37 ans. 58% de nos patientes étaient paucipares. La grossesse causale était dans 69% des cas une grossesse molaire. Le bilan d'extension réalisée chez nos patientes a révélé des métastases pulmonaires chez 8 cas, hépatiques dans 5 cas et vaginales dans 2 cas. 4 patientes ont bénéficié d'une hystérectomie avec chimiothérapie post-opératoire. 69% étaient à haut risque alors que 31% étaient à bas risque. 67% de nos patientes ont négativé après 9 cures de chimiothérapie. Toutes nos patientes ont bénéficié d'une surveillance clinique et biologique.

ABSTRACT

Title: Gestational trophoblastic tumors over 45 cases

Keywords: Gestational trophoblastic tumor – Invasive mole – choriocarcinoma – Traitement

Gestational trophoblastic tumors (GTN) are the malignant forms of gestational trophoblastic diseases (GTD). They always follow a pregnancy, most often molar. The diagnosis of GTN 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 serie of 45 cases of GTN collected at the Gynecology and Obstetrics Department and the Medical Oncology Department of Mohammed VI Medical University Hospital of Marrakech, for a period of 4 years from January 2013 to December 2016.

The analysis of our series and the comparison of the results with the data of the literature made it possible to conclude that: the average age of occurrence is 37 years. The causal pregnancy was in 69% of cases a molar pregnancy. The extension assessment performed in our patients revealed pulmonary metastases in 8 cases, hepatic in 5 cases and vaginal in 2 cases. 4 patients underwent hysterectomy with postoperative chemotherapy. 69% were at high risk while 31% were low risk. 67% of our patients had negative β HCG after 9 courses of chemotherapy. All our patients benefited from clinical and biological monitoring.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Drefus M, Tissier I, Philippe E.**
Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques.
J Gyneco Obstet Biol Reprod. 2000;29:125-130.
2. **Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Mathian B, Guastalla J-P, Trillet-Lenoir V, et al.** First epidemiological data from the French trophoblastic disease reference center.
Am J Obstet Gynecol. 2007;196(2):172-e1.
3. **Soper JT.**
Gestational trophoblastic disease.
Obstet Gynecol. 2006;108(1):176-187.
4. **Horn L-C, Kowalzik J, Bilek K, Richter CE, Eienenkel J.**
Clinicopathologic characteristics and subsequent pregnancy outcome in 139 complete hydatidiform moles.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;128(1):10-14.
5. **Lurain JR.**
Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole.
Am J Obstet Gynecol. 2010;203(6):531-539.
6. **RGCO.**
The Management of Gestational Trophoblastic Disease. 2010;
7. **Jolicoeur L.**
MALADIE TROPHOBLASTIQUE GRAVIDIQUE.
JOGC. 2002;1.
8. **Lurain JR.**
Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia.
Am J Obstet Gynecol. 2011;204(1):11-18.
9. **Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE.**
Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance.
Gynecol Oncol. 2006;100(3):511-520.
10. **GESTATIONNELLES MT, CHARGE DEPE.**
RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE. 2010;

11. **Schlaerth JB, Morrow CP, Rodriguez M.**
Diagnostic and therapeutic curettage in gestational trophoblastic disease.
Am J Obstet Gynecol. 1990;162(6):1465-1471.
12. **Palmer JR.**
Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease.
J Reprod Med. 1994;39(3):155-162.
13. **Ghnam A.**
Les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 140 cas. Thèse de Médecine de la faculté de médecine de Rabat; 2006.
14. **Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S, Noun M, Hermas S, Samouh N.**
Les môles hydatiformes complètes au Maroc: étude épidémiologique et clinique.
J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2011;40(5):419-429.
15. **Dantas PR, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, et al.** Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study.
J Reprod Med. 2012;57(7-8):305-309.
16. **Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS.**
Gestational trophoblastic disease.
The Lancet. 2010;376(9742):717-729.
17. **Seckl MJ, Dhillon T, Dancey G, Foskett M, Paradinas FJ, Rees HC, et al.**
Increased gestational age at evacuation of a complete hydatidiform mole: does it correlate with increased risk of requiring chemotherapy?
J Reprod Med. 2004;49(7):527-530.
18. **Marchand F.**
Über die sogenannten 'decidualen Geschwülste'Im Anschluss an normale Geburten, Abort, Blasemol, und Extrauterin-Schwangerschaft.
Monatschrts Geburtshilfe Gynaekol. 1985;1:417-418.
19. **Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J.**
15years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring, standardization, and salvage.
Gynecol Oncol. 2017;144(1):200-207.
20. **Mueller UW, Hawes CS, Wright AE, DeBoni E, Jones WR, Firgaira FA, et al.**
Isolation of fetal trophoblast cells from peripheral blood of pregnant women.

