

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2015

Thèse N° 073/15

# Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles ( A propos de 20 cas )

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/04/2015

PAR

Mme. BEN MASSAOUD ZINEB  
Née le 04 AVRIL 1989 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Môle Invasive - Choriocarcinome - Tumeur du site d'implantation placentaire.

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ .....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. MELHOUF MY ABDELILAH.....	RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. CHAARA HEKMAT.....	} JUGES
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. EL FATEMI HINDE .....	
Professeur agrégé d'anatomie pathologique	

# PLAN

PLAN -----	2
Chapitre 1 -----	7
I. INTRODUCTION ET DEFINITIONS :-----	8
II. Rappel sur la morphologie et la biologie du trophoblaste : -----	10
1. Le trophoblaste vilieux : -----	11
2. Le trophoblaste extravilleux du site d'implantation placentaire : -----	12
3. Le trophoblaste extravilleux des membranes libres :-----	12
4. Biologie : -----	13
III. Anatomopathologie :-----	16
1. Môle Invasive : -----	16
2. le choriocarcinome gestationnel : -----	17
3. Tumeur du site d'implantation placentaire :-----	18
IV. Cytogénétique : -----	22
1. Môle invasive :-----	22
2. Choriocarcinome :-----	22
3. Tumeur du site d'implantation placentaire :-----	22
V. Pathogénie : -----	23
1. Etiologie de la môle : phénomène d'empreinte parentale : -----	23
2. Vers l'invasion et vers le cancer :-----	23
Chapitre 2 -----	27
VI. Matériels et méthodes : -----	28
VII. RESULTATS -----	34
1. Caractéristiques des patientes -----	34
1.1 Fréquence -----	34
1.2 Age maternel :-----	34
1.3 Age paternel -----	35
1.4 Origine géographique-----	35

1.5	Niveau socioéconomique -----	35
1.6	Groupe sanguin ABO-----	35
1.7	Profil gynéco-obstétrical : -----	36
1.7.1	Géstité : -----	36
1.7.2	Parité : -----	37
1.7.3	Antécédent gravidique en dehors de la grossesse causale : -----	38
1.7.4	grossesse causale -----	38
2.	Les critères diagnostiques -----	39
2.1	Circonstances du diagnostic -----	39
2.2	Examen clinique : -----	40
2.2.1	Examen au speculum : -----	40
2.2.2	Toucher vaginal : -----	40
2.3	Délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG -----	41
2.4	Examen paraclinique-----	41
2.4.1	Biologie : $\beta$ -hcg : -----	41
2.4.2	Echographie pelvienne : -----	42
2.4.3	Bilan d'extension : -----	43
2.5	Critères diagnostiques utilisés-----	46
2.6	Les cas métastatiques-----	47
3.	Score des patientes -----	47
4.	Modalités thérapeutiques -----	48
4.1	Aspiration / curetage-----	48
4.2	Chimiothérapie-----	49
4.3	Chirurgie-----	49
4.4	Radiothérapie -----	51
5.	Surveillance -----	51
6.	L'évolution : -----	52

7. Pronostic maternel :	52
8. Fertilité post TTG :	53
VIII. Discussion	54
1. Epidémiologie	54
1.1 Fréquence	54
1.2 facteurs de risque :	56
2. Les critères diagnostiques	61
2.1 Clinique	61
2.2 Radiologie	64
2.3 Critères diagnostiques	65
3. Bilan d'extension	67
4. Classification et score de pronostic	69
5. Traitements :	72
6. Surveillance	86
7. Pronostic	87
IX. Fertilité et devenir obstétrical	90
X. Contraception	91
XI. Prévention	91
XII. Perspectives	93
RECOMMANDATIONS DU CNGOF 2010	95
CONCLUSION	100
RESUME	102
Bibliographie	106

