



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



Année 2017

Thèse N° 157/17

**LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES :
ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉVOLUTION ET PRISE EN CHARGE.
Expérience du service de la gynécologie-obstétrique
de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknes
(à propos de 15 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/07/2017

PAR

Mr. Assale Haïtam

Né le 30 Mars 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie trophoblastique - Traitement - Évolution - Chimiothérapie

JURY

Mme. ERRARHAY SANAA	PRESIDENT
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
M. BOUKAIDI LAGHZAOUÏ OMAR.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
M. FETOHI MOHAMED	JUGES
Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale	
M. ZIADI TARIK.....	
Professeur agrégé de Radiologie	

PLAN

I –Introduction et définition :	9
I-1- Introduction	9
I-2- Définition	10
II-Rappel sur la morphologie et la biologie du trophoblaste	12
II-1 Embryologie	12
II-2 biologie	16
III -Anatomopathologie	19
III-1 La mole hydatiforme :	19
III-2 Les TTG	21
IV- Cytogénétique :	33
IV-1 La mole hydatiforme :	33
IV-2 Les TTG :	35
V-Pathogénie :	36
1-Etiologie de la môle : phénomène d’empreinte parentale :	36
2-Vers l’invasion et vers le cancer :	37
VI-Objectifs :	41
VII- Matériels et méthodes :	42
VII-1 Type d’étude :	42
VII-2 Population étudiée :	42
VII-3 Recueil des informations :	42
VII-4 Analyse statistique :	42
VIII-RESULTATS :	43
VIII-1 Données épidémiologiques :	43
VIII-2- Motifs de consultation :	51
VIII-3- Examen Clinique :	52
VIII-4- Examens biologiques :	60

VIII-5 Examen échographique :	63
VIII-6 Traitement :	66
VIII-7 Surveillance :	69
VIII-8 Complications :	71
VIII-9 Evolution :	74
IX- Discussion :	79
IX-1 Epidémiologie :	79
IX-2 Les critères diagnostiques :	88
IX-3 Diagnostic différentiel :	109
IX-4 Bilan d'extension :	112
IX-5 Classification et score de pronostic :	116
IX-6 Modalités thérapeutiques :	121
IX-7 Surveillance :	138
IX-8 Pronostic :	145
IX-9 Contraception :	146
IX-10 Fertilité et devenir obstétrical :	150
IX-11 Prévention :	152
IX-12 Cas particulier : Les grossesses multiples.	153
X- Recommandations :	159
CONCLUSION.....	166
RESUMES	169
BIBLIOGRAPHIE	173

ABREVIATIONS

AG	: Age gestationnel.
CNGOF	: Collège National de Gynécologie obstétrique de France.
CO	: Contraception orale.
DIU	: Dispositif intra-utérin.
FIGO	: Fédération internationale des gynécologues et obstétriciens
HST	: Hystérectomie.
HU	: Hauteur utérine.
IMG	: Interruption médicale de grossesse.
MC	: Môle complète.
MH	: Môle hydatiforme.
MP	: Môle partielle.
MTG	: Maladies trophoblastiques gestationnelles.
MTX	: Methotrexate.
NETDE	: New England trophoblastic disease.
NFS	: Numération formule sanguine.
OMS	: organisation mondiale de la Santé.
RP	: Radiographie pulmonaire.
β -HCG	: Fraction β - de l'hormone chorionique gonadotrope.
TDM	: Tomodensitométrie.
TSIP	: Tumeur du site d'implantation placentaire.
TTG	: Tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

Table des figures

Figure 1 : Schéma de la villosité chorale humaine. [8]	13
Figure 2 : schéma illustratif montrant les différents types du trophoblaste au niveau du placenta. [10]	15
Figure 3 : aspect macroscopique présence au sein du myomètre de villosités molaires [17].	21
Figure 4 : Aspect macroscopique de la MI (une de MI masse hémorragique infiltrant la moitié de l'épaisseur de la paroi du myomètre) [18.19].	21
Figure 5 : invasion directe du myomètre par le tissu molaire incluant des villosités hydropiques recouvertes de trophoblaste hyperplasique [22].	22
Figure 6 : Aspect macroscopique d'un choriocarcinome utérin en stade précoce (a) et avancé avec l'aspect très hémorragique typique(b) [24].	23
Figure 7 : Aspect microscopique du choriocarcinome : Prolifération biphasique sans villosité placentaire infiltrant le myomètre (a : HES × 20), composée de cellules mononuclées entourées de cellules syncytiotrophoblastiques (b : HES × 200) [28].	25
Figure 8 : pièce d'hystérectomie totale.volumineuse tumeur à développement intramural et intracavitaire, de couleur jaunâtre, relativement bien limitée [17].	26
Figure 9 : Lésions trophoblastiques de la zone de nidation.	28
Figure 10 : coexistence de TTSIP et TTE [43].	29
Figure 11 : aspect macroscopique de la tumeur épithélioïde situé dans le segment inférieur de l'utérus, extension vers l'endocol, et envahissant la paroi utérine entière [44].	30
Figure 12 : tumeur trophoblastique épithélioïde (ETT).	32
Figure 13 : Représentation schématique de l'évolution des mûles vers le choriocarcinome.	37
Figure 14 : circonstance de découverte d'une TTG [99].	98
Figure 15 : Echographie pelvienne : utérus augmenté de taille siège d'un matériel échogène, ayant une limite floue en postérieur évoquant l'invasion de la paroi.	101
Figure 16 : Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une mûle [99].	107
Figure 17 : Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une mûle [99].	107
Figure 18 : Prise en charge d'une mole hydatiforme [99].	141
Figure 19 : Traitement par chimiothérapie des TTG à bas risque. [99].	143
Figure 20: Traitement par chimiothérapie des TTG à haut risque. [99].	144

Table des tableaux

Tableau 1: caractérisation immunocytochimique des cellules.....	17
Tableau 2 : apport des différentes formes d'hcg au diagnostic.	18
Tableau 3 : récapitulatif schématique des gènes et des anomalies chromosomiques récurrentes des môles et des choriocarcinomes.....	38
Tableau 4 : ATCD personnels G.O: Gestité.....	48
Tableau 5 : Antécédents chirurgicaux.	50
Tableau 6 : Moment de diagnostique	51
Tableau 7 : Etat d'hydratation.	59
Tableau 8 : Prise de Pouls	59
Tableau 9 : Taux d'hémoglobine	60
Tableau 10 : Taux de BHCG	63
Tableau 11 : Evolution des taux de BHCG	69
Tableau 12 : Complications Tardives.....	72
Tableau 13 : Fréquence de réaspiration.....	73
Tableau 14 : Classification des TTG.....	75
Tableau 15 : Traitement médical des TTG.	76
Tableau 16 : Evolution de la maladie.....	77
Tableau 17 : Fréquence des MTG dans différents pays.....	80
Tableau 18 : Pourcentage de la transformation maligne dans différents pays.....	81
Tableau 19 : pourcentage des patientes ayant le groupe sanguin A.	84
Tableau 20 : présentation cliniques des moles complètes et partielles. [79].	90
Tableau 21 : délai entre grossesse molaire et diagnostic de TTG.	99
Tableau 22 : système de cotation OMS.	117
Tableau 23 : stade anatomique de la FIGO.....	119
Tableau 24 : score FIGO 2000.....	119
Tableau 25 : pourcentage des différents sites métastatiques dans les différentes séries.	120
Tableau 26 : principaux protocoles utilisés en monochimiothérapie [8].	129
Tableau 27 : résultats des chimiothérapies de TTG de risque faible.	132
Tableau 28 : Résumé des issues des grossesses ultérieures après môle partielle et complète, TTG et après deux grossesses molaire [151].	151
Tableau 29 : Nombre d'enfants vivants à travers les séries les plus importantes(1994-2002).	157
Tableau 30 : Evolution vers la TTG secondaire ou métastatique à travers les séries les plus importantes.	158

Table des graphiques :

Graphique 1 : Origine des patientes.	43
Graphique 2 : Niveau intellectuel des patientes.	44
Graphique 3 : Niveau socio-économique des patientes.....	44
Graphique 4 : Origines des patientes par régions.	45
Graphique 5 : Profession du conjoint.	46
Graphique 6 : Age des ménarches.....	47
Graphique 7 : ATCDs personnels GO: Géstisité.....	48
Graphique 8 : ATCDs Familiaux des patientes.....	50
Graphique 9 : Moment du diagnostic.....	51
Graphique 10 : Fréquence de la notion des vomissements rapportée par les patientes à l'interrogatoire.....	52
Graphique 11 : Fréquence de métrorragies rapportées à l'interrogatoire.	53
Graphique 12 : Notion de pertes vaginales à l'interrogatoire.....	53
Graphique 13 : Notion d'algies pelviennes à l'interrogatoire.....	54
Graphique 14 : Notion de contractions utérines à l'interrogatoire.	54
Graphique 15 : Fréquence de troubles de l'humeur.....	54
Graphique 16 : Aspect du col à l'examen gynécologique.....	55
Graphique 17 : Présence de saignement provenant de l'endocol à l'examen gynécologique.	55
Graphique 18 : Présence de leucorrhées à l'examen gynécologique.	56
Graphique 19 : Présence de débris à l'examen gynécologique.....	56
Graphique 20 : Présence de masse latéro-utérine à l'examen clinique.	57
Graphique 21: Examen des conjonctives.	58
Graphique 22 : Tension Arterielle.....	59
Graphique 23 : Taux d'hémoglobine	60
Graphique 24 : Groupage Sanguin.....	61
Graphique 25 : Taux de BHCG	62
Graphique 26 : Taille du trophoblaste	63
Graphique 27 : Aspect échographique.....	64
Graphique 28 : Présence de kystes lutéiniques.	65
Graphique 29 : Délai entre le diagnostic et l'aspiration.	66
Graphique 30 : Taux d'aspirations faites sous control échographique.	67
Graphique 31 : Taux d'administration du Methergin	67

Graphique 32 : Taux du recours à la transfusion.	68
Graphique 33 : Taux d'administration du sérum anti D.....	68
Graphique 34 : Résultats de l'échographie de control.	70
Graphique 35 : Complications précoces.	71
Graphique 36 : Complications tardives.....	72
Graphique 37 : Taux de reaspiration	73
Graphique 38 : Localisation des tumeurs à la TDM	75
Graphique 39 : Uticlisation de la contraception orale.....	77
Graphique 40 : Evolution Post Grossesse.....	78

I –Introduction et définition :

I-1- Introduction

Les maladies trophoblastiques gestationnelles regroupent un large spectre de pathologies du placenta, dont le dénominateur commun est une hypersécrétion d'hormone choriogonadotrope. Ce sont des entités distinctes pouvant aller de lésions bénignes précancéreuses (les môles hydatiformes complètes ou partielles), aux néoplasies trophoblastiques gestationnelles ou TTG.

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

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

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

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

I-2- Définition

Les MTG représentent une pathologie variée : on distingue deux entités aux pronostics différents :

Les lésions bénignes précancéreuses :

La MH complète.

La MH partielle ou mole embryonnée.

Les TTG :

La mole invasive ou chorioadenome.

Le choriocarcinome.

La tumeur du site d'implantation placentaire (TSIP).

Chaque entité pathologique se caractérise par sa particularité clinique, radiologique, anatomopathologique, ainsi que son profil immuno-histochimique et cytogénétique.

- Les môles hydatiformes : sont des placentas malformés résultant des aberrations chromosomiques des cellules trophoblastiques villeuses.
- La môle hydatiforme complète se singularise par une dégénérescence hydropique de toutes les villosités avec prolifération plus ou moins marquée des cellules trophoblastiques, elle est partielle quand les vésicules molaïres sont mêlées des villosités normales.

Dans la môle invasive ou chorio-adénome destruens, les vésicules molaïres envahissent le myomètre et réalisent une tumeur dissociant la paroi utérine.

- Le choriocarcinome est une prolifération maligne de cellules trophoblastiques villeuses sans formation de villosités placentaires. La nécrose, l'hémorragie, la colonisation vasculaire avec diffusion métastatique contribuent à son mauvais pronostic.

- La tumeur du site d'implantation placentaire, nettement plus rare, est une prolifération des cellules trophoblastiques extravilleuses particulières par leur sécrétion en hormone lactogène placentaire (hPL). [3]
- La tumeur trophoblastique épithéloïde : C'est une tumeur rare, composée de cellules intermédiaires trophoblastiques de type chorionique [4,5]. Historiquement dénommée «choriocarcinome atypique» [6].

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

Bénignes ou malignes, toutes les maladies trophoblastiques à l'exception des TSIP sécrètent la fraction β hCG dont le taux plasmatique est proportionnel au volume tumoral. Ce taux constitue la base de la surveillance biologique de la tumeur. [3]

II-Rappel sur la morphologie et la biologie du trophoblaste

II- 1 Embryologie

v Placentation :

Une semaine après la fécondation, le blastocyste a épuisé ses réserves nutritives, sa vie libre ne peut donc être que de courte durée. Il définit alors avec l'organisme maternel, par un processus d'implantation, une structure qui lui permettra de se développer au cours de la gestation : le placenta. [8].

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

Au moment de la nidation, une décidualisation intense de toute la cavité utérine caractérise la grossesse humaine. [8]

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

endocrine, fortement polarisée, qui sécrète plus de 99 % de ses hormones polypeptidiques dans la circulation maternelle. [8].

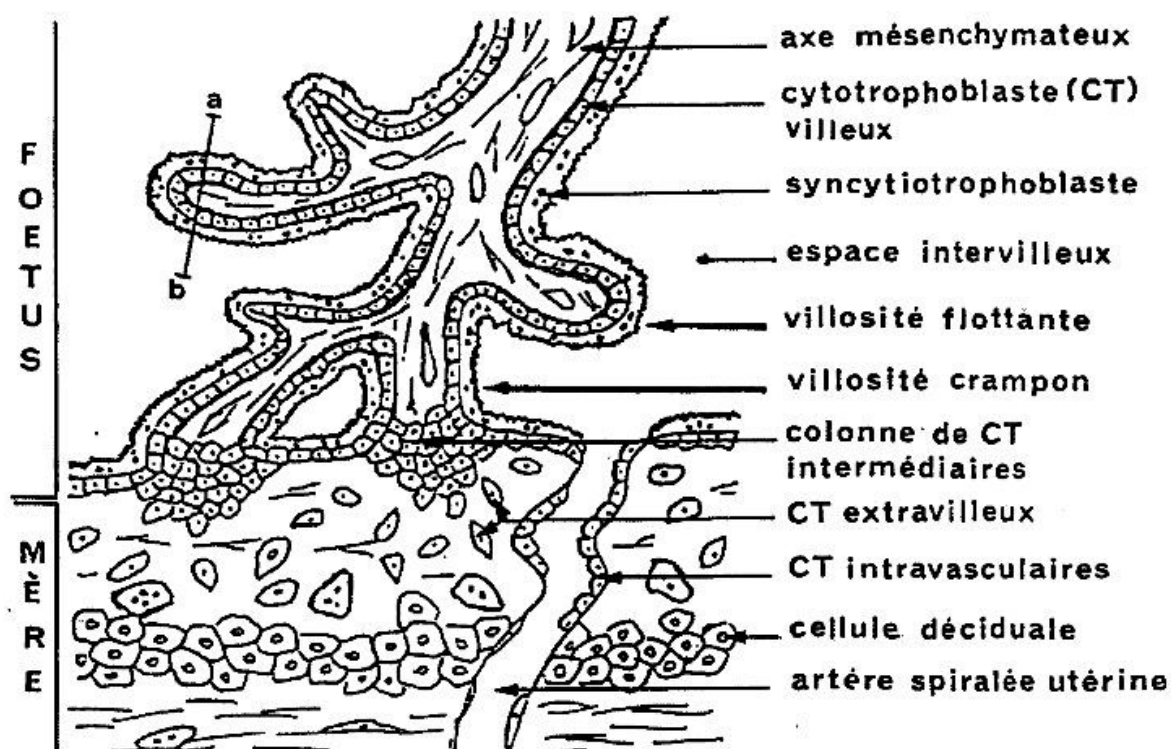


Figure 1 : Schéma de la villosité chorale humaine. [8]

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

§ Le trophoblaste villex :

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

§ Le trophoblaste extravilleux du site d'implantation placentaire :

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

§ Le trophoblaste extravilleux des membranes libres :

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

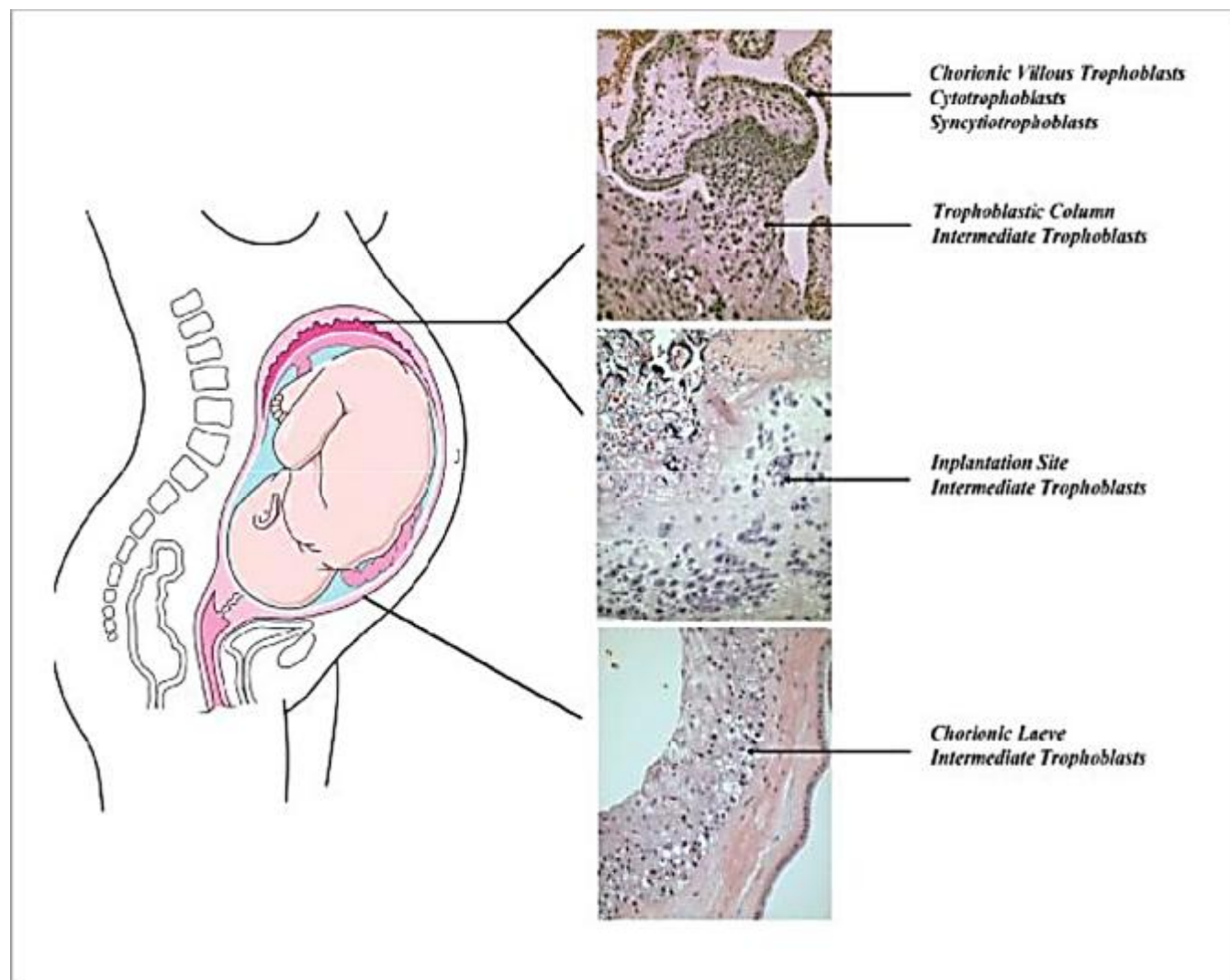


Figure 2 : schéma illustratif montrant les différents types du trophoblaste au niveau du placenta. [10]

II-2 biologie

Le trophoblaste permet la nidation de l'oeuf, assure la croissance placentaire en s'interposant entre la circulation maternelle intervillieuse et l'axe Conjonctivo-vasculaire fœtal des villosités. Il sécrète la fraction B- de l'hormone gonadotrophine chorionique (B-hCG), l'hormone lactogène placentaire (hPL), des hormones stéroïdiennes (œstrogènes, progestérone), des glycoprotéines spécifiques de la grossesse (PS1), divers facteurs de croissance, des substances oncogènes, des protéines d'adhésion telles que E-cadhérine, Mel-CAM ou MUC18 et des intégrines. Ces substances participent aux interactions du trophoblaste et de la paroi utérine.[3]

Le syncytiotrophoblaste sécrète de nombreuses hormones polypeptidiques.

Tableau 1: caractérisation immunocytochimique des cellules

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

Abréviations :

B-hcg :fraction B de l'hormone chorionique humaine ;EMA :antigène membranaire épithéliale ;Hpl :hormone lactogène placentaire ;Plap :phosphatase alcaline placentaire ;Sp1 :fraction 1 des glycoprotéines spécifique de grossesse.

De nombreuses molécules secrétées par les cellules placentaires normales sont également secrétées par les TTG. De ce fait le problème qui se pose est de distinguer sur le plan biologique entre mole et choriocarcinome. [12].

Il a été démontré que le dosage d'hcg et de b hcg libre apportent des informations capitales [12] résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : apport des différentes formes d'hcg au diagnostic.

	hcg	b-hcg libre	Rapport b-hcg/hcg
Sujet sain	<10 UI/L	<0.1ug/L	<0.5%
grossesse	95 ^{ème} pers : 175000	<70ug/L	<1%
mole		100-1000	1-5%
choriocarcinome		>1000	>5%

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

III - Anatomopathologie

III-1 La mole hydatiforme :

III-1-1 La mole complète :

La mole hydatiforme complète est constituée exclusivement de vésicules molaires, elle se développe à partir du trophoblaste vilieux et elle est connue par son aspect en <grappes de raisin>.

□□ Macroscopie:

La mole complète est classiquement volumineuse (300-500 cm³) distendant toute la cavité utérine. Il s'agit d'un matériel hémorragique comportant exclusivement des vésicules en grappes de raisin dont le diamètre peut atteindre 1à2 cm. [3].

□□ Microscopie optique :

L'importance de la dégénérescence hydropique donne aux vésicules molaires un contour arrondi. La prolifération du trophoblaste est d'intensité variable, parfois diffuse intéressant toutes les vésicules, ailleurs focale visible au niveau de quelques villosités. Les atypies cytonucléaires des cellules trophoblastiques sont fréquentes : augmentation du volume nucléaire, anisocaryose, hyper chromatisme nucléaire, mitoses, cependant, ces éléments cellulaires n'infiltrant pas le myomètre et n'envahissent pas les vaisseaux utérins. [3].

III-1-2 La mole partielle :

La môle partielle (môle embryonnée, syndrome triploïde) faite d'un mélange de vésicules môlaires et de villosités placentaires normales. [3].

v Macroscopie:

Le volume de la mole partielle ne dépasse pas en général 200 cm³ [3] ; les moles partielles se présentent comme un œuf clair ou comportent un embryon

généralement décédé in utéro, une grande cavité amniotique et des villosités vésiculaires parfois visible à l'œil nu, de l'ordre de 3 à 5 mm de diamètre. [14]

v Microscopie optique :

Le diagnostic de mole partielle est porté grâce aux signes suivants associés ou isolés : alternance de villosités normales et anormales (100% des cas) contours villositaire (90%) ; citernes intrachoriales (75%) ; l'absence de structures embryonnaires et invaginations intrachoriales du trophoblaste aboutissant à des kystes trophoblastiques intrachoriaux (70%) ; dystrophies bulleuses trophoblastiques en excès. La citerne constitue le signe le plus objectif mais elle se trouve aussi dans la mole complète. [14].

III-2 Les TTG

III-2-1 La mole invasive

1. Môle Invasive :

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

Macroscopie :

La môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine [3], elle peut rompre l'utérus, déborder sur les paramètres, et envahir le péritoine. Les métastases à distance sont rares, essentiellement poumon, vagin, vulve, et cerveau [16].



Figure 3 : aspect macroscopique présence au sein du myomètre de villosités molaires [17].



Figure 4 : Aspect macroscopique de la MI (une de MI masse hémorragique infiltrant la moitié de l'épaisseur de la paroi du myomètre) [18.19].

Microscopie :

La masse tumorale comporte des vésicules molaires infiltrant le myomètre . La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin [12].

La confirmation anatomopathologique de la môle invasive ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie, ou sur métastase [13].

La môle invasive doit être distinguée de la môle complète, du placenta accreta et percreta, du site placentaire exubérant et ses variantes (nodule ou plaque du site placentaire), de la tumeur du site d'implantation et du choriocarcinome [12].

En effet, la présence de villosités au sein du myomètre dans la lumière des vaisseaux permet d'éliminer une môle hydatiforme complète [13].

Le placenta accreta ou percreta et le site placentaire exubérant sont caractérisés par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre [24]. La tumeur du site d'implantation placentaire et le choriocarcinome ne comporte ni villosités ni vésicules molaires [12].

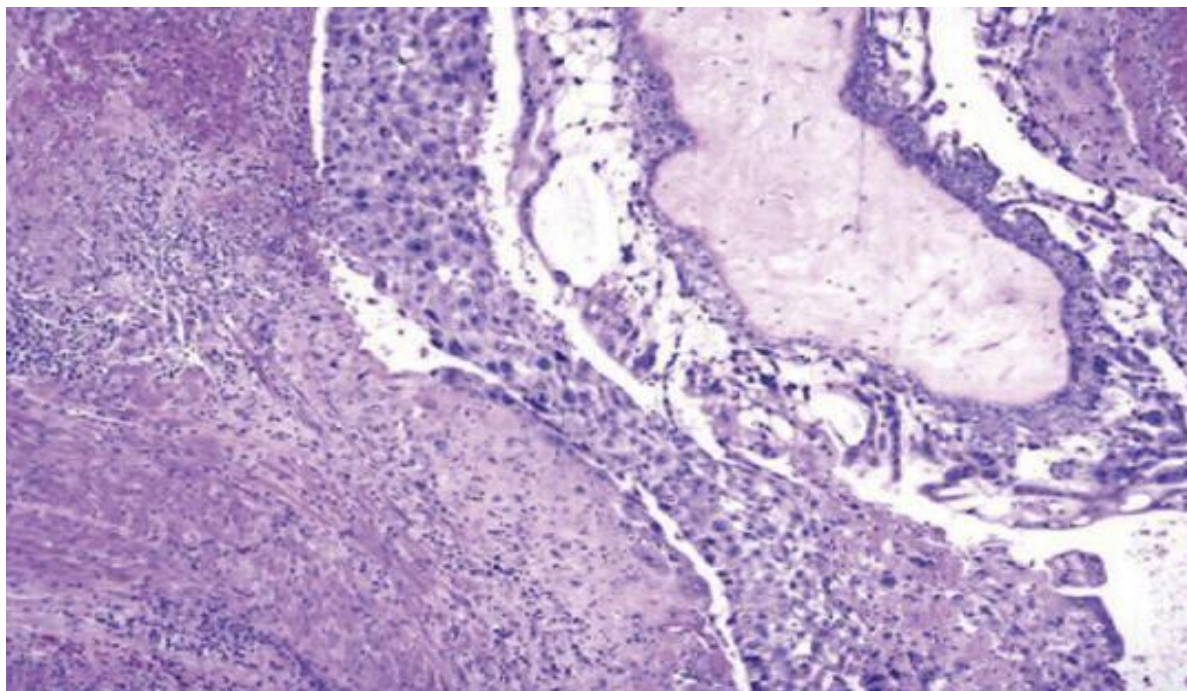


Figure 5 : invasion directe du myomètre par le tissu molaire incluant des villosités hydropiques recouvertes de trophoblaste hyperplasique [22].

III-2-2 Le choriocarcinome gestationnelle

Macroscopie : (image 4)

Le choriocarcinome gestationnel est représenté par des lésions nodulaires habituellement bien circonscrites [23], à développement intracavitaire et/ou intramural, extrêmement hémorragiques et souvent nécrotiques. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine [12].



Figure 6 : Aspect macroscopique d'un choriocarcinome utérin en stade précoce (a) et avancé avec l'aspect très hémorragique typique(b) [24].

Microscopie :

Cette prolifération tumorale est décrite comme biphasique, incluant des cellules mononucléées identifiées comme étant des trophoblastes intermédiaires et des cellules multinucléées de type syncytiotrophoblastes en proportion variable. Ces différents éléments conservent leurs caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques propres mais avec des atypies nucléaires plus ou moins marquées. Ces éléments bordent des lacs sanguins et détruisent les parois vasculaires, ce qui rend compte des remaniements hémorragiques et nécrotiques majeurs, essentiellement centraux [23]. Il est classiquement admis qu'il ne doit pas

exister de villosités placentaires résiduelles identifiables lors du diagnostic sauf dans les choriocarcinomes survenant au niveau d'un placenta mature [25.26.27].

L'activité mitotique et l'indice de prolifération sont élevés mais n'apparaissent pas comme des facteurs pronostiques [23].

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

Les éléments syncytiotrophoblastiques infiltrant le myomètre colonisent les vaisseaux et migrent à distance. Les sites métastatiques sont par ordre décroissant, le poumon (80%), le vagin (30%), le pelvis (20%), le cerveau (20%) et le foie (10%) les autres localisations (gastrointestinales, rénales, médiastinales et spléniques) sont exceptionnelles [12].

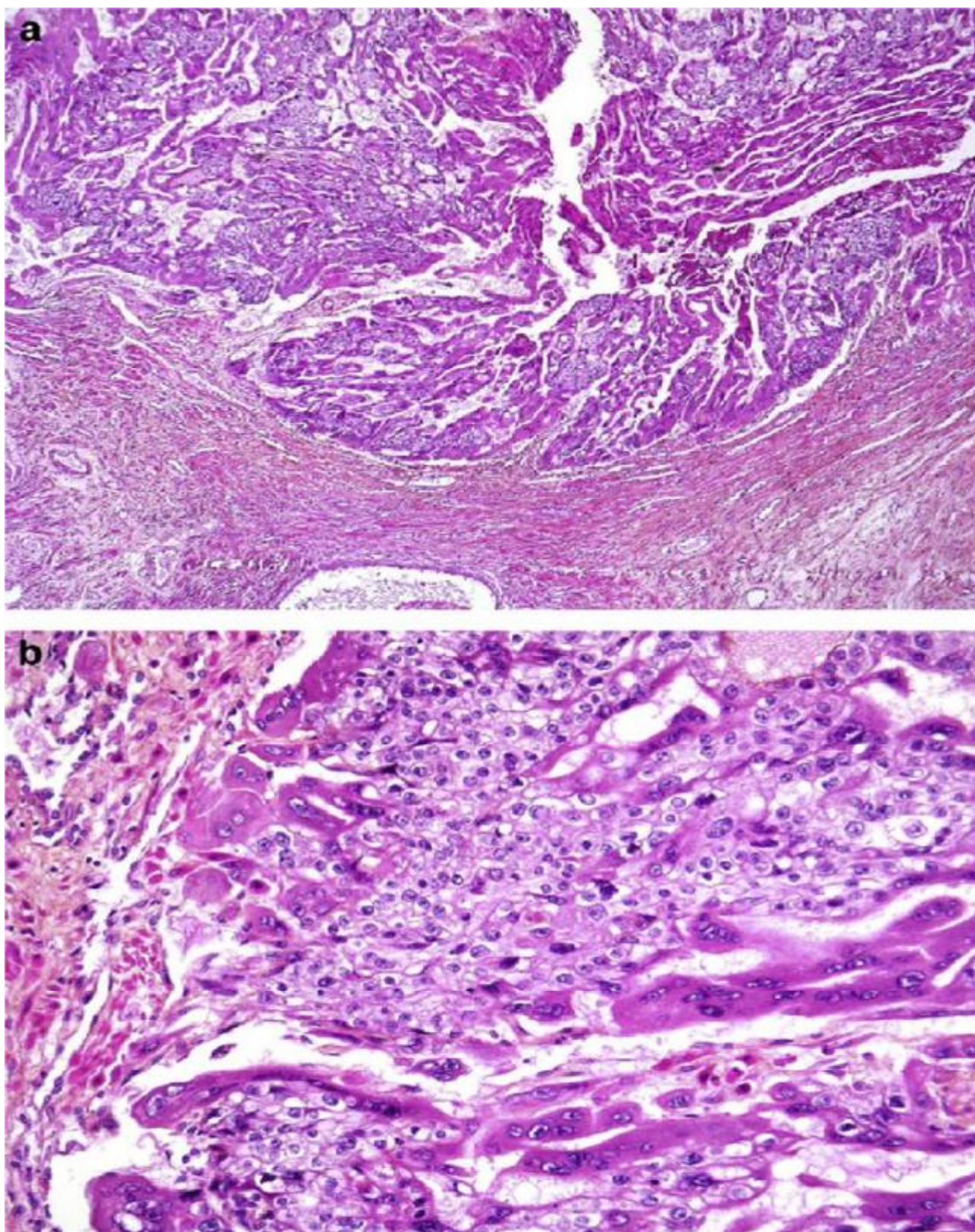


Figure 7 : Aspect microscopique du choriocarcinome : Prolifération biphasique sans villosité placentaire infiltrant le myomètre (a : HES $\times$ 20), composée de cellules mononucléées entourées de cellules syncytiotrophoblastiques (b : HES $\times$ 200) [28].

III-2-3 Tumeur du site d'implantation placentaire

Macroscopie :

Elle peut se présenter comme un polype endocavitaire ou une volumineuse tumeur nodulaire intra-myométriale, parfois mal limitée [29.30.31.32] et pouvant infiltrer la totalité de la paroi utérine avec extension au niveau du ligament large ou des annexes. Elle apparaît blanc-jaunâtre avec de petits foyers de remaniements essentiellement nécrotiques ou plus rarement hémorragiques [33].



Figure 8 : pièce d'hystérectomie totale.volumineuse tumeur à développement intramural et intracavitaire, de couleur jaunatre, relativement bien limitée [17].

Microscopie :

Elles sont caractérisées par la présence d'une substance fibrinoïde éosinophile extracellulaire et par une invasion vasculaire très particulière se rapprochant de celle observée dans l'implantation normale [34.35.36] et peu d'invasion vasculaire [33]. Les cellules sont groupées en nids ou travées qui infiltrent le myomètre en périphérie, en dissociant les fibres musculaires. Elles possèdent les particularités morpho-fonctionnelles des trophoblastes intermédiaires du site d'implantation mais elles n'en partagent pas les caractéristiques immunohistochimiques. Le cytoplasme est abondant, faiblement éosinophile, à contours polyédriques, arrondis ou occasionnellement fusiformes.

Elles sont le plus souvent mononucléées avec des noyaux polymorphes ponctués d'un nucléole proéminent, mais il peut exister quelques cellules plurinucléées. Les mitoses sont peu nombreuses, moins de 5/10 champs x 400. Certaines lésions apparaissent histologiquement plus agressives avec des atypies cytonucléaires et une activité mitotique marquées et s'accompagnent de nécrose. Une activité mitotique supérieure à 5/10 champs x 400 a été associée à un risque plus élevé de récurrence [34]. Pour d'autres auteurs une activité mitotique importante ou une nécrose extensive ne semblent pas devoir être associées avec un plus mauvais pronostic [37.38.39].

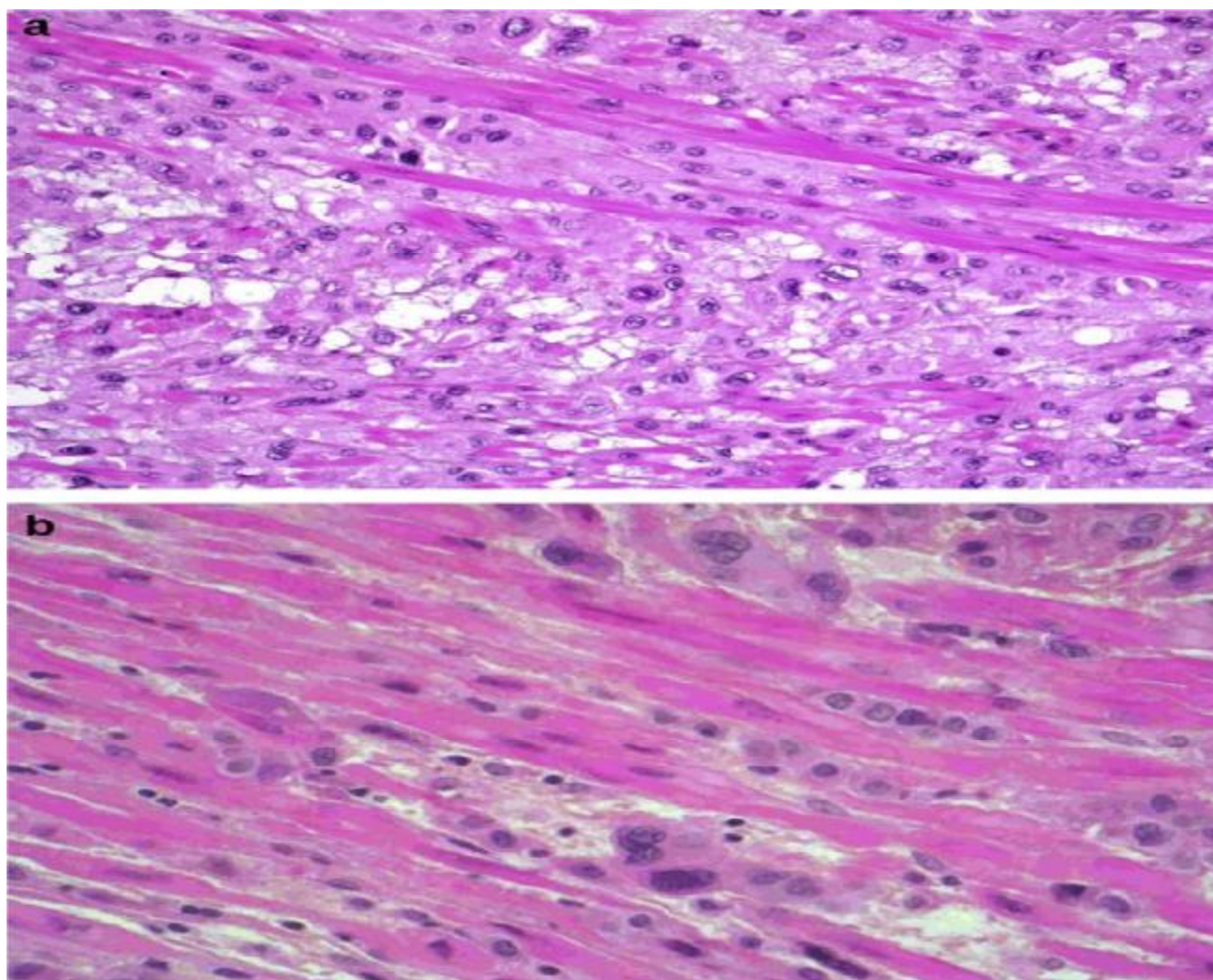


Figure 9 : Lésions trophoblastiques de la zone de nidation.