- The Lancet. 1990;336(8709):197–200.
21. **HextanY ,Ngan S.**
Gestational trophoblastic disease
Current Obstetrics & Gynaecology (2003) 13,95–101. 2003.
 22. **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.
 23. **Vuong PN, Guillet JL, Houissa–Vuong S, Lhomme C, Proust A, Cristalli B.** Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
Gynécologie Obstétrique Fertil. 2000;28(12):913–926.
 24. **Atala C, Riedemann R, Biotti M, Ramírez F, Paublo M.**
Invasive mole with uterine rupture.
Rev Chil Obstet Ginecol. 1992;57(5):356–358.
 25. **Makangee A, Nadvi SS, Van Dellen JR.**
Invasive mole presenting as a spinal extradural tumor: Case report.
Neurosurgery. 1996;38(1):191–193.
 26. **Berkowitz RS, Goldstein DP.**
Molar pregnancy.
N Engl J Med. 2009;360(16):1639–1645.
 27. **Davis JR, Surwit EA, Garay JP, Fortier KJ.**
Sex assignment in gestational trophoblastic neoplasia.
Am J Obstet Gynecol. 1984;148(6):722–725.
 28. **Minami S, Yamoto M, Nakano R.**
Immunohistochemical localization of inhibin–activin subunits in hydatidiform mole and invasive mole.
Obstet Gynecol. 1993;82(3):414–418.
 29. **ISSTD | GTD Book [Internet].**
Available from: <http://isstd.org/gtd-book/>
 30. **Hoa PT, Phuong NTN, Quyen P.**
A clinical trial on diagnostic scoring system of choriocarcinoma and invasive mole in Vietnam.
J Obstet Gynaecol Res. 1995;21(3):257–262.

31. **Shanbhogue AK, Lalwani N, Menias CO.**
Gestational trophoblastic disease.
Radiol Clin. 2013;51(6):1023–1034.
32. **Kishkurno S, Ishida A, Takahashi Y, Arai H, Nakajima W, Abe T, et al.**
A case of neonatal choriocarcinoma.
Am J Perinatol. 1997;14(02):79–82.
33. **La Tumeur Trophoblastique Epithélioïde TTE. I. 1. Terminologie.** Available from:
<https://www.psychanalyse.com/pdf/ANATOMOPATHOLOGIE.pdf>
34. **Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, et al.**
Twenty–five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors.
J Reprod Med. 2002;47(6):460–464.
35. **Chang Y–L, Chang T–C, Hsueh S, Huang K–G, Wang P–N, Liu H–P, et al.**
Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor—report of 3 cases and analysis of 88 cases.
Gynecol Oncol. 1999;73(2):216–222.
36. **Pei H, Riba A, Pejovic T, Johnson T, Baergen RN, Ward D.**
Comparative genomic hybridization study of placental site trophoblastic tumour: a report of four cases.
Mod Pathol. 2004;17(2):248.
37. **Hopkins MP, Drescher CW, McQuillan A, Keyser J, Schmidt R.**
Malignant placental site trophoblastic tumor associated with placental abruption, fetal distress, and elevated CA–125.
Gynecol Oncol. 1992;47(2):267–271.
38. **Fukunaga M, Ushigome S.**
Malignant trophoblastic tumors: immunohistochemical and flow cytometric comparison of choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumors.
Hum Pathol. 1993;24(10):1098–1106.
39. **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.
40. **Motoyama T, Ohta T, Ajioka Y, Watanabe H.**