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 [28].

La coexistence de la composante mixte associant TSIP et choriocarcinome ou TTE, aussi l'association choriocarcinome et TTE ont été rapportés dans la littérature [40.41.42.43].

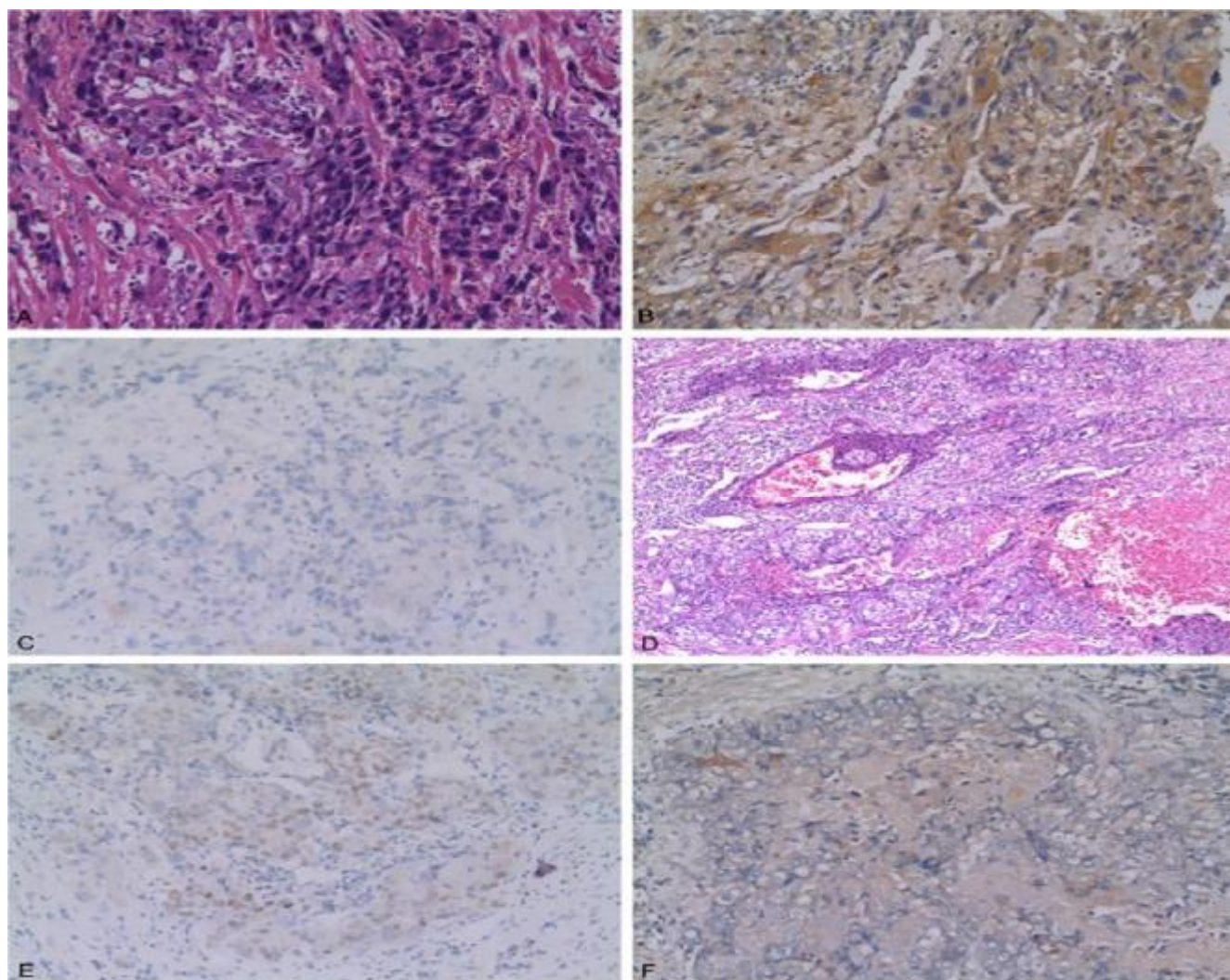


Figure 10 : coexistence de TTSIP et TTE [43].

A : la tumeur est composée de bandes et de cordons de cellules trophoblastiques intermédiaires monomorphes avec cytoplasme éosinophile abondant. Ils sont polygonaux et polymorphes. Ils ont envahi le myomètre dans les cordons de cellules, en disséquant et séparant les faisceaux musculaires lisses.

B : L'immunohistochimie a montré une coloration positive diffuse pour hPL.

C : négatif pour p63.

D : lésion nodulaire focale constituée de cellules épithélioïdes relativement uniformes disposés en nids. Ces cellules tumorales ont un contour régulier, cytoplasme clair et noyau rond relativement uniforme avec chromatine fine. Des cellules multi nucléés ont été trouvées occasionnellement. Matériel hyalin éosinophile dense et débris nécrotiques en périphérie ou au centre de cellules néoplasiques en nids.

E : L'immunohistochimie a montré une coloration modérée pour P63.

F : MEL-CAM et hPL focale, positive ou négative.

III-2-4 Tumeur trophoblastique épithéloïde

4.1- macroscopie :

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



Figure 11 : aspect macroscopique de la tumeur épithéloïde situé dans le segment inférieur de l'utérus, extension vers l'endocol, et envahissant la paroi utérine entière [44].

4.2- Microscopie :

Elle est généralement bien circonscrite mais peut présenter une tendance infiltrative en périphérie [45]. Les plages cellulaires sont organisées en travées ou massifs à contours découpés de façon caractéristique « en cartes de géographie » au sein d'une matrice hyaline, et fibrinonécrotique éosinophile [46] qui peut en imposer pour de la kératine. Ces amas tumoraux florides s'organisent autour de

vaisseaux occasionnellement modifiés par des dépôts fibrinoïdes mais non envahis. Les éléments tumoraux sont monomorphes et mononucléés, au cytoplasme éosinophile ou clarifié car chargé en glycogène. Les contours cellulaires sont très nets. Les noyaux restent petits, arrondis. La chromatine est dispersée et rarement pourvue de nucléoles proéminents.

Morphologiquement ces cellules sont proches des trophoblastes intermédiaires de type chorionique avec des membranes libres et des nodules du site placentaire. L'activité mitotique est très variable, en moyenne deux mitoses par champ au grossissement x 400 et le Ki 67 marque 5 à 25% des cellules [46.47].

Des aspects, morphologiquement et immunohistologiquement typiques, de choriocarcinome ont été associés dans les suites d'une MHC [46]. La composante épithélioïde pourrait être responsable d'une chimiorésistance lors d'un diagnostic de choriocarcinome, d'où la nécessité de caractériser cette lésion.

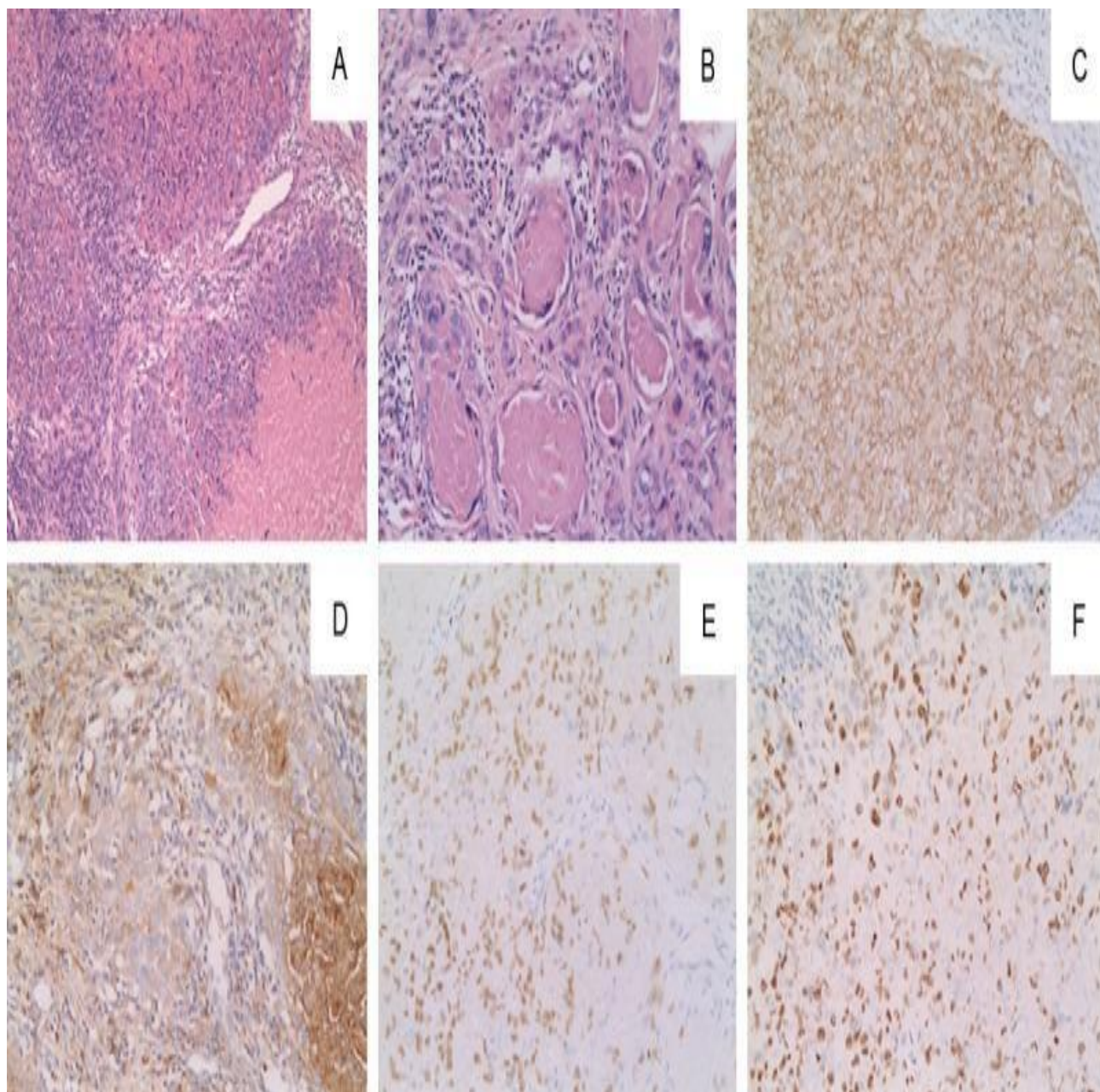


Figure 12 : tumeur trophoblastique épithélioïde (ETT).

Les affichages de tumeur mononucléées cellules trophoblastiques intermédiaires, une répartition géographique de la nécrose entourant les nids de cellules néoplasiques, (B) matériel hyalin éosinophiles Dense et débris nécrotique kératine ressemblait vaguement. Les cellules néoplasiques sont diffus et fort positif pour CK18. (C) la réactivité focal pour β -hCG. (D) p63 nucléaire. (E) exprimé dans 58% des cellules tumorales. (F) Ki-67 index de prolifération est de 77% [44].

IV- Cytogénétique :

Les techniques d'étude utilisées sont multiples : analyse cytogénétique en métaphase, utilisation de sonde en génétique moléculaire, cytométrie de flux, hybridation in situ et actuellement la CGH (hybridation génomique comparative). [48].

Elles permettent d'étudier la diplopie, homozygotie et hétérozygotie, l'origine parentale ainsi que différentes transformations chromosomiques et épichromosomiques.

IV-1 La mole hydatiforme :

IV-1-1 La mole complète :

La mole a une constitution chromosomique originale. La mère donne uniquement le cytoplasme de son ovocyte et l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial tandis que le père apporte la totalité du noyau :

- Sous forme d'un spermatozoïde $x(23,x)$ qui se duplique ($46,xx$).
- Ou, dans 4 à 10% des cas sous forme d'une double fécondation par un spermatozoïde x par un spermatozoïde y .
- Ou encore par un spermatozoïde diploïde.

La biologie moléculaire indique que 75 à 85% des moles complètes sont homozygotes $46xx$ venants d'un spermatozoïde avec androreplication et 15 à 25% hétérozygotes.

De rares cas de mole complète avec tétraploïdie, triploïdie, haploïdie et aneuploïdie ont été rapportés après étude cytogénétique ou en cytométrie en flux. Ces cas sont peu convaincants.

IV-1-2 La mole partielle :

La mole partielle est une triploïdie, provenant en général de la fécondation d'un ovule porteur d'un jeu chromosomique maternel ($22\ N+x$) par deux spermatozoïde à noyau haploïde, chacun amenant un jeu de génome paternel ($22\ N+x$ ou $22\ N+y$), ou par un spermatozoïde à noyau diploïde pourvu de deux jeux identiques de génome paternel. Ce dernier provient d'une dispermie par non-disjonction des chromosomes lors de la méiose réductionnelle des gamètes.

L'anomalie peut également être secondaire à une digynie par non-disjonction méiotique de l'ovule qui contient deux jeux chromosomiques maternels $2 \times (22+x)$ suivie de la fécondation par un spermatozoïde à noyau haploïde ($22\ N+x$ ou $22N+y$).

Le jeu supplémentaire de chromosomes est d'origine paternelle (diandrie) dans 85% des cas, ou d'origine maternelle (digynie) dans 15% des cas. [3]

IV-2 Les TTG :

IV-2-1 La môle invasive :

La môle invasive est observée essentiellement dans les suites d'une môle complète, dont elle a les mêmes caractéristiques génétiques (diploïdie). Cependant, certains cas d'aneuploïdie sont rapportés. [49].

IV-2-2 Le Choriocarcinome gestationnel :

Sa carte génétique est très polymorphe. [48].

Il est surtout diploïde d'origine biparentale et il porte une hétéroploïdie habituelle aux carcinomes sans stigmates particuliers permettant d'établir sa filière paternelle exclusive comme le voudrait l'opinion courante d'une filiation d'une môle complète au carcinome trophoblastique. [49].

L'analyse de l'ADN permet aussi de déterminer l'origine trophoblastique ou gestationnelle surtout en cas de localisation ovarienne. [51].

Dans le but de faire le diagnostic différentiel avec des lésions ou tumeurs non trophoblastiques telles que le polype décidual, le sarcome utérin ou le carcinome épidermoïde du col utérin, ceci dans le contexte de métrorragies. [3].

IV-2-3 Tumeur du site d'implantation placentaire :

Elles sont principalement diploïdes, [48], du fait de leur rareté les études et les séries publiées sont courtes.

V-Pathogénie :

1 -Etiologie de la môle : phénomène d'empreinte parentale :

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

La comparaison de l'évolution des môles complètes suggèrent assez clairement que les génomes provenant du père et de la mère jouent un rôle différent dans les premières phases du développement d'un conceptus. Le premier apparaît plus spécifiquement dédié au développement des annexes et le second à celui de l'embryon (49).

Ainsi Dans le cas des môles partielles (les triploïdies ayant deux jeux paternels ou diandries) le déséquilibre dans la contribution chromosomique de chacun des parents perturbe gravement l'orchestration de l'expression des gènes soumis à l'empreinte parentale.

Parmi la soixantaine des gènes actuellement connus pour être soumis à cette empreinte une large majorité présente une fonction importante dans le développement placentaire et fœtal dont les plus classiques sont H19 et IGF2.

Très schématiquement, le déséquilibre génomique en faveur du génome paternel, implique le développement anarchique des annexes .Celles-ci prennent l'aspect molaire caractéristique au détriment de l'embryon. Ce dernier disparaît totalement dans le cas des môles complètes diploïdes où les deux jeux sont d'origine paternelle(9).

2- Vers l'invasion et vers le cancer :

Les môles hydatiformes dont l'évacuation spontanée intervient vers le quatrième mois peuvent devenir invasives, dégénérer en un choriocarcinome.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans cette transformation.

→ Différentes évolutions ? en rapport avec l'agressivité ?

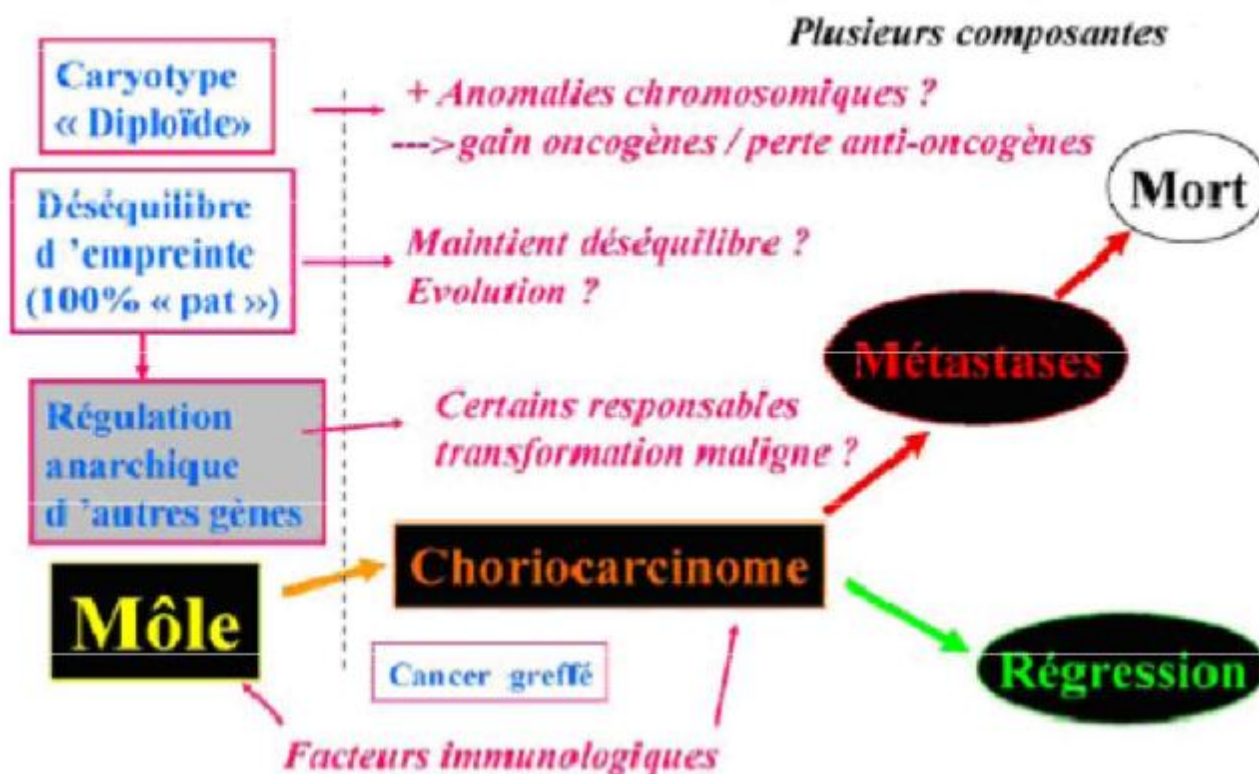


Figure 13 : Représentation schématique de l'évolution des môles vers le choriocarcinome.

2-1 Facteurs génétiques :

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

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

L'ensemble des résultats significatifs obtenus tant par la cytogénétique que par l'étude des gènes, a été résumé schématiquement sur ce tableau3 :

Tableau 3 : récapitulatif schématique des gènes et des anomalies chromosomiques récurrentes des môles et des choriocarcinomes.

Chromosomes	Gènes	Mole	Choriocarcinomes
1q32	Kiss1		(---)(lignées)
5q13	Doc-2	(---)	(---)
5q33	c-fms	(+++) trophoblaste invasif	
7p15	HOX A11	(++)	(---)
12q13	HOX C6	(++)	(---)
17q13	HIC 1	(--)	(--)
17q21	HOX B6	(++)	(--)
17qter	c-erb-b2	(+++)	
19q13	Kiss ir		(---)(lignées)

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

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

En ce qui concerne les gènes oncogènes un nombre limité est identifié jusqu'à présent, essentiellement le c-myc ; c-erb-b-2 ; bcl-2 ; et le mdm-2(11).

D'autres mécanismes étaient également suggérés dans la pathogénie de la transformation maligne essentiellement le rôle de la télomérase, l'activité et l'expression de certaines molécules d'adhésion et des métallo protéinases(9).

Les résultats divergents témoignent de la complexité de la pathogénie, et impliquent l'identification d'autres mécanismes et molécules pour mieux éclaircir la pathogénie, déterminer le pronostic et même guider la thérapeutique.

2-2 Facteurs immunologiques :

Ils ont également leur importance dans la pathogénie.

§ effet immunosuppresseur : Les travaux de Markert et al ont suggéré une activité immunosuppressive des choriocarcinomes car les surnagants de leur culture in vitro, inhibent l'expression des motifs antigéniques CD25, 69, 71, 134, Cd/HLA-Dr sur des lymphocytes stimulés à la PHA(49).

§ Le rôle d'HLA-G : La molécule HLA de classe 1 HLA G, spécifiquement exprimée sur les cytotrophoblastes à l'interface fœto-maternelle, joue un rôle dans l'invasion naturelle en permettant aux cellules qui les portent d'échapper aux lymphocytes T CD8 et aux NK. Elles sont largement exprimées sur les mûres. Cette propriété leur semble bien spécifique car aucune expression HLA G n'a été retrouvée chez 75 lignées de tumeurs diverses(49).

§ Le rôle d'HLA A-B et d'une éventuelle compatibilité : On a suggéré qu'une relative compatibilité immunologique HLA entre les deux membres du couple peut intervenir à deux niveaux :

□ La facilité de la double fécondation de l'ovocyte

Le développement de la mole et du choriocarcinome en minimisant les rejets immunologiques. Mais jusqu'à présent le rôle des antigènes HLA, en particulier A et B, n'est pas encore clarifié(9).

□ Le rôle d'une éventuelle immunodépression : Une étude sénégalaise a essayé de trouver une corrélation entre les TTG et les virus endémique à cette zone essentiellement le VIH. Elle a conclut qu'il n'y a pas d'évidence pour une prévalence augmentée de choriocarcinome chez les sujets porteurs de VIH, mais en revanche que cet état influence sur le pronostic et le traitement(55).

VI-Objectifs :

Les objectifs de notre travail :

- 1- Faire une revue de littérature récente.
- 2- Préciser les particularités de nos patientes sur le plan : épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique, pronostique et de comparer nos résultats à ceux d'autres séries. (Eventuellement de proposer un ajustement de notre protocole selon les données récentes de la littérature).
- 3- Mettre le point sur l'hétérogénéité des pratiques essentiellement dans les régions qu'on draine : publiques ou privés, et ses conséquences.
- 4- Donner des suggestions permettant l'amélioration de la prise en charge à la lumière de cette revue récente de la littérature.

VII- Matériels et méthodes :

VII-1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 10 ans, et portant sur 15 cas de maladies trophoblastiques gestationnelles diagnostiquées, traitées et suivies au service de gynécologie au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismail .

VII-2 Population étudiée :

Elle est constituée de toutes les patientes ayant consulté ou ayant été référées à l'hôpital militaire Moulay Ismail :

- Chez qui le diagnostic de maladie trophoblastique a été porté sur les résultats d'un examen radiologique.
- Chez qui le diagnostic de MTG a été porté sur les résultats d'un examen biologique.

VII-3 Recueil des informations :

Notre collecte de données a eu lieu à partir de dossiers d'hospitalisation et grâce à une fiche d'exploitation.

VII-4 Analyse statistique :

Notre étude consiste en une analyse :

- Du profil épidémiologique : l'âge moyen, origine, niveau socio-économique, groupe sanguin ABO.
- Du profil gynéco obstétrical : gésité, parité, antécédents, contraception.
- Des critères diagnostiques utilisés : clinique et para clinique.
- Du traitement instauré.
- Des moyens de surveillance.
- De l'évolution ainsi que du pronostic.

La saisie de données a été faite sur un tableau Excel, et les calculs par le logiciel SPSS.

VIII - RESULTATS :

VIII- 1 Données épidémiologiques :

VIII- 1- 1 Fréquence :

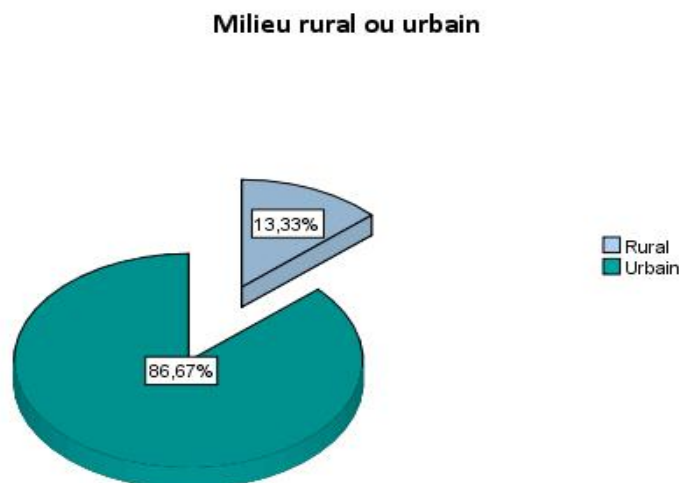
Durant une période de 10 ans nous avons admis 24000 femmes pour grossesse. Pendant la même période, nous avons recensé 15 cas de maladies trophoblastiques gestationnelles (soit une incidence de 1/1600 cas de grossesse).

VIII- 1- 2 Age :

Le nombre total des patientes incluses dans l'étude était de 15 . L'âge moyen de nos patientes était de 23ans avec des extrêmes : 20 ans à 32 ans.

VIII- 1- 3 Origine:

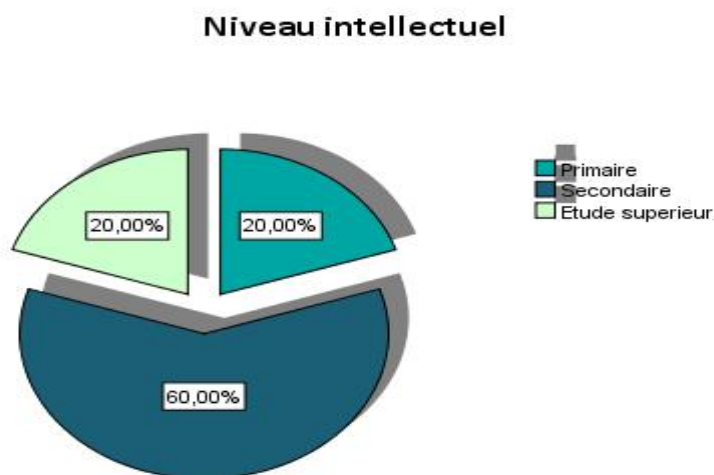
86,7% des patientes sont d'origine urbaine.



Graphique 1 : Origine des patientes.

VIII-1-4 Niveau Intellectuel :

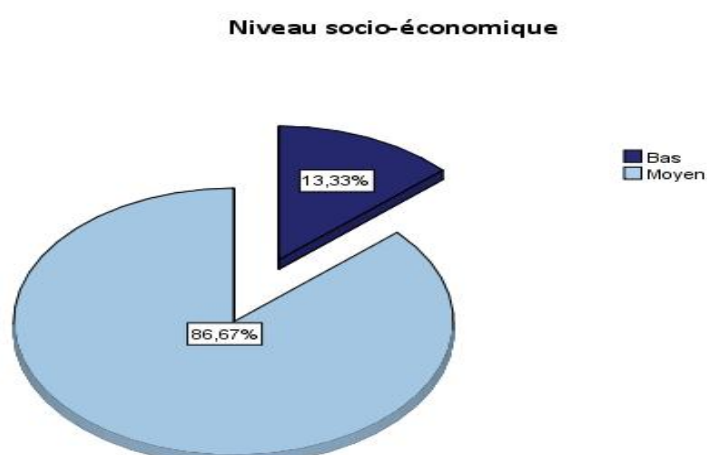
80% des patientes ne dépassent pas le niveau secondaire.



Graphique 2 : Niveau intellectuel des patientes.

VIII-1-5 Niveau socio-économique :

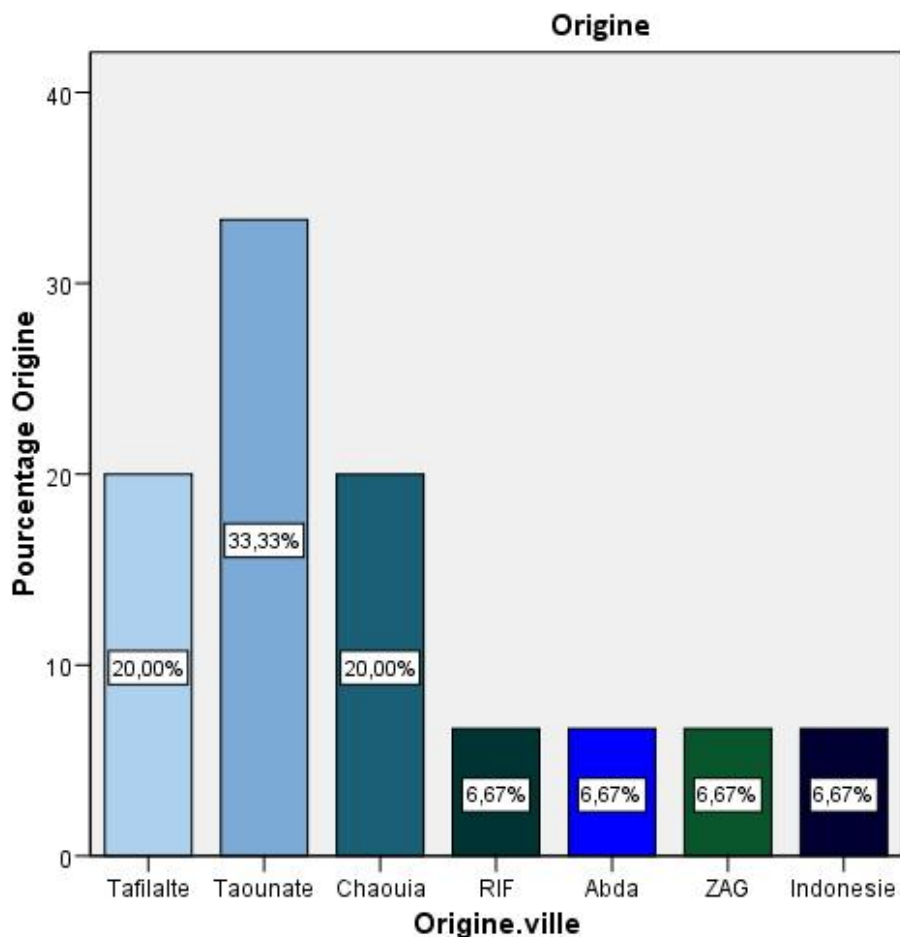
87% des patientes sont de classe moyenne.



Graphique 3 : Niveau socio-économique des patientes.

VIII-1-6 Origine géographique:

La plupart de nos patientes proviennent de la région de Tounate (33,33%), les regions de Tafilalt et Chaouia 20% chacune.



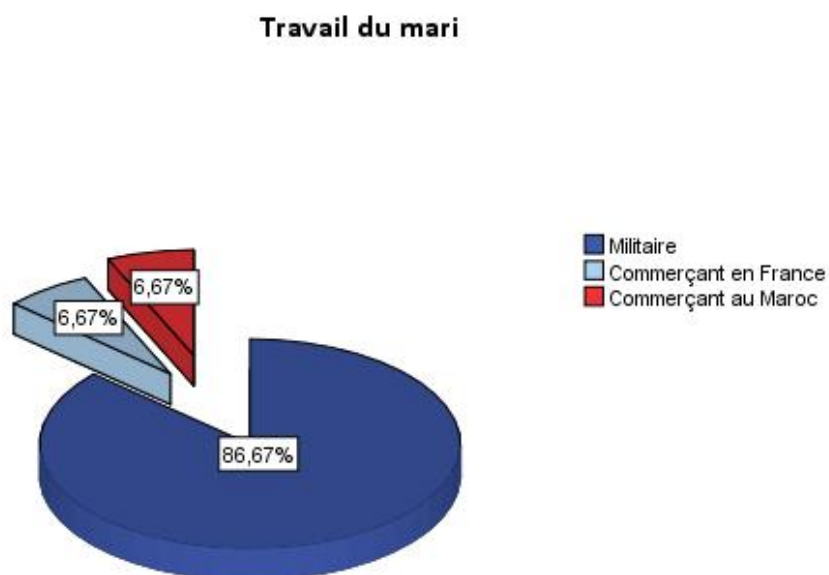
Graphique 4 : Origines des patientes par régions.

VIII-1-7 Habitudes Toxiques :

Aucune habitude toxiques n'a été déclaré de la part de nos patientes.

VIII-1-8 Travail du mari:

Les conjoints de 13 de nos patientes sont des militaires .

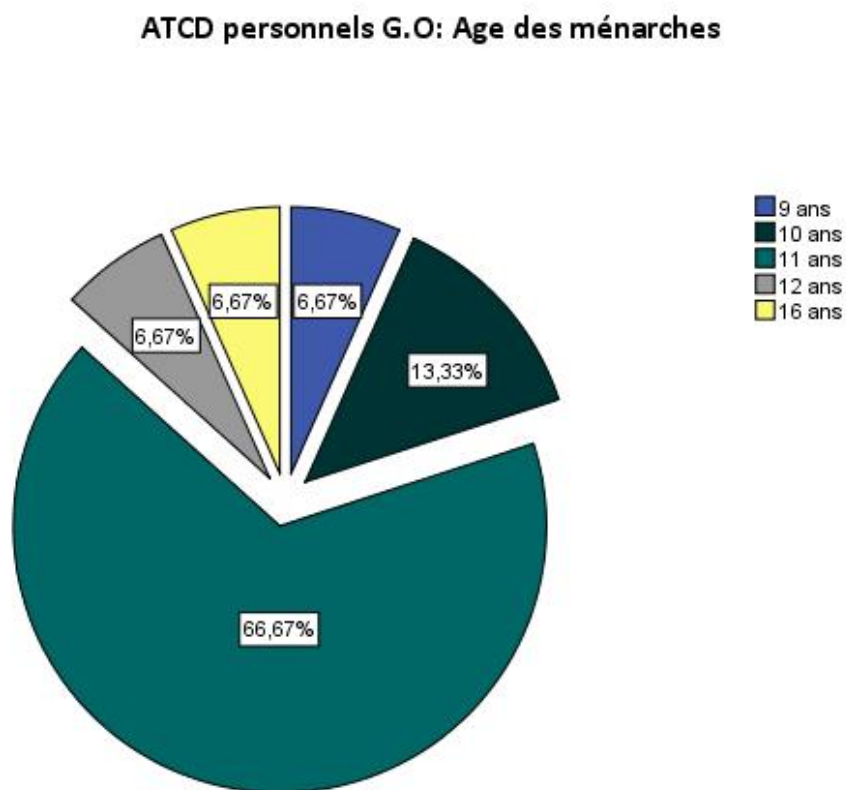


Graphique 5 : Profession du conjoint.

VIII-1-9 Profil gynéco-obstétrical :

VIII-1-9 -1 Age moyen de ménarche :

- L'âge moyen des ménarches des patientes est de 11ans (allant de 9 ans à 16ans).



Graphique 6 : Age des ménarches.

VIII-1-9 -2 Age moyen de l'activité génitale:

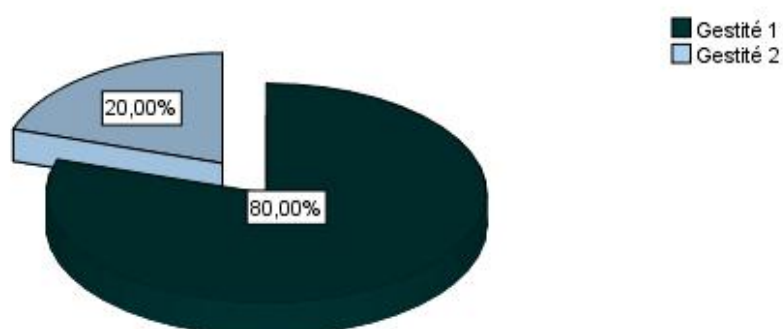
- l'âge moyen du début de l'activité génitale est de 23ans (allant de 18ans à 30ans).

VIII-1-9 -3 Gestité :

Tableau 4 : ATCD personnels G.O: Gestité

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Gestité 1	12	80,0	80,0	80,0
Gestité 2	3	20,0	20,0	100,0
Total	15	100,0	100,0	

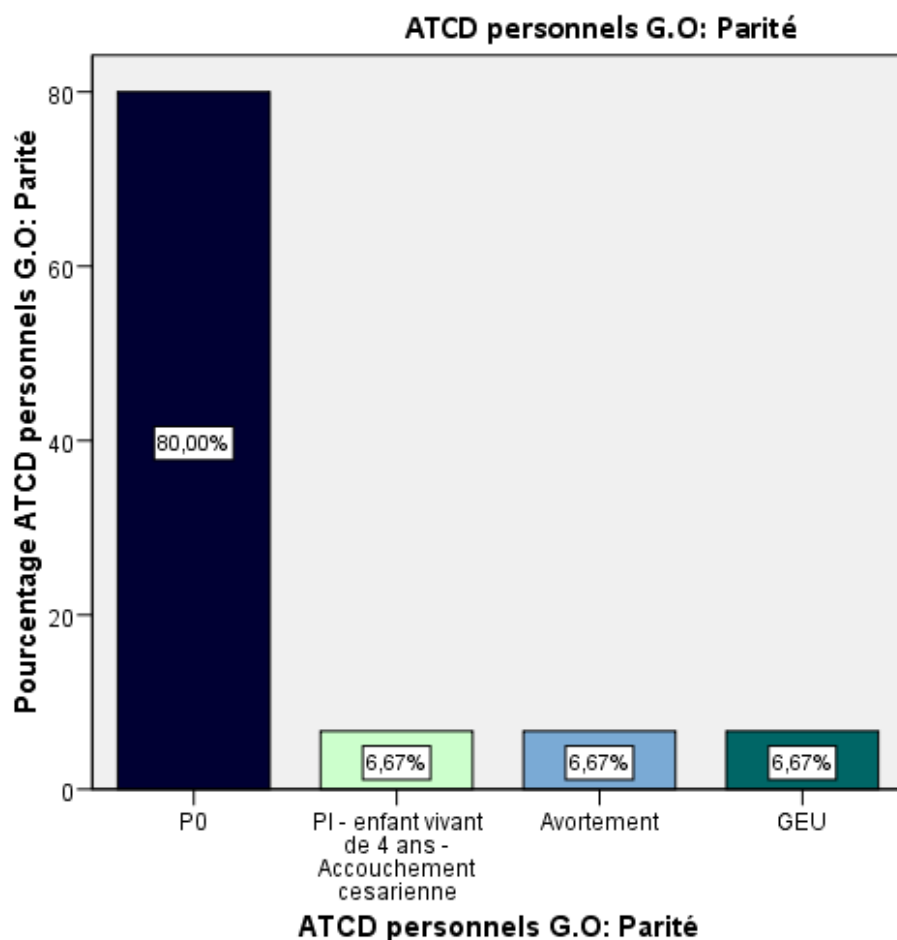
ATCD personnels G.O: Gestité



Graphique 7 : ATCDS personnels GO: Géstisité.