- Neoplastic and non-neoplastic intermediate trophoblasts: An immunohistochemical and structural study.
Pathol Int. 1994;44(1):57-65.
41. **Shih I, Seidman JD, Kurman RJ.**
Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast.
Hum Pathol. 1999;30(6):687-694.
42. **Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS.**
Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities.
Gynecol Oncol. 2017;144(1):208-214.
43. **Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, Crum CP, Horowitz NS, Goldstein DP, et al.**
Epithelioid trophoblastic tumor: a single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center.
Gynecol Oncol. 2015;137(3):456-461.
44. **BRACKEN MB.**
Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review.
BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1987;94(12):1123-1135.
45. **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.
46. **Atrash HK, Hogue CJ, Grimes DA.**
Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation.
Am J Obstet Gynecol. 1986;154(4):906-909.
47. **Bagshawe KD, Dent J, Webb J.**
Hydatidiform mole in England and Wales 1973-83.
The Lancet. 1986;328(8508):673-677.
48. **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.
49. **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.
50. **Ben Zineb N, Mourali M, Boussen H.**
Rapport national présenté au 5ème congrès Magrebin de Gynécologie obstétrique.
Casablanca; 2003.
51. **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):862-869.
52. **KEITA MMB.**
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE MOLAIRE AU
SERVICE DE GYNECO-OBSTETRIQUE DU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE LA
COMMUNE V DU DISTRICT DE BAMAKO. 2003;
53. **DE GT. Par Mlle SACKO Kadidia Par Mlle SACKO Kadidia. 2007;**
54. **BEN HAZIM O.**
Les Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles a propos de 118 cas [Internet]. 2012.
Available from: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/681>
55. **Idir F.**
Les maladies trophoblastiques gestationnelles.
Thèse Doctorat Médecine, Fès 2012 , N132.
56. **Assale Haïtam.**
LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES : ÉPIDÉMIOLOGIE, EVOLUTION ET
PRISE EN CHARGE.
Thèse Doctorat Médecine, Fès ; 2017 , n° 157. 2017.
57. **Zalel Y, Dgani R.**
Gestational trophoblastic disease following the evacuation of partial hydatidiform mole: a
review of 66 cases.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997;71(1):67-71.
58. **Matsui H, Kihara M, Yamazawa K, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S.**
Recent changes of the incidence of complete and partial mole in Chiba prefecture.
Gynecol Obstet Invest. 2007;63(1):7-10.
59. **Savage P, Williams J, Wong S-L, Short D, Casalboni S, Catalano K, et al.**
-

- The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000–2009.
J Reprod Med. 2010;55(7–8):341–5.
60. **Almasi A, Almassinokiani F, Akbari P.**
Frequency of molar pregnancies in health care centers of Tehran, Iran.
J Reprod Infertil. 2014;15(3):157.
61. **Nizam K, Haider G, Memon N, Haider A.**
Gestational trophoblastic disease: experience at Nawabshah Hospital.
J Ayub Med Coll Abbottabad. 2009;21(1):94–7.
62. **Salehi S, Eloranta S, Johansson AL, Bergström M, Lambe M.**
Reporting and incidence trends of hydatidiform mole in Sweden 1973–2004.
Acta Oncol. 2011;50(3):367–372.
63. **Mourali M, Fkih C, Essoussi–Chikhaoui J, Ben HHA, Binous N, Ben ZN, et al.**
Gestational trophoblastic disease in Tunisia.
Tunis Med. 2008;86(7):665–669.
64. **Audu BM, Takai IU, Chama CM, Bukar M, Kyari O.**
Hydatidiform mole as seen in a university teaching hospital: a 10–year review.
J Obstet Gynaecol. 2009;29(4):322–325.
65. **Ngan HY, Chan KK, Tam K–F.**
Gestational trophoblastic disease.
Curr Obstet Gynaecol. 2006;16(2):93–99.
66. **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.
67. **Gerulat AH.**
Maladie trophoblastique gravidique.
Dir Clin Société Obstétriciens St Gynécologues Can. 2002;24.
68. **Ozalp SS, Telli E, Oge T, Tulunay G, Boran N, Turan T, et al.**
Multicenter analysis of gestational trophoblastic neoplasia in Turkey.
Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2014;15(8):3625–3628.
69. **Ghnam A.**
Les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 140 cas.
-

- Thèse de Médecine de la faculté de médecine de Rabat; 2006.
70. **Bennani B.**
LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES (à propos de 62 cas).
Thèse Doctorat Médecine, Fès ; n° 217 , 2016. 2016.
71. **Cheung AN, Zhang HJ, Xue WC, Siu MK.**
Pathogenesis of choriocarcinoma: clinical, genetic and stem cell perspectives. 2009;
72. **Jain P, Cietak KA.**
Post-term choriocarcinoma with unusually low β -hCG.
J Obstet Gynaecol. 2008;28(6):661–662.
73. **Chelli D, Dimassi K, Bouaziz M, Ghaffari C, Zouaoui B, Sfar E, et al.**
Imagerie des maladies trophoblastiques gestationnelles.
J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2008;37(6):559–567.
74. **Korbel' M, Šufliarsky J, Danihel L, Vojtaššák J, Nižňanská Z.**
Results of gestational trophoblastic neoplasia treatment in the Slovak Republic in the years from 1993 to 2012.
Ceska Gynekol. 2016;81(1):6–13.
75. **Boutayeb Y, Ederdoui M, Setouani A ;**
Influence sur la maladie trophoblastique, J ;
Gynecol. Obstet. Biol. Reprout, 1982 ; 11, pages 78–80.
76. **Dawalibi J, Dufour P, Gaubert P, Occeci 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.
77. **Baltazar JC.**
Epidemiological features of choriocarcinoma.
Bull World Health Organ. 1976;54(5):523.
78. **Buckley JD, Henderson BE, Morrow CP, Hammond CB, Kohorn EI, Austin DF.**
Case-control study of gestational choriocarcinoma.
Cancer Res. 1988;48(4):1004–1010.
79. **Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C.**
Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases.
Lancet Oncol. 2003;4(11):670–678.

80. **Gormley M, Ona K, Kapidzic M, Garrido-Gomez T, Zdravkovic T, Fisher SJ.**
Preeclampsia: novel insights from global RNA profiling of trophoblast subpopulations.
Am J Obstet Gynecol. 2017;
81. **Guijarro de AM, Torán RC, Navea AC, Merino VM.**
Hyperthyroidism due to invasive gestational trophoblastic disease.
Med Clin (Barc). 2015;144(8):382-383.
82. **Yoshimura M, Nishikawa M, Yoshikawa N, Horimoto M, Toyoda N, Sawaragi I, et al.**
Mechanism of thyroid stimulation by human chorionic gonadotropin in sera of normal pregnant women.
Acta Endocrinol (Copenh). 1991;124(2):173-178.
83. **Kokuho T, Kuji T, Yasuda G, Umemura S.**
Thyroid Storm-induced Multiple Organ Failure Relieved Quickly by Plasma Exchange Therapy.
Ther Apher Dial. 2004;8(4):347-349.
84. **Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, Berkowitz RS, Lurain JR, Soper J, et al.**
Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors.
J Natl Cancer Inst. 1999;91(7):635-640.
85. **Strohl AE, Lurain JR.**
Clinical Epidemiology of Gestational Trophoblastic Disease.
Curr Obstet Gynecol Rep. 2014;3(1):40-43.
86. **Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E.**
Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age.
BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2002;109(1):99-102.
87. **Coullin P.**
Des andro-et parthénogénètes humains (môles hydatiformes et tératomes ovariens) au cancer.
Gynécologie Obstétrique Fertil. 2005;33(7):469-482.
88. **Parazzini F, Vecchia C, Pampallona S.**
Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole.
BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1986;93(4):582-585.
89. **Jacobs PA, Hunt PA, Matsuura JS, Wilson CC, Szulman AE.**

- Complete and Partial Hydatidiform Mole in Hawaii: Cytogenetics, Morphology and Epidemiology.
Obstet Gynecol Surv. 1983;38(2):106-107.
90. **Martin BH, Kim JH.**
Changes in gestational trophoblastic tumors over four decades. A Korean experience.
J Reprod Med. 1998;43(1):60-68.
91. **Clark LH, Staley SA, Barber EL, Wysham WZ, Kim KH, Soper JT.**
The effect of distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia.
Am J Obstet Gynecol. 2016;215(2):217-e1.
92. **Mohammadjafari R, Abedi P, Najafabady MT.**
The Gestational Trophoblastic Diseases: A Ten Year Retrospective Study.
Int J Fertil Steril. 2010;4(1).
93. 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.
94. **Hertig AT.**
Tumors of the female sex organs. Part 1. Hydatidiform mole and choriocarcinoma. Atlas
Tumor Pathol. 1956;Section-IX.
95. **Lurain JR, Brewer JI, Torok EE, Halpern B.**
Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation.
Am J Obstet Gynecol. 1983;145(5):591-595.
96. **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.
97. **Costa HL, Doyle P.**
Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic
neoplasia—a systematic review.
Gynecol Oncol. 2006;100(3):579-585.
98. **Yuen BH, Burch P.**
-