VIII-1-9 -4 Parité :

La proportion de nullipares était élevée à 80 % avec un cas d'avortement chez l'une des patientes de notre série et un antécédent de grossesse extra utérine chez une autre.

VIII-1-9 -5 Contraception :

3 patientes de notre série utilisaient une contraception orale.

VIII-1-9 -6 Antécédents personnels médicaux :

Aucune de nos patientes n'avait un antécédent de maladie trophoblastique, ni une autre tare associée d'ailleurs, à part une patiente qui présentait une hypothyroïdie sous traitement (Levothyrox).

VIII-1-9 - 7 Antécédents chirurgicaux :

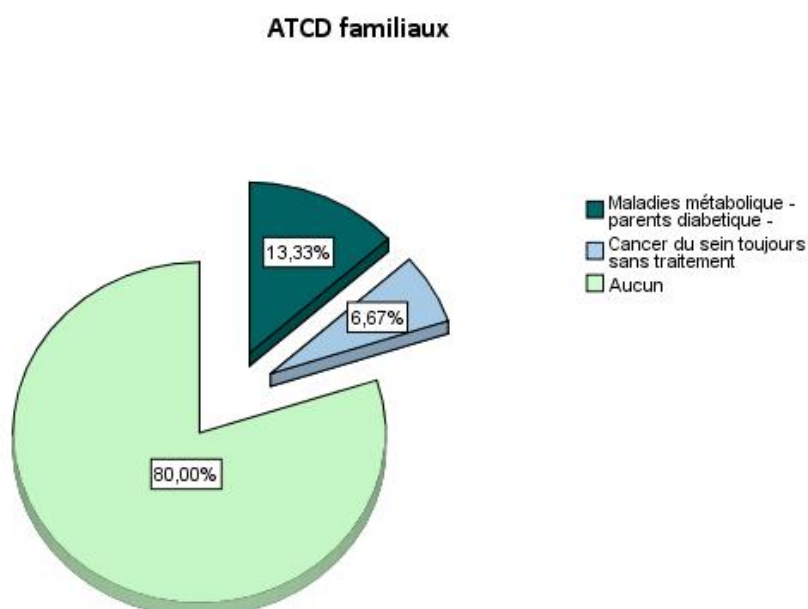
Tableau 5 : Antécédents chirurgicaux.

Antécédent chirurgicaux	Fréquence	Pourcentage
Césarienne	1	6,7
Appendicectomie	1	6,7
GEU Salpingectomie	1	6,7
Aucun	12	80,0

VIII-1-9 - 8 Antécédents familiaux :

Dans notre série, deux patientes présentaient un antecédent familial de diabète chez les parents, et une patiente avec un antecédent familial de cancer de sein toujours sous traitement.

Par ailleurs, aucun antecédent familial de maladies trophoblastiques n'a été retenu.



Graphique 8 : ATCDs Familiaux des patientes.

VIII-2- Motifs de consultation :

VIII-2- 1 Circonstances de découverte :

Les motifs de consultation étaient le plus souvent des métrorragies et des vomissements importants, présents respectivement chez 8 (soit 53,33% des cas) et 10 (soit 66,66%) de nos malades. 26,66% des patientes ont consulté pour douleurs pelviennes. 13,33% des femmes sont venues en cours d'avortement et 26,66% des cas en été diagnostiqués fortuitement lors d'un examen échographique.

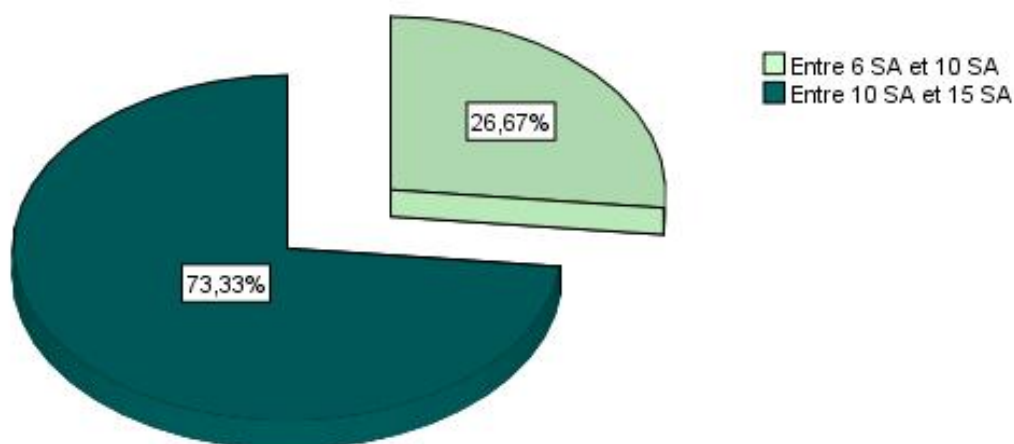
VIII-2- 2 Moment de diagnostique :

Moment de diagnostique

Tableau 6 : Moment de diagnostique .

Moment du diagnostique (premier trimestre)	Fréquence	Pourcentage
Entre 6 SA et 10 SA	4	26,7
Entre 10 SA et 15 SA	11	73,3

Moment du diagnostic (Premier Trimestre)

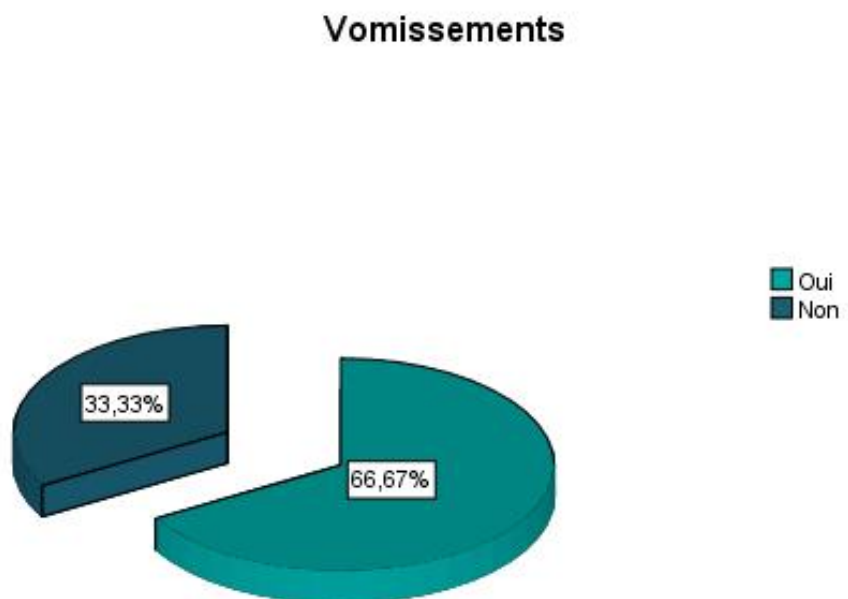


Graphique 9 : Moment du diagnostic.

VIII-3- Examen Clinique :

VIII-3- 1-Interrogatoire :

Les signes sympathiques de la grossesse tel que les vomissements , la somnolence et les troubles d'humeur ont été retrouvé de façon exagérée chez les deux tiers de nos patientes .



Graphique 10 : Fréquence de la notion des vomissements rapportée par les patientes à l'interrogatoire.

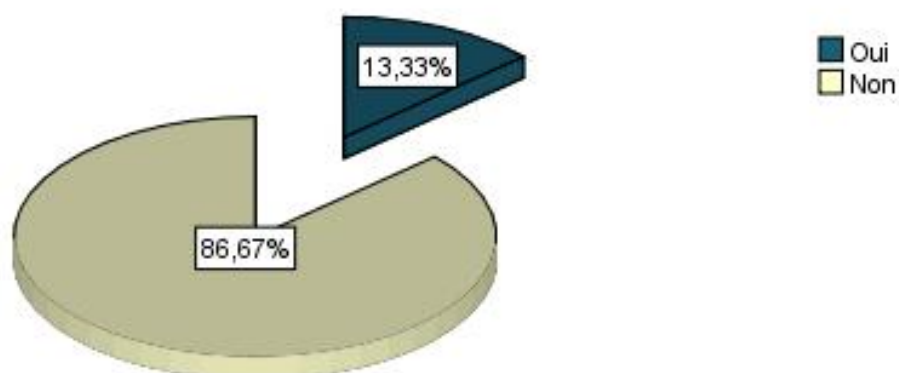
L'angoisse a été rapporté par 11 femmes dans notre série de 15 patientes. Ainsi que la notion de métrorragies était fréquente à l'anamnèse , et fut relevée auprès de 53,33% des patientes .

Métrorragies

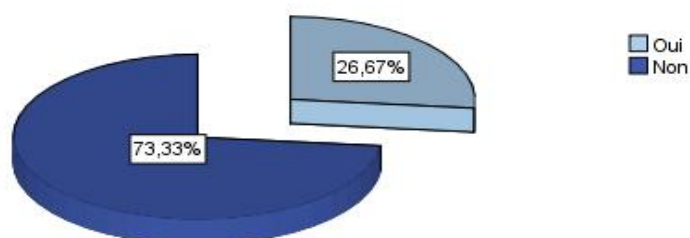


Graphique 11 : Fréquence de métrorragies rapportées à l'interrogatoire.

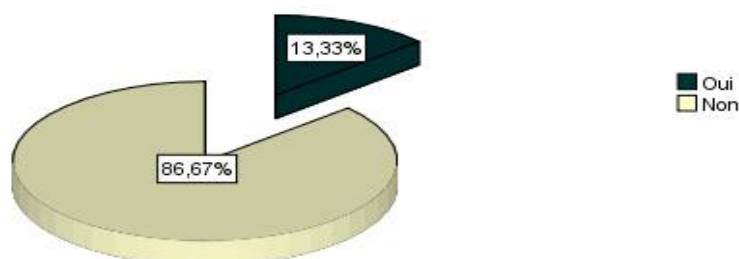
Pertes.Vaginales



Graphique 12 : Notion de pertes vaginales à l'interrogatoire.

Algies pelviennes

Graphique 13 : Notion d'algies pelviennes à l'interrogatoire.

Contractions utérine

Graphique 14 : Notion de contractions utérines à l'interrogatoire.

Troubles humeur

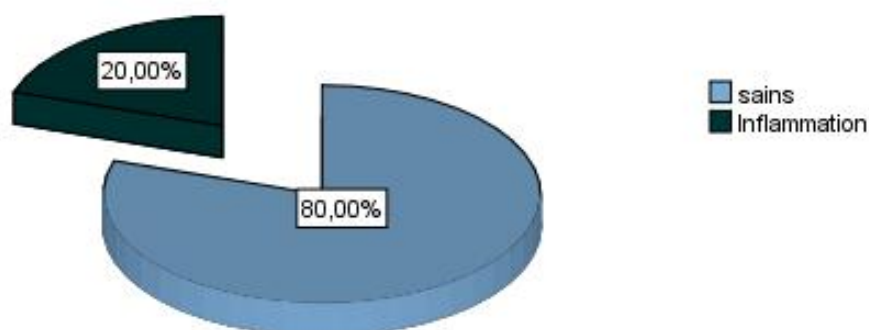
Graphique 15 : Fréquence de troubles de l'humeur.

VIII-3- 2 Examen Gynecologique :

VIII-3- 2-1 Examen au speculum :

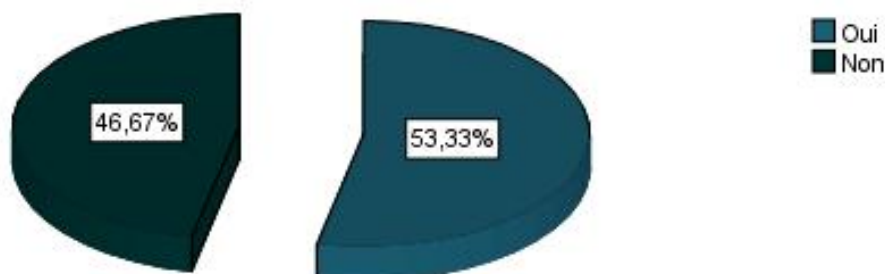
L'examen au spéculum a objectivé un col d'aspect sain chez la plupart des patientes de notre série (80%) avec une présence d'un saignement provenant de l'endocol retrouvé chez 53,33% d'entre elles.

Aspect du col



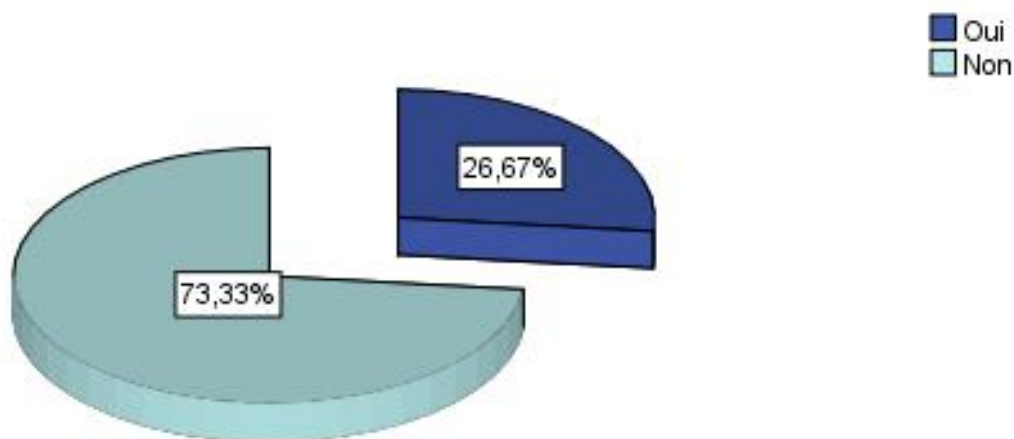
Graphique 16 : Aspect du col à l'examen gynécologique.

Saignement venant de l'endocol



Graphique 17 : Présence de saignement provenant de l'endocol à l'examen gynécologique.

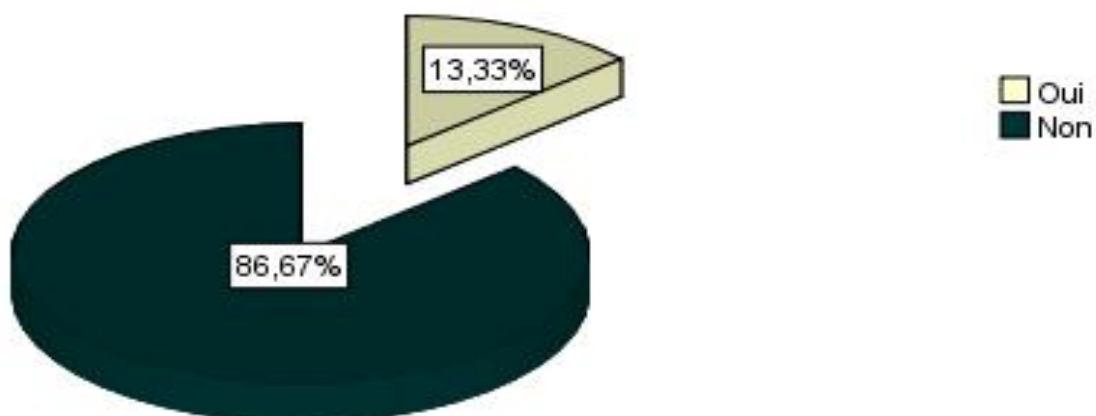
Leucorrhées



Graphique 18 : Présence de leucorrhées à l'examen gynécologique.

Pour 13,33% cas on a noté l'existence de vésicules , ainsi que la présence de débris trophoblastiques au cours de deux autres examens gynécologiques.

Débris vésicules

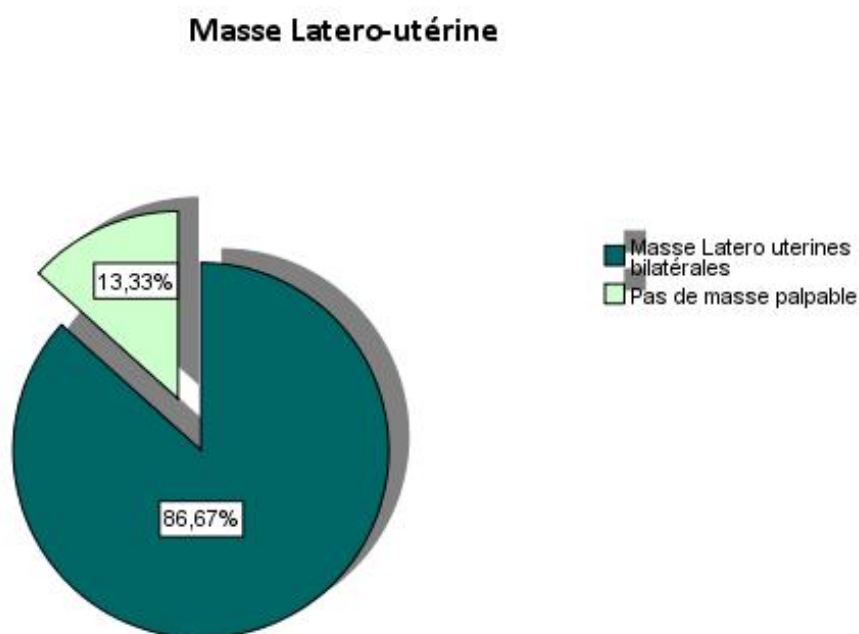


Graphique 19 : Présence de débris à l'examen gynécologique.

VIII-3- 2 -2 . Toucher vaginal combiné au palpé abdominal

Pour toutes les patientes de notre étude le toucher vaginal combiné au palpé abdominal avaient objectivé un utérus mou, augmenté de taille, supérieur à l'âge gestationnel.

On note par ailleurs l'absence de masse palpable chez deux femmes de notre série, avec la présence de masses latéro-utérines bilatérales chez 13 autres patientes soit 86,66% des cas.



Graphique 20 : Présence de masse latéro-utérine à l'examen clinique.

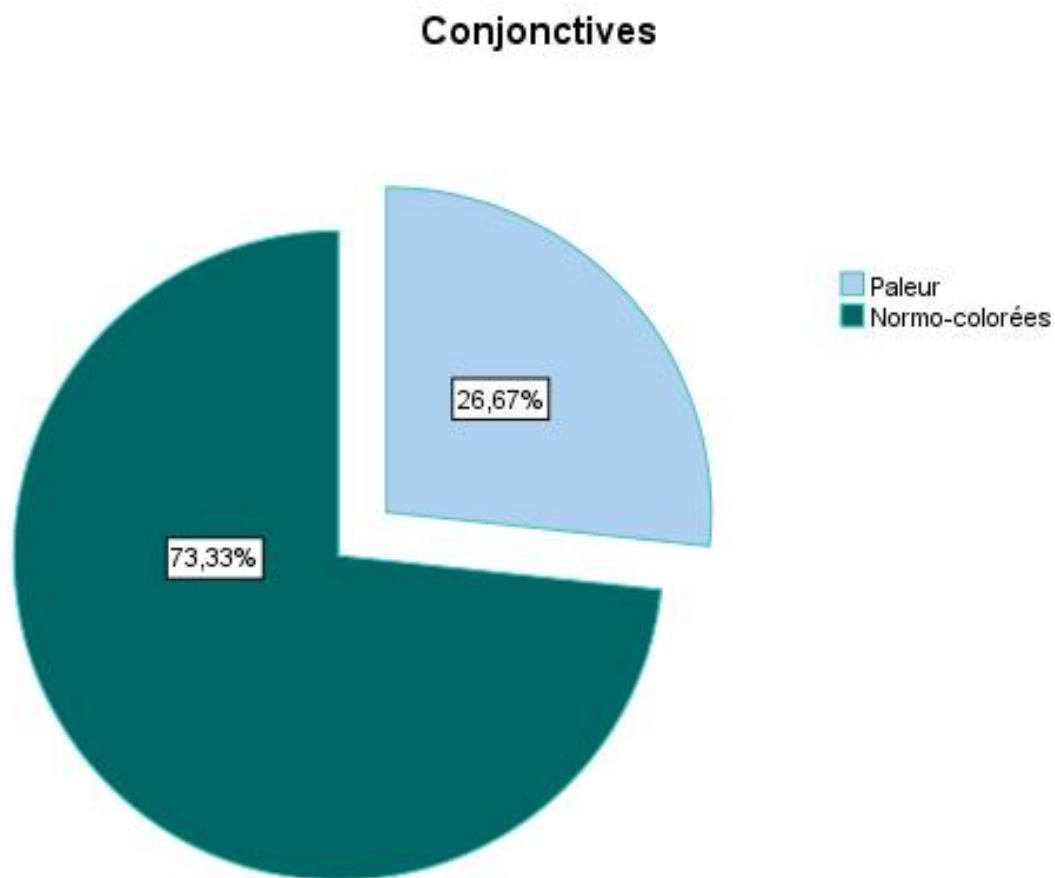
On note également une douleur pelvienne provoquée à l'examen chez 13,33% des cas.

VIII-3- 3 Le reste de l'examen somatique :

VIII-3- 3-1 L'état de conscience :

L'évaluation de l'état de conscience lors de l'examen général de toutes les patientes était sans anomalies.

VIII-3- 3-2 Examen des conjonctives :



Graphique 21: Examen des conjonctives.

Pour 4 cas, on note la présence d'une pâleur lors de l'examen des conjonctives.

VIII-3- 3-3 Etat d'hydratation :

Tableau 7 : Etat d'hydratation.

	Fréquence	Pourcentage
Deshydratation clinique	1	6,7
Etat d'Hydratation normal	14	93,3

Chez une femme on a retrouvé cliniquement la notion d'une déshydratation.

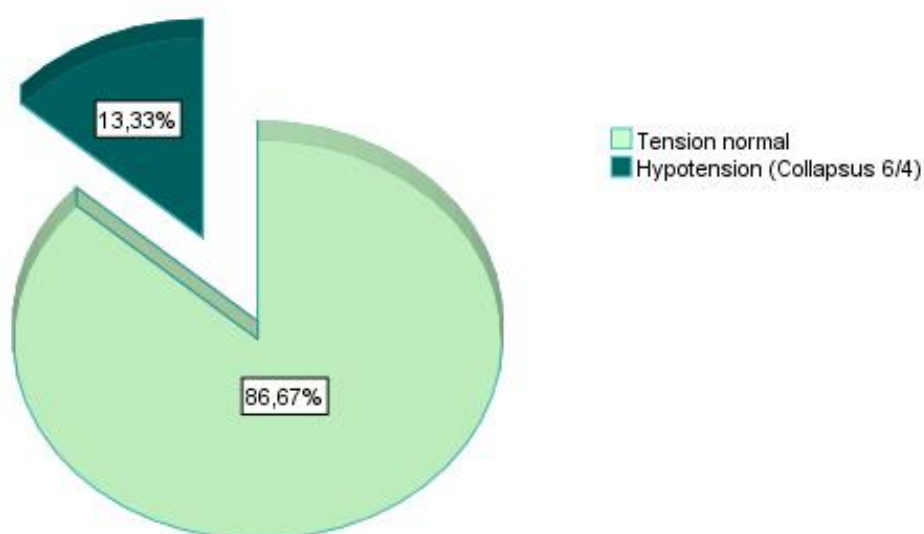
VIII-3- 3-4 Pouls :

Tableau 8 : Prise de Pouls

	Fréquence	Pourcentage
Normal	13	86,7
Accéléré	2	13,3

VIII-3- 3-5 Tension Artérielle :

TA Collapsus 6/4



Graphique 22 : Tension Arterielle

On note des chiffres tensionnels bas chez deux patientes ayant été admise dans un tableau d'avortement en cours avec collapsus.

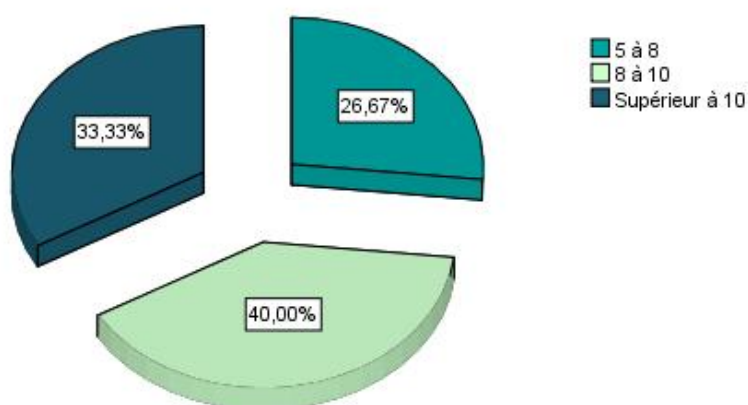
VIII-4- Examens biologiques :

VIII-4-1 Anémie :

Tableau 9 : Taux d'hémoglobine .

Taux d'hémoglobine	Fréquence	Pourcentage
5 à 8	4	26,7
8 à 10	6	40,0
Supérieur à 10	5	33,3

Anémie

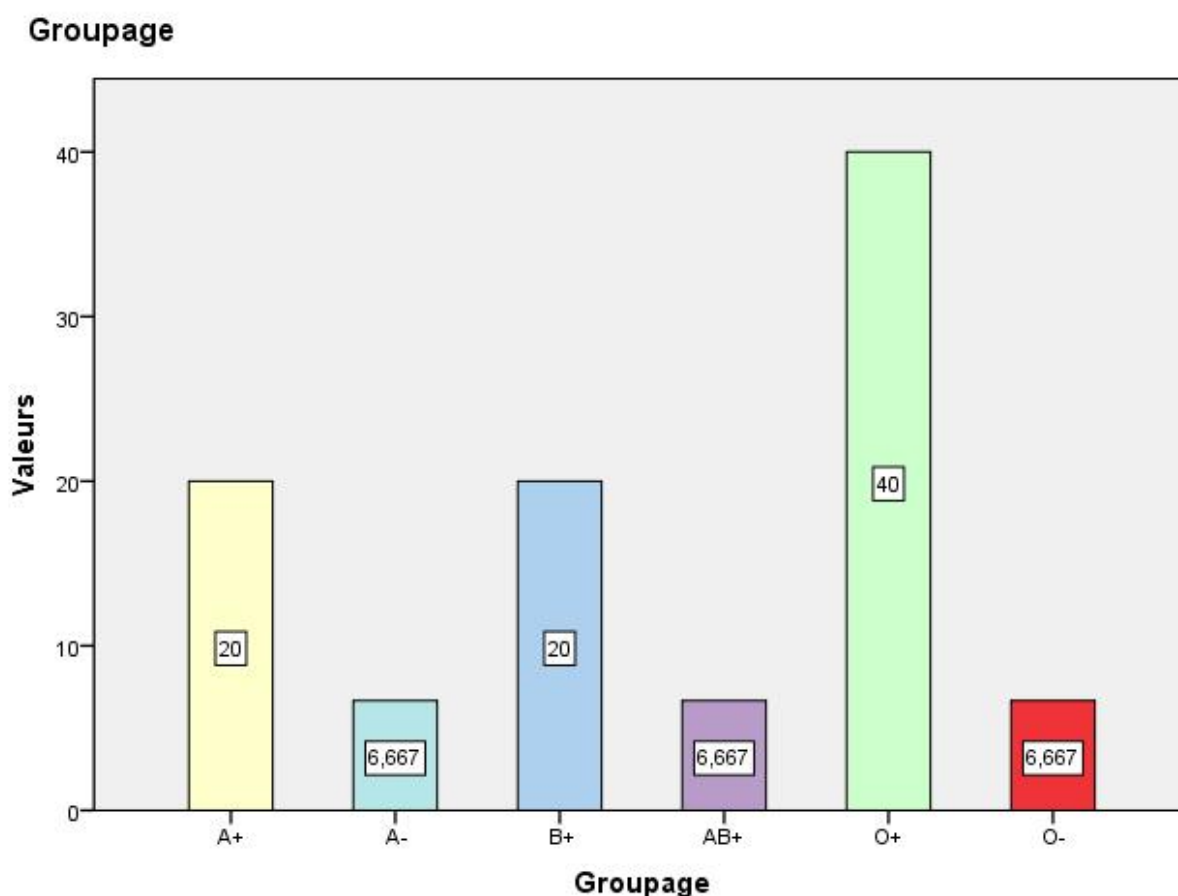


Graphique 23 : Taux d'hémoglobine .

Le taux d'hémoglobine variait dans notre série de patientes entre 5 et 10,60 % des cas, soit 10 femmes présentaient un taux inférieur à 10.

VIII-4-2 Taux de plaquettes :

Chez aucune des patientes incluses dans notre étude n'a été détecté une anomalie du taux de plaquettes .

VIII-4-3 Groupage Sanguin:

Graphique 24 : Groupage Sanguin.

40% des patientes , soit 6 cas, étaient du groupe sanguin O positif, 20% étaient des groupes A positif et B positif chacun. On note la présence dans notre série également d'une femme du groupe A négatif, un cas du groupe O négatif et un dernier du groupe AB positif.

Il est à préciser que tous les maris des patientes incluses dans notre étude présentent un Rhésus positif.

VIII-4-4 Bilan d'hémostase :

Les taux de TP et TCA sont corrects chez toutes les patientes.

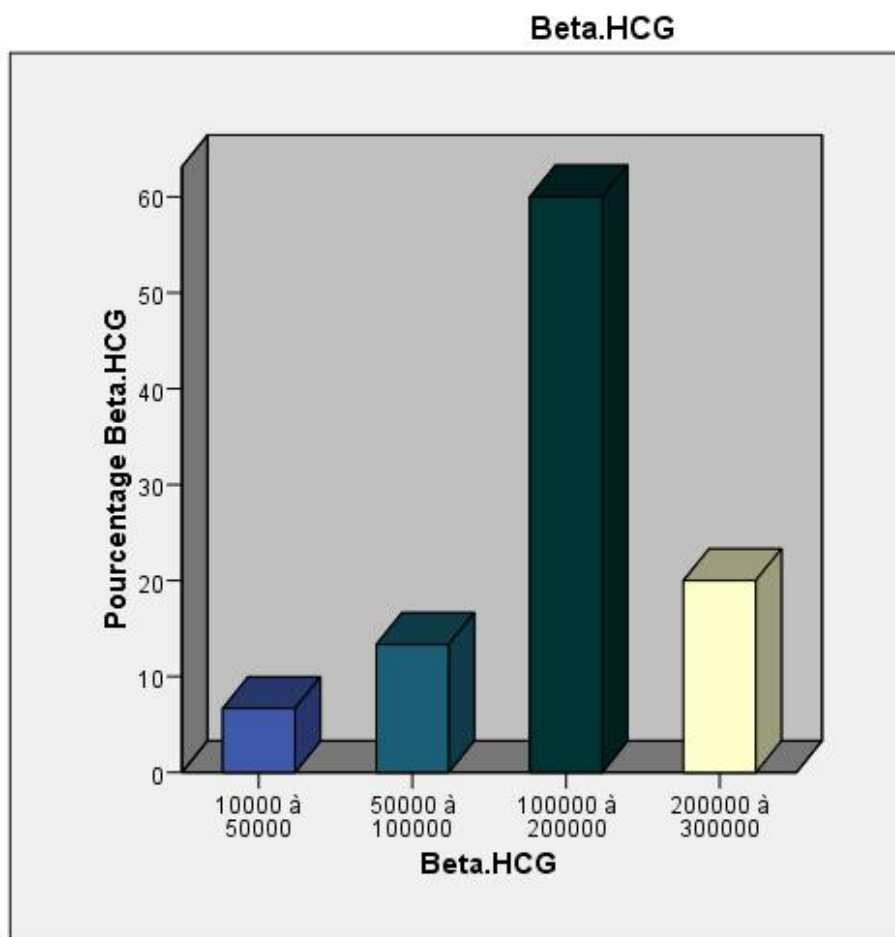
VIII-4-5 Glycémie :

Pour toutes les femmes, le taux de la glycémie était normal.

VIII-4-6 Protéinurie :

On note l'absence de protéinurie chez toutes les patientes.

VIII-4-7 Taux de BHCG :



Graphique 25 : Taux de BHCG .

On note un pic de fréquence pour les patientes qui avaient un taux de β HCG entre 100000 et 200000, ce qui représente 60 % de notre série. 20% avaient un taux entre 200000 et 300000, 13,3% pour un taux allant de 50000 à 100000, et 6,7% pour un taux entre 10000 et 50000.

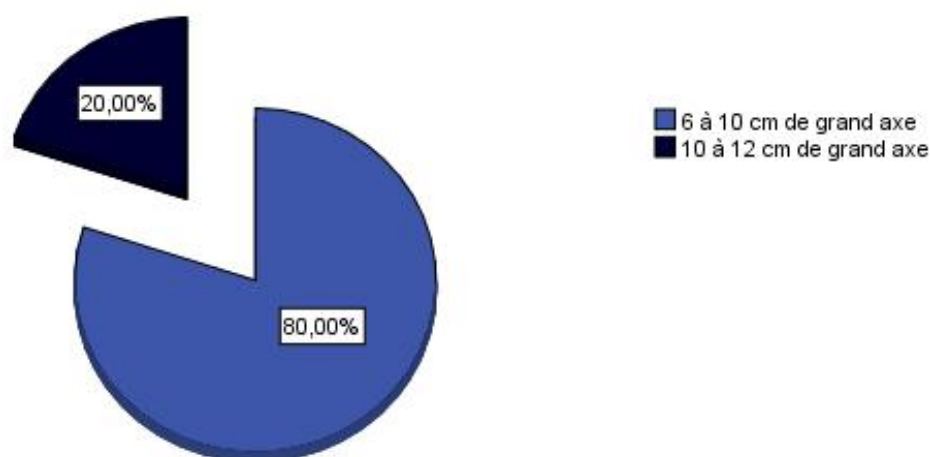
Tableau 10 : Taux de BHCG

Taux de β hCG	Fréquence	Pourcentage
10000 à 50000	1	6,7
50000 à 100000	2	13,3
100000 à 200000	9	60,0
200000 à 300000	3	20,0

VIII-5 Examen échographique :

VIII-5 -1Taille du trophoblaste

Taille Trophoblaste

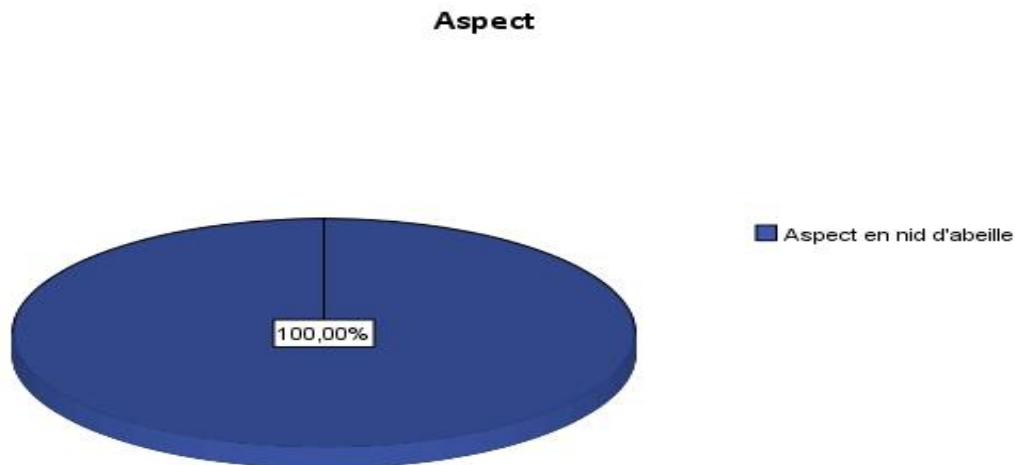


Graphique 26 : Taille du trophoblaste .

L'évaluation échographique chez nos patientes a objectivé des tailles du trophoblaste allant de 6cm jusqu'à 12cm de grand axe . Dans 80% des cas la taille du trophoblaste variait entre 6 à 10 cm de grand, ce qui est le cas chez 12 patientes de notre série. Pour 20% des cas, soit 3 femmes dans notre étude , l'échographie a objectivé un trophoblaste faisant entre 10 et 12cm de grand axe.

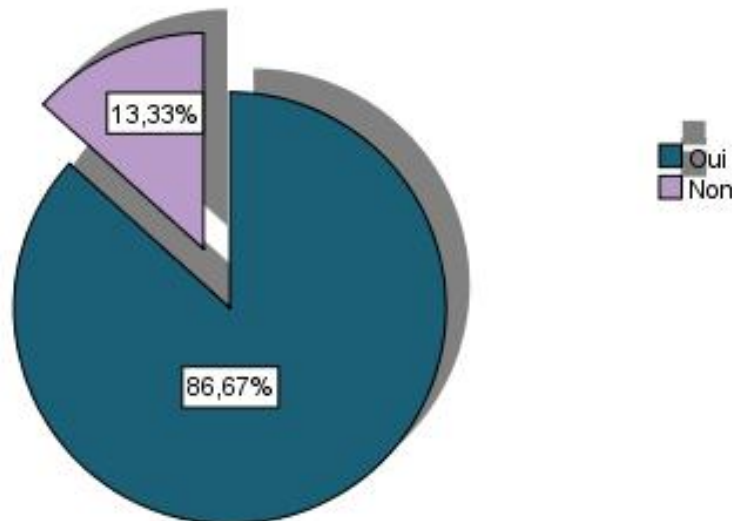
On note que chez une patiente, l'échographie a mis en évidence la présence d'un embryon avec une activité cardiaque positive avec une image en nid d'abeille associés à un saignement et la présence de vésicule.

VIII-5 -2 Aspect échographique :



Graphique 27 : Aspect échographique.

Chez toutes les patientes de notre série, l'échographie objective des images en nid d'abeille.