- Relationship of oral contraceptives and the intrauterine contraceptive devices to the regression of concentrations of the beta subunit of human chorionic gonadotropin and invasive complications after molar pregnancy.
Am J Obstet Gynecol. 1983;145(2):214-217.
99. **Slim R, Fallahian M, Rivière J-B, Zali MR.**
Evidence of a genetic heterogeneity of familial hydatidiform moles.
Placenta. 2005;26(1):5-9.
100. **Deveault C, Qian JH, Chebaro W, Ao A, Gilbert L, Mehio A, et al.**
NLRP7 mutations in women with diploid androgenetic and triploid moles: a proposed mechanism for mole formation.
Hum Mol Genet. 2008;18(5):888-897.
101. **Fisher RA, Lavery SA, Carby A, Abu-Hayyeh S, Swingler R, Sebire NJ, et al.**
What a difference an egg makes.
The Lancet. 2011;378(9807):1974.
102. **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.
103. **Ober WB, Edgcomb JH, Price EB.**
The Pathology of Choriocarcinoma. Ann N Y Acad Sci. 1971 Jan 1;172(10):299-426.
104. **B. W. HANCOCK, M. J. SECKL, and, R. S. BERKOWITZ.**
GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE 4th EDITION (2015). 2015.
105. **Parker VL, Tidy JA.**
Current management of gestational trophoblastic disease.
Obstet Gynaecol Reprod Med. 2017;
106. **Steigrad SJ.**
Epidemiology of gestational trophoblastic diseases.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(6):837-847.
107. **DISORDERS OF PREGNANCY: a student exhibition.**
http://www.digitalpathology.uct.ac.za/topics/pregnancy_disorders/gestational_a.html
108. **Taboo ZA-A.**
-

- A prospective study of gestational trophoblastic disease in Al-Mosul City.
Iraqi Postgrad Med J. 2013;12:268-276.
109. **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.
110. **Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K.**
Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma.
Epidemiol Rev. 1984;6:52.
111. **Oranratanaphan S, Wongwathanavikrom R, Lertkhachonsuk R.**
Correlation levels of serum placental growth factor and human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease patients.
J Reprod Med. 2011;56(7-8):333-338.
112. **Cohn DE, Herzog TJ.**
Gestational trophoblastic diseases: new standards for therapy.
Curr Opin Oncol. 2000;12(5):492-496.
113. **Hyman DM, Bakios L, Gualtiere G, Carr C, Grisham RN, Makker V, et al.**
Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome.
Gynecol Oncol. 2013;129(1):58-62.
114. **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.
115. **Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP.**
Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy.
J Reprod Med. 1998;43(1):81-86.
116. **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.
117. **Hyun K, Jeon HW, Kim KS, Choi KB, Park JK, Park HJ, et al.**
-

- Bullae-forming pulmonary metastasis from choriocarcinoma presenting as pneumothorax.
Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;48(6):435.
118. **Keser SH, Kokten SC, Cakir C, Senu S, Buyukbayrak EE, Karadayi N.**
Epithelioid trophoblastic tumor.
Taiwan J Obstet Gynecol. 2015;54(5):621-624.
119. **CNGOF.**
MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES (Môles hydatiformes et tumeurs trophoblastiques gestationnelles) DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE [Internet]. Pr Daniel Raudrant; 2010. Available from:
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/100611_maladies_trophoblastiques.pdf
120. **Assitan COULIBALY.**
PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES AU MALI :: EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE-- ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU DU POINT G.
Thèse Doctorat Médecine, MALI. 2013. 2013.
121. **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.
122. **Soper JT, Clarke-pearson D, Hammond CB.**
Metastatic gestational trophoblastic disease: prognostic factors in previously untreated patients.
Obstet Gynecol. 1988;71(3):338-343.
123. **Soper JT.**
Staging and evaluation of gestational trophoblastic disease.
Clin Obstet Gynecol. 2003;46(3):570-578.
124. **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.
125. **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.
- 126. Denny LA, Dehaeck K, Nevin J, Soeters R, VAN AL W, Megevand E, et al.**
Placental site trophoblastic tumor: three case reports and literature review.
Gynecol Oncol. 1995;59(2):300–303.
- 127. Newlands E.**
Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumors in the UK.
Gestation Trophobl Dis. 1997;
- 128. Chelli D, Dimassi K, Bouaziz M, Ghaffari C, Zouaoui B, Sfar E, et al.**
Imaging of gestational trophoblastic disease.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2008;37(6):559–567.
- 129. Jauniaux E.**
Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease.
Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;11(5):367–377.
- 130. Semer DA1, Macfee MS.**
Gestational trophoblastic disease: epidemiology.
Semin Oncol. 1995 Apr;22(2):109–12.
- 131. Agarwal R, Strickland S, McNeish IA, Patel DC, Foskett M, Boulton JE, et al.**
Doppler ultrasonography of the uterine artery and the response to chemotherapy in patients with gestational trophoblastic tumors.
Clin Cancer Res. 2002;8(5):1142–1147.
- 132. Nair K, Al-Khawari H.**
Invasive mole of the uterus—a rare case diagnosed by ultrasound: a case report.
Med Ultrason. 2014;16(2):175.
- 133. Rotmensch S, Cole LA.**
False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations.
The Lancet. 2000;355(9205):712–715.
- 134. Wagner BJ, Woodward PJ, Dickey GE.**
From the archives of the AFIP. Gestational trophoblastic disease: radiologic–pathologic correlation.
Radiographics. 1996;16(1):131–148.

- 135. Allias F, Bolze P-A, Gaillot-Durand L, Devouassoux-Shisheboran M.**
Les maladies trophoblastiques gestationnelles.
In: Annales de Pathologie. Elsevier; 2014. p. 434-447.
- 136. Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ.**
Trophoblastic pseudotumor of the uterus. An exaggerated form of "syncytial endometritis" simulating a malignant tumor.
Cancer. 1976;38(3):1214-1226.
- 137. Scully RE, Young RH.**
Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal.
LWW; 1981.
- 138. Shih I-M, Kurman RJ.**
Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma.
Am J Surg Pathol. 1998;22(11):1393-1403.
- 139. Shih I-M, Kurman RJ.**
P63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations.
Am J Surg Pathol. 2004;28(9):1177-1183.
- 140. Shih I-M, Nesbit M, Herlyn M, Kurman RJ.**
A new Mel-CAM (CD146)-specific monoclonal antibody, MN-4, on paraffin-embedded tissue.
Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 1998;11(11):1098-1106.
- 141. Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih I-M.**
HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. Am J Surg Pathol. 2002;26(7):914-920.
- 142. Mao T-L, Kurman RJ, Huang C-C, Lin M-C, Shih I-M.**
Immunohistochemistry of choriocarcinoma: an aid in differential diagnosis and in elucidating pathogenesis.
Am J Surg Pathol. 2007;31(11):1726-1732.
- 143. Mao T-L, Kurman RJ, Jeng Y-M, Huang W, Shih I-M.**
HSD3B1 as a novel trophoblast-associated marker that assists in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions.
Am J Surg Pathol. 2008;32(2):236-242.

- 144. Kalhor N, Ramirez PT, Deavers MT, Malpica A, Silva EG.**
Immunohistochemical studies of trophoblastic tumors.
Am J Surg Pathol. 2009;33(4):633-638.
- 145. Chew I, Post MD, Carinelli SG, Campbell S, Di Y, Soslow RA, et al.**
P16 expression in squamous and trophoblastic lesions of the upper female genital tract.
Int J Gynecol Pathol. 2010;29(6):513-522.
- 146. 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.
- 147. FIGO and IGCS ; 2006 ;**
Staging classifications and Clinical practice guidelines for gynaecology cancers ; pages:23.
- 148. Hendin AS.**
Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung. Radiologic—clinical correlations.
Cancer. 1984;53(1):58-61.
- 149. Mutch DG, Soper JT, Baker ME, Bandy LC, Cox EB, Clarke-pearson DL, et al.**
Role of computed axial tomography of the chest in staging patients with nonmetastatic gestational trophoblastic disease.
Obstet Gynecol. 1986;68(3):348-352.
- 150. DELCOMINETTE S, TIMMERMANS M, DELBECQUE K, DELVENNE P, MARBAIX E, NOEL J-C, et al.**
Registre belge et centres de référence pour les maladies trophoblastiques gestationnelles.
Rev Médicale Liège. 2015;70(11):550-556.
- 151. Berkowitz RS, Goldstein DP.**
Chorionic tumors.
N Engl J Med. 1996;335(23):1740-1748.
- 152. 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. 2000;10(1):84-88.

- 153. Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M-C, Blehaut T, Leblanc E.**
Présentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel.
Gynécologie Obstétrique Fertil. 2006;34(9):716-719.
- 154. 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.
- 155. Ross GT, Goldstein DP, Hertz R, Lipsett MB, Odell WD.**
SEQUENTIAL USE OF METHOTREXATE AND ACTINOMYCIN D IN THE TREATMENT OF METASTATIC CHORIOCARCINOMA AND RELATED TROPHOBLASTIC DISEASES IN WOMEN.
Obstet Gynecol Surv. 1966;21(2):187-190.
- 156. 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.
- 157. 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.
- 158. Wong LC, Choo YC, Ma HK.**
Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease: an update.
Cancer. 1986;58(1):14-17.
- 159. 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.
- 160. Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG, et al.**
Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors.
J Clin Oncol. 1996;14(10):2769-2773.
- 161. Smith EB, Weed JC, Tyrey L, Hammond CB.**
Treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic disease: results of methotrexate alone versus methotrexate-folinic acid.
Am J Obstet Gynecol. 1982;144(1):88-92.