VIII-5 - 3Kystes lutéiniques :**Kystes lutéiniques**

Graphique 28 : Présence de kystes lutéiniques.

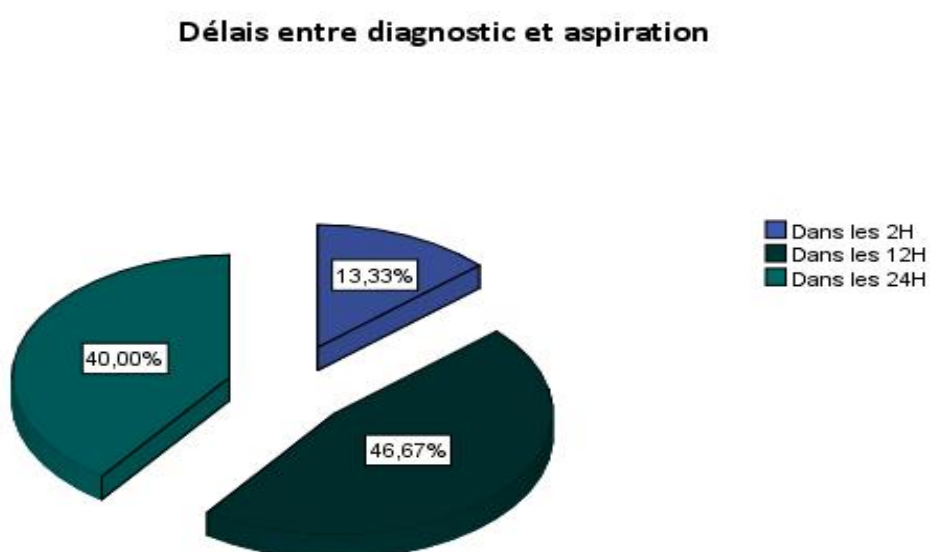
Chez 86,67% des cas, soit 13 patientes, on a retrouvé des kystes lutéiniques , dont le nombre était entre 6 et 8 pour 76,92% des femmes, et 3 à 5 kystes lutéiniques chez 23,08% d'entre elles.

Les tailles de ces kystes lutéiniques variaient entre 3cm/3cm du plus petit jusqu'à 10cm/5cm du plus grand.

VIII-6 Traitement :

VIII-6-1 Délai entre diagnostic et aspiration :

L'aspiration a été faite chez 46,67% de nos cas dans les premières 12 heures après l'établissement du diagnostic, soit pour 7 femmes. Tandis que pour 6 autres le délai était dans les premières 24 heures. Deux patientes admises dans un tableau d'avortement en cours ont bénéficié d'une aspiration dans un délai ne dépassant pas les deux heures.



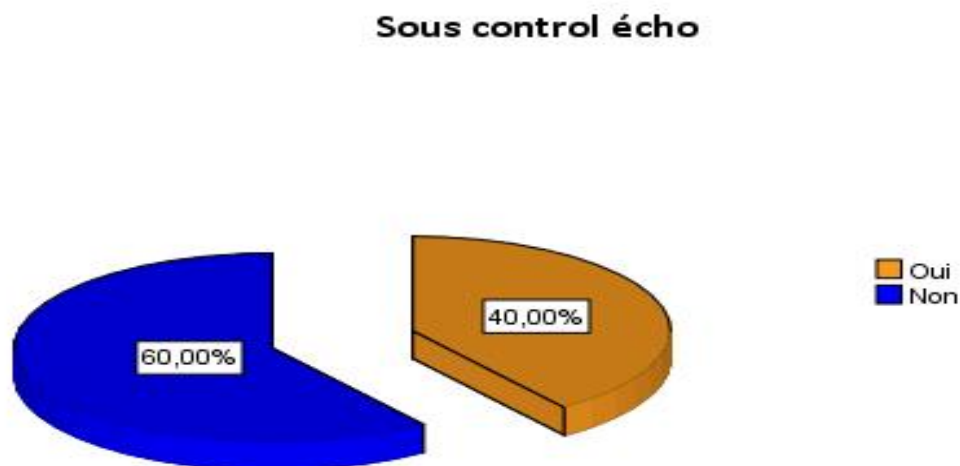
Graphique 29 : Délai entre le diagnostic et l'aspiration.

VIII-6-2 Anesthésie :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une anesthésie générale.

VIII-6-3 Aspiration :

Une aspiration par canule a été faite chez toutes les patientes , et effectué sous control échographique chez 40% d'entre elles.

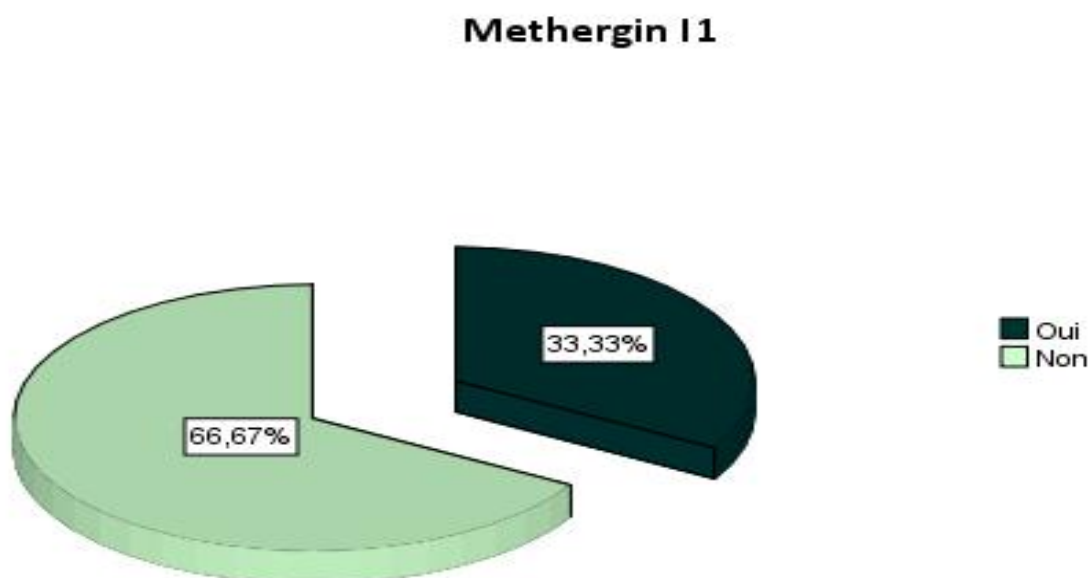


Graphique 30 : Taux d'aspirations faites sous control échographique.

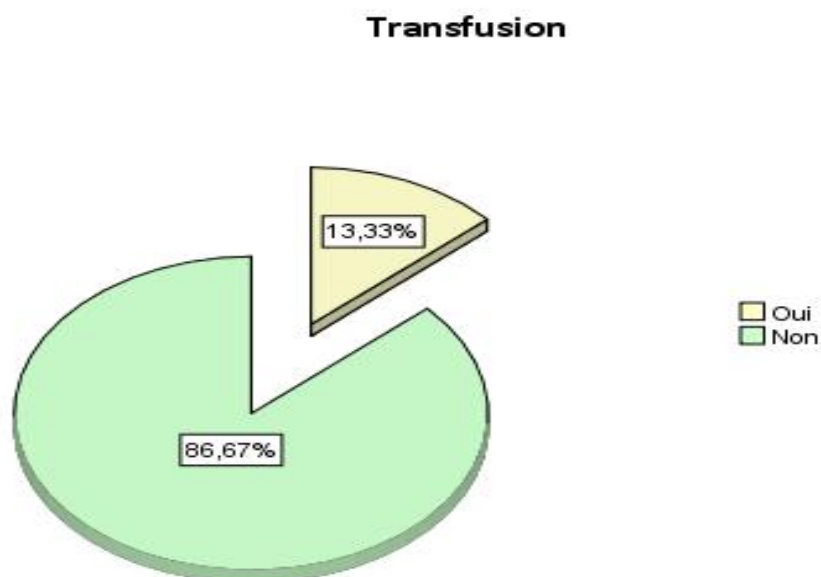
VIII-6-4 Syntocinon :

Administré chez la totalité des cas inclus dans notre étude.

VIII-6-5 Methergin :

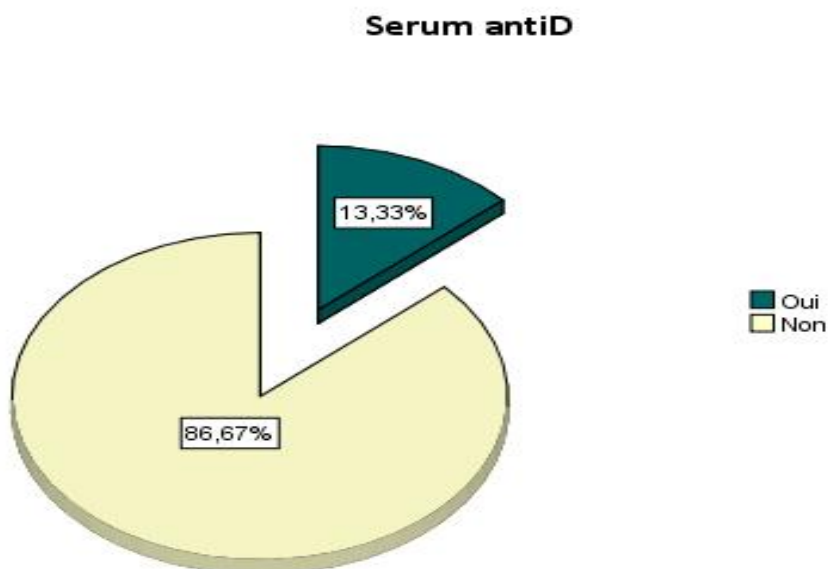


Graphique 31 : Taux d'administration du Methergin

VIII-6-6 Transfusion :

Graphique 32 : Taux du recours à la transfusion.

Devant des taux d'hémoglobine de 5 Hb et 6 Hb, la prise en charge avait inclus une transfusion de culot globulaire chez deux patientes.

VIII-6-7 Sérum Anti-D :

Graphique 33 : Taux d'administration du sérum anti D

Deux doses de sérum anti D ont été administré chez deux patientes de notre série , avec des contrôles de RAI à 48h et 10 jours.

VIII-7 Surveillance :**VIII-7 -1 Clinique :**

La surveillance dans son volet clinique a été essentiellement réalisée par le toucher vaginal et l'appréciation du volume utérin ainsi que du saignement.

VIII-7 -2 Biologique :

Tableau 11 : Evolution des taux de BHCG

Malade	Négativation HCG	Beta	Stagnation	Elévation
1	7 semaines			
2	12 semaines			
3	9 semaines			
4	8 semaines			
5	13 semaines			
6	11 semaines			
7	10 semaines			
8	13 semaines			
9	9 semaines			
10	10 semaines			
11	11 semaines			
12	11 semaines			
13			3 semaines pendant 9 semaines d'évolution	
14				3 semaines pendant 10 semaines d'évolution
15				3 semaines pendant 14 semaines d'évolution

N.B : N-13 = Mole invasive / N-14 & N-15 : Choriocinome avec métastases.

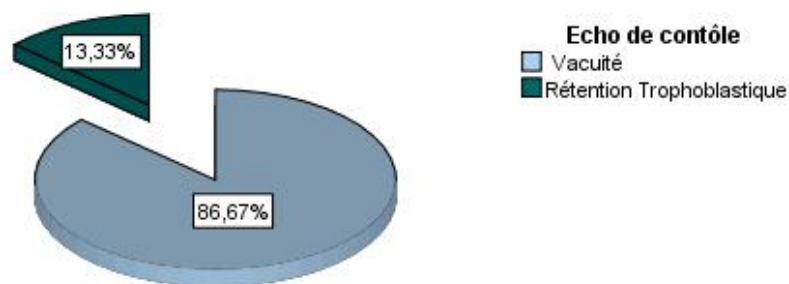
VIII-7 –3 Radiologique :

Echographie de contrôle :

L'échographie de contrôle entre 10 et 15 jours après l'aspiration chez les patientes de notre série a objectivé une vacuité chez 86,67% des cas, soit 13 femmes, et une rétention trophoblastique chez 13,33 % des cas.

Par ailleurs, aucune notion de masse suspecte n'a été relevé lors de l'examen échographique de contrôle ultérieur.

Echo de contrôle

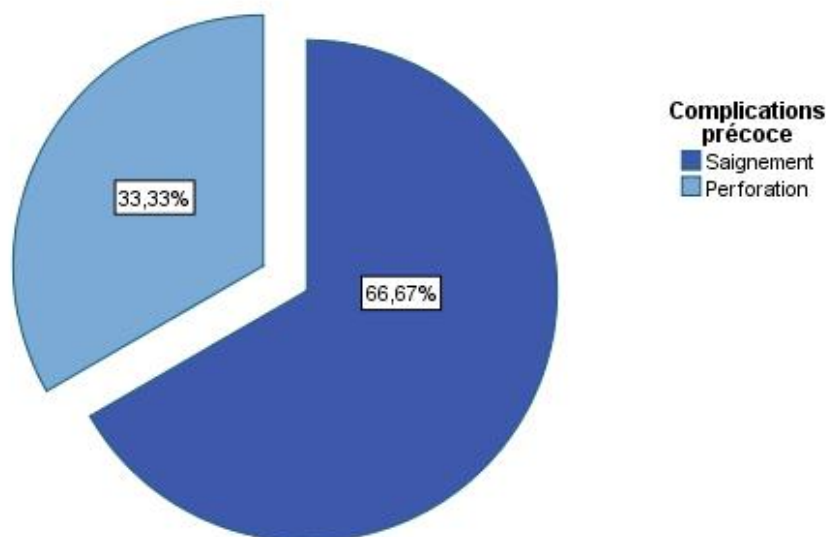


Graphique 34 : Résultats de l'échographie de control.

VIII-8 Complications :

VIII-8 -1 Complications précoces :

Complications précoce



Graphique 35 : Complications précoces.

Les complications précoces rencontrées auprès de 3 cas dans notre série furent des essentiellement des complications per aspiration et faites de saignement et de perforation utérine.

Chez deux patientes, la prise en charge du saignement per aspiration a impliqué l'administration de Synto et Methergin ainsi qu'une transfusion de culots globulaires.

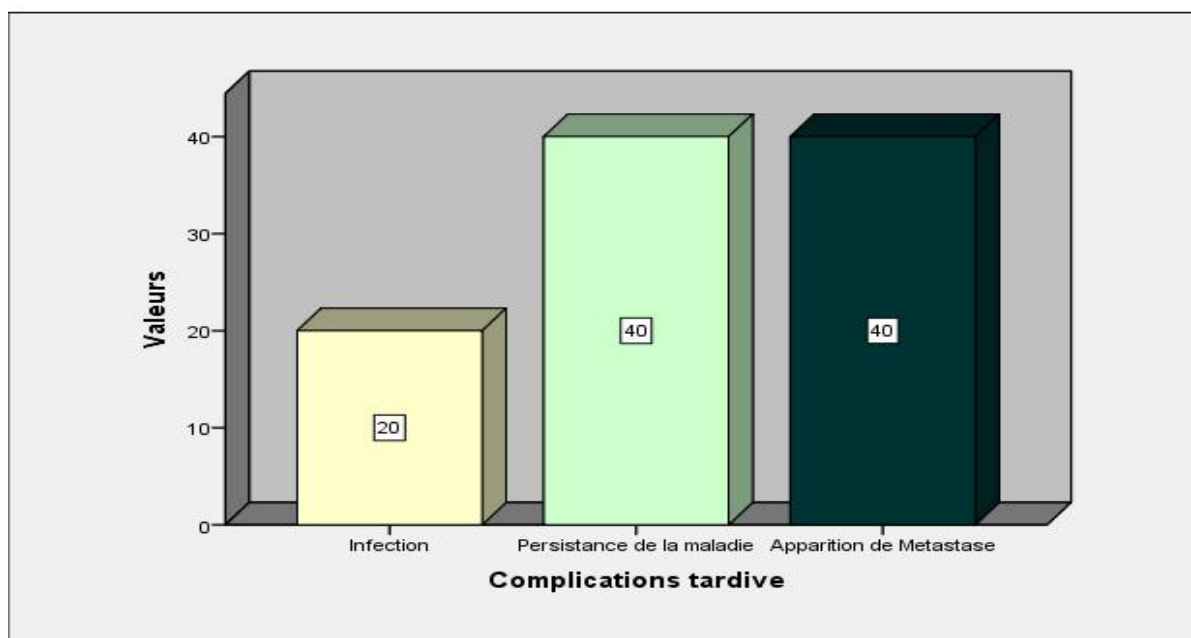
Dans le cas de la perforation utérine chez une patiente de notre série, cette dernière avait bénéficié d'une coelioscopie diagnostique avec sutures et antibiothérapie.

VIII-8 -2 Complications tardives:

Tableau 12 : Complications Tardives

	Nombre de patientes	Pourcentage
Complications Infection	1	6,66%
Persistence de la maladie	2	13,33%
Apparition de Metastase	2	13,33%

Complicationstardive fréquences



Graphique 36 : Complications tardives

Un cas d'endometrite a été retrouvé dans le cadre des complications tardives chez une patiente de notre étude, traitée par une antibiothérapie par voie générale puis relayée par voie orale.

On rapporte également dans le même cadre deux cas de rétention trophoblastique chez 13,33 % de nos malades.

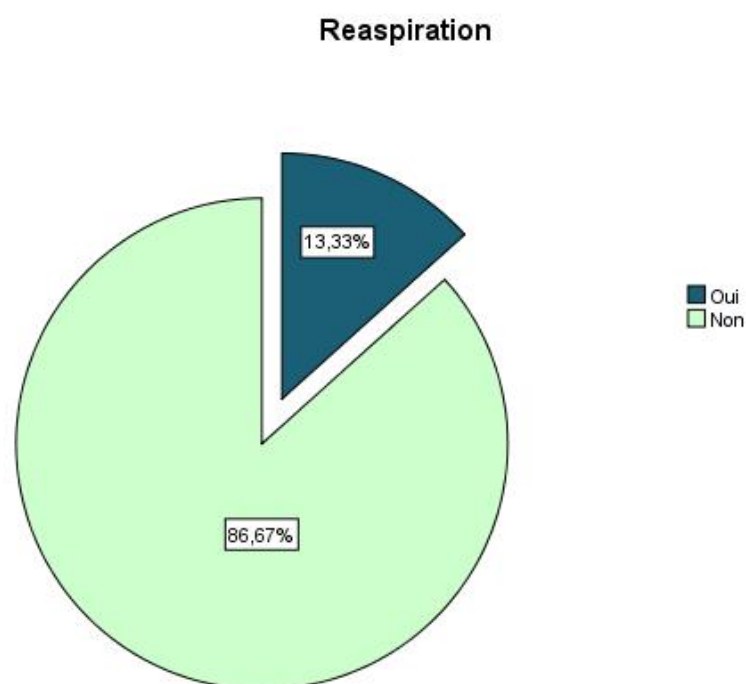
Par ailleurs, chez 13,33% des patientes on note l'apparition de métastase.

Reaspiration

La reaspiration a été indiquée et effectuée chez deux patientes après 14 et 15 jours.

Tableau 13 : Fréquence de réaspiration.

	Fréquence	Pourcentage
Oui	2	13,3
Non	13	86,7



Graphique 37 : Taux de reaspiration .

VIII-9 Evolution :

VIII-9-1 Diagnostic :

VIII-9-1-1 Molle invasive :

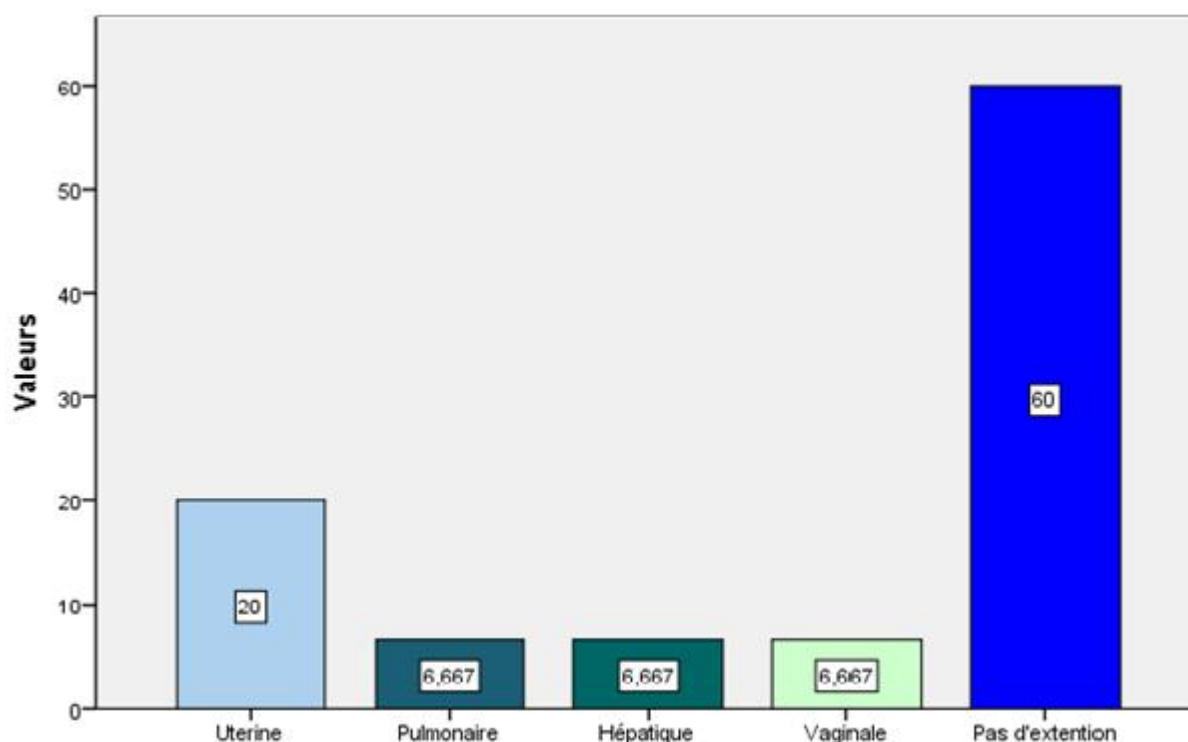
Chez une patiente de notre série, l'exploration radiologique (Echographie pelvienne et TDM) a objectivé une masse intra-murale. Il s'agit d'une molle invasive classée bas grade (score <6) . Le traitement était médical et comportait une monochimiothérapie (MTX) qui devant l'absence d'une réponse favorable a été relayé par un protocole de polychimiothérapie (EMACO) ce dernier ayant donné une bonne évolution.

VIII-9-1-2 Choriocarcinome :

Deux des patientes de notre série ont été diagnostiqué avec un choriocarcinome après investigation par échographie pelvienne, hysteroscopie et biopsie. L'évolution s'est faite par l'apparition de métastases. Dans l'une des patiente les métastases étaient de localisation vaginale et hépatique . Et de localisation pulmonaire chez la deuxième.

VIII-9-2 Bilan d'extension:VIII-9-2 -1 Clinique :

Dans le cadre du bilan d'extension, l'examen clinique a objectivé la présence de métrorragie chez 20% des patientes et une augmentation du volume utérin chez 20% et dans un cas on rapporte la notion de tumeur vaginale.

VIII-9-2-2 Radiologique :**TDM localisation**

Graphique 38 : Localisation des tumeurs à la TDM

VIII-9-2-3 Classification :

Tableau 14 : Classification des TTG.

TTG	Fréquence	Pourcentage
Haut grade	1	6,7
Bas grade	2	13,3

VIII-9-3 Traitement :**VIII-9-3-1 Traitement médical:****Tableau 15 : Traitement médical des TTG.**

P	TTG	Traitement médical administré	Détails du traitement	Contrôle TDM	Contrôle BHCG
1	Mole invasive	MTX	Le traitement MTX a été opté en premier lieu, ceci étant , celui-ci n'a pas aboutit à l'amélioration souhaitée au bout d'un mois d'administration.	Même image intra-murale sur la TDM de contrôle	une stagnation du taux de BHCG aux alentours de 10000
		EMA-CO	Passage à la polychimiothérapie par le protocole EMACO	TDM normale après 2 mois	Regression des taux de BHCG sur 5 semaines
2	Choriocarcinome bas grade	Actinomycine D	CI : MTX	Regression des metastase.	regression progressive de BHCG pendant 6 semaines puis négativation
3	Choriocarcinome haut grade	EMA-CO		Regression des metastase.	regression progressive de BHCG pendant 8 semaines puis négativation

VIII-9-3-2 Traitement chirurgical:

Le recours à un traitement chirurgical n'a été noté chez aucune patiente de notre étude .

VIII-9-4 EVOLUTION :

L'évolution fut favorable chez toutes les patientes.

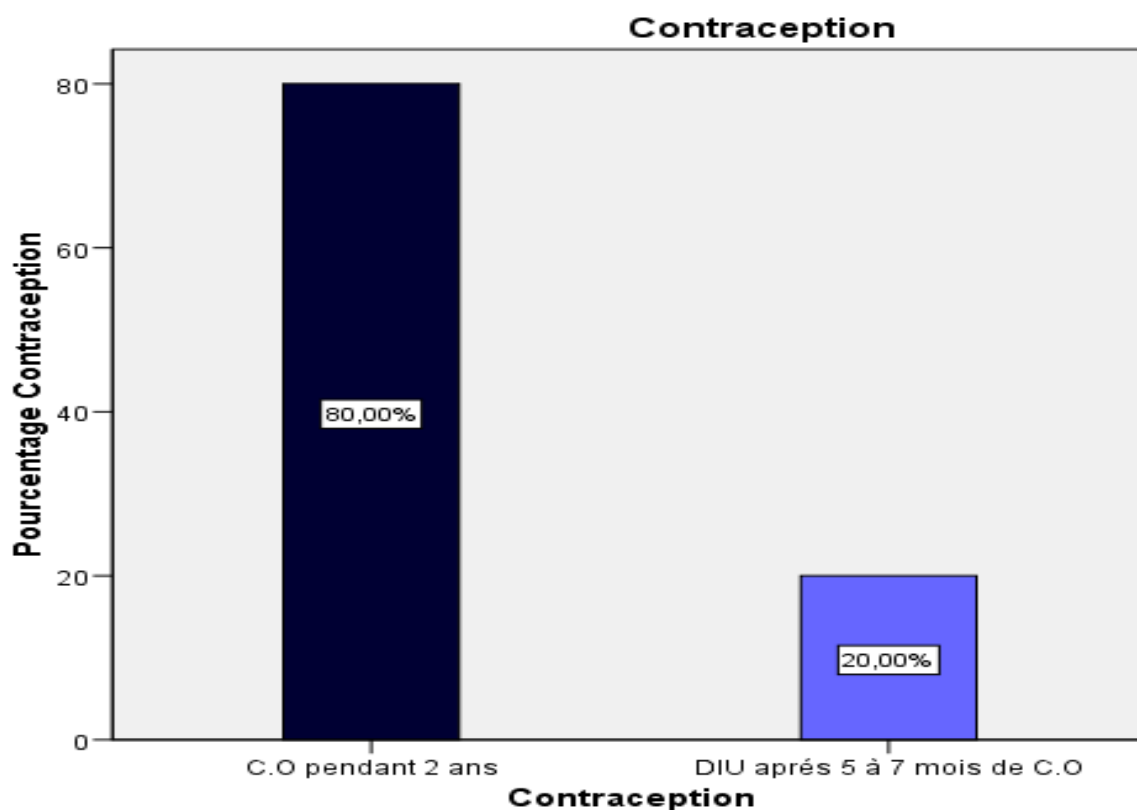
Tableau 16 : Evolution de la maladie.

	Fréquence	Pourcentage
Bonne évolution	15	100%
Décès	0	0%

VIII-9-4-1 Contraception :

La contraception orale a été prescrite pour toutes les patientes pendant 2 ans.

3 patientes ont opté pour le DIU après une période de 5 à 7 mois de contraception orale.

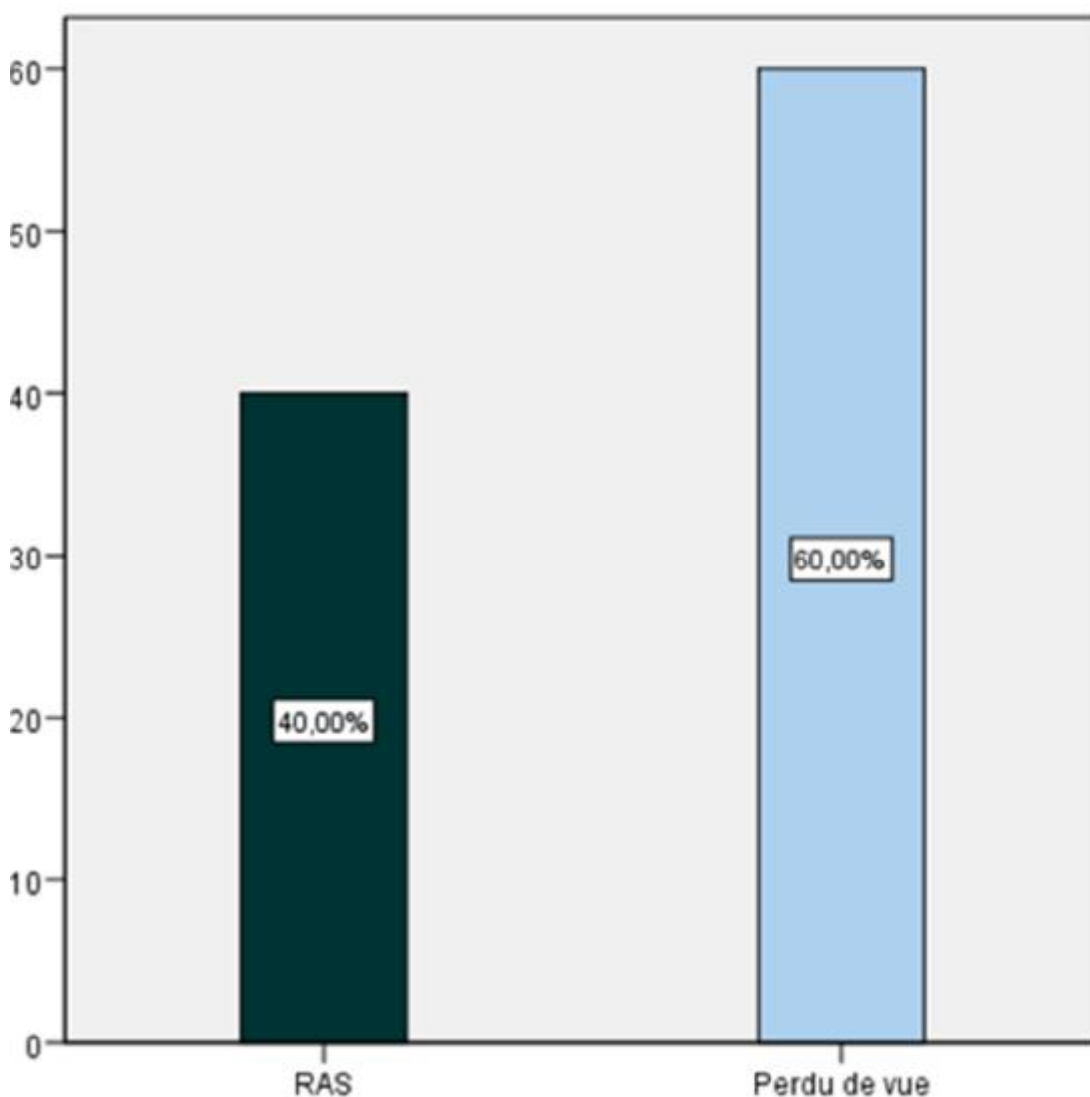


Graphique 39 : Uticilisation de la contraception orale.

VIII-9-4-2 Grossesse :

On rapporte que après 3 ans, une patiente a eu une fausse couche à 6 semaines avec un examen anatomopathologique revenu normal.

Un deuxième cas de grossesse a été rapporté chez une autre patiente après 4 ans aboutissant à une césarienne indiquée devant le tableau d'une souffrance fœtale aigue, donnant naissance à un nouveau né bien portant.

VIII-9-4-3 Evolution Post Grossesse :

Graphique 40 : Evolution Post Grossesse.

IX- Discussion :

IX- 1 Epidémiologie :

IX- 1- 1 Fréquence :

Selon les études, l'incidence des MTG varie considérablement. Ceci est justifié principalement par la variation entre les démarches utilisées pour poser le diagnostic des MTG ainsi que les approches employées pour coter l'incidence de la pathologie :

Le nombre de MTG peut être rapporté au nombre de grossesses, d'accouchements ou de naissances vivantes. L'utilisation du nombre d'accouchements ou de naissances vivantes comme dénominateur pose le problème de la prise en compte du nombre d'avortements qui varie sensiblement entre les différentes populations et dans le temps. Par ailleurs, l'utilisation du nombre total de grossesses, n'inclut pas tous les avortements spontanés car ces derniers ne sont pas toujours cliniquement identifiés et anatomopathologiquement analysés ;

Certaines études rapportent le nombre de MTG au nombre de naissances dans un hôpital donné, sans tenir compte du nombre d'accouchements à domicile notamment dans les pays en voie de développement ;

D'autres études épidémiologiques sont basées sur un diagnostic de MTG non confirmé histologiquement, engendrant ainsi un manque de précision et de reproductibilité dans la définition du « cas ».

Dans notre série, le taux d'incidence est donné en prenant comme dénominateur le nombre total de grossesses.

Selon les données de la littérature, l'incidence des MTG est maximale en Asie du sud-est (Chine et Indonésie) à raison de 1 cas pour 200 à 500 accouchements, moyenne en Amérique du sud (Mexique et Brésil) estimée à 1 pour 500 à 1000

accouchements, minime aux Etats unis et en Europe, 1 cas pour 2500 accouchement. [48]

En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays, nous rapportant les résultats du CHU de Tunis, où l'incidence a été évaluée récemment à 1/918 accouchements [55]. Au Sénégal, cette incidence a été estimée à 1/660 accouchements. [56]

Au CHU de Casablanca sur une étude récente sur 10 ans, la fréquence a été évaluée à 1/233 accouchement. [57].

Dans notre série la fréquence est de 1/1600 grossesses.

Tableau 17 : Fréquence des MTG dans différents pays.

Pays	Fréquence%
Indonésie [51]	1/85
China [58]	1/240
USA [59]	1/1700
France [60]	1/1000
Suède [60]	1/1580
Nigeria [51]	1/184
Tunisie [61]	1/918
Casablanca [57]	1/233
Notre série	1/1600

La fréquence de transformation maligne dans notre série était de 20% ce qui nous place à la limite supérieure puisque l'incidence des TTG dans les différentes études est estimée entre 10 à 20% des MTG.

Tableau 18 : Pourcentage de la transformation maligne dans différents pays.

Pays	Fréquence%
Chine [58]	10 à 20%
USA [62]	20%
UK [63]	16% des MC et 0.5% des MP
France [64]	16% des MC et 0.5% des MP
Rabat [65]	15%
Casablanca [57]	15.7%
Canada [66]	8 à 15% des MC et 1.5 à 6% des MP
Notre série	20%

IX-1-2 Facteurs de risque :

a) Age maternel :

Dans une étude faite à Dakar sur 102 patientes, les âges variaient de 13 à 52 ans. [52].

Cependant, La majorité des études épidémiologiques tendent à démontrer que le risque relatif évolue sous la forme d'une courbe en « J », et ce quelle que soit l'ethnicité et le pays.

En effet le risque est plus élevé pour les femmes avant l'âge de 20 ans (risque relatif = 1,5-2) et pour les femmes après l'âge de 40 ans (risque relatif = 5-10) comparativement aux femmes entre 20 et 35 ans.

Le risque augmente excessivement au delà de 45 ans atteignant même des risques relatifs de 8-11 [53], 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. [54].

Cependant, dans notre série, l'âge moyen est de 24 ans avec des extrêmes d'âge de 20 et 32 ans.

b) Age paternel :

Ce facteur n'a pas pu être relevé dans notre étude car il n'est pas demandé lors de l'interrogatoire des patientes admises au service. Dans la littérature l'incrimination de l'âge paternel comme facteur de risque reste controversé. [53].

Si pour la plupart des études l'âge paternel ne semble pas avoir d'influence, Parrazzini et al trouvaient une incidence élevée chez les hommes de plus de 45ans. [48].

c) Niveau socioéconomique et origine géographique :

Un faible niveau socioéconomique associé a une malnutrition, essentiellement carences en vitamines A et B9 ont été suspectés .Cependant il est évidemment difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces facteurs. [48].

La majorité de nos patientes provenaient du milieu rural, en particulier de la région de TAOUNAT, ceci peut nous faire penser à l'implication des phénomènes génétiques associés, surtout en rapport probablement avec un taux de consanguinité élevé à l'intérieur de ces populations. D'autres facteurs extrinsèques peuvent aussi être incriminés.

L'existence de facteurs environnementaux favorisant la dégénérescence de la môle est une hypothèse plausible qui mérite d'être explorée, d'autant plus que l'influence du milieu est fortement suspectée par certains auteurs. [48]

d) Groupe sanguin :

Certains groupes sanguins maternels semblent prédisposer à une augmentation du risque de môle hydatiforme. Selon les études, les groupes sanguins A et AB sont associés à un risque relatif allant de 0,9 à 4,8, comparativement aux femmes du groupe B ou O. Les couples dont la femme est du groupe A et l'homme du groupe O ou A ont un risque plus élevé de môles comparativement aux autres combinaisons possibles (risque relatif = 1,1-2,8). [53].

La relation entre choriocarcinome et groupe sanguin des patientes est discutable, sa survenue semble plus fréquente chez le groupe A. [53].

Nos résultats ne semblent pas concorder avec ceux de la littérature, dans le sens où le groupe sanguin O positif a été retrouvé chez 40% nos patientes tandis que les femmes ayant le groupe sanguin A représentent 30% de nos cas .

Tableau 19 : pourcentage des patientes ayant le groupe sanguin A.

Pays	Fréquence des patientes de groupe A
Norvège [100]	70%
Japon [33]	55%
Tunisie [61]	45%
Rabat [65]	60%
Notre série	30%

Cependant pour certains auteurs, c'est plutôt l'incompatibilité sanguine ABO entre la mère et le père qui est incriminée, par le biais des facteurs immunologiques. [48].

La relation entre groupe sanguin et MTG reste encore un domaine de recherche, malgré les statistiques qui concordent vers l'incrimination du groupe sanguin A, jusqu'à présent aucune explication n'est défendable.