- 162. 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.
- 163. Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twiggs LB.** Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease.
Obstet Gynecol. 1988;72(3):413-418.
- 164. 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.
- 165. Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP, Berkowitz RS.**
Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience.
J Reprod Med. 2002;47(5):355-362.
- 166. 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.
- 167. McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, Foskett M, Seckl MJ, et al.**
Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000.
J Clin Oncol. 2002;20(7):1838-1844.
- 168. 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 low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience.
Gynecol Oncol. 2017;
- 169. Eichholtz H, Trott KR.**
Effect of methotrexate concentration and exposure time on mammalian cell survival in vitro.
Br J Cancer. 1980;41(2):277-284.

- 170. 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.
- 171. 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.
- 172. 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.
- 173. 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.
- 174. Twiggs LB.**
Pulse actinomycin D scheduling in nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: cost–effective chemotherapy.
Gynecol Oncol. 1983;16(2):190–195.
- 175. Lurain JR.**
Advances in management of high–risk gestational trophoblastic tumors.
J Reprod Med. 2002;47(6):451–459.
- 176. 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).
- 177. GOG.**
GOG242: phase II study for low risk nonmetastatic GTN with upfront repeat D&C. showed decrease in need for chemotherapy by about 36%. 2010.
- 178. Even C, Pautier P, Duvillard P, Floquet A, Kerbrat P, Troalen F, et al.**
Actinomycin D, cisplatin, and etoposide regimen is associated with almost universal cure in patients with high–risk gestational trophoblastic neoplasia.
Eur J Cancer. 2014;50(12):2082–2089.

- 179. 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.
- 180. Ngu S-F, Chan KK.**
Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease.
Curr Obstet Gynecol Rep. 2014;3(1):84-90.
- 181. Newlands ES.**
The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN).
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(6):905-923.
- 182. 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.
- 183. 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.
- 184. Essel KG, Bruegl A, Gershenson DM, Ramondetta LM, Naumann RW, Brown J.**
Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: Utility or futility?
Gynecol Oncol. 2017;
- 185. 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.
- 186. Lurain JR, Schink JC.**
Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia.
J Reprod Med. 2012;57(5-6):219-24.

- 187. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X.**
Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence.
Gynecol Oncol. 2006;103(2):587-590.
- 188. Lurain JR, Nejad B.**
Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia.
Gynecol Oncol. 2005;97(2):618-623.
- 189. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, et al.**
The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease.
Gynecol Oncol. 2004;95(3):423-429.
- 190. Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS.**
The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey.
Gynecol Oncol. 2005;99(1):3-5.
- 191. 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.
- 192. 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.
- 193. 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.
- 194. Doll KM, Soper JT.**
The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia.
Obstet Gynecol Surv. 2013;68(7):533-542.
- 195. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ.**
Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors.
J Reprod Med. 2002;47(6):465-471.
- 196. 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.
- 197. Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS.**
The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center.
J Reprod Med. 2010;55(5-6):194–198.
- 198. Cagayan MS, Magallanes MS.**
The role of adjuvant surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia.
J Reprod Med. 2008;53(7):513–518.
- 199. Ghaemmaghami F, Ashrafgangooui T, Gillani MM, Mosavi A, Behtash N.**
Major surgeries performed for gestational trophoblastic neoplasms in a teaching hospital in Tehran, Iran.
J Gynecol Oncol. 2011;22(2):97–102.
- 200. El-Lamie IK, Shehata NA, Abou-Loz SK, Ei-Lamie KI.**
Experience of the Gynecologic Oncology Unit at Ain Shams University in the treatment of gestational trophoblastic tumors.
Int J Gynecol Cancer. 2000;10(6):488–496.
- 201. Fuleop V, Szigetvari I, Szepesi J, Vegh G, Zsirai L, Berkowitz RS.**
The Role of Surgery in the Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia The Hungarian Experience.
J Reprod Med. 2016;61(5-6):197–204.
- 202. Hammond CB, Weed JC, Currie JL.**
The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease.
Am J Obstet Gynecol. 1980;136(7):844–856.
- 203. Barber EL, Soper JT.**
Gestational trophoblastic disease.
Clin Gynecol Oncol E-Book. 2017;163.
- 204. Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S.**
Adjuvant Hysterectomy in Low-Risk Gestational Trophoblastic Disease.
Obstet Gynecol. 2001;97(3):431–434.
- 205. Pisal N, North C, Tidy J, Hancock B.**
-

- Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease.
Gynecol Oncol. 2002;87(2):190-192.
- 206. Soper JT.**
Surgical therapy for gestational trophoblastic disease.
J Reprod Med. 1994;39(3):168-174.
- 207. Lurain JR, Singh DK, Schink JC.**
Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia.
J Reprod Med-Chic-. 2006;51(10):773.
- 208. Eysbouts YK, Massuger L, IntHout J, Lok CAR, Sweep F, Ottevanger PB.**
The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia.
Gynecol Oncol. 2017;145(3):536-542.
- 209. Tomoda Y, Arii Y, Kaseki S, Asai Y, Gotoh S, Suzuki T, et al.**
Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma.
Cancer. 1980;46(12):2723-2730.
- 210. Savage P, Kelpanides I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ.**
Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: an update on incidence, management and outcome.
Gynecol Oncol. 2015;137(1):73-76.
- 211. Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH, Dent J, Bagshawe KD.**
Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma.
J Clin Oncol. 1989;7(7):900-903.
- 212. Ishizuka T, Tomoda Y, Kaseki S, Goto S, Hara T, Kobayashi T.**
Intracranial metastasis of choriocarcinoma. A clinicopathologic study.
Cancer. 1983;52(10):1896-1903.
- 213. Method MW, Hirschfield M, Averette HE.**
Angiographic-guided embolization of metastatic invasive mole.
Gynecol Oncol. 1996;61(3):442-445.
- 214. 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.
- 215. 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.
- 216. 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.
- 217. 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.
- 218. 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.
- 219. 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.
- 220. 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.
- 221. 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.
- 222. Sebire NJ, Seckl MJ.**
Gestational trophoblastic disease: current management of hydatidiform mole. *Bmj.* 2008;337:a1193.

- 223. Cole LA.**
hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1998;43(1):3-10.
- 224. Hertz R.**
Spontaneous regression in choriocarcinoma and related gestational trophoblastic neoplasms. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1976;44:59-60.
- 225. Basso Ricci S, CERCHIARI UGO.**
Spontaneous regression of malignant tumors: Importance of the immune system and other factors. *Oncol Lett.* 2010;1(6):941-946.
- 226. 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.
- 227. Niimi K, Yamamoto E, Nishino K, Fujiwara S, Ino K, Kikkawa F.**
Spontaneous regression of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;21:98.
- 228. McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ.**
The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU l⁻¹. *Br J Cancer.* 2010;102(5):810-814.
- 229. Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, Mathian B.**
Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques: conduite à tenir pratique. *Mises À Jour En Gynécologie Obstétrique.* 2003;53-99.
- 230. RMTQ**
Disponible: <http://www.rmtq.ca/rmtq/>
- 231. Ngan HYS, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S, et al.** Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;83:175-177.
- 232. 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 ≥ 13 .

Am J Obstet Gynecol. 2016;214(3):390–e1.

233. Kohorn EI.

Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease.

J Reprod Med. 2014;59(3–4):145–153.

234. 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.

235. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES.

Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy.

BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2003;110(1):22–26.

236. Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP.

Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. In: Seminars in oncology. 2000. p. 678–685.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قِسْمُ الطَّبِيبِ

أَقْسَبُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- * أن أراقب الله في مهنتي ...
- * وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها . في كل الظروف والأحوال بآذلاً وشي في استنقاذها من الهلاك والمرضى والآلم والقلق .
- * وأن أحفظ للناس كرامتهم ، وأستر عورتهم ، وأكتم سرهم
- * وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله ، بآذلاً رعائتي الطبيّة للقريب والبعيد ، للصالح والخاطيء ، والصديق والعدو
- * وأن أشابر على طلب العلم ، أسخره لنفع الإنسان .. لا لإذاه .
- * وأن أوقر من علمني ، وأعلم من يصغرنني ، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبيّة متعاونين على الشبر والنقوى
- * وأن تكون حياتي مضداق إيمانني في سريتي وعلانياتي ، نقيّة ومما يُشيدنها تجاه الله ورسوليه والمؤمنين .

وَاللَّهُ عَلَيَّ يَا أَهْلَ الْبَيْتِ شَهِيدٌ

علاج الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل تجربة المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 15 / 01 / 2018

من طرف

السيدة مريم نفدي

المزادة في 14 مارس 1993 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل-السرطان المشمائي-الخد الغازية-علاج

اللجنة

الرئيس	السيد	ع. سماني
		أستاذ في أمراض النساء والتوليد
المشرف	السيدة	ب. فاخر
		أستاذة مبرزة في أمراض النساء والتوليد
	السيدة	أ. بصير
		أستاذة مبرزة في أمراض النساء والتوليد
	السيدة	م. خوشاني
		أستاذة مبرزة في العلاج بالأشعة
القضاة	السيد	ه. جلال
		أستاذ مبرز في الفحص بالأشعة