Lorsque l'on étudie séparément la môle partielle et la môle complète, le constat suivant peut être fait :

- L'association [groupe sanguin maternel A ou AB et môle complète] semble plus forte que l'association [groupe sanguin maternel A ou AB et môle partielle]. [48]

e) Profil gynéco-obstétrical :

▼ Parité :

L'augmentation du risque de MTG, est presque constamment rapportée. Cela s'explique par l'âge maternel et les antécédents des femmes multipares. [48].

L'impact du nombre de grossesses antérieures sur le risque de mûles hydatiformes reste mal défini. Trois études cas/témoins ont mis en évidence une augmentation du risque de mûle hydatiforme chez les femmes ayant eu au moins une grossesse par rapport aux nullipares. Cependant, 2 autres études n'ont pas pu confirmer ce résultat car ce facteur semble lié au facteur âge maternel. [67 ; 68 ; 69 ; 20 ; 21].

Andria [54] rapporte une notion d'augmentation significative de risque de choriocarcinome avec la parité et estime que le risque est multiplié par 5.2 après la quatrième parité. [54].

Au Sénégal, 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 égal à 4. [56].

Deux études au CHU de Rabat et Casablanca ont trouvé les mêmes résultats. Par ailleurs, Une étude cas/témoins publiée en 2004 ne met pas en évidence d'augmentation du risque ultérieur de développer une MTG après un traitement de l'infertilité. [39].

▼ Antécédents :

Dans notre série, aucune patientes ne présentait un antécédent de maladie trophoblastique, ni une autre tarre associée d'ailleurs, à part une patiente qui présentait une hypothyroïdie sous traitement.

Cependant, le risque relatif de MTG égal à 2.63 en cas d'un ATCD de mole [39] et risque d'avoir une MC augmenté de 2 à 3 fois après un avortement spontané, et de 32 fois après deux avortements consécutifs. [14].

Un antécédent de môle hydatiforme semble être le second facteur de risque bien identifié. On peut situer le risque de récurrence autour de 1% après une môle hydatiforme et autour de 25% après un antécédent de plus d'une môle. [30 ; 40].

L'incidence semble légèrement augmentée chez des patientes présentant un antécédent d'avortement et ceci dans au moins 7 études (risque relatif = 1,1-3,3) [67 ; 69 ; 21] . L'impact du nombre de grossesses antérieures sur le risque de môles hydatiformes reste mal défini. Trois études cas/témoins ont mis en évidence une augmentation du risque de môle hydatiforme chez les femmes ayant eu au moins une grossesse par rapport aux nullipares. Cependant, 2 autres études n'ont pas pu confirmer ce résultat car ce facteur semble lié au facteur âge maternel [40 ; 68 ; 69 ; 21 ; 20].

v Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale :

Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de mole, et que deux antécédents de mole augmentent le risque de 15 à 28%. [48].

Un antécédent d'avortement multiplie par trois le risque de mole hydatiforme mais ce facteur est discuté. [49]. 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 aucun gène n'a été identifié.

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

v La grossesse causale :

Les TTG peuvent faire suite à n'importe quel état gravidique 50% après grossesse molaire ,25% après avortement et 25% après grossesse menée a terme. [3 ; 5] .Une TTG complique 10 à 20% des môles hydatifomes complètes, et 0.5% des môles partielles. [3 ; 70].

Le risque de TTG après fausse couche, grossesse extra utérine, ou accouchement normal est extrêmement faible de l'ordre de 1/40000. [48].

Contraception orale :

Dans notre série, et pendant la période d'étude, 3 femmes étaient sous CO.

En effet ; l'utilisation de la C.O avant la grossesse augmente le risque de MTG. Ce risque est d'autant plus élevé que la durée de la C.O est élevée et que la conception se passe dans la période de la contraception. [71].

Paradoxalement aux Etats-Unis, la C.O est répandue mais l'incidence des MTG est basse. Alors qu'en Amérique latine, où la C.O est beaucoup moins répandue, l'incidence des MTG est plus élevée. [71].

Ils existeraient d'autres cofacteurs à la C.O qui interviennent dans la genèse de ces maladies.

IX- 2 Les critères diagnostiques :

IX-2-1 Mole hydatiforme :

IX-2-1-1 Clinique :

a) Les circonstances de découverte :

Généralement le diagnostic de MC ou de MP est effectué à l'occasion d'une grossesse débutante.

- La mole complète :

Les signes classiques de la mole apparaissent souvent après le premier trimestre comme les vomissements incoercibles (20 à 30% des cas), la pré-éclampsie (20 à 30% des cas), l'hyperthyroïdie (7% des cas) et l'insuffisance respiratoire (2% des cas) surviennent en général lorsque la taille de l'utérus est élevée et le taux de β hCG important dépassant les 100000mUI/ml. [14].

L'insuffisance respiratoire résulte d'une insuffisance cardiaque due à des complications cardiovasculaires : embolies de trophoblastes, pré-éclampsie, hyperthyroïdie, œdème aigue du poumon, ces éléments régressent sous traitement symptomatique. [14].

La môle complète est plus souvent symptomatique que la môle partielle (84% versus 62%) [72].

Précédée de métrorragies du premier trimestre (90 à 96% des cas), la MC est suspectée dès que la taille utérine est supérieure à celle de l'aménorrhée, l'utérus étant souvent ramolli (40 à 50% des cas), l'hémorragie se prolongeant, l'anémie est fréquente ($Hb < 10g/dl$). [71 ; 73].

De nos jours, si le tableau est dominé par des métrorragies (80% des cas) ; le diagnostic est presque toujours porté avant l'apparition des autres signes cliniques. Dans un contexte de métrorragie du premier trimestre, le recours au dosage des

β hCG et à l'échographie permet généralement d'évoquer la mole avant l'examen histologique. [78 ; 71].

L'âge gestationnel moyen de diagnostic est d'environ 12 semaines d'aménorrhées et les symptômes sus-jacents présents chez moins de 10% des patientes. [71].

- La mole partielle :

Les signes cliniques dans la grande majorité des moles partielles sont semblables à ceux des avortements spontanés. [77].

Les signes cliniques sont évalués à 62% dans l'étude suédoise de Lindholm et Flam sur 60 patientes.

Toutes les patientes avaient des saignements associés à des vomissements (5 cas), des douleurs pelviennes (9 cas) et un utérus plus gros que la normale dans un seul cas. [72].

Seules les moles partielles avec hyperplasie trophoblastique arrivant au deuxième trimestre peuvent présenter des particularités cliniques proches de celles de la MC. [14].

Tableau 20 : présentation cliniques des moles complètes et partielles. [79].

Présentation clinique	Mole partielles	Moles complètes
Diagnostic	Fausse couche spontanée	Grossesse molaire
Taille utérine	Petite pour l'age gestationnel	50% plus grande que l'age gestationnel
Kystes lutéiniques	Rares	15 à 25%
Complications	Rares	Moins de 25%
Risque d'évolution vers une TTG	< à 5%	6 - 32%

Dans notre série, les signes sympathiques exagérés de grossesse représentent un motif de consultation fréquent retrouvé chez 66,7% des patientes, ainsi que les métrorragies qui sont retrouvées dans 53,4% des cas.

Les douleurs pelviennes sont présentes dans 26,7% des cas.

IX-2-1-2 Radiologie :

v Echographie :

L'utilisation de l'échographie constitue un progrès réel dans le diagnostic de MH.

Il s'agit d'une méthode sûre, rapide et exempte de tout danger. Le diagnostic est posé dès la pose de la sonde, ce diagnostic échographique consiste à la recherche de l'image typique de la MH, sans oublier d'éliminer une invasion du myomètre. [78].

Les images typiques sont bien décrites dans la littérature. Néanmoins en l'absence d'image typique, la mesure de certains paramètres doit figurer sur tout compte rendu échographique.

v La mole complète :

L'aspect en chute de neige qui évoque systématiquement le diagnostic de grossesse molaire, est souvent tardif et typique de la môle complète du second trimestre. Les images classiques associent un regroupement de zones solides et hyperéchogènes et de formes variées, parsemées de zones liquidiennes de tailles différentes (de quelques millimètres à plus d'un centimètre) parfois décrites en grappe de raisins occupant la cavité utérine. Ces images sont diffuses et occupent la totalité de la cavité utérine voire augmentent la taille de la cavité utérine sans association à une structure embryonnaire ou fœtale. Le diagnostic se fait habituellement entre 11 et 14SA. [80].

- Les môles à un terme précoce (avant 9-10 SA), se présentent sous des formes plus atypiques.

Parfois les signes seront frustes avec visualisation de quelques villosités dilatées sous la forme d'une ou de deux images kystiques de petite taille. [81].

La série de Lazarus et al. [82] montre bien cette difficulté de diagnostic précoce : 100% des môles découvertes après 13 SA étaient visibles à l'échographie contre 50% avant 13 SA.

Cependant, Benson constate quant à lui un taux de môles complètes diagnostiquées de 71%, qui s'élève à 82% si les images sont revues par un spécialiste pour des échographies faites en moyenne à 9 SA (plus ou moins 2 SA) [83].

- Un signe indirect est la présence de kystes fonctionnels ovariens bilatéraux le plus souvent correspondant à la sécrétion exagérée de β hCG. Ce paramètre est à considérer en dehors d'un contexte de procréation médicale assistée. Il est inconstant et lui aussi de moins en moins souvent retrouvé : 9% pour la série de Soto et al., [78] aucun pour d'autre, mais encore 50% dans une série d'Afrique du Nord [51]. La faible fréquence de ces kystes s'explique par le taux d'hCG qui n'est pas toujours très augmenté au premier trimestre.

Il semble que les images typiques soient visibles à partir de 9-12 SA.

Dans l'étude de Lindholm et al., [72] 75% des môles sont découvertes par l'échographie avant l'aspiration avec 9% de plus pour l'examen macroscopique du produit d'aspiration, soit un total de 84% de diagnostics suspectés avant l'examen histologique. Une série anglaise [84] retrouve 58% de môles complètes diagnostiquées par l'échographie. Un taux de 79% de môles complètes a été évalué lors de l'actualisation de la série en 2005. [85].

- Môle complète et doppler : en cas de môle complète échographique Jauniaux retrouve une vitesse du pic systolique élevée et des index de résistance et de pulsatilité bas des artères utérines. Mais l'auteur précise que dans ce contexte, le rôle du doppler est limité et n'aura d'intérêt clinique qu'en cas de môle invasive. Les

images intracavitaires en « chute de neige ou en grappe de raisins » sont avasculaires [81]. En 2009, les américains recommandent de réaliser, en cas de suspicion de môle (MC ou MP), une échographie par voie endovaginale sans mentionner le doppler couleur systématique. [86 ; 87].

En 2006 la FIGO et l'IGCS 2006, recommandent quant à elles de réaliser une échographie par voie endovaginale associée à un doppler couleur des artères utérines afin de détecter les anomalies du début de la grossesse. [76].

v La mole partielle :

Les signes échographiques sont plus discrets, n'atteignant qu'une partie du trophoblaste ; l'atteinte est donc focale avec quelques vésicules. Il existe fréquemment des reliquats fœtaux sans augmentation exagérée de la taille de l'utérus.

Fine et al. [77] ont décrit certains paramètres leur permettant de distinguer une môle partielle d'une simple grossesse interrompue, ce qui constitue la difficulté diagnostique pour ce type de môle. Le premier facteur est le rapport mesure transverse sur mesure antéropostérieure du sac gestationnel. Ce rapport est supérieur à 1,5 dans les môles. Le second critère est morphologique et plus vague, avec un caractère opérateur-dépendant. Il s'agit de détecter des modifications, comme celles du sac gestationnel qui est plus irrégulier ou comme l'échogénicité de la réaction déciduale qui est plus importante au niveau de l'interface placenta/myomètre. Si les deux critères sont réunis, la probabilité de trouver une môle partielle est de 87%. Si aucun des deux facteurs n'est présent, il s'agit d'une fausse couche simple dans 90% des cas.

La vésicule vitelline, de part sa taille disproportionnée, oriente vers une grossesse molaire partielle. Gurel a observé une vésicule mesurée à 10 mm pour un

terme théorique de 8 SA sans embryon [88]. Le sac est déformé et ne correspond pas à la taille attendue pour le terme.

Le diagnostic échographique est donc rarement évoqué, il est de 6%. [78]. Néanmoins des progrès ont été réalisés grâce à l'amélioration du matériel. Dans une première série du Charing Cross Hospital publiée en 2001[84], seulement 18% des môles partielles étaient diagnostiquées préalablement à l'aspiration et seule l'histologie corrigeait le diagnostic.

Dans une série publiée en 2006 avec plus de 1053 patientes [85], 44% des môles complètes ou partielles ont été détectées par l'échographie en précuretage, soit 79% des môles complètes et seulement 29% des môles partielles. Le taux de détection par échographie des môles partielles s'est amélioré mais reste très inférieur au diagnostic des môles complètes. Si l'échographie est utile, elle ne dispense pas de l'histologie.

Les problèmes de triploïdie peuvent parfois se manifester par une anomalie de la mesure de la clarté nucale (> au 95ème percentile) ou une longueur cranio-caudale très inférieure au terme théorique (< au 5ème percentile) et peuvent orienter l'échographiste vers une anomalie chromosomique lors de l'échographie réalisée entre 11 et 13 SA [80]. Au second trimestre un retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère et des anomalies morphologiques sont visualisées dans 93% des cas.

Le placenta est alors élargi (plus de 4cm entre 18 et 22 SA), avec un aspect de « gruyère » comportant des zones kystiques avasculaires.

Un diagnostic différentiel à évoquer est la dégénérescence hydropique bénigne des villosités.

Dans ce cas, les taux d'hCG sont normaux ainsi que l'évolution. Le caryotype fœtal, s'il est réalisé, est normal. [81].

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une échographie pelvienne diagnostique, l'aspect en « nid d'abeille » a été trouvé chez toutes les femmes, avec présence des kystes lutéiniques chez 86,7% des patientes. 5 patientes ont bénéficié d'une échographie endovaginale pour une meilleure exploration des signes échographiques de la mole et de son voisinage.

IX-2-2 TTG :

Les TTG sont les formes malignes des MTG, elles regroupent : la mole invasive, le choriocarcinome et plus récemment la tumeur du site d'implantation placentaire. [89].

Les TTG peuvent se disséminer par des métastases et être mortelles si elles ne sont pas traitées. [90 ; 91].

Trois modes de révélation sont possibles :

+ Soit dans la majorité des cas, par une évolution anormale des taux de β hCG ou une reprise de saignement après évacuation d'une mole : 10 à 20% des cas évoluent vers une TTG. [92].

+ Soit d'emblée après une grossesse normale par des métrorragies et/ou des signes pulmonaires ou neurologiques dus à des métastases de la tumeur.

+ Soit après fausse couche spontanée.

La classification utilisée pour les TTG est une classification pronostique en niveau de risque. [92].

- Ø Tumeur à bas risque : Un score inférieur ou égal à 6 avec tumeur métastatique ou non.
- Ø Tumeur à haut risque : Un score supérieur ou égal à 7 avec tumeur métastatique ou non.

IX-2-2-1 Clinique :

a) Les circonstances de découverte :

-La mole invasive et le choriocarcinome ont la même sémiologie clinique, radiologique et biologique.

Sur le plan clinique la symptomatologie est très polymorphe. [48].

Le signe le plus fréquent est les métrorragies. Généralement c'est au cours de la surveillance clinique d'une mole hydatiforme, ou on peut noter la persistance d'un gros utérus, et/ou la persistance ou la réapparition des métrorragies, accompagnées parfois d'une altération progressive de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement.

La rétention molaire est facilement éliminée par l'échographie pelvienne de vacuité après 10 jours d'aspiration.

Dans le cadre des symptômes paranéoplasiques, une hyperthyroïdie est notée dans 3 à 5% des cas, elle est sans doute en rapport avec l'effet thyrotrope du β hCG. [93].

Il existe aussi des cas où les métastases inaugurent le tableau clinique.

Les patientes se présentent généralement dans un tableau de dyspnée, plus rarement d'hypertension intracrânienne.

Les formes cliniques atypiques ne sont pas exceptionnelles et parfois anecdotiques, comme les quelques cas parus 10 ans ou plus après hystérectomie ou ligature tubaire. [94].

Cependant dans pas mal de cas, la patiente est au début asymptomatique. - Pour la tumeur du site d'implantation, la majorité des patientes sont jeunes en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur. La plupart des

TSIP se développe après une grossesse normale, une fausse couche ou une môle hydatiforme. [48].

Si l'hémorragie utérine est le signes le plus fréquent dans le choriocarcinome, une aménorrhée sans signes de grossesse, pouvant aller jusqu'à 2 ans est signalée dans au moins 50% des cas des TSIP [94]. Des perforations au cours du curetage ou d'une aspiration pour interruption volontaire de grossesse sont assez fréquentes.

Des cas révélés par des métrorragies persistantes du post-partum voir abcès pelviens sont rapportés dans la littérature [95]. La découverte fortuite est exceptionnelle [48]. Des pathologies associées, sont signalées dans quelques cas : syndrome néphrotique, polycythémie avec angiome stellaire, syndrome virilisant, trouble de la crase sanguine. [96 ; 97].

Ces pathologies régressent après hystérectomie ou chimiothérapie. L'association avec un dysembryome immature de l'ovaire a été également signalée. [98]

Dans notre série, les circonstances de diagnostiques des TTG étaient essentiellement des perturbations du taux de β hCG sériques au cours du suivi post molaire chez 20% de nos patientes et par l'apparition associée de métrorragies inexplicables chez une patiente .

En aucun cas le diagnostic a été révélé par métastases.

Ces circonstances, à pourcentage varié, sont retrouvées dans les différentes séries africaines et asiatiques [56]. Par contre, en Europe et en Amérique du nord, les formes asymptomatiques prédominent car le diagnostic est posé précocement sur l'évolution biologique perturbée. [64].

Cette convergence peut être attribuée essentiellement, dans les pays sous développés, d'une part au nombre important des patientes perdues de vue après avortement molaire, et ne consultant qu'aux stades de complications. D'autre part au contexte économique et le faible revenu des patientes qui empêchent une surveillance biologique adéquate.

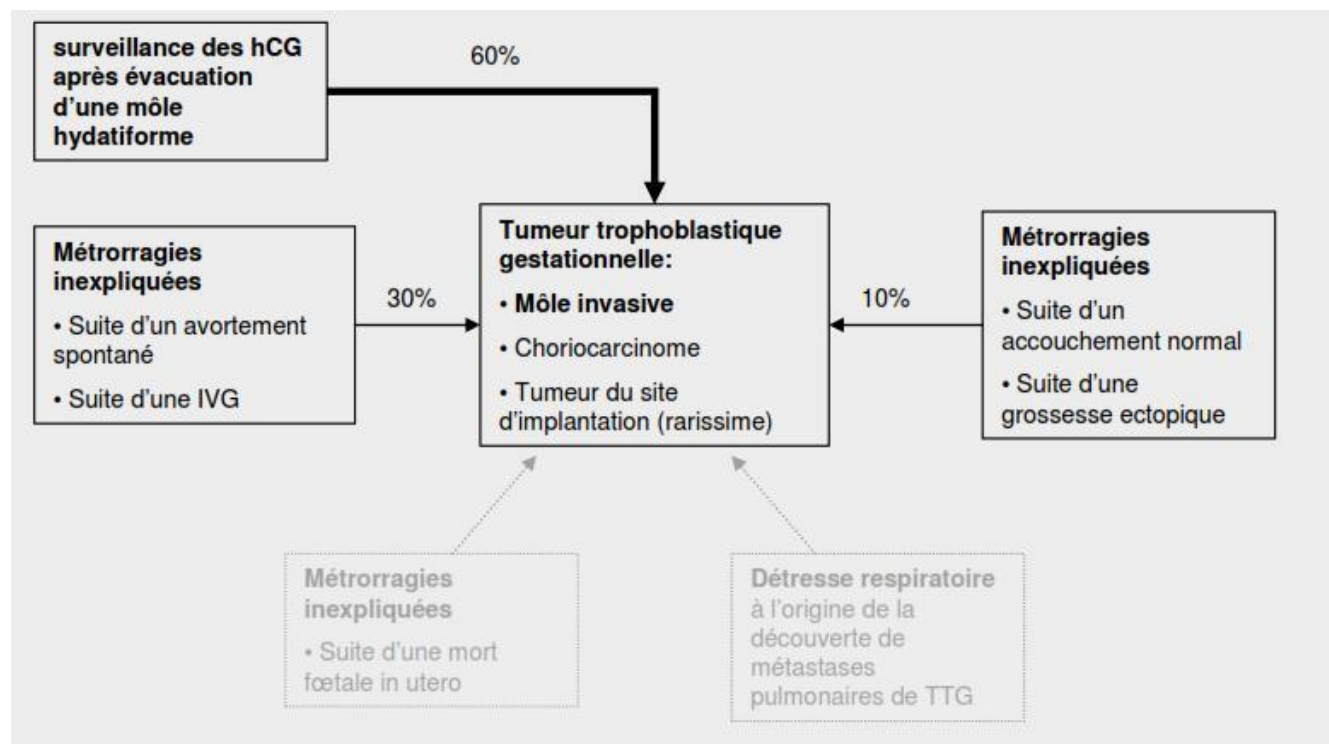


Figure 14 : circonstance de découverte d'une TTG [99]

b) Délai entre grossesse causale et diagnostic de TTG :

Chez plus que la moitié de nos patientes le délai de survenu de TTG était compris entre 2 et 4 mois, avec une moyenne de 3mois.

Ce qui représente un délai moyen de diagnostic plus précoce que ce celui retrouvé en littérature et qui est un délai moyen de six mois [89 ; 56]. Ceci justifie l'intérêt d'une surveillance intensive des patientes pendant les 12 mois, suivant l'avortement molaire, le risque étant beaucoup plus faible au delà de 12 mois. [64 ; 56].

Cette surveillance doit reposer essentiellement sur les dosages répétés du taux de β hCG sériques et sur la recherche de métrorragie au décours d'un avortement molaire. [64 ; 56].

Tableau 21 : délai entre grossesse molaire et diagnostic de TTG.

Région	Délai entre avortement molaire et diagnostique de TTG
Sénégal [56]	7 mois
Norvège [100]	4 mois
Chine [101]	6 mois
France [64]	6 mois
Notre série	3 mois

La survenue de TTG après fausse couche spontanée, grossesse extra utérine ou un accouchement normale, est extrêmement faible de l'ordre de 1/40000.

Cette rareté exclue la surveillance biologique des grossesses normales. [64].

IX-2-2-2 Radiologie :

a) L'échographie :

Les recommandations existantes soulignent l'intérêt de l'échographie. Le diagnostic de TTG semble facile [80]. Mangili décrit avec l'échographie endovaginale des zones hypoéchogènes et nodules intramyométriaux [96].

Jauniaux montre les mêmes images avec des zones hypoéchogènes dans l'endomètre (lacunes vasculaires) entourées de zones hyperéchogènes (nodules trophoblastiques), et y ajoute la présence de nombreux signaux intramyométriaux (shunts vasculaires) [80]. Les images de môle invasive sont en général diffuses et hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques [81].

L'échographie endovaginale est plus performante que l'échographie abdominale pour détecter l'invasion myométriale [96 ; 101 ; 102 ; 81].

La taille initiale de la tumeur utérine mesurée par échographie est un facteur pronostique : elle fait partie du score de l'OMS et Nevin retrouve ce facteur comme prédictif de l'échec au MTX [104]. Ce paramètre est inclus dans le score FIGO sous la forme de « taille de la plus grosse localisation, utérus compris » [105 ; 104].

L'échographie abdominale peut détecter un envahissement utérin massif [81].

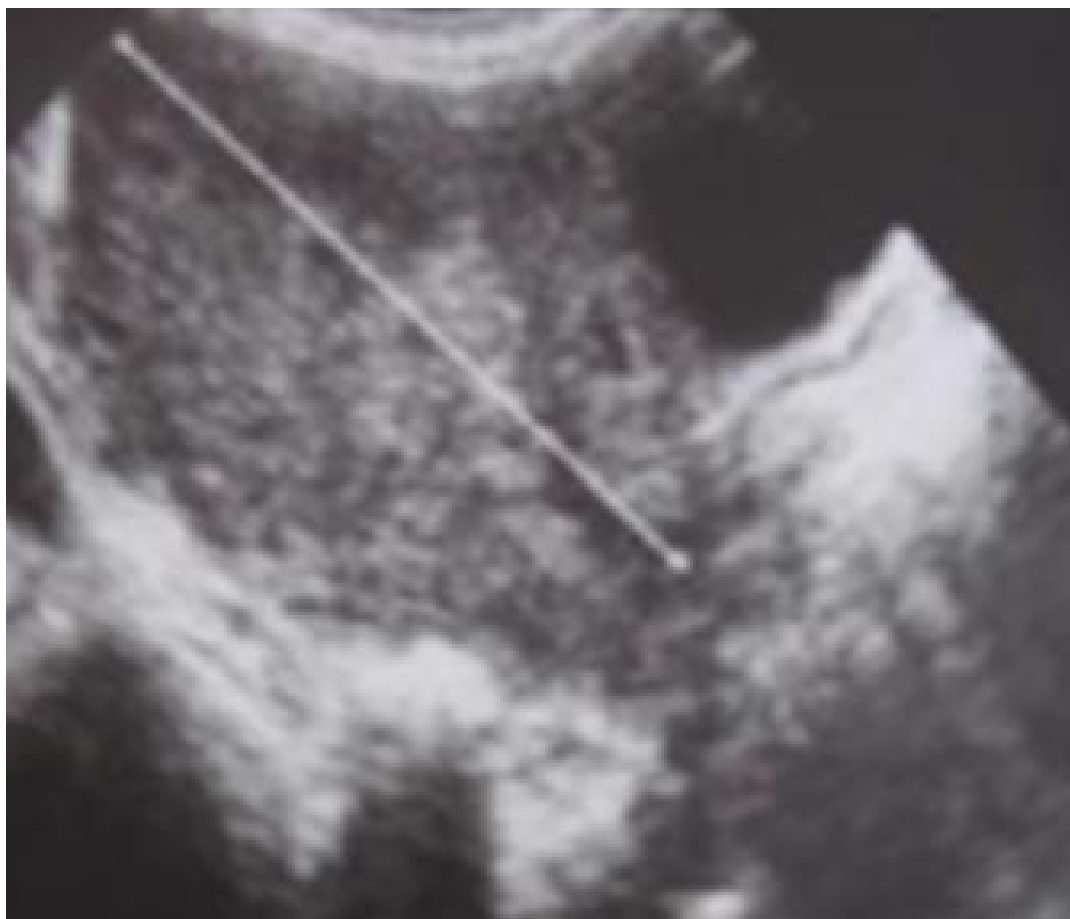


Figure 15 : Echographie pelvienne : utérus augmenté de taille siège d'un matériel échogène, ayant une limite floue en postérieur évoquant l'invasion de la paroi

b) Le doppler :

A l'échographie morphologique avec différentes intensités de gris, le doppler couleur ajoute deux types d'avantages :

- Une cartographie vasculaire qualitative.
- une évaluation hémodynamique qualitative des flux circulants.

Le doppler permet aussi de visualiser l'hypervascularisation des tumeurs trophoblastiques et l'étude des spectres des artères utérines retrouve des pics systoliques élevés avec des index de résistance bas. [106].

On a même constaté dans une étude prospective que les patientes qui ont un index de pulsatilité diminué en rapport avec un shunt artérioveineux important, ont plus de chance de devenir résistant à la chimiothérapie. Si ce résultat est confirmé par d'autres études, il sera donc raisonnable d'inclure cet index dans les différents scores des TTG. [7 ; 106].

c) L'hystérographie :

Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude chinoise qui publie une série de 194 hystérographies réalisées entre 1963 et 1988. Les signes retrouvés sont une image d'addition dans la cavité, une infiltration du produit de contraste dans le myomètre et une extravasation de celui-ci dans les veines utérines. Les auteurs concluent que l'hystérographie montre de meilleures images que l'artériographie. [106].

Actuellement aucune équipe ne réalise l'hystérographie.

d) L'hystéroscopie :

Une seule publication [107] montre l'intérêt de l'hystéroscopie lorsque l'échographie est négative et le taux d'hCG douteux. Elle permet alors d'effectuer une biopsie et trois fois sur quatre de faire le diagnostic de choriocarcinome. Néanmoins, les auteurs n'ont pas utilisé de doppler énergie et leur performance

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

e) L'artériographie :

Deux études asiatiques [108 ; 109] ont comparé l'échographie doppler et l'artériographie. Les auteurs ont retrouvé des résultats similaires pour les deux techniques décelant les mêmes tumeurs et subissant les mêmes échecs.

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

f) Scanner :

Plusieurs publications ont étudié les performances du scanner et comme pour les autres affections pelviennes, l'IRM semble supérieure. En 1992 Takeuchi a comparé l'IRM et le scanner pour la détection de lésions intramurales de mole invasive et de choriocarcinome [110]. Les résultats observés sont en faveur de l'IRM avec respectivement 83% (5/6) et 50% (3/6) de détection. Les images décrites correspondent à une zone hypodense, ne prenant pas le contraste, entourées d'une zone prenant largement le contraste.

Elles mettent aussi en évidence des nodules avec l'aspect de villosités intramyométriales.

Dans notre série toutes les patientes avaient bénéficié d'une TDM pelvienne.

g) IRM :

Devant la suspicion de TTG, l'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale. [99].

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

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

§ Les choriocarcinomes :

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

L'IRM peut également être proposée dans la surveillance sous traitement, sans que l'on dispose de données réelles consensuelles dans la littérature puisqu' une seule étude (Green CL) fait état de l'intérêt de cet examen de contrôle réalisé à 1 mois et 2 mois. [48]

Un article de 2006 résume la place de chaque type d'imagerie dans les maladies trophoblastiques [106]. Par « assimilation » au cancer de l'endomètre, l'IRM pelvienne est utile à l'évaluation de l'extension myométriale de la TTG. En 2005, le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale publié par la Haute autorité de santé a évalué l'IRM comme étant la technique d'imagerie optimale pour

identifier la tumeur et évaluer son extension locorégionale [Bilan d'extension pré thérapeutique] [111].

L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes [112]. La dilatation des artères utérines et des vaisseaux des paramètres semble être un signe constant [113]. L'IRM permet aussi la localisation précise de la tumeur, comme les rares cas de choriocarcinomes cervicaux [114].

IX-2-2-3 Biologie :

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

L'expression des β hCG est moins forte dans la mole infiltrante que dans le choriocarcinome, par contre celle de l'hormone lactogène placentaire (hPL) et de la glycoprotéine 1-spécifique de la grossesse est plus marquée. [94].

Après une grossesse non molaire, une tumeur utérine persistante sécrétant de l'HCG correspond presque toujours à un carcinome trophoblastique. Mais le diagnostic se base sur les perturbations biologiques [48]. Le choriocarcinome est en effet l'un des rares cas de tumeur dans lequel l'histologie n'est pas nécessaire car l'association d'une pathologie métastatique pelvienne ou pulmonaire avec un taux élevé de β hCG et un antécédent obstétrical suffit à poser le diagnostic. [93].

Pour la tumeur du site d'implantation, L'immunohistochimie permet un marquage des anticorps anti HpL, phosphatase alcaline placentaire et cytokératine. Quelques tumeurs du site d'implantation sont marquées par l'anticorps anti CA 125.

Le marquage de la fraction β HCG est souvent focal et limité. [48].

Dans notre série, le diagnostic de TTG a été posé chez toute nos patientes grâce au couplage : échographie pelvienne et dosage de β hCG sérique.

Mais le problème qui se pose, c'est que malgré le contexte évocateur il faut faire plusieurs dosages et établir des courbes pour avoir les critères diagnostiques.

IX-2-2-4 Critères diagnostiques :

a) Critères de la société des obstétriciens et gynécologues de Canada :

Au nombre de six :

- Un pattern de régression anormal des β hCG (une hausse de 10 % ou plus de taux de β hCG plafonnant à trois valeurs stables en deux semaines).
- Un rebond de β hCG.
- Un diagnostic histologique de choriocarcinome ou de tumeur trophoblastique placentaire.
- La présence de métastases.
- Des taux de β hCG (supérieur à 20000MUI/ml plus de 4 semaines après l'évacuation).
- Des taux constamment élevés de β hCG six mois après l'évacuation. [66].

b) Critères de la FIGO :

Les critères diagnostiques proposés en 2000 par le FIGO Oncology Committee (FIGO, 2002) reposent sur un consensus d'experts [99]. Le diagnostic de TTG post-molaire est porté sur l'un des critères suivants :

1. 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).
2. Existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10%) sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14).
3. Persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation.
4. Diagnostic histologique de choriocarcinome.

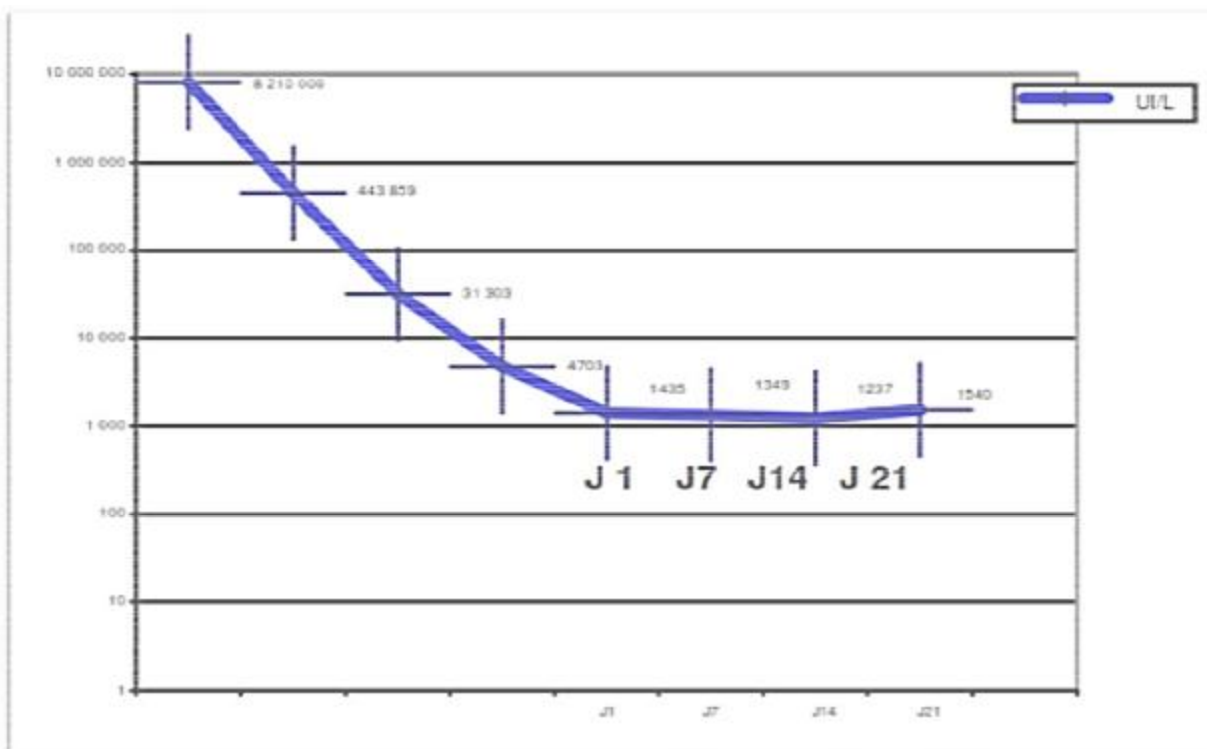


Figure 16 : Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle [99].

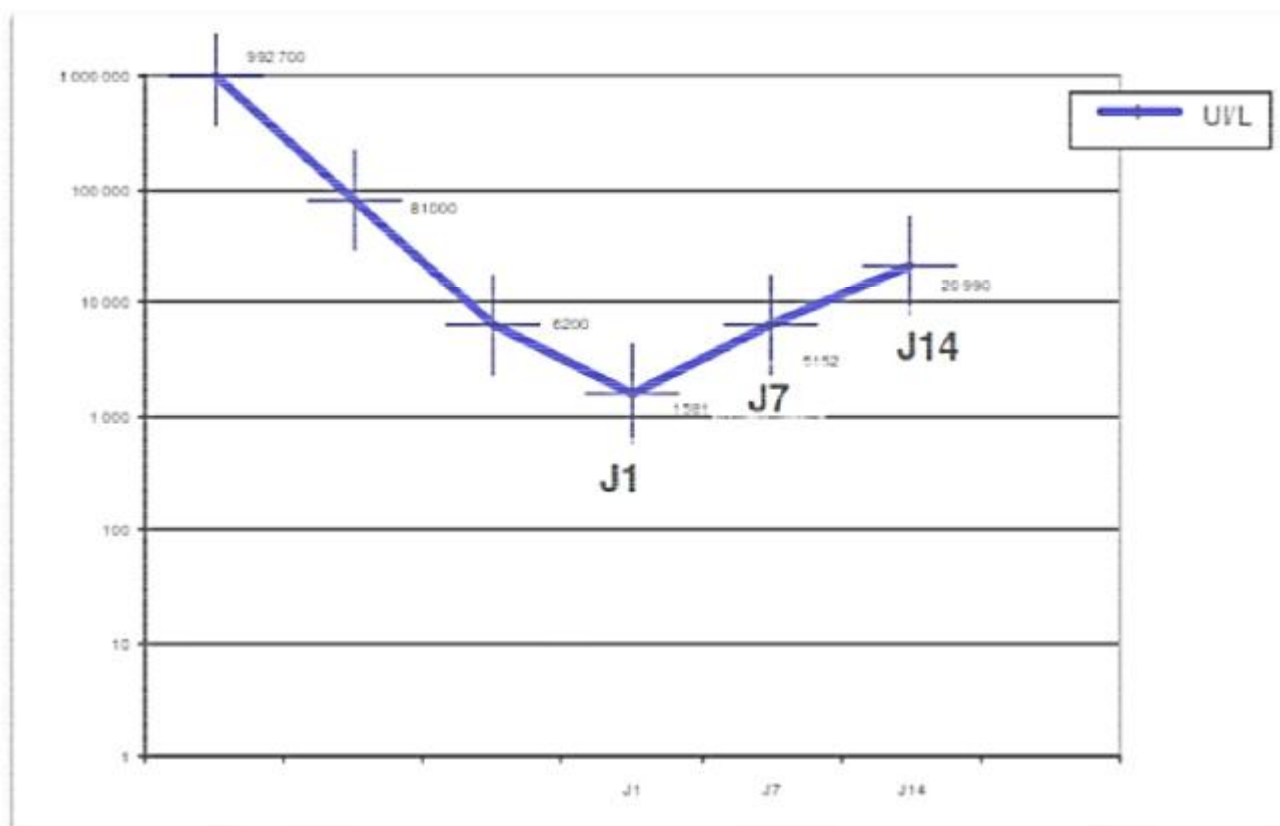


Figure 17 : Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle [99].

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association [99]:

- De métrorragies inexplicables persistantes au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;
- De métastases sans cancer primitif connu ;
- D'un taux élevé d'hCG totale sérique (en ayant exclu une nouvelle grossesse et une tumeur ovarienne) ;
- D'un diagnostic histologique de choriocarcinome. [105].

Pour les patientes de notre série, les critères de FIGO étaient respectés dans tous les cas.

Nous constatons que notre diagnostic a été justifié est conforme aux normes dans tous les cas, ce qui rejoint le chiffre d'une mise au point de la FIGO publié en 2007 sur le respect des critères diagnostiques. [89].

Dans cette mise au point, les principaux justificatifs d'un traitement anticipé étaient surtout le diagnostic histologique de mole invasive et la présence de métastases pulmonaires ou hépatiques dans un contexte de mole. [89].

Ils ont conclu dans leur analyse que si le respect des critères diagnostiques avant la mise en route d'une thérapeutique ne souffre aujourd'hui d'aucune controverse, force est de constater leurs limites. [89].

IX-3 Diagnostic différentiel :

IX-3-1 Mole hydatiforme :

a) Clinique :

Pose le problème de diagnostic différentiel avec :

§ Toutes les étiologies des métrorragies du premier trimestre de la grossesse:

- grossesse normale évolutive.
- Menace d'avortement.
- Grossesse extra-utérine.
- Rétention d'un œuf mort.
- Lésions du col (polype, cervicite...).

§ Les étiologies de la hauteur utérine excessive :

- Une grossesse gémellaire.
- Une association fibrome et grossesse.

b) Echographie :

Pose le problème de diagnostic différentiel avec :

- Grossesse trop jeune ;
- Avortement complet ;
- G.E.U. avec parfois un aspect de pseudo-sac correspondant à la décidualisation de l'endomètre (+/- petite lame d'épanchement sanguin péritonéal) ;
- Hématome décidual avec un décollement du pôle inférieur de l'œuf ;
- Grossesse arrêtée (œuf clair, embryon présent mais sans viabilité ou rétention après expulsion) ;

IX-3-2 Les TTG :

a) La mole invasive :

Pose le problème de diagnostic différentiel avec :

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

Sur le plan anatomopathologique :

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

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

b) Le choriocarcinome :

Pose le problème de diagnostic différentiel avec :

v Rétention molaire :

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

v Syncytioma : endométrite syncytiale

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

v Endométrite infectieuse :

Elle peut occasionner des métrorragies, mais les taux de β hCG sont alors normaux.

v Une nouvelle grossesse :

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

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

c) La TSIP :

Pose le problème de diagnostic différentiel avec :

v Choriocarcinome.

v Nodules ou plaques d'implantation placentaire NSIP.

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

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

Le versant cavitaire présente des villosités placentaires.

Le profil immunomorphologique est superposable à celui des TSIP.

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

IX-4 Bilan d'extension :

IX-4-1 La mole hydatiforme :

Dans la littérature pas de bilan d'extension en cas de mole hydatiforme.

Pour le CNGOF, il n'y pas d'indication de réaliser un bilan d'extension lors du diagnostic de MH. [99].

Dans notre série, toutes les patientes avaient bénéficié d'échographie abdominale et d'une radiographie pulmonaire (systématique dans le cadre du bilan pré-anesthésique) et qui sont revenues normales chez toutes les patientes.

IX-4-2 TTG :

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

a) L'échographie endovaginale avec dopler couleur :

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

b) La radiographie pulmonaire :

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé [73 ; 76 ; 115 ; 116 ; 117]. Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes, 30 à 70% selon les séries. Les métastases pulmonaires des TTG sont réparties dans l'ensemble du champ pulmonaire, et souvent à l'apex du poumon, contrairement aux métastases pulmonaires des autres cancers. Il y a couramment de nombreux nodules. Une série de 131 patientes avec TTG publiée par une équipe saoudienne montre que 71 patientes présentaient une atteinte pulmonaire à la RP au moment du diagnostic, dont 32 (43%) avaient plus de 10 nodules et 45 (60%) des métastases mesurant plus de 5cm [118]. L'atteinte pulmonaire pouvait être sévère, avec

épanchement pleural et atteinte médiastinale. Dix pour cent des patientes ont présenté des signes d'insuffisance pulmonaire inaugurale. En 1984, Hendin montrait une corrélation entre le taux d'hCG et le nombre et le volume des nodules [119]. Néanmoins la radiographie simple ne détecte les nodules de moins de 6mm que dans 40% des cas. Les métastases pulmonaires sur la RP font partie du score de la FIGO 2000 et doivent être recherchées.

c) Le scanner thoracique :

Sur le plan pulmonaire, la tomodensitométrie est un examen complémentaire utile, qui permet de déceler les métastases pulmonaires occultes à la radiologie ; présentes dans 40% des cas. [66].

Cependant le dénombrement se fait sur radiographie pulmonaire.

d) Le scanner abdominal :

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

e) L'IRM cérébral ou le scanner cérébral :

L'IRM cérébrale remplace avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport HCG sérique sur HCG du liquide céphalo-rachidien, l'IRM serait supérieur au scanner. [64 ; 120].

IRM cérébrale ou à défaut par scanner cérébral sont performants , en cas de métastases pulmonaires identifiées ou non. [99].

f) Autres :

Des examens orientés sur des signes spécifiques peuvent être utiles pour localiser d'autres métastases. Ainsi une fibroscopie gastrique ou une colonoscopie peuvent se justifier et révéler des métastases gastriques ou intestinales [117], mais il semble que ce soit plus des choriocarcinomes primitifs que de véritables

métastases [121]. Des métastases oculaires, thyroïdiennes, osseuses, vésicales ont été publiées. Elles ne seront recherchées que sur signes d'appel.

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

Pour la société canadienne de gynéco-obstétrique :

Si la radiographie pulmonaire est claire on pose un diagnostic préemptif de tumeur non métastatique. [66].

En présence de métastases pulmonaires les TDM du cerveau et de l'abdomen sont indiqués. [66].

En l'absence de métastases pulmonaires à la tomodensitométrie pulmonaire, le SCGO trouve qu'il n'est pas nécessaire de procéder à d'autres recherches, le risque de métastases extra pulmonaire étant très faible (<1 %). [66].

En présence d'un saignement gastro-intestinal, une endoscopie gastro-intestinale supérieure et inférieure est indiquée. En présence d'une hématurie, une UIV et une cystoscopie sont indiquées. [66]

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

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

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

Pour le CNGOF 2010 :

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

+Extension locale : il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur ;

+ Extension locorégionale : l'IRM pelvienne est recommandée ;

+ Extension à distance :

§ Recherche de métastases pulmonaires par scanner thoracique. S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire est recommandée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000,

§ Recherche des métastases hépatiques par scanner abdominal et des métastases cérébrales par IRM cérébrale ou à défaut par scanner, que des métastases pulmonaires aient été identifiées ou pas (accord professionnel).

Le bilan d'extension adopté dans notre service s'applique aux recommandations de la FIGO et comprend une échographie pelvienne et endovaginale, un scanner thoracique et abdominopelvien chez toutes les patientes et une IRM cérébrale remplacée dans certains cas par la TDM cérébrale.

IX-5 Classification et score de pronostic :

Plusieurs stigmates morphologiques et biologiques ont été recommandés dans l'évaluation du pronostic des TTG, ce qui explique la diversité des classifications qui ont connu une évolution au fil des années. [122].

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

-HCG > 100000 MUI/L

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

-Présence de MTS hépatiques et /ou du SNC.

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

Tableau 25 : classification de Led hammond et COWERKERS :

1-TTG non métastatique

2-TTG métastatique :

Quelque soit la localisation

A-TTG M de bon pronostic :

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

B-TTG M de mauvais pronostic :

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

§ En 1976 bashawe a formulé un système de score pronostic basé sur l'accumulation d'expériences cliniques sur 1300 patientes traitées depuis 1953 jusqu'à 1973.

Bagshawe utilise en plus des facteurs cités par Hammond : l'âge, la parité, le groupe sanguin ABO, l'infiltration lymphocytaire de la tumeur et le statut immunitaire.

§ En 1983 l'OMS a procédé a des modifications du système de Bagshawe et a établi un score ou il y a corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie.

Tableau 22 : système de cotation OMS.

	0	1	2	4
Age	<39	>39		
Grossesse précédente	Mole Hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Mois d'intervalle depuis la grossesse de référence	4	4-6	7-12	>12
Prétraitement parHcg (ul/ml)	10^3	$10^3 - 10^4$	$10^4 - 10^5$	10^5
La taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3-4cm	5cm	
Sites de métastases		Rate - rein	Tube digestif	Cerveau – foie
Nombre de métastases Identifiées		1-4	4-8	8

Un score ou égal à 6 : Faible risque.

Un score ou égal à 7 : Haut risque

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

Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostic. Il faut compter toutes les métastases et non les sites.

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 1992: la FIGO a procédé a une révision et a inclus deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie :

-Hcg<100 000 MUI/ml

-Durée de la maladie <6 mois depuis la dernière grossesse.

Tableau 27: classification de FIGO 1992.

Stades :
Stade 1 : maladie limitée a l'utérus.
Stade 2 : extension de la maladie au delà de l'utérus mais limité au structures génitales.
Stade 3 : maladie étendu aux poumons avec ou sans atteinte des organes génitaux
Stade 4 : autres sites métastatiques.
Pour chaque stade :
A : pas de facteurs de risque
B : 1 facteur de risque
C : 2 facteurs de risques
Facteurs de risque
1 : HCG>100000mui/ml.
2 : délai entre dernière grossesse et traitement < 6 mois.

En 2000 :

La classification OMS a servi à la constitution de la classification FIGO adoptée en septembre 2000, suite au congrès de la FIGO de Washington. [123].

Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO.

Tableau 23 : stade anatomique de la FIGO.

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

Tableau 24 : score FIGO 2000.

(score)	1	2	3	4
Age (ans)	<40ans	≥40ans		
Grossesse précédente	Mole	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle: 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 de la plus grande incluant l'utérus.		3 - <5	≥5cm	
Siège métastases	Poumon	Rate, rein	Tube digestif	Cerveau
Nombre de métastases Chimiothérapie Antérieur	0 Non	1-4	5-8 Echec de monochimio	>8 Echec de Polychimio

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

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

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

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

+Cas métastatiques :

Nos résultats rejoignent la littérature dans le sens ou les localisations secondaires retrouvées chez 67% des patientes ayant une TTG sont pulmonaire et hépatique et on note également la présence de métastase vaginale chez une patiente de notre série.

L'importance de formes métastatiques est également notée dans d'autres séries africaines [56], contrairement aux pays développés ou les formes non métastatiques sont les plus fréquentes [64 ; 100 ; 132].

Tableau 25 : pourcentage des différents sites métastatiques dans les différentes séries.

Région	Poumon	Foie	Vagin	Cerveau	Autres
Norvège	77%	6%	-	12%	3%
Sénégal	70%	5%	25%	18%	5%
France	80%	10%	30%	20%	20%
Notre série	33%	33%	33%	-	-

IX-6 Modalités thérapeutiques :

IX-6-1 Traitement de la mole hydatiforme :

Les môles hydatiformes complètes (MHC) ou partielles (MHP) présentent des caractéristiques histopathologiques, cytogénétiques et une évolution très distinctes. Leur prise en charge thérapeutique fait appel, dans la très grande majorité des cas, à une évacuation utérine par aspiration et à la surveillance ultérieure du taux sérique d'hCG.

L'évacuation utérine doit être programmée aussi rapidement que possible compte tenu du fait que les complications augmentent avec l'âge gestationnel de la grossesse molaire après 18 semaines d'aménorrhée. [124].

L'usage répandu des échographies réalisées au premier trimestre de la grossesse permet d'aboutir au diagnostic précoce de môle hydatiforme et montre une diminution du taux de grossesses avancées au moment du diagnostic de grossesse molaire. [73 ; 84].

Une étude rétrospective récente confirme que chez 2886 femmes, l'aspiration-curetage des môles complètes est une méthode sûre et efficace. [74].

Pour le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), la méthode de choix du traitement de la môle complète est l'aspiration-curetage (RCOG, 2004 2006). [115 ; 116].

L'évacuation de la môle hydatiforme est le plus souvent réalisée par aspiration-curetage [74]. La majorité du tissu trophoblastique est aspirée par simple rotation de la canule permettant l'involution concomitante de l'utérus. Un massage utérin par la main abdominale pendant l'aspiration permet de contrôler l'involution de l'utérus.

L'évacuation utérine par aspiration doit être contrôlée par une échographie peropératoire. [75]

Aucune étude n'a été identifiée concernant l'utilisation de la curette mousse. Néanmoins, les recommandations de la FIGO et de l'IGCS publiées en 2006 signalent la possibilité de réaliser en fin d'aspiration un curetage prudent avec une curette tranchante « light sharp curetage », afin de vérifier que l'utérus ait été complètement évacué (FIGO and IGCS, 2006) (avis d'experts). [76].

Dans notre étude le curetage aspiratif est systématique dès que le diagnostic de la grossesse molaire est fait, il se fait au bloc opératoire, sous anesthésie générale, sous perfusion de syntocinon, sous couverture antibiotique et administration d'antiD si Rhésus négatif.

Certains auteurs [125] recommandent un second curetage sept jours après l'aspiration-curetage initial, afin de s'assurer de l'absence de tissu molaire résiduel. Aucune étude prospective ou rétrospective ne valide la pertinence de cette recommandation. Un second curetage peut s'avérer nécessaire en cas de métrorragies persistantes associées ou non au diagnostic échographique de tissu trophoblastique intra-utérin résiduel (diamètre antéropostérieur supérieur à 17mm).

En l'absence de littérature spécifique aux mesures endométriales après une môle, la mesure endométriale a été définie à partir de travaux réalisés après interruption volontaire médicamenteuse et après traitement médicamenteux d'une grossesse arrêtée du premier trimestre. [126 ; 127].

En revanche la multiplication des curetages augmente le risque de synéchies. [128 ; 129].

Chez nous, on essaie de faire une aspiration la plus complète possible du contenu molaire, l'échographie post-aspiratoire permet d'éliminer les rétentions qui nécessitent une reaspiration quand elles existent. Ce qui est le cas chez deux patientes de notre série qui ont bénéficié après 14 et 15 jours d'une deuxième évacuation.

IX-6-2 Traitement des TTG :

IX-6-2-1 Traitement médical :

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les TTG furent le méthotrexate et l'actinomycine D [64;93] utilisée en monothérapie.

Depuis plusieurs polychimiothérapies se sont développées à base de méthotrexate, d'actinomycine D, d'étoposide, de cisplatine, de cyclophosphamide, de vincristine et de bléomycine. [64].

Un bilan avant traitement est systématiquement réalisé : [64,3]

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

a) Descriptif des différentes molécules utilisées :

Methotrexate :

C'est un antimétabolite , analogue de l'acide folique agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-reductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques,il est utilisé dans de très nombreux protocoles anticancéreux .

La toxicité est très réduite. [130].

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets hématopoïétiques : apparition de thrombopénie, leucopénie, anémie et aplasie médullaire.

- Trouble digestifs avec ulcération répartie sur l'ensemble du tube digestif accompagnée de nausées, vomissements et de douleurs abdominales.
- Troubles hépato-renaux.
- Trouble infectieux secondaire à la leucopénie.

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

Actinomycine-D :

L'actinomycine D (ou Dactinomycine™) est constituée de deux chaînes identiques polypeptidiques rattachées par un noyau phénoxazone, dont la structure plane permet une intercalation au niveau du DNA. [130].

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

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets secondaires précoces à type de : nausées, vomissements.....
- Toxicité hématologique fréquente et dose dépendante : thrombopénie, leucopénie, anémie.
- Alopecie, éruptions allergiques ou par photosensibilisation.
- Risque extrêmement important de nécrose en cas d'extravasation.

L'étoposide :

Aussi appelé VP16, ce médicament, isolé en 1965, a été longtemps négligé parce qu'il n'était pas administré de la meilleure manière : son usage s'est développé à partir du moment où on a commencé à le donner plusieurs jours de suite, ce qui améliore beaucoup les résultats par rapport à une injection unique. [130].

C'est un dérivé d'hémisynthèse des podophyllines extraites de racines de plantes herbacées voisines de la mandragore. Il inhibe une enzyme indispensable à

la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la topo-isomérase II et bloque ainsi les reproductions cellulaires.

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

En effet le risque au long court de seconds cancers augmente avec l'étoposide et non avec le méthotrexate ou l'actinomycine D utilisés seuls [64].

Cisplatine :

Chef de file d'une des plus récentes familles de médicaments anticancéreux, la seule fondée sur un métal lourd, il a entraîné de nets progrès de la chimiothérapie. [130].

C'est un médicament voisin des alkylants qui se lie à l'ADN et empêche sa transcription en ARN puis la synthèse de protéines.

Les effets secondaires sont nombreux : [130].

- Toxicité rénale : le cisplatine peut être responsable de nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines,et aussi d'insuffisance rénale chronique dose dépendante.
- Des troubles hydro-électrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie.
- Toxicité auditive : chez certains sujets traités par une seule dose de 50 mg/m² de cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz).

Plus rarement, la perte auditive portait sur les fréquences conversationnelles. Uni ou bilatérale, l'ototoxicité devient plus fréquente et plus sévère avec l'intensité

et la répétition des doses ; elle est majorée par une hypoacousie préalable et l'association à des médicaments ototoxiques.

- Toxicité hématologique : une myélodépression dose dépendante, cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine : elle se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie dont le maximum se situe généralement vers la 3ème semaine, la récupération s'effectue le plus souvent vers la 4ème ou la 6ème semaine ; plus fréquente est l'anémie chronique, dose dépendante et cumulative : elle est notée dans 50% des cas après 300 mg/m² et semble liée à un déficit en érythropoïétine.

- Toxicité gastro-intestinale : des troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements sont fréquents : ils sont dose-dépendants et surviennent une à quatre heures après l'administration du produit. Ils doivent être prévenus par un traitement anti-émétique efficace mais peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement.

Particuliers sont les nausées et les vomissements retardés, de contrôle difficile et associés à des risques de néphrotoxicité retardée.

- Toxicité neurologique : des neuropathies périphériques (surtout sensibles) sont observées : cette toxicité est cumulative et dose dépendante ; elle débute vers 300 mg/m² et est fréquente vers 600 mg/m², avec une intensité variable ; elle récupère lentement et incomplètement dans 30 à 50% des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement.

Il faut se méfier des associations du cisplatine avec d'autres produits neurotoxiques et des neuropathies préexistantes. De rares atteintes neurologiques centrales ont pu être observées avec le cisplatine, en particulier des crises convulsives et une cécité transitoire.

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

Bléomycine :

La bléomycine est un agent anti-cancéreux. C'est un peptide non ribosomal produit par la bactérie *Streptomyces verticillus*. Elle agit comme antibiotique glycosylé linéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort de la cellule. [130].

Contrairement aux autres cytotoxiques, la bléomycine n'est pas toxique pour les cellules de la moelle osseuse et du sang.

Son injection s'accompagne souvent d'une fièvre et de frissons violents qui doivent être évités par une préparation médicamenteuse. La prolongation du traitement se traduit par des troubles de la peau et des muqueuses : épaissements et pigmentation aux coudes, aux genoux et sur les paumes des mains et les plantes des pieds, rougeurs diffuses, irritation de la bouche (stomatite) et des muqueuses digestives gênant l'alimentation. [130].

b) Les différents protocoles :

v En monochimiothérapie :

Pour le méthotrexate plusieurs protocoles sont proposés :

Ø Protocole de Hertz :

Une injection de MTX en IM de 0.4 mg/kg/j pendant cinq jours, en fonction de la tolérance. Le rythme est hebdomadaire ou bimensuel. [131].

La tolérance est souvent médiocre surtout sur le plan hématologique.

Ø Protocole de Holland :

Une injection de MTX en IM de 0.5 à 0.7mg/kg au rythme de deux injections par semaine. [131].

La toxicité serait moindre que pour le premier protocole.

Ø Protocole de Goldstein :

C'est le protocole de référence. [131].

Le MTX est administré à la dose de 1 à 1.5/kg/j à j1 ,j3,j5,j7, en alternance avec l'acide folinique à la dose de 0.1 à 0.15mg/kg/j à j2,j4,j6,j8.

La toxicité est très réduite.

Ø Protocole utilisé en oncologie :

Le MTX est administré à la dose de 30mg/m² par voie intramusculaire, en administration hebdomadaire.

Ø Pour l'Actinomycine D :

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

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

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

Ø Pour l'étoposide :

L'étoposide orale à raison de 200 mg/m² tous les jours pendant cinq jours aux 12 à 14 jours s'est révélé hautement efficace et moins toxique. Toutefois les effets secondaires limitent son utilisation.

Tableau 26 : principaux protocoles utilisés en monochimiothérapie [8].

Méthotrexate	0.4mg/kg (max 25mg) par voie IV ou IM, chaque jour (pendant 5 jours) Les traitements sont répétés tous les 14 jours
Méthotrexate	1 mg/Kg (voie IM) J1, J3, J5, J7 0.1 mg /Kg de J2, J4, J6, J8
acide folinique	Les traitements sont répétés tous les 14 jours
Méthotrexate	30 mg/m ² , voie IM, en administration hebdomadaire
Actinomycine D	9-13 µg/kg par voie IV pendant 5 jours aux deux semaines (maximum 500 µg/j)
le méthotrexate et l'actinomycine D en traitement séquentiel	
L'étoposide	200 mg/m ² , VO tous les jours pendant cinq jours entre 12 à 14 jours

v En Polychimiothérapie :

Plusieurs protocoles dont les plus utilisés sont :

- MAC : méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide.
- MAC III : méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide.
- CHAMO-CA : actinomycine D, méthotrexat, cyclophosphamide-actinomycine D.
- EMA-CO : Etoposide, méthotrexate, actinomycine D- cyclophosphamide .
- BEP : détaillé par la suite.

Ø Protocole CHAMO-CA (WEED, 1984)

J1	-hydroxyurée 500mg per os à 6h, 18h ,00h -actinomycine D 0.2 mg IV à 19h.
J2	-vincristine 1mg /m2 IVD à 7h. -methotrexate 100mg /m2 IVD à 19h + 200mg/m2 perfusion sur 12 h.
J3	-actinomycine D 0.2 IV à 19h. -cyclophosphamide 500mg/m2 IV à 19h. -acide folinique 14mgIMà19h.
J4	-acide folinique 14mgIMà 1h, 7h, 13h, 19h -actinomycine D 0.5 IV à 19h
J5	-acide folinique 14mgIMà 1h -actinomycine D 0.5 IV à 19h
J6 - 7	- rien
J8	- -cyclophosphamide 500mg/m2 IV à 19h -doxuribicine 30mg/m2 IV à 19h. -toxicité vérifié quotidiennement, repérable après 10 j.

Ø Protocole EMA-CO (Newland et al ,1986)

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

Ø Protocole BEP :

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

Espacement des cures : 21 jours.

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

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

Les effets secondaires de la polychimiothérapie ne sont pas négligeables. Ils doivent intégrer dans la discussion autour du choix thérapeutique retenu. Certains décès des patientes sont imputable non pas à l'évolution de la TTG elle-même mais à la toxicité directe de la chimiothérapie. [64].

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

Le méthotrexate en monochimiothérapie constitue le traitement de première intention des formes à bas risque (score FIGO < 6). [89; 64; 3; 56].

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

Tableau 27 : résultats des chimiothérapies de TTG de risque faible.

Stade	Chimiothérapie	Taux RC	Nombre de patientes	Auteurs
Non métastatiques	MTX	93	38	Hammond 1967
	MTX/Act.D	90	29	Hammond 1970
	Act.D	94	31	NETDC.1975
	MTX-af	98	10	Golstein.1978
Métastatiques et non métastatiques	Etoposide Orale	93	60	Wong 1986
Métastatiques	MTX/Act.D	74	50	Ross 1965
	MTX.Act.D	72	29	Hommod 1970
	Act.D	67	39	Osthanond 1975
	MTX.ac	100	9	Goldetein 1996

Il n'existe aucun essai randomisé qui compare ces différents protocoles de Chimiothérapie. Cependant, le méthotrexate demeure le traitement de référence grâce à son taux d'activité, associé à sa faible toxicité. [64 ; 56 ; 57 ; 61].

Cependant l'adjonction de l'acide folique au méthotrexate réduit le nombre nécessaire de cures pour induire une réponse complète par rapport au méthotrexate seul. [64].

Le méthotrexate a été également utilisé en matière de TTG à haut risque, en 1987, Lurain expliquait que les facteurs responsables des échecs de traitement sont le manque de thérapeutiques initiales agressives appropriée[64]. De 1962 à 1985, série de 28 femmes de centre de maladie trophoblastique John Brewer, sont décédées d'une tumeur trophoblastique à haut risque traitées par méthotrexate. [64].

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

Ainsi, il est reconnu que les tumeurs trophoblastiques à haut risque (score ≥ 7) nécessitent la mise en place d'une polychimiothérapie. [64].

Dans notre série, les patientes à haut risque ont été traitées par polychimiothérapie, protocole EMA-CO.

Dans la littérature, et depuis 1979, l'EMA-CO est le traitement de référence des TTG à haut risque du Charing Cross Hospital. Lurain et al. retrouvent un taux de guérison de 83% lorsque ce protocole est administré en première ligne, il a énuméré en 2002 les bénéfices de l'EMA-CO : meilleur taux de réponse, meilleur survie à long terme, minimum de toxicité à court et à long terme. [64].

Le taux de rémission est respectivement de 73% et 95% pour Escobar et Bolis et al. [64; 132].

En cas d'échec de ce protocole : réponse incomplète ou rechute (plateau de β hCG, taux bas persistant, réélévation de β hCG après négativation), Newlands rapporte alors 88% de guérison avec l'EP-EMA. [64].

On retrouve malheureusement peu d'études concernant l'utilisation de l'APE dans le traitement de première ligne des TTG de haut risque.

Une étude publiée en 1989 par Theolore et al. Trouvait 100% de remissions quant le score de L'OMS est >8. [64].

Mais l'étude portant sur un effectif global de 8 patientes ne nous permet pas de conclure à la supériorité de ce traitement sur l'EMA-CO.

Pour les patientes résistantes à une chimiothérapie à base de cis platine, une chimiothérapie intensive avec greffe de moelle osseuse de type ICE (ifosfamide, carboplatine, etoposide) a été étudiée. 5 patientes suivies pour maladies trophoblastiques métastatiques résistantes ont été traitées, il a été observé une réponse complète sur 5. [64 ; 100].

Pour les tumeurs de site d'implantation qui reste une entité rare, le traitement de référence reste l'hystérectomie. Cependant le caractère complet de la résection est incertain, les auteurs proposent une chimiothérapie adjuvante à base EP-EMA, car pour cette tumeur l'EMA-CO est inefficace. [64].

L'équipe de Charing Cross Hospital réalise 4 à 6 cures d'EP-EMA en post opératoire débutant 2 à 3 semaines après la chirurgie. [64 ; 89].

Pour les formes locorégionales ou métastatiques, on réalise une chimiothérapie initiale de type EP-EMA puis une chirurgie en cas de réponse. [64].

Le nombre de ces cures dépend de l'évolution de la courbe de β hCG, et l'ensemble des études conseillent de donner 2 à 3 cures après négativation. [66 ; 64].

La chimiorésistance est affirmée par la stagnation ou la ré ascension des β hCG plasmatiques et notamment de la fraction β plus sensible pour détecter les fluctuations faibles. [134]

IX-6-2-2 Traitement Chirurgicale :

En 1963, Brewer a montré que la survie des patientes ayant eu une hystérectomie pour choriocarcinome avant toute chimiothérapie était de 40% en cas de maladie non métastatique contre 19% en cas de métastases [133]. La plupart des patientes décèdent dans les deux ans après la chirurgie. L'émergence d'une chimiothérapie efficace a diminué l'intérêt de la chirurgie dans la prise en charge des patientes atteintes de TTG.

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

Actuellement, l'excellente chimiosensibilité de ces tumeurs, réduit la place de chirurgie mutilante surtout chez les jeunes femmes .Cependant quelques indications chirurgicales persistent. [134].

Dans notre série, le recours au traitement chirurgical n'a été indiqué chez aucune de nos patientes.

Les complications propres de TTG induisent parfois à une chirurgie de sauvetage en urgence, [135].Cependant la radiologie interventionnelle en embolisant les artères a l'origine de l'hémorragie peut avantageusement remplacer la chirurgie d'hémostase généralement difficile à réaliser, mais peu de centre disposent de cette possibilité et le transfert vers ces centres et parfois impossible vu l'importance de cette hémorragie. [134 ; 135 ; 136].

Dans les TTG, la chirurgie se justifie encore en cas de survenue d'une chimiorésistance, cette dernière est d'autant plus fréquente que le traitement aurait été institué avec retard ou qu'il s'agissait de TTG a haut risque métastatique. [134].

L'objectif de la chirurgie est de pratiquer l'exérèse des lésions réfractaires à la chimiothérapie repérées par l'échographie, l'hystéroscopie, le scanner ou l'IRM.

L'hystérectomie est moins active sur la maladie quand elle est pratiquée, non pas en première intention, mais secondairement après échec de la chimiothérapie. [134].

Sur une série de 68 patientes avec une TTG ayant conduit à une hystérectomie, Xiang et al. Relèvent un taux de rémission de 95 % lorsque l'hystérectomie a été réalisée de principe. Ce taux n'est que de 71 % lorsque l'hystérectomie intervient après l'échec de la chimiothérapie. [134].

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

Cependant en dehors de toute complication ou chimiorésistance, nombreuses études s'accordent que l'hystérectomie garde une indication de principe dans les TTG, en particulier chez les femmes de plus de 40 ans, non désireuses de préserver leur fertilité.

L'hystérectomie limite aussi les récurrences en particulier pour les TTG à haut risque métastatique. [134 ; 136].

En cas de TSIP, seule l'hystérectomie parfois associée à une chimiothérapie permet d'obtenir une rémission. [134].

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

Les TTG n'étant pas hormonodépendante et les métastases ovariennes étant rares, les ovaires pourront être conservés selon l'âge des patientes [134].

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une hystérectomie abdominale passant au large de la lésion, de préférence extrafasciale en minimisant la manipulation de l'utérus afin d'éviter les embolies tumorales vasculaires. L'hystérectomie dans ce contexte de tumeur hyper vascularisée, pouvant s'étendre aux paramètres ou aux organes adjacents, n'est pas forcément simple. [134].

Pour les patientes avec un petit utérus et une TTG réduite, certains n'excluent pas l'hystérectomie vaginale ou laparoscopie [134]. La coelioscopie, contrairement à la voie vaginale, permet une exploration complète de la cavité abdominale à la recherche de métastases occultes. [134].

Chez les femmes jeunes même lorsque l'exérèse de la tumeur est devenue licite, l'option chirurgicale radicale demeure difficilement acceptable. Quelques équipes ont donc proposé des résections myométriales limitées à la lésion avec des résultats satisfaisants vis-à-vis du contrôle de la maladie et de la fertilité des patientes [134]. Un repérage précis de la tumeur en peropératoire avec notamment une sonde d'échographie stérile est nécessaire.

Du fait du caractère vasculaire des TTG, les moyens pour minimiser le risque hémorragique lors de la résection myométriales sont à rechercher. Certains ont recours à l'injection locale de substances vasopressives [136]. D'autres appliquent un garrot au niveau de l'isthme utérin pour occlure les artères utérines associé à des clamps vasculaires placés sur les ligaments lombo- ovariens [134 ; 136]. Pour d'autres, comme pour les myomectomies réputées difficiles, une embolisation artérielle radiologique peut aider.

En ce qui concerne la chirurgie de sites métastatiques, une résection des masses tumorales est indiquée s'il y a saignement important ou en cas de résistance à la chimiothérapie [134].

IX-6-2-3 Radiothérapie :

Elle garde une place limitée dans la prise en charge des TTG surtout comme traitement palliatif en cas des cas métastatiques [64], aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une radiothérapie.

Elle trouve une place actuellement, en cas de : [64 ; 14]

- Métastases cérébrales : 2500-3000 cgy est délivré en 10 fractions avec du dexametasone pour réduire l'oedeme cérébrale.
- Métastases hépatiques pour réduire le risque hémorragique ; également 2000 cgy en association avec la chimiothérapie.
- Métastases vaginales : surtout en cas de résistance à la chimiothérapie et inaccessibilité à la chirurgie, la radiothérapie peut être proposée comme traitement palliatif.

IX-7 Surveillance :

a) La mole Hydatiforme :

Un suivi soigneux est essentiel après l'évacuation d'une grossesse molaire, pour identifier les patientes à risque d'évoluer vers une TTG.

Si l'échographie morphologique est utile pour le diagnostic de la môle, elle n'est pas validée actuellement par la littérature internationale, contrairement au dosage de β hCG, pour le suivi et le monitoring utérin après aspiration. Il est néanmoins possible d'avoir recours à l'échographie pour surveiller l'involution utérine et la disparition des kystes ovariens [80 ; 81], En dehors de cette étude, il n'existe pas de données dans la littérature relative au suivi échographique après évacuation d'une môle. Les recommandations américaines ne font aucune mention de cet examen après traitement par aspiration pour môle hydadiforme [86 ; 87].

Les recommandations anglaises (RCOG 2006), recommandent un suivi par des centres référents après évacuation molaire si la patiente présente des symptômes persistants comme des saignements vaginaux.

□□Surveillance échographique :

Compte tenu des risques probables de rétention des tissus trophoblastique après évacuation molaire [avis d'experts, données extrapolées à partir d'études après IVG chirurgicales [137], il semble donc nécessaire d'envisager une échographie dans les 2 semaines suivant l'évacuation de la môle. Le diagnostic de rétention sera établi lorsque la mesure du diamètre antéropostérieur de l'image intracavitaire est supérieure à 17mm (avis d'experts).

Il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale 15 jours après l'évacuation initiale pour éliminer le diagnostic d'une rétention [99].

La réalisation d'échographies pelviennes endovaginales supplémentaires est recommandée en cas de reprise des saignements et/ou de l'évolution anormale des β hCG.

□□Surveillance biologique :

Dans le suivi d'une MH, un dosage hebdomadaire de β hCG totale sérique est recommandé jusqu'à négativation confirmée sur 3 dosages successifs.

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

- pendant 6 mois en cas de MHP,
- pendant 12 mois en cas de MHC,
- pendant 6 mois en cas de MHC au cours desquelles le β hCG totale sérique se négative en moins de 8 semaines.

Pour suivre la régression du taux de β hCG (sur une courbe semi-logarithmique), il est indispensable que les dosages soient réalisés par la même technique et si possible dans le même laboratoire (accord professionnel). La décroissance de façon régulière du taux de β hCG totale sérique dispense de tout examen d'imagerie complémentaire (accord professionnel).

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

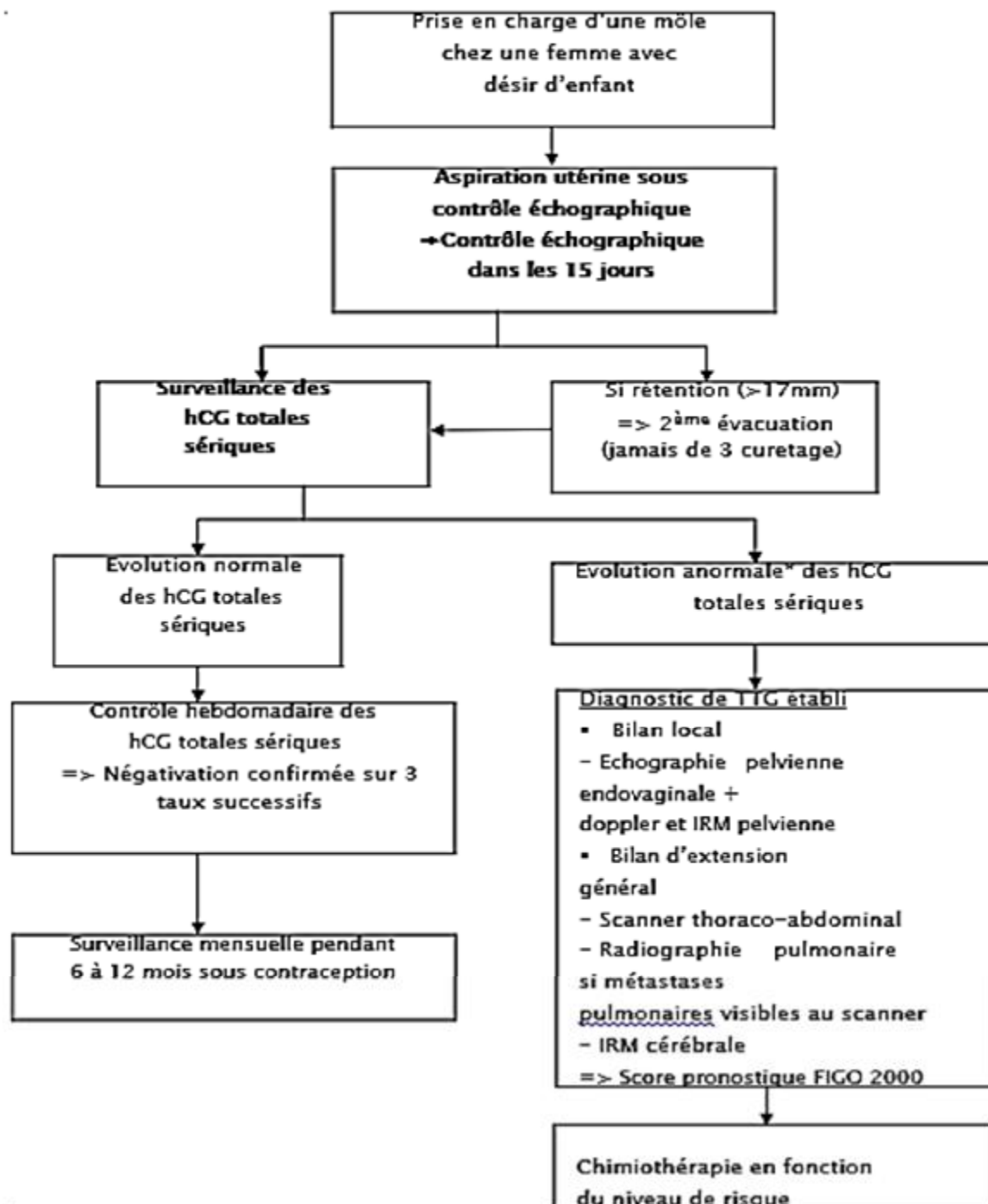


Figure 18 : Prise en charge d'une mole hydatiforme [99].

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

b) Les TTG :

Après l'obtention de la rémission complète, le taux de β hCG totale sérique des patientes doit être surveillé: C'est l'examen clé du suivi. [138].

Pour le CNGOF, la surveillance d'une tumeur trophoblastique gestationnelle après traitement par chimiothérapie repose sur des dosages répétés de β hCG totale sérique, au rythme suivant : [99].

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

L'équipe du Charing Cross Hospital propose quant à elle un suivi basé sur la surveillance exclusive du taux de β hCG urinaire au-delà du 6ème mois de suivi. [138].

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

- Suivi du taux de β hCG urinaires tous les mois pendant la deuxième année.
- Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 2 mois pendant la troisième année.
- Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 3 mois pendant la quatrième année.
- Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 4 mois pendant la cinquième année.
- Et enfin, suivi du taux de β hCG urinaires tous les 6 mois pendant toute la vie au-delà de la cinquième année.

Dans notre service on a adopté les recommandations françaises :

- Un dosage hebdomadaire de β hCG totale sérique est recommandé pendant 8 semaines ;

- Puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;
- Puis tous les mois au-delà de la 16ème semaine après traitement pendant :
 - 12 mois pour les TTG à bas risque.
 - 18 mois pour les TTG à haut risque.

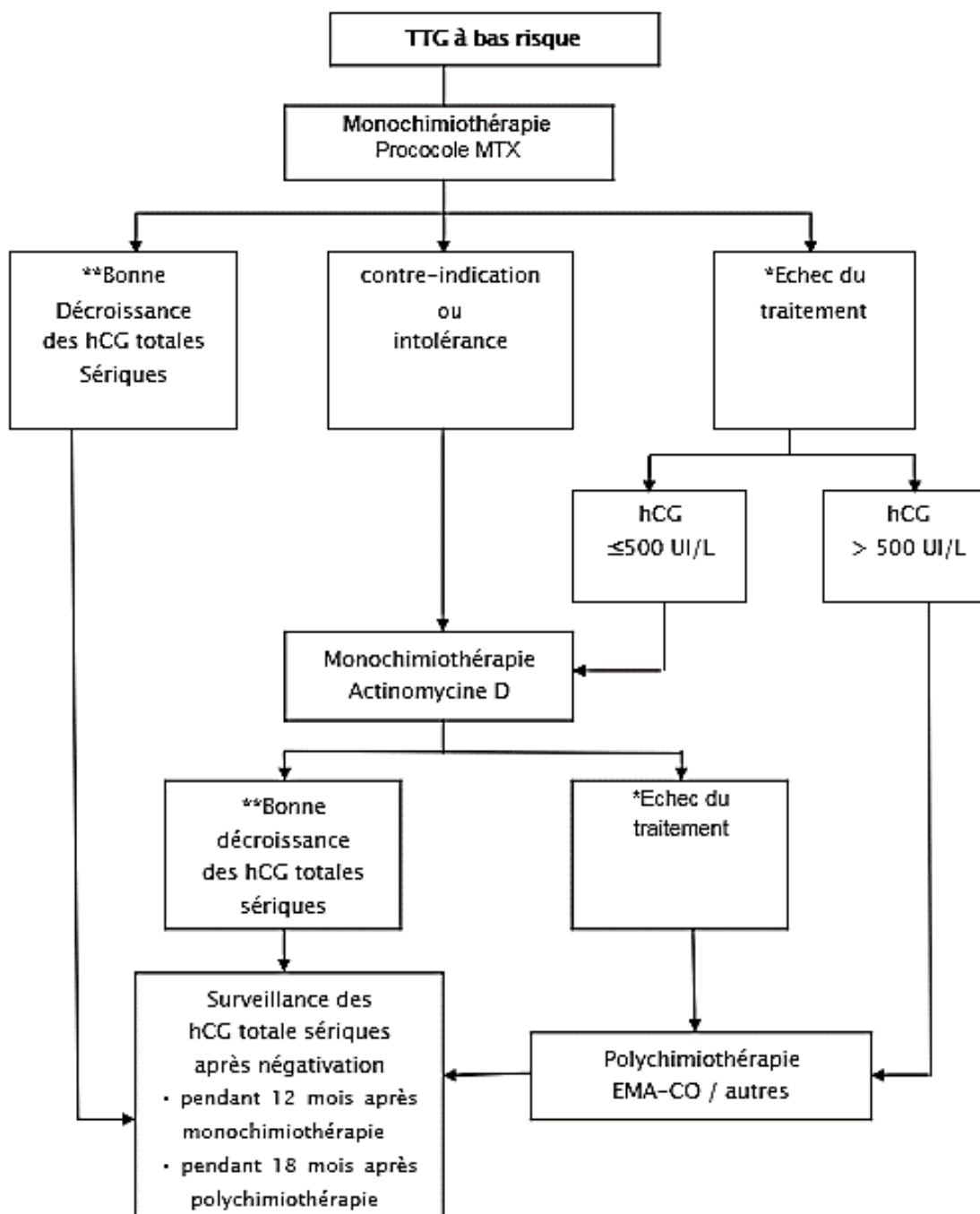


Figure 19 : Traitement par chimiothérapie des TTG à bas risque. [99].

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

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

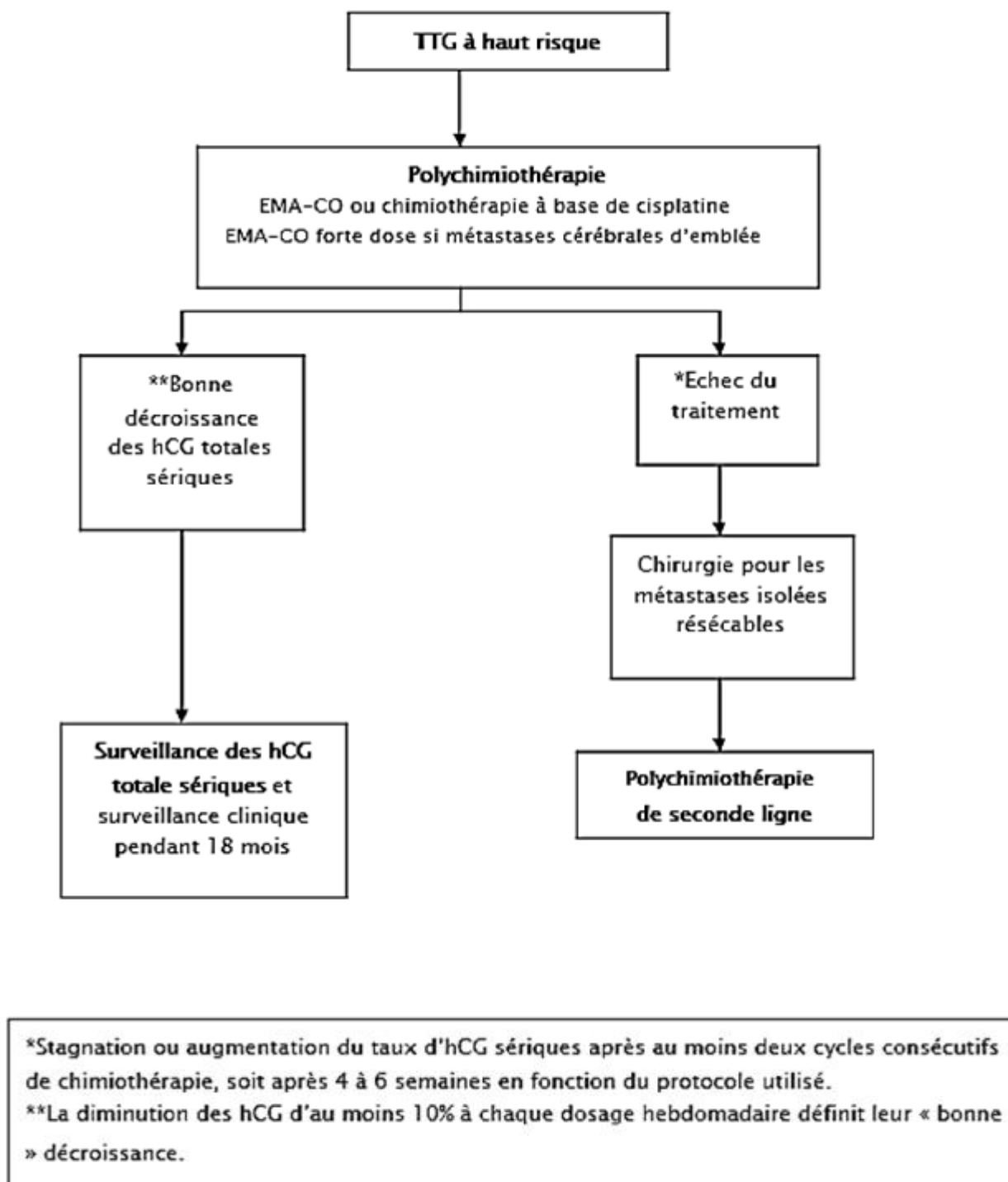


Figure 20: Traitement par chimiothérapie des TTG à haut risque. [99].

IX- 8 Pronostic :

Le pronostic des TTG s'est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie. [64 ; 56 ;69 ;93 ;131].

- Effets secondaires des drogues :

Ø A cours terme

Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro-intestinaux [64 ; 93 ; 100], rencontrés d'ailleurs chez plus de la moitié de nos patientes, à la mortalité. Pour Lurain ,11% des décès de TTG seraient dus a la toxicité des drogues responsables, entre autres, d'accidents septiques et hémorragiques. [64].

Ø A long terme

L'apparition de tumeurs secondaires est augmentées surtout en ce qui concerne les leucémies myéloïdes, les cancers coliques les mélanomes et les tumeurs du sein avec un délai moyens variant entre 5 et 25ans. [64]

L'étoposide essentiellement augmente le risque de cancer secondaire, [65], cependant ces données n'ont pas encore été confirmées.

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

IX-9 Contraception :

a) La contraception aggrave-t-elle le risque d'évolution vers une TTG secondaire :

-La contraception orale combinée (COC) :

Dans une publication déjà ancienne (1976), Stone et Bagshawe évoquaient un possible effet délétère de la contraception orale en précisant que le recours à la chimiothérapie après évacuation d'une grossesse molaire était significativement augmenté par les COC avant normalisation de l'hCG. Ils concluaient à un retard de normalisation du marqueur imputable à la COC [139].

Dans une étude cas/témoin sur 288 patientes (79 môles partielles et 159 môles complètes versus 431 patientes pour le groupe contrôle), Parazzini montre que l'utilisation d'une COC peut entraîner une augmentation du risque relatif de survenue d'une TTG secondaire (risque relatif de 1,5, IC95% [1,1-2,1]). Le groupe d'utilisatrices comportait 104 patientes versus 130 non utilisatrices. Mais l'auteur mentionne que ce résultat peut être lié à d'autres facteurs de risque que la seule prise de contraceptif [68].

En raison de la controverse existant sur l'augmentation du risque de TTG due à l'utilisation de la COC après une môle hydatiforme, Costa a publié en 2006 une revue systématique de la littérature internationale [140]. Deux études randomisées ont été incluses pour l'analyse [141 ; 142]. Le risque relatif concernant l'utilisation d'une COC était identique dans les deux études avec un risque relatif respectif de 0,69 et 0,71. Le même auteur a identifié 7 études observationnelles incluant un total de 1533 femmes. Aucune de ces études n'a utilisé la classification FIGO 2000. Pour 5 de ces 7 études [143 ; 144 ; 146 ; 139], le risque relatif lié à l'utilisation de la contraception variait de 0,57 à 1,46.

Quatre des cinq études avaient pour but de comparer les femmes qui utilisaient une COC par rapport à celles qui utilisaient une contraception barrière ou

dispositif intra-utérin [147 ; 144 ; 146]. Une des sept études [148] avait pour but de comparer les femmes sous contraception par injection intramusculaire d'acétate de médroxy-progestérone (MPA) à celles qui utilisaient une COC ou à une méthode non hormonale. L'auteur conclut qu'il n'existe pas de relation évidente entre l'utilisation d'une COC durant la période post molaire et l'incidence de survenue d'une TTG.

Les publications initiales montraient un risque augmenté dans des études observationnelles.

Dans celles étudiées par Costa, en dépit des difficultés méthodologiques, cette association n'est pas retrouvée, de même que dans les 2 études randomisées Il conseille donc l'utilisation d'une COC après traitement d'une grossesse molaire [140].

L'effet des autres modes de contraception hormonale (voie vaginale, voie percutanée, implant) n'a pas été évalué à ce jour. L'innocuité des stéroïdes sur les cellules trophoblastiques tant in vitro qu'in vivo laisse à penser que ces modes contraceptifs peuvent aussi être utilisés après évacuation d'une grossesse molaire.

Après une grossesse molaire, les patientes doivent être informées qu'elles doivent utiliser une méthode contraceptive fiable pendant toute la durée de surveillance du taux de β hCG sérique.

L'utilisation des contraceptifs oraux n'interfère pas avec le suivi [79 ;86].

- Le dispositif intra-utérin (DIU) :

Selon l'OMS en 2005, "en raison du risque accru de perforation dans la mesure où le traitement de cette affection exige de multiples curetages utérins, le DIU au cuivre ou au lévonorgestrel (système intra-utérin ou DIU au LNG) est classé :

- Dans la catégorie 3 (état où les risques théoriques ou avérés l'emportent généralement sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode) pour la MTG bénigne,
- Dans la catégorie 4 (état équivalent à un risque inacceptable pour la santé en cas d'utilisation de la méthode) pour la TTG maligne.

Ces recommandations s'adressent à des praticiens exerçant dans des pays émergents (hors Europe, Amérique du Nord et Australie) où ils rencontrent des maladies trophoblastiques à un stade plus évolué. Ces stades évolutifs ne sont plus rencontrés en Europe.

b) La contraception a-t-elle une influence sur la cinétique de décroissance des taux de β hCG ?

Dès 1980, Berkowitz pose la question : les stéroïdes sexuels entraînent-ils une stimulation hormonale lorsqu'ils sont administrés avant la normalisation de β hCG ? [149].

Costa a réalisé en 2006 une revue systématique de la littérature internationale [140]. Une seule étude randomisée a évalué le temps de régression de β hCG en fonction de l'utilisation de la COC. Il est de 9 semaines pour les utilisatrices de COC et de 10 semaines pour les non utilisatrices (méthodes barrières). Aucune conclusion ne peut être dégagée de ce résultat [142]. Curry a observé deux grossesses durant la période de suivi dans le groupe qui utilisait les méthodes barrières, et aucune grossesse dans le groupe sous contraception orale [142]. Seule une étude observationnelle publiée en 1985, montre une "différence statistiquement

significative” du taux de régression de β hCG ($49,9 \pm 2,40$ jours pour les utilisatrices de la COC versus $59,35 \pm 2,62$ pour les non utilisatrices).

Mais l'utilisation de tests de dosages de β hCG différents d'une femme à l'autre, quelles soient sous contraception ou non est un biais important de l'étude [146]. Les 3 autres études observationnelles n'ont pas retrouvé d'association évidente du taux de régression de β hCG chez les utilisatrices par rapport aux non utilisatrices [147 ; 146 ; 148].

En 2006, le RCOG confirme que l'utilisation d'une COC ou d'un traitement substitutif de la ménopause est sans danger après la normalisation du taux de β hCG. [116].

Pour le CNGOF 2010, Une contraception après évacuation d'une grossesse molaire est recommandée.

Après évacuation d'une môle, il n'y a pas de contre-indication avérée à la pose d'un dispositif intra-utérin, après s'être assuré de l'absence de rétention, de la bonne involution utérine et de l'absence des contre-indications habituelles. [99].

IX- 10 Fertilité et devenir obstétrical :

Ø Après mole hydatiforme :

Les issues des grossesses obtenues après un antécédent de môle complète ou partielle (taux de fausses couches, prématurité, mortinatalité, anomalie congénitale) sont comparables à celles de la population générale [138 ; 151 ; 142]. Le pourcentage d'hypertension artérielle gravidique/prééclampsie lors des grossesses consécutives à une môle hydatiforme est comparable à celui de la population générale : 1,5% pour les grossesses suivant une môle complète et 1,9% pour les grossesses suivant une môle partielle. [150].

Ø Après TTG traitées par chimiothérapie :

Les issues des grossesses obtenues après une TTG traitée par chimiothérapie sont comparables à celles de la population générale exceptée pour les taux de mortinatalité qui sont supérieurs. [151 ; 143].

De juin 1965 à novembre 2001, Garner a recensé l'ensemble des patientes ayant eu une grossesse après la survenue soit d'une môle (complète ou partielle), soit d'une TTG. L'ensemble des résultats des issues de ces grossesses est résumé dans le tableau 12 ci-après. L'auteur termine par des recommandations pour les praticiens et les patientes [151] :

Après une môle hydatiforme, les patientes doivent être encouragées à utiliser une contraception efficace durant la période de surveillance de β hCG totale sérique. Cette méthode de contraception doit être adaptée pour les patientes non compliantes ;

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

En cas de poursuite de la grossesse, tout saignement anormal et tout signe systémique doivent donner lieu à une exploration afin d'éliminer une récurrence tumorale.

Tableau 28 : Résumé des issues des grossesses ultérieures après môle partielle et complète, TTG et après deux grossesses molaire [151].

	Après une mole partielle (n=251)	Après une mole complète (n=1278)	Après une TTG secondaire (n=581)	Après 2 grossesses molaire (n=22)
Naissance à Terme d'un enfant vivant	189(75.3%)	877(68.6%)	393(67.6%)	20(57.1%)
Accouchement Prématuro d'un Enfant Vivant	4(1.6%)	95(7.4%)	35(6%)	-
-Mort né	1(0.4%)	7(0.5%)	9(1.2%)	1(2.9%)
-Mort foetal in Utéro	-	-	-	
Avortement spontané	39(15.5%)	229(17.9%)	99(17%)	3(8.6%)
Avortement thérapeutique	11(4.4%)	41(3.2%)	28(4.8%)	3(8.6%)
Grossesse extra-utérine	1(0.4%)	11(0.9%)	7(1.2%)	1(2.9%)

IX- 11 Prévention :

- La chimioprophylaxie :

L'utilisation de la chimiothérapie prophylactique au moment de l'évacuation molaire reste controversée [87]. Cependant, 2 essais randomisés ont été identifiés dans la littérature et montrent que la chimioprophylaxie réduit l'incidence des tumeurs postmôlaires. L'équipe de Kim (Kim 1986) a conduit une étude prospective randomisée sur 71 patientes présentant une môle complète et traitées soit - par aspiration puis méthotrexate avec acide folinique (39 patientes) soit - par aspiration seule (32 patientes).

L'auteur a classé ces patientes en groupes à faible ou haut risque de tumeurs postmôlaires. Parmi les patientes à haut risque, la chimiothérapie prophylactique a réduit l'incidence des tumeurs postmôlaires de 47% à 14%. Parmi les patientes à faible risque, la chimiothérapie prophylactique n'a pas eu d'influence sur l'incidence des maladies persistantes (7,7% versus 5,6%). Cependant, les patientes qui ont développé une tumeur persistante après chimioprophylaxie par méthotrexate ont nécessité par la suite de plus de cures de méthotrexate pour atteindre la rémission.

Le second essai randomisé identifié est celui Limpong sanurak [152] qui a publié un essai, prospectif, randomisé en double aveugle évaluant l'administration d'actinomycine D prophylactique versus un groupe contrôle. Les 60 patientes incluses dans l'essai présentaient toutes une môle complète à haut risque. La fréquence des tumeurs postmôlaires était de 13,8% dans le groupe chimioprophylaxie et de 50% dans le groupe contrôle.

- L'hystérectomie :

Réalisée par voie abdominale ou vaginale coelioassistée, l'hystérectomie totale interannexielle de principe peut être évoquée et discutée avec certaines patientes après accomplissement du projet parental. Dans ces circonstances l'hystérectomie

diminue, mais n'annule pas le risque de TTG [153 ; 154]. Son intérêt est d'autant plus marqué chez la femme plus âgée que le risque de TTG est augmenté.

L'hystérectomie après aspiration est préconisée pour certains chez les patientes dépassant quarante ans et présentant plusieurs facteurs de risque d'évolution vers les TTG.

L'annexectomie de principe ne devrait pas être associée à l'hystérectomie compte tenu de la rareté des métastases annexielles. L'hystérectomie peut être nécessaire du fait de complications hémorragiques de la môle hydatiforme. [154].

IX-12 Cas particulier : Les grossesses multiples.

Le diagnostic et la prise en charge d'une grossesse multiple associant un ou des embryons apparemment normaux à une grossesse molaire sont difficiles car cette association est rare et ces formes de présentations sont variées.

Deux mécanismes différents de grossesses gémellaires ont été décrits associés à une môle hydatiforme par Vassilakos et al. en 1977 : môle complète coexistant avec un fœtus viable ou môle partielle avec fœtus non viable [155] :

- Une môle complète (46 chromosomes tous d'origine paternelle) coexistant avec un fœtus normal (46 chromosomes dont 23 d'origine paternelle et 23 d'origine maternelle).
- Une môle partielle associée à un fœtus anormal à caryotype triploïde (les 2 ont 69 chromosomes d'origine paternelle et maternelle). Le fœtus est non viable et la grossesse souvent arrêtée au cours du premier trimestre. [80].

Longtemps considérée comme impossible, la grossesse monozygote avec fœtus normal et placenta mosaïque a été décrite en 2002. [156].

IX-12-1 Fréquence :

L'incidence de l'association d'une môle et d'un fœtus normal au cours d'une grossesse dizygote est estimée à 1 pour 22 000 à 100 000 grossesses [157 ; 158].

De façon anecdotique, quelques cas de grossesses multiples après procréation médicalement assistée (PMA) associant des embryons normaux et une môle ont été publiés [159]. Si plusieurs publications ont rapporté des grossesses dizygotes [158 ; 160 ; 161 ; 162], seules quelques équipes ont publié des séries permettant de dégager des informations particulières relatives à cette grossesse [157 ; 158 ; 162 ; 163].

IX-12-2 Présentation clinique et diagnostic :

Le diagnostic de grossesse molaire est évoqué devant une môle complète typique associée à une grossesse gémellaire avec une augmentation rapide du volume utérin et une élévation anormale de l'hCG. Ce diagnostic est habituellement fait autour de 15 à 20 SA, à un âge plus tardif que pour la môle complète [81]. Une complication peut conduire au diagnostic. Il peut s'agir d'une hémorragie ou parfois mais plus tardivement, d'une prééclampsie [155 ; 158].

L'échographie montre alors une image de placenta évoquant une môle et un fœtus apparemment normal. Un tel aspect échographique peut correspondre à :

1. une môle partielle avec un fœtus triploïde,
2. une grossesse molaire coexistant avec un fœtus normal au cours d'une grossesse dizygote,
3. des modifications morphologiques d'un placenta non molaire d'un fœtus normal au cours d'une grossesse monozygote,
4. un œuf clair avec des modifications morphologiques placentaires au sein d'une grossesse multiple.

Concernant les rares cas publiés au premier trimestre et par des échographistes chevronnés, le placenta molaire est bien distinct de celui du fœtus normal [81] avec les mêmes images typiques observées que pour les grossesses molaires uniques. Bien que le placenta molaire puisse partiellement recouvrir le placenta normal, ce dernier présente un œdème généralisé du tissu vilieux avec de grandes zones hémorragiques qui peuvent être facilement identifiées en échographie. Ces caractéristiques sont associées à une faible résistance à l'écoulement sanguin (faible résistance et indice de pulsatilité). Le doppler des artères utérines peut alors être différent à droite et à gauche, les vitesses étant plus élevées du côté de la môle et les résistances plus basses. [81].

En 1998, L'équipe du du Charing Cross Hospital souligne les difficultés de l'échographie et incite à la prudence lors d'une suspicion diagnostique : 126 patientes avaient été considérées comme présentant une môle associée à un fœtus normal. Après examen histologique du placenta, seules 73 ont été confirmées. [164].

En 2002, Sebire publie une série de 77 grossesses gémellaires comportant une môle complète avec fœtus normal [157]. En raison de l'incertitude de l'évolution de la grossesse, 24 patientes avec confirmation du diagnostic histologique de la môle ont demandé une interruption médicale de la grossesse. Parmi les 53 qui ont poursuivi leur grossesse, 2 ont eu une interruption thérapeutique pour prééclampsie sévère et 23 un avortement spontané. [157].

Matsui publie une étude rétrospective sur 72 patientes qui présentaient un aspect échographique évocateur d'une grossesse gémellaire associant une môle hydatiforme à un fœtus viable. Le diagnostic a été confirmé après l'accouchement par l'examen anatomopathologique du placenta. Dans 18 cas de môles confirmées (18/72), l'étude cytogénétique a permis de retrouver l'origine androgénique (môle

complète). Pour ces patientes, le risque d'évoluer vers une TTG secondaire est plus élevé que pour une grossesse molaire unique (respectivement 50% versus 12,5%). [162].

Si l'état de la patiente le permet (pas d'hémorragies graves, absence de prééclampsie, pas d'hyperthyroïdie), l'amniocentèse et la biopsie placentaire permettront de distinguer la môle du fœtus normal pour éliminer les triploïdies et les mosaïques. [159].

IX-12-3 Suivi de la grossesse :

Les séries publiées montrent un taux de nouveaux nés vivants qui varie de 20 à 40%. L'expérience du Charing Cross Hospital, portant sur 77 cas de grossesses gémellaires associant une môle complète et un fœtus normal, souligne la fréquence des complications fœtales et maternelles lorsque la décision est prise de poursuivre la grossesse. Cinquante trois patientes ont décidé de poursuivre la grossesse. Vingt cinq grossesses se sont terminées avant 24SA : 2 IMG ont dû être réalisées en raison de la survenue d'une prééclampsie et 23 grossesses se sont interrompues spontanément. Les 28 grossesses qui se sont prolongées au-delà de 24 SA ont abouti à la naissance d'un enfant vivant en bonne santé pour 20 d'entre elles, alors que 8 ont présenté une mort fœtale : 1 mort néonatale et 7 morts fœtales in utero. [157].

Pour l'accouchement, aucun consensus ne se dégage de la littérature : certains auteurs conseillent la césarienne [158], alors que d'autres autorisent la voie basse, avec évacuation de l'utérus par aspiration après la naissance de l'enfant vivant. [157 ; 163].

Tableau 29 : Nombre d'enfants vivants à travers les séries les plus importantes(1994-2002).

Référence	Nombres de grossesses	Nombre de grossesses poursuivies	Enfants vivants
Steller 1994 [158]	22	-	5
Hancock 1998 [163]	17	11	7
Fishman 1998 [160]	7	7	2
Sebire 2002 [157]	77	53	20

IX-12-4 Evolution après la grossesse :

Le risque de TTG secondaire peut atteindre jusqu'à 50% que la grossesse ait été interrompue ou menée jusqu'à terme. Il semble que cette évolution en TTG soit plus fréquente après une grossesse multiple qu'après une grossesse molaire unique, sans que l'on sache si cela est dû à une agressivité plus importante de la tumeur ou à un retard du diagnostic. [158 ; 162].

En 2000, Matsui observait un risque global de survenue d'une TTG de 30,6% sur une série de 72 patientes [162]. Ce risque était de 50% chez les 18 patientes qui avaient une confirmation du diagnostic de môle par la cytogénétique. L'incidence des complications maternelles est beaucoup plus élevée chez ces dernières par rapport à une môle complète unique (50% versus 12,5%). Le risque de développer une TTG secondaire ne semble pas être lié à l'âge de l'interruption de la grossesse qu'elle soit demandée par la patiente ou imposée par les circonstances [162].

Toujours dans ce sous-groupe de 18 patientes (môle confirmée par la cytogénétique), le taux de complications maternelles sévères (prééclampsie, mort fœtale in utero, hémorragies sévères) est plus élevé chez les patientes qui ont une TTG (7/9 patientes) par rapport à celles sans TTG (1/9 patientes). [162].

L'hypothèse de l'agressivité particulière de ces tumeurs avait été retenue dès 1994 dans l'une des premières séries où 12 patientes sur 22 (55%) avaient dû être traitées par chimiothérapie, dont 8 par polychimiothérapie [158]. La plus grande série anglaise (77 patientes) vient renforcer cette hypothèse d'augmentation particulièrement importante du risque de TTG après grossesse molaire gémellaire mais moins importante toutefois que celle évoquée précédemment, puisque 15 sur 77, ont reçu une chimiothérapie : 4 patientes ont reçu une polychimiothérapie et 11 une monochimiothérapie. [157].

Tableau 30 : Evolution vers la TTG secondaire ou métastatique à travers les séries les plus importantes.

Références	Nombres de grossesses	TTG secondaire(%)
Steller 1994[158]	22	12(55%)
Hancock 1998 [163]	17	2(13%)
Fishman 1998 [160]	7	4(57%)
Matsui 2000 [162]	72 dont 18*	22(31%) 9(50%)
Sebire 2002 [157]	77	15(20%)

X- Recommandations :

- Ø Des métrorragies inexpliquées du premier trimestre de la grossesse doivent faire évoquer le diagnostic de môle hydatiforme.
- Ø Diagnostic radiologique et biologique de la môle hydatiforme :
 - Au cours du premier trimestre de la grossesse, l'échographie pelvienne endovaginale est le seul examen d'imagerie recommandé pour établir le diagnostic de MH.
 - Il n'est pas recommandé de réaliser un doppler des artères utérines ou un doppler couleur chez ces patientes.
 - Devant toute suspicion échographique de MH, il est recommandé de réaliser un dosage d'hCG totale sérique. En revanche, le dosage d'hCG après un accouchement normal, ou une IVG n'est pas recommandé.
- Bilan d'extension :
 - Il n'y a pas d'indication à réaliser un bilan d'extension lors du diagnostic de MH.
- Ø Le traitement des môles hydatiformes complètes (MHC) ou partielles (MHP) repose sur une évacuation utérine par aspiration faite sous contrôle échographique afin d'assurer une évacuation utérine la plus complète possible et de diminuer le risque de perforation.
- Ø En l'absence de métrorragies ou de rétention échographique, une deuxième évacuation utérine n'est pas recommandée. En cas de rétention avérée à l'échographie (diamètre antéropostérieur supérieur à 17 mm), il est recommandé de réaliser une seconde évacuation. Il n'est pas recommandé de pratiquer une troisième aspiration en raison de l'augmentation du risque de synéchies.

- Ø En l'absence de complications (rupture hémorragique, torsion), les kystes lutéiniques associés aux MH ne justifient aucune intervention et disparaissent spontanément après l'évacuation utérine.
- Ø Une injection d'Ig anti-D doit être effectuée chez les femmes Rhésus négatif.
- Ø Compte tenu des difficultés rencontrées pour établir le diagnostic de MH dans sa présentation paucisymptomatique, il est recommandé que tous les produits de conception obtenus après évacuation (médicale ou chirurgicale) d'une grossesse arrêtée ou d'une fausse-couche spontanée donnent lieu à un examen histologique. En l'absence de produit d'aspiration disponible, il est recommandé de réaliser un dosage d'hCG totale sérique à distance de ce type de grossesse pour s'assurer de sa normalisation.
- Ø L'indication d'une hystérectomie est une option qui peut être évoquée et discutée avec les patientes présentant une môle avérée dès lors que la patiente considère comme accompli son projet parental.
- Ø L'hystérectomie ne dispense pas de la surveillance ultérieure du taux d'hCG totale sérique.
- Ø Il n'est pas justifié de réaliser une ovariectomie systématique en cas d'hystérectomie pour MH.

ü Surveillance échographique :

- Il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale 15 jours après l'évacuation initiale pour éliminer le diagnostic d'une rétention.
- La réalisation d'échographies pelviennes endovaginale supplémentaires est recommandée en cas de reprise des saignements et/ou de l'évolution anormale des hCG.

ü Surveillance biologique :

- Dans le suivi d'une MH, un dosage hebdomadaire d'hCG totale sérique est recommandé jusqu'à négativation confirmée sur 3 dosages successifs.
 - Après négativation, un dosage mensuel d'hCG totale sérique peut être proposé selon le calendrier suivant :
 - pendant 6 mois en cas de MHP,
 - pendant 12 mois en cas de MHC,
 - pendant 6 mois en cas de MHC au cours desquelles l'hCG totale sérique se négatives en moins de 8 semaines.
 - Pour suivre la régression du taux d'hCG (sur une courbe semi-logarithmique), il est indispensable que les dosages soient réalisés par la même technique et si possible dans le même laboratoire. La décroissance de façon régulière du taux d'hCG totale sérique dispense de tout examen d'imagerie complémentaire.
 - Le dosage des chaînes bêta libres par une technique sensible, référencée par l'AFSSAPS pour le suivi des maladies trophoblastiques, est recommandé.
 - Le dosage d'hCG totale sérique est recommandé pour rechercher une TTG :
 - Dans les suites d'une MH connue ;
 - Au décours d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue, devant toute métrorragie persistant plus de 6 semaines;
 - Devant toute patiente en âge de procréer, présentant des métastases d'emblée (pulmonaires, hépatiques, cérébrales, rénales ou vaginales) sans cancer primitif connu.
- Ø Devant une suspicion de TTG, il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur.

- Ø L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale de la TTG.
- Ø Une fois le diagnostic de TTG posé, il est recommandé que le bilan d'extension soit réalisé en accord avec les critères définis dans la classification pronostique de la FIGO publiée en 2000.
- Ø Le calcul du score pronostique impose la recherche du statut métastatique. La réalisation des examens complémentaires suivants est recommandée :
 - 1) Recherche de métastases pulmonaires : scanner thoracique. S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire s'impose afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000.
 - 2) Recherche de métastases hépatiques : scanner abdominal.
 - 3) Recherche de métastases cérébrales : IRM cérébrale ou à défaut scanner.
- Ø En cas de métastases pulmonaires avérées, la recherche de métastases abdominales par échographie ou scanner et celle de métastases cérébrales par IRM sont recommandées.
- Ø Le méthotrexate (MTX) en monochimiothérapie est le traitement de première ligne référence des TTG à bas risque.

Le protocole recommandé est :

- MTX 1 mg/kg J1 J3 J5 J7 en intramusculaire (IM) et folinate de calcium (acide folinique) ; 0,1 mg/kg en IM ou 10 mg per os J2 J4 J6 J8
 - Dans ce schéma le J1 revient tous les 14 jours.
 - En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, l'actinomycine- D en monochimiothérapie est recommandée.
- Ø La prise en charge des TTG à haut risque repose sur un traitement par polychimiothérapie :

Deux types de protocoles sont utilisables en première intention:

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

Ø En cas de TTG avec métastases cérébrales d'emblée :

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

Ø La chirurgie n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des TTG à bas risque. L'hystérectomie peut néanmoins s'envisager avant une éventuelle chimiothérapie en cas de TTG non métastatique chez une patiente après accomplissement de son projet parental.

Ø Les complications hémorragiques graves des TTG peuvent justifier:

- Une embolisation si elle est techniquement possible,
- Une hystérectomie d'hémostase.

Ø La chirurgie des métastases n'a que des indications exceptionnelles.

Ø Après négativation du taux d'hCG totale sérique, la persistance à l'imagerie de nodules pulmonaires n'est pas une indication à opérer ces lésions.

Ø En cas d'échec du traitement par le MTX :

- lorsque le taux d'hCG totale sérique est inférieur ou égal à 500 UI/L, au moment de la mise en route du traitement, l'utilisation de l'actinomycine D en monothérapie est recommandée.
- Lorsque le taux d'hCG totale sérique est supérieur à 500 UI/L), le recours à une polychimiothérapie est recommandé.

- Ø Après échec d'un protocole initial à base de cisplatine sans MTX, il est recommandé d'utiliser une association à base de MTX à fortes doses type EMA-CO.
- Ø Dans le suivi d'une tumeur trophoblastique gestationnelle après chimiothérapie, il est recommandé de réaliser:
 - Un dosage hebdomadaire d'hCG totale sérique est recommandé 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.
- Ø Une contraception après évacuation d'une grossesse molaire est recommandée.
- Ø Après évacuation d'une môle, il n'y a pas de contre indication avérée à la pose d'un dispositif intrautérin, après s'être assuré de l'absence de rétention, de la bonne involution utérine et de l'absence de contre indications habituelles.
- Ø Après une MH, une nouvelle grossesse est habituellement envisageable :
 - Après 6 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique en cas de MHP,
 - Après 12 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique en cas de MHC,
 - Après 6 mois pour les MHC lorsque les dosages d'hCG totale sérique se négativent en 8 semaines ou moins.
- Ø Après une TTG, une grossesse est habituellement envisageable :
 - Après 12 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique, en cas de TTG à bas risque,
 - Après 18 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique, en cas de TTG à haut risque.
- Ø Si une grossesse survient avant cette période, le diagnostic de récurrence de la TTG peut être gêné par la survenue de cette grossesse. Il est recommandé

d'explorer tout saignement anormal ou signe systémique lors de cette grossesse pour éliminer une récurrence de la TTG.

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

- Une échographie endovaginale vers 8 semaines d'aménorrhées,
- Un examen histologique du placenta après l'accouchement,
- Un dosage d'hCG totale sérique 3 mois après la fin de la grossesse quelle qu'en soit l'issue Il est recommandé d'informer la patiente et son médecin traitant de cette surveillance à effectuer.

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

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

Néanmoins, si la patiente en fait la demande, l'interruption médicale de grossesse peut être envisagée (IMG).

Ø Le risque plus élevé de TTG secondaire justifie une surveillance par dosage quantitatif d'hCG totale sérique après l'issue de la grossesse, comme pour une MH.

CONCLUSION

Les MTG regroupent la mole hydatiforme, la mole invasive, le choriocarcinome et les tumeurs du site d'implantation placentaire. Il s'agit, pour la plupart, de pathologies d'excellent pronostic, très chimiosensibles, permettant, en outre, de préserver la fertilité des patientes du fait du faible taux de récurrence lors des grossesses ultérieures.

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

Au terme de ce travail, il paraît que :

- ü La MTG dans notre contexte a une prévalence intermédiaire entre celle des pays à basse prévalence et ceux à haute prévalence.
- ü L'âge moyen des MH est autour de 30 ans et il ne constitue pas un facteur de risque de TTG.
- ü La contraception orale non plus, ne semble pas induire la grossesse molaire.
- ü Le signe clinique le plus souvent retrouvé est la métrorragie ainsi que les signes sympathiques exagérés de la grossesse.
- ü L'échographie est très performante, utile pour le diagnostic et pour le suivi en post aspiration.
- ü La biologie est d'un intérêt indiscutable, intervenant dans le diagnostic, le suivi molaire post aspiration, le diagnostic de TTG ainsi que la détection de sa rémission ou sa résistance au traitement.
- ü Sous chimiothérapie associée ou non à l'hystérectomie, la TTG évolue favorablement et la fertilité n'est pas compromise.
- ü La création d'un centre de référence de maladies trophoblastiques au Maroc à l'instar des centres existants déjà dans d'autres pays (France, Grande Bretagne, Japon, Chine...) afin de :

- Eviter les erreurs du diagnostic.
- Eviter de multiplier les aspirations.
- Eviter les erreurs dans le suivie et la surveillance de l'évolution.
- Aider les médecins et les praticiens dans surveillance régulière de l'évolution.
- Coordonner le bilan d'extension.
- Apporter l'aide d'une équipe expérimentée pluridisciplinaires pour le choix des traitements.
- Mieux connaitre ces maladies pour mieux les prendre en charge.

RESUMES

RESUME

Les maladies trophoblastiques gestationnelles correspondent à un ensemble de lésions placentaires caractérisées par une prolifération et une maturation anormale du trophoblaste (lésions précancéreuses bénignes, môle hydatiforme partielle et complète) et aux tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

Le présent travail représente une étude rétrospective portant sur 15 cas de MTG colligés au service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknes, durant la période allant de Janvier 2006 à décembre 2016.

De cette étude, on a recensé 12 cas de môle hydatiforme complètes et partielles. La môle invasive est retrouvée dans 1 cas et le choriocarcinome dans 2 cas. La fréquence générale de cette pathologie est de 1/1600 grossesses. L'âge de nos patientes varie de 20 à 32 ans avec un âge moyen de 23 ans. La primiparité est retrouvée dans 80% des cas. Pour les MH, 10 patientes (66,67 %) ont consulté pour des vomissements associées à des métrorragies dans 8 cas (53,33 %), pour les TTG, dans un seul cas seulement on a noté la présence de métrorragie, et le diagnostic était porté essentiellement sur l'évolution perturbée du taux de β hCG. Le diagnostic était surtout échographique dans la totalité des cas associée ou non à un dosage de β hCG plasmatiques. Le traitement de la maladie trophoblastique varie de la simple aspiration endo-utérine pour les MH jusqu'au traitement chimiothérapique pour les TTG, l'hystérectomie n'a été indiquée chez aucun cas.

Au terme de notre travail nous insistons sur le dosage du β hCG plasmatique qui reste à l'heure actuelle, un élément clé de la surveillance de ces maladies. Une prise en charge spécialisée par une équipe expérimentée est donc indispensable pour donner aux patientes les meilleures chances de guérison.

La création de centres de référence des maladies trophoblastiques dans notre pays, à l'égal du Royaume-Uni et la France, destinés à conseiller les équipes médicales confrontées à cette pathologie, ne peut que constituer un atout supplémentaire pour atteindre cet objectif.

ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease encompasses a broad spectrum of placental lesions from the pre –malignant hydatiform mole (complete and partial) through to the malignant invasive mole, choriocarcinome (CC), and placental site trophoblastic tumour (PSTT).

The present work is a retrospective study of 15 cas MTG collected in gynecology obstetrics departement at the Moulay Ismail Military Hospital, Meknes, during the period January 2006 to December 2016.

Of this study, one listed 12 cases of complete mole hydatiforme and sacrofetal pregnancy. The invasive mole is found in one case and the choriocarcinoma in 2 cases. The general frequency of this pathology is of 1/1600 pregnancies. The age of our patients varies from 20 to 32 years with an average age 23. The primiparity was found in 80% of the cases. For MH, 10 patients (66,67%) consulted for emesis gravidarum associated with metrorrhagia in 8 cases (53,33%) . For TTG, one patient presented metrorrhagia, and the diagnosis was mainly focused on the evolution rate of hCG disturbed. The diagnosis was especially echographic in the totality of the cases associated or not with a proportioning of plasmatic β hCG. The treatment of the trophoblastic disease varies simple endo-uterine aspiration until the chemotherapy treatment. The hysterectomy was not indicated for any of the cases.

In the end of our work, we insist on the determination of plasma hCG is now a key component of disease surveillance. A specialized care by an experienced team is therefore essential to give patients the best chance of healing.

The creation of centers of reference trophoblastic disease in our country, the equal of the United Kingdom and France, for advising medical teams face this disease can only be an asset to achieve this objective.



لأموطن لمشيدمائيلية تع لبة احملى تم ثل مجموعة من الأمرض لتي ضلبل لمشيدومة لتي تميز
با ذتسل تكا شى غير ط بيعل لخاليا لمشيدمائية ، وضم :

- **لأمراض الدم** : لثة تمثلة في **الأورام** لعدا دية
- **لأمراض السوطا** نية

يتعلق هذا البحث بأزمة رجعية صدد 15 ألة للأموال لمشيمائية لحملات تمجيد لها بطلحة نساء
والأوباليلمسد تشفى لعسكرى مولاي سماعيل لك في فلة مة مة من ناي 2006 ليج نير 2016 .

تم استدعاء 12 لة من لأورالم لعالدية كام لقو اغيل كام لة. لأورلم غلزي تم تصيله في اول لقاء و اسوطان لمشي مائى خيل لتين .

إلى نسبة لعائلة لهذا الداء هي 1/1600 أما الحملات التي لوح لأعمال بين 20 و 32 سنة و 24 سنة كم متوسط عمر.

سابقه تعداد فولاد انتغاذي نذ (80%) من لحيلا نذ نسبه للأور الم لعاده . في (66،67) -ن
الاحالاتك نللا س تشله بسابل تقى مع ترفي نذ (3،33%). ل نسبه للأورا الوسطا نيؤج نتخا له ترفي
و ا د ل تكرا لتشخيلى لتطور غيرا لط بيعل قيمه ل هرا مولت ناسلي ، وتلم كي ده في كال لاحالاتبا لفص
بأطدى وقيل ل هرا مولت ناسلي.

أما فيما يخص العلاج فقد كان تدرج سقط لوح فقطو تدرج أخرى مع العلاج الكيميائي. - حيثما استدعى الأمر ذلك من الحالات. تمت إضافة جميع الحالات إلى الملاحظة لي نيكو. لي ليو لوي الفصصا طدى حيث أن التطور كلهم دأ في جميع الحالات.

من أجل تحديد ذلك، ينبغي أولاً إجراء تشخيص دقيق واإعلاج نموذجي - إذ لا مفر من استمارة.

تعديروا قبله ناسلي عضو رئيسيا في اقبه هذا الالهياد - - - - - لمتخضة من قبل فريق من نواي لخبيا كانه اعطاء أفضل قصة للمرضى من الجالش فاعل يشاعروا كز مرجعية للأ مفضل المشيدمائيتم تعلبة حمل على غر لما هو موجود في بيطافونيلسد - - - - - للثقة دايمل مشوراة فرق لطبية التيتم اجهذ الالهي.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kajii T, Ohama K. Androgenic origin of hydatidiform mole.
Nature 1977; 268: 633-4.
2. Hertig AT, Mansell H. Tumor of the female sex organs. Part 1.
Hydatidiform mole and choriocarcinoma. In: Atlas of tumor
pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1956.
3. Vuong P.N, J.L Guillet,S.Houissa-Vuong, C Lhommé, A Proust, B Cristalli ;
pathologies des tumeurs trophoblastiques gestationnelles ; Gynécologie
Obstétrique & Fertilité, Volume 28, Issue 12, December 2000, Pages 913-926.
4. Hamazaki S, NakamotoS, Okino T, et al. Epithelioïd trophoblastic tumor:
5. Shih I-M, Kurman RJ. Ki-67 labelling index in the differential diagnosis of
exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and
choriocarcinoma: A double immunohistochemical staining technique using Ki-
67 and Mel-CAM antibodies. Hum. Pathol. 1998 a: 29: 27-33.
6. Mazur MT, Metastatic gestational choriocarcinoma: Unusual pathologic variant
following therapy. Cancer, 1989, 63: 1370-1377.
7. Davis MR¹, Howitt BE², Quade BJ², Crum CP², Horowitz NS³, Goldstein
DP³, Berkowitz RS³. Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case
series at the New England Trophoblastic Disease Center. Gynecol Oncol. 2015
Jun;137(3):456-61.
8. Daniel Evain-Brion ; Hormones placentaire humaines ; Nutrition clinique et
métabolisme ; volume 16 ; Issue 3 ; Septembre 2002 ; Pages 206-209.
9. Li H W, Tsao S W and Cheung A N Y:Current understandings of molecular
genetics of gestational trophoblasticdiseases.Placenta (2002),23,20-31;
10. Natalia Buza, Pei Hui ; gestational trophoblastic disease : histopathological
diagnosis in the molecular era ; Diagnostic Histopathology, Volume 16, Issue
11, November 2010, Pages 526-537.

11. XinghengY,ZhangZ,Yin L and Jiang S:The relationship between expression of c – ras ,c-erbB-2,nm23 ,and p53 geneproducts and development of trophoblastic tumor and their predictivesignificance for the malignant transformation of complete hydatiform mole.Gynecologic Oncology 85 , 438-444(2002)
12. Dilbert N et al :Prise en charge des tumeurs trophoblastiques.J.Gyneco.Obstet .Reprod 2006 ; 14 :140-163.
13. DrefusM,Tissierl,Philippe E :Les maladies trophoblastiques gestationnelles.Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J.Gyneco.ObstetBiol.Reprod 2000; 29 :125-130.
14. F. Philippe, Drefus M. ; Maladies trophobalstiques gestationnelles ; EMC 1998 5-070-c10.
15. Cisse C T, Lo N, Morceau J C, Diadihou F:Choriocarcinome au Sénégal : épidémiologie, pronostic et prévention.Gynécologie Obstétrique & fertilité (2002) 826-869.
16. Golfier F,Raudrant D ,Frappart L et al : Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir pratique.Mises à jour en gynécologie et obstétrique 2003,53-99
17. www.mole-chorio.com. Anatomopathologie.
18. KURMAN RJ. Pathology of trophoblast. Monogr Pathol. 1991; 33: 195–227.
19. LURAIN JR, BREWER JI. Invasive mole. Semin Oncol. 1982; 9: 174–180.
20. Steigard, S.J, Epidemiology of gestationaltrophoblasticdiseases; Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. ;2003 ;v:17 ; pages 837-947
21. Talati, N.J ; The pattern of benign gestational trophoblastic disease in Karachi, J.Pak Med. Assoc. ; 1998 ; v:48; pages 296-300Denis V, centre de référence des maladies trophoblastiques de lyon. www.mole-chorio.com

22. Cheung ANY. Pathology of gestational trophoblastic diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17: 849-68.
23. BENIRSCHKE K, KAUFMANN P. Pathology of the human placenta. New York: Springer; 2000.
24. Aonahata M, Masuzawa Y, Tsutsui Y. A case of intraplacental choriocarcinome associated with placental hemangioma. Pathol Int 1998; 48: 897-901.
25. Barghorn A, Bannwart F, Stallmach T. Incidental choriocarcinome confined to a near-term placenta. Virchow Arch 1998; 433: 89-91.
26. Jacques SM, Qureshi F, Doss BJ. Intraplacental choriocarcinoma associated with viable pregnancy : pathologic features and implications for the mother and infant. Pediatric Develop Pathol 1998; 1: 380-7.
27. Allias F, Bolze PA, Gaillot-Durand L, Devouassoux-Shisheboran M; réseau des maladies trophoblastiques gestationnelles. Gestational trophoblastic disease. Annales de pathologie. Pages : 47–434. Nov 2014.
28. Berger G, Verbaere J, Feroldi J. Placental site trophoblastic tumor of the uterus: an ultrastructural and immunohistochemical study. Ultrastruct Pathol, 1994; 6: 319-329.
29. Eckstein RP, Paradinas FJ, Bagshawe KD. Placental site trophoblastic tumour (trophoblastic pseudotumour): A study of four cases requiring hysterectomy including one fatal case. Histopathology, 1982, 6 : 211- 226.
30. Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus: An exaggerated form of syncytial endometritis simulating a malignant tumor. Cancer, 1976, 38: 1214-1226.
31. Rosenshein NB, Wijnen H, Woodruff JD. Clinical importance of the diagnosis of trophoblastic pseudotumours. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 635-8.

32. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, Newlands ES. Twentyfive years'clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47: 460-464.
33. Feltmate F, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: A 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Centre. *GynecolOncol.*, 2001, 82: 415-419.
34. Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features. *Placenta*, 1994 a, 5: 349-370.
35. Kurman RJ, Young RH, Norris HJ, Main CS, Lawrence WD, Scully RE. Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol.*, 1994 b, 3: 101-121.
36. Finkler NJ, Berkowitz RS, Driscoll SG, Goldstein DP, Bernstein MR. Clinical experience with placental site trophoblastic tumors at the New England Trophoblastic Disease Center. *Obestet Gynecol.*, 1988, 71: 854-857.
37. Gillespie AM, Liyim D, Goepel JR, Coleman RE, Hancock BW. Placental site trophoblastic tumour: a rare but potentially curable cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1186-90.
38. Lathrop 1998, JC, Lauchlan S, Nayak R, Ambler M. Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor (PSTT). *Gynecol Oncol.*, 1988, 31: 32-42.
39. Yuko Imamura,^a Hironori Tashiro,^{b,□} Fumitaka Saito,^a Kiyomi Takaishi,^a Takashi Ohba,^a Masaharu Fukunaga,^c andHidetaka Katabuchi^a Choriocarcinoma coexisting with epithelioid trophoblastic tumor of the uterine horn. *Gynecol Oncol Rep.* 2015 Nov; 14: 31–33.

40. Luk W.Y., Friedlander M. A fibroid or cancer? A rare case of mixed choriocarcinoma and epithelioid trophoblastic tumor. *Obstet. Gynecol.* 2013;20:31–47.
41. Shih I.M., Kurman R.J. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulationg carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998;22:1393–1403.
42. Xiaofei Zhang, Caiyun zhou, Minghua Yu, Xiaoduan Chen. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor of the uterus following a term pregnancy: report of a case and review of literature. Jun 2015.
43. Zhang X¹, Shi H¹, Chen X¹ Epithelioid trophoblastic tumor after induced abortion with previous broad choriocarcinoma: a case report and review of literature.
44. Shih I-M, Kurman RJ. Ki-67 labelling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: A double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum. Pathol.* 1998 a: 29: 27-33.
45. Shen DH, Khoo US, Ngan HYS, Ng TY, Chau MT, Xue WC, Cheung ANY. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and choriocarcinome of the uterus following a chemoresistant hydatiform mole. *Arch Pathol Lab Med* 2004, 127: e291-e293.
46. Shih IM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestationnal trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer6Verlag. 2002: 1193-1224.

47. Drefus M, Tissier I, Philippe E ; Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classification, épidémiologie et bases génétiques ; J. Obstet Biol. Reprod 2000 ;29 : 125-130.
48. Coullin P ; Des andor-et parthénogénètes humains (môles hydatiformes et tératomes ovariens) au cancer ; Gynécologie Obstétrique & Fertilité ; Volume 33 ; 2005 ; pages 469-482.
49. Citations from the symposium session, The VIII the world, Congress on gestational trophoblastic diseases, Nov 3-6, 1996, Seoul, Korea, International Journal of gynecology&obstetrics 60, suppl. N° 1, 1998, pages 129-136
50. S. khabouze, I.E Erchidi, C Bouchikhi, A Chahtane, A Kharbach, A Chaoui ; les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 105 cas ; Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 30, Issue 1, January 2002, Pages 42-49.
51. El Toussi B ; Choriocarcinome à propos de 7 cas ; Thèse de Med de Rabat ; 2000 ; N° 51.
52. Ming Shih, Ph.D, and Robert J. Kurman, M.D ; The pathology of intermediate trophoblastic tumor and tumor-like lesions ; International journal of gynecological pathology ; 2001 ;20 ; 31-47.
53. Andrea A, Franceschi S, Ferlay J , Smith J and La Vecchia C; Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases; The Lancet Oncology ; Volume 4; November 2003.
54. Ben Zineb N., Mourali M., Boussen H. ; Rapport national présenté au 5^{ème} congrès magrebin de gynécologie obstétrique ; Casablanca ;4 octobre 2003.
55. Cisse CT, Lo N, Morceau J C, Diadhiou F, Choriocarcinome au Sénégal ; épidémiologie, pronostic et prévention, Gynécologie Obstétrique & Fertilité ; 2002 ; pages 826-869.

56. H. Boufettal, P. Coullin, S. Mahdaoui, M. Noun, S. Hermas, N. Samouh ; Les môles hydatiformes complètes au Maroc : étude épidémiologique et clinique ; Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction ; Volume 40 ; Issue 5 ; September 2011 ; Pages 419-429.
57. Hextan Y.S, Ngan, Karen K.L, Chan; Gestational trophoblastic disease ; currentObstetrics&Gynaecology ; 2006 ; v:16 ;pages:93-99.
58. Buckley J D; The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinones, Clin. Obstet. Gynecol ; 1984 ;v : 27 ;1, pages 153-158.
59. Ngan H ; Gestational trophoblastic disease, Curr. Obstet. Gynecol. Volume 13 ; 2003 ; pages 95-101.
60. Baergen R.N ; Gestational choriocarcinome ; Gen Diagn Pathol ; 1997 ; 143 ; 127-141.
61. John T, Soper, David G, Mutch and Julian C; Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease; ACOG Practice Bulletin N° 53.
62. Palmes J R; Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease; J.Reprod.Med; 1994 ; v:3 ; pages:155-162.
63. Golfier F, Randrant D, Frappart L et all ; Les moles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques, Conduite à tenir pratique, Mise à jour en gynécologie et obstétrique ; 2003 ; pages 53-99.
64. Ghnam A ; Les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 140 cas, Thèse de Médecine de la faculté de médecine de Rabat, 2006.
65. Gerulat A H ; Maladie trophoblastique gravidique, Directives cliniques de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.
66. Ha, M.C, S.Cordier, D.Bard, T.B. Le, A.H. Hoang, T.Q. Hoang, C.D. Le, L. Abenhaim and T.N. Nguyen ; Agent orange and the risk of gestationaltrophonlasticdisease in Vietnam, Arch. Environ. Helth ;1996; v:51; pages 368-374.

67. Parazzini F, Sonia Cipriani, GiorgiaMangili, Elena Garavaglia, Paolo Guarnerio, Elena Ricci, Guido Benzi, Barbara Salerio, GiampieroPolverino and Carlo La Vecchia ; Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease , Contraception; Volume 65; Issue 6; June 2002; Pages 425-427.
68. Parazzini F, G. Mangili, C. La Vecchia, E. Negi, L.Bocciolone and M.fasoli, Riskfactors for gestationaltrophoblasticdisease : aseparateanalysis of complete and partial hydatiform moles ; Obstet. Gynecol. ;1991; v:78 ; pages 1039-1045.
69. Baergen R.N ; Gestational choriocarcinome ; Gen Diagn Pathol ; 1997 ; 143 ; 127-141
70. Palmes J R; Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease; J.Repor.d.Med; 1994 ; v:3 ; pages:155-162.
71. Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P. et al; Clinicalpresentation of hydatidiform mole in northernItaly: has itchanged in the last 20 years American Journal of Obstetrics and Gynecology; Volume 198; Issue 3; March 2008; Pages 302.e1-302.e4.
72. Lindholm, H. and F. Flam ; The diagnosis of molar pregnancy by sonography morphology, Acta. Obstet. Gynecol. Scand.; 1999; v:78; pages 6-9.
73. Gerner, O., S.Segal, A. Kopmar and E. Sassoon; The current clinical presentation of complete molar pergnancy, Arch. Gynecol. Obstet; 2000; v: 264; pages 33-34.
74. Tidy J.A., A.M.Gillespie, N.Bright, C.R.Radstone, R.E.Coleman, and B.W.Hancock ; gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy ; Gynecol. Oncol. ; 2000 ; v:78 ; pages:309-312.

75. Debby A., G.Malinger, E.Harow, A.Golan, and M.Glezerman ; transvaginal ultrasound after first-trimester uterine evacuation reduces the incidence of retained reproductd of conception: Ultrasound Obstet. Gynecol.; 2006 ; v:27 ; pages:61-64.
76. FIGO and IGCS ; 2006 ;Staging classifications and Clinical practice guidelines for gynaecology cancers ; pages:23.
77. FINE C, BUN DY AL, Brekowitz RS, Boswell SB, Berezin AF, Doubilet PM ; Sonographic diagnosis of partial hydratiforme mole; Obstet gynecol; 1989 ; v:73; pages: 414-418.
78. Soto- wright V, M. Bernstein, D.P.Goldstein and A.S.berkowitz ; The changing clinical presentation of complete molar pregnancy; 1995; Obstet. Gynecol. ; v:86; pages 775-779.
79. ACOG, 2004, ACOG ParcticeBelletin # 53, Diognossis and treatment of gestational trophoblastic disease. Obstet. Gynecol. V:103, pages 1365-1377.
80. Jauniaux, E. and K.H.Nicolaides, Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies, 1997, An J. Obstet. Gynecol. V. 176, pages 550-554.
81. Jauniaux, E., ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease, 1998, Ultasound Obstet. Gynecol. V. 11, pages 367-377.
82. Lazarus E., C.Hulka, B.Siewert, and D.Levine ; Sonographic appearance of early complete molar pregnancies; 1999 ; J.Ultrasound Med.; V.18 ; p:589-594 ; quiz 595-596.
83. Benson C.B., D.R. Genest, M.R. Bernstein, V.Soto-Wright, D.P. Goldstein, and R.S.Berkowitz ; Sonographic appearance of first trimester complete hydatiform mole ; 2000 ; Ultrasound Obstet. Gynecol. ; v:16 ; pages:188-191.
84. Sebire N.J.,H.Rees, F. Paradinas, M.Seckel, and E. Newland ; The diagnostic implication of routine ultrasound examination in hHistologically confirmed early molar pregnancies ; 2001b ; Ultrasound Obstet. Gynecol. ; v.18 ; pages:662-665.

85. Flower D.J., I.Lindsay, M.J.Seckel, and N.J.Sebire ; Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatiform mole: experience of than 1000 case from a regional referral center ; 2006 ; Ultrasound Obstet. Gynecol. ; v.27 ; pages:56-60.
86. Berkowitz R.S., D.P.Goldstein ; Molar pregnancy ; 2009 ; N. Engl. J.Med ; v:380 ; pages 1639-1645.
87. Berkowitz R.S., D.P.Goldstein ; Presentation and management of molar pregnancy In Gestational Trophoblastic disease third edition ; 2009bis ; 3ème edition par hancok, B.V.Seck, Berkowitz R.S., Col LA; pages:249-276.
88. Gurel S.A., and H.Gurel ; A large yolk sac may be important in the early diagnosis of gestational trophoblastic disease: a case report ; 2000 ; Eur. J.Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. ; v:91 ; pages:91-93.
89. Golfier F., Labrousse C.,Frappart L. et al ; Evaluation de la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles au centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon de 1999 à 2005 ; Gynécologie obstétrique & fertilité 2007.
90. SCOG, A.H Gerulath, T.G.Ehlen, P.Bessette, L.Jolicoeur, and R. Savoie ; Gestational trophoblastic disease ; 2002 ; J.Obstet. Gynaecol. Can. ; v :24 ; pages :434-446.
91. Ngan H.Y. ; The FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 :FIGO Comittee Report ; 2002 ; Int. J. Gynecol. Obstet.; v:77; pages: 285-287.
92. Ngan H. ; Gestational trophoblastic disease ; 2003 ; Cuun. Obstet. Gynaecol. ; v :13 ; pages :95-101.
93. Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M C ,Blehaut T,Leblanc E ;Presentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel ; Gynécologie Obstétrique & fertilité ; 2006 ;v :34 ; pages :716-719.

94. N.Dilbert et al ; Prise en charge tumeurs trophoblastiques ; J.Gyneco. Obstet. Repord 2006 ; 14 ; 140-163.
95. Hopkins M.P., Drescher C.W., Keyser J., Schmidt R.; Malignant placenta site trophoblastic tumor associated with placental ;al. Gynecol. Oncol.; 1992 ; v:47 ; pages;267-271.
96. Denny L.A., Dehaeck k., Nevin J., Bloch B.; Placental site trophoblastic tumor: three case reports and literature review ; Gynecol. Oncol.; 1995 ; v:59; pages:300-303.
97. Fukunaga M., Ushigome S.; Alignant trophoblastic tumors immuno-histochemical and Flow cytometric tumors; Hum. Patho. ; 1993 ; v:24 ; pages:1098-1106.
98. Steven M., Sugarman M.D., John J., and Kavarragh M. ; Breast cancer and gynecology malignancies ; chapitre:19 ; pages:245-254.
99. CNGOF ; Recommendation de Bonne pratique ; Maladies trophoblastiques gestationnelles ; Avril 2010.
100. Borjie T, Abeler M, Tropé G; Gestational trophoblastic tumors in Norway, 1968 – 1997; Patient characteristics, treatment, and prognosis, Gynecologie Oncology ; 2002; v:87; pages 71-76.
101. Hextan Y., Ngan S.; Gestational trophoblastic disease ; Current Obstétrics & Gynaecology ;2003 ;v:13 ; pages:95-101.
102. Flam F. ; Colour flow Doppler for gestational trophoblastic neoplasia ; Eur. Gynaecol. Oncol. ; Volume 15 ; 1994 ; Pages : 443-448.
103. Zanetta G., A.Lissoni, M.Colombo, M.Marzola, A.Cappellini and C.Mangioni ; Detection of abnormal intrauterine vascularization by color Doppler imaging : a possible additional aid for the follow up of patients with gestational trophoblastic tumors ; Ultrasound Obstet Gynecol. ; 1996 ; Volume 7 ; Pages : 32-37.

104. Nevin J., P.Silcocks, B.Hancock, R.Colemane, R.Nakielny, and P.Lorigan ; Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low risk: gestationa trophoblastic tumor ; 2000 ; Gynecol. Oncol.; v:78 ; pages:92-96.
105. FIGO; FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 ;FIGO oncology committee; 2002 ; Int. J. Gynaecol. Obstet.; v:77 ; pages:285-287.
106. Allen S.D., Lin A.K, Seckel M.J., Mitchell A.W.; Rdiology of gestational trophoblastic neoplasia ; Clinical Radiology ; 2006 ; v:61 ; pages:301-313.
107. Yang X.Y., H.Z.Song, Y.E.Wang, S.Y.Dong, and X.P.Wang ; Clinical significance of hystero-graphy in the diagnosis of choriocarcinome and invasive mole: Chin. Med. J.(Engl) ; 1990 ; v:103 ; pages:274-277.
108. Chan F.Y., M.T. Chan, T.C.Pun, C.Lam, H.Y.Ngan, and R.L.Wong; A comparai-son of colour Doppler Sonography and the pelvic arteriogram in assessment of patients with gestational traphoblastic disease: Obstet. Gynaecol.; 1995 ; v:102 ; pages:702-705.
109. Xiang Y., S.Yang, N.Yang, and H.Song ; A comparative study of trans vaginal ultrasonography and pelvic arteriogram in assessment of patients with gestational trophoblastic tumor: Chin. Med. Sci. J.; 1998 ; v:13 ; pages:45-48.
110. Takeuchi S., T.Akahori, M.Mochizuli, and M.Kono; [use frulnes of magnetic resonance imaging (MRI) in the detection of the lesions of gestational trophoblastic disease: comparaison with computed tomography and digital subtraction angiography]; Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi; 1992 ; v:44 ; pages:159-166.
111. HAS ; Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ; 2005 ; www.has-Sante.fr.

112. Ha, H.K., J.K. Jung, M.K. Jee, H.H. Kim, J.M. Lee, S.E. Nam-koong and S.J. Kim ;
Gestational trophoblastic tumors of the uterus; MR imaging—Pathologic correlation ; Gynecol. Oncol. ; 1995 ; Volume 57 ; Pages : 340-350.
113. Preidler, K.W., G. Luschin, K. Tamussimo, D.M. Szolar, M. Stiskal and F.Ebner ;
Magnetic Resonance imaging in patients with gestational trophoblastic disease ; Invest. Radiol. ; 1996; Volume 31; Pages: 492-496.
114. Yahata T., S.Kodama, H.Kase, N.sekizuka,T.Kurabayashi, Y. Aoki, and K. Tanaka
; Primary Choriocarcinoma of the uterine cervix ; Clinical, MRI, and color Doppler ultrasonographie Study : Gynecol Oncol. ; 1997 ; Volume 64 ; Pages : 274 – 278.
115. RCOG ; 2004 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia : RCOG Clinical Guideline, v:38.
116. RCOG ; 2006 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia : RCOG Clinical Guideline ; v:38.
117. Lui Z., J.L.Mira, and J.C.Cruz-Caudillo ; primary gastric choriocarcinoma : a case report and review of the literature :Arch. Pathol. Lab. Med.; 2001 ; v:125 ; pages:1601:1604.
118. Bakri Y.N., R.S. Berkowitz, J.Khan, D.P. Goldstein, W. Von Sinner and F.A. Jabbar
; Pulmonary metastases of gestational tumor ; Risk factors for early respiratory failure ; J. Reprod. Med.; 1994b ; Volume 39 ; Pages : 175-178.
119. Hendin, A.S.; Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung ; Radiologic—clinical correlations : Cancer.; 1984 ; volume 53 ; Pages 58-61.
120. Ben Zineb N., Murali M., Boussen H. ; Rapport national présenté au 5^{ème} congrès magrebin de gynécologie obstétrique ; Casablanca ;4 octobre 2003.
121. Fournier L S, Brissa M, Lefort C ; Tumeurs trophoblastiques gestationnelles : cas cliniques et revue de la littérature ; Société française de radiologie 2006.

122. Laurence A, Cole, Stephen A, Sahar A, Khanlian G; Gestational trophoblastic disease : 2.Hyperglycosylated h CG as a reliable marker or active neoplasia Gynaecologic Oncology 102 ; 2006; pages:151-159.
123. Gabor Nandor Than; Trophoblastic diseases, treatment and follow –up Investigations of the diseases in Hungary Trophoblast Research; 1999; v13; pages: 189-204.
124. Soper J.T. ; Surgical therapy for gestational trophoblastic disease ; J. Reprod. Med. ; 1994 ; v:39 ; pages:168-174.
125. Sasaki S. ; Management of gestational trophoblastic diseases in japan ; a review placenta ; 2003 ; v:24 ; pages:528-532.
126. Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR, Jain JK.; Serum beta-human chorionic gonadotropin levels and endometrial thickness after medical abortion: Contraception.; 2011 ; v:63; pages 255-256.
127. Creinin M. D., Harwood B., Guido R. S., Fox, M. C., Zhang J., and for the NICHD ; Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy Failure: Int J Gynaecol Obstet.; 2004 ; v:86 ; pages: 22-26.
128. Garner, E. I., C. M. Feltmate, D. P. Goldstein, and R. S. Berkowitz ; The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey: Gynecol Oncol ; 2005 ; v:99 ; pages:3-5.
129. Van Trommel, N. E., L. F. Massuger, R. H. Verheijen, F. C. Sweep, and C. M. Thomas ; The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey: Gynecol Oncol ;2005a ; v:99 ; pages:6-13.
130. Gilbert D ; GTD in developing countries; International journal of gynecology & obstetrics ; 1994 ; v:53 ; pages:63-64.

131. Barter J.F., Soony S., Match D. ; Treatment of a metastatic gestational trophoblastic disease with sequential intramuscular methotrexate; Gynecol. Oncol.; 1989 ; v:33 ; pages:82-84.
132. Chelli M., bouaziz N., Ladeb H. ; Apport de l'IRM dans la pathologie placentaire; société française de radiologie ; 2006.
133. Brewer J.I., T.Smith, and G.B.Pratt ; Choriocarcinoma ; absolute 5 years survival rates ;1963.
134. Phillippe E. ; Maladies trophoblastiques gestationnelles; J. Reprod. Med. ; 1984 ; v :29 ; pages :813-820.
135. Buchet, Bouverne B., Querleu ; Traitement de la maladie trophoblastique ; Review Fr. Gynecol. Obstet. ; 1992 ; v :85 ; pages :298-299.
136. Fraake H.R., Vermoken J.B., Kessel V.; Invasive mole ; Euro. J.Obstet. Gynecol. Reprod. ; 1986 ; v:21 ; pages:181-185.
137. Müngen E, Dundar O, Babacan A.; Postabortion Doppler evaluation of the uterus: incidence and causes of myometrial hypervascularity J.; Ultrasound Med.; 2009; v:8; pages:1053-1060.
138. Seckl M. J.; Investigation and treatment of patients with persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours/ neoplasia in the United Kingdom: In gestational trophoblastic disease 3ème édition par Hancock B. W., Seckl M. J., Berkowitz R. S., Cole L. A.; 2009bis ; pages:343-365.
139. Stone, M., J. Dent, A. Kardana, and K. D. Bagshawe; Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatidiform mole: Br J Obstet Gynaecol.; 1976; v. 83; pages: 9136.
140. Costa, H. L., and P. Doyle; Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia- -a systematic review: Gynecol Oncol; 2006; v. 100; pages: 579-585.

141. Adewole, I. F., A. Oladokun, A. O. Fawole, J. F. Olawuyi, and J. A. Adeleye; Fertility regulatory methods and development of complications after evacuation of complete hydatidiform mole: J Obstet Gynaecol. ; 2000; v. 20; pages: 68-69
142. Curry, S. L., J. B. Schlaerth, E. I. Kohorn, J. B. Boyce, H. Gore, L. B. Twiggs, and J. A. Blessing; Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group Study): Am J Obstet Gynecol.; 1989b ; v. 160; pages: 8059; discussion 809-811.
143. Garner, E. I., E. Lipson, M. R. Bernstein, D. P. Goldstein, and R. S. Berkowitz ; Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor: J Reprod Med. ;2002; v:47; pages:380-386.
144. Deicas, R. E., D. S. Miller, A. W. Rademaker, and J. R. Lurain; The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor: Obstet Gynecol.; 1991; v. 78; pages: 221-226.
145. Ho Yuen, B., and P. Burch; 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; v.145; pages: 214-217.
146. Morrow, P., R. Nakamura, J. Schlaerth, O. Gaddis, Jr., and G. Eddy; The influence of oral contraceptives on the postmolar human chorionic gonadotropin regression curve: Am J Obstet Gynecol.; 1985; v. 151; pages: 906-914.
147. Berkowitz, R. S., D. P. Goldstein, A. R. Marean, and M. Bernstein; Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease: Obstet Gynecol.; 1981; v. 58; pages: 474-477.
148. Goldberg, G. L., K. Cloete, B. Bloch, K. Wiswedel, and M. M. Altaras; Medroxyprogesterone acetate in nonmetastatic gestational trophoblastic disease: Br J Obstet Gynaecol.; 1987; v. 94; pages: 22-25.

149. Berkowitz, R. S., A. R. Marean, D. P. Goldstein, and M. R. Bernstein; Oral contraceptives and postmolar trophoblastic tumours: Lancet.; 1980b; v: 2; pages: 752.
150. Sebire N. J., Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA.; Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy: Anticancer Res.; 2003 ;v 23; p 1723–1728.
151. Garner, E., D. P. Goldstein, R. S. Berkowitz, and L. Wenzel ; Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.; 2003a ; v:17 ; pages:959-968.
152. Limpongsanurak S. ;Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole: J Reprod Med.; 2001 ; v:46 ; pages:110-116.
153. El-Lamie, I. K., N. A. Shehata, S. K. AbouLoz, and K. I. Ei-Lamie ; Experience of the Gynecologic Oncology Unit at Ain Shams University in the treatment of gestational trophoblastic tumors: Int J Gynecol Cancer.; 2000 ; v:10; pages:488-496.
154. Pisal, N., C. North, J. Tidy, and B. Hancock; Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease: Gynecol Oncol.; 2002 ; volume: 87, pages;190-192.
155. Vaisbuch, E., A. Ben-Arie, R. Dgani, S. Perlman, N. Sokolovsky, and Z. Hagay; Twin pregnancy consisting of a complete hydatidiform mole and co-existent fetus: report of two cases and review of literature: Gynecol Oncol; 2005; v: 98, pages: 19-23.
156. Makrydimas, G., N. J. Sebire, S. E. Thornton, N. Zagorianakou, D. Lolis, and R.A Fisher; Complete hydatidiform mole and normal live birth: a novel case of confined placental mosaicism: case report:Hum Reprod.;2002; v: 17, pages: 2459-2463

157. Sebire, N. J., M. Fosskett, F. J. Paradinas, R. A. Fisher, R. J. Francis, D. Short, E.S Newlands, and M. J. Seckl; Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin: *Lancet.*; 2002b; v: 359; pages: 2165-2166.
158. Steller, M. A., D. R. Genest, M. R. Bernstein, J. M. Lage, D. P. Goldstein, and R.A Berkowitz; Natural history of twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus: *Obstet Gynecol.*;1994b; v: 83; pages: 3542.
159. Shozu, M., K. Akimoto, T. Kasai, M. Inoue, and Y. Michikura; Hydatidiform moles associated with multiple gestations after assisted reproduction: diagnosis by analysis of DNA fingerprint: *Mol Hum Reprod.*; 1998; v.4; pages: 877-880.
160. Fishman, D. A.,L. A. Padilla, P. Keh, L. Cohen, M. Frederiksen, and J. R. Lurai; Management of twin pregnancies consisting of a complete hydatidiform mole and normal fetus: *Obstet Gynecol.*;1998; v: 91: pages: 546-550.
161. Hurteau, J. A., L. M. Roth, J. M. Schilder, and J. Sumners; Complete hydatidiform mole coexisting with a twin live fetus: clinical course: *Gynecol Oncol.*;1997; v: 66, pages: 156-159.
162. Matsui, H., S. Sekiya, T. Hando, N. Wake, and Y. Tomoda; Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus: a national collaborative study in Japan: *Hum Reprod.*; 2000a; v: 15; pages: 60811.
163. Hancock, B., D. P. Goldstein, J. R. Lurain, and E. Newlands; forum : Twin gestation comprising mole in concert with normal fetus : test, Treat, Abort, or let go to term: IXth World Congress on Gestational Trophoblastic Disease Neoplasms; 1998.
164. Fosskett, M., M. Seckl, F. Paradinas, and e. al.; A review of 126 cases regeistered at Charing Cross Hospital as twin multiple pregnancies complicated by a complete hydatiform mole (CHM). : IXth World V Congress on Gestational Trophoblastic Disease; 1998.