# ABREVIATIONS

<b>β-HCG</b>	: fraction β- de l'hormone chorionique gonadotrope.
<b>HLP</b>	: l'hormone lactogène placentaire.
<b>CNGOF</b>	: Collège National de Gynécologie obstétrique de France.
<b>CO</b>	: contraception orale.
<b>DIU</b>	: dispositif intra-utérin.
<b>FIGO</b>	: fédération internationale des gynécologues et obstétriciens
<b>MTG</b>	: maladies trophoblastiques gestationnelles.
<b>TTG</b>	: tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
<b>MHC</b>	: Mole hydatiforme complète.
<b>MHP</b>	: Mole hydatiforme partielle.
<b>MI</b>	: Mole invasive.
<b>MTX</b>	: Methotrexate.
<b>NFS</b>	: numération formule sanguine.
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la Santé.
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie.
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique.
<b>TSIP</b>	: tumeur du site d'implantation placentaire

# Chapitre 1

# **I. INTRODUCTION ET DEFINITIONS :**

## **1. Introduction :**

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

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

D'autant plus qu'un bon pourcentage de patientes sont jeunes désireuses de grossesses, et de l'absence de prise en charge codifiée sur le plan national. Avec tout qui suit comme répercussions allant de la prise en charge inadéquate de la mole jusqu'au diagnostic tardif des TTG, prise en charge inappropriée et aggravation du pronostic de ces jeunes patientes.

Nous rapportons une série rétrospective de 20 cas de TTG colligés au service de gynécologie obstétrique II de CHU HASSAN II de Fès durant une période de 6 ans allant de janvier 2009 à décembre 2014.

**Les objectifs** de notre étude sont :

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

## **2. Définition**

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

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

Il existe principalement trois types :

### **La môle invasive**

Môle hydatiforme infiltrante se définit par la pénétration des vésicules molaïres dans le myomètre et/ou les vaisseaux intramyométriaux [1]. Elle fait suite à une môle hydatiforme, le plus souvent complète [2].

La môle infiltrante peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine [3].

### **Le choriocarcinome**

Il s'agit d'une tumeur épithéliale, de haute malignité, provenant du trophoblaste à tout stade de développement placentaire, généralement au début, peut être avant l'implantation de l'œuf [4].

Elle peut se développer chez toutes les femmes en période d'activité génitale mais surtout au-delà de 40 ans. Elle peut compliquer tout état gravidique : grossesse normale, fausse couche, grossesse molaire et grossesse ectopique [5].

### **La tumeur du site d'implantation placentaire**

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

La majorité des patientes sont jeunes, en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur. La plupart des TSIP se développe après une grossesse normale, une fausse couche ou une môle hydatiforme [6].

## II. Rappel sur la morphologie et la biologie du trophoblaste :

### - Embryologie :

#### • Placentation :

Une semaine après la fécondation, le blastocyste a épuisé ses réserves nutritives, sa vie libre ne peut donc être que de courte durée. Il définit alors avec l'organisme maternel, par un processus d'implantation, une structure qui lui permettra de se développer au cours de la gestation : le placenta [7].

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 [7].

Sous l'effet de l'imprégnation oestro-progestative maternelle, les cellules stromales de l'endomètre utérin se différencient en volumineuses cellules déciduales. Celles-ci jouent un rôle majeur dans le contrôle de l'invasion du trophoblaste et un rôle immunomodulateur. Après la nidation, le trophoblaste se différencie suivant deux voies récemment résumées : le syncytiotrophoblaste villositaire (ST) et le trophoblaste extra-villositaire. Le ST est le tissu des échanges foeto-maternels et le tissu endocrine du placenta humain. Bordant directement la villosité chorionale (Fig. 1), il baigne dans le sang maternel de la chambre intervillieuse. Ce syncytiotrophoblaste,

cellule plurinucléée qui se forme par fusion des cytotrophoblastes sous jacents, présente à sa surface de nombreuses microvillosités qui favorisent sa fonction d'échange. Le ST est de plus une cellule à activité endocrine, fortement polarisée, qui sécrète plus de 99 % de ses hormones polypeptidiques dans la circulation maternelle [7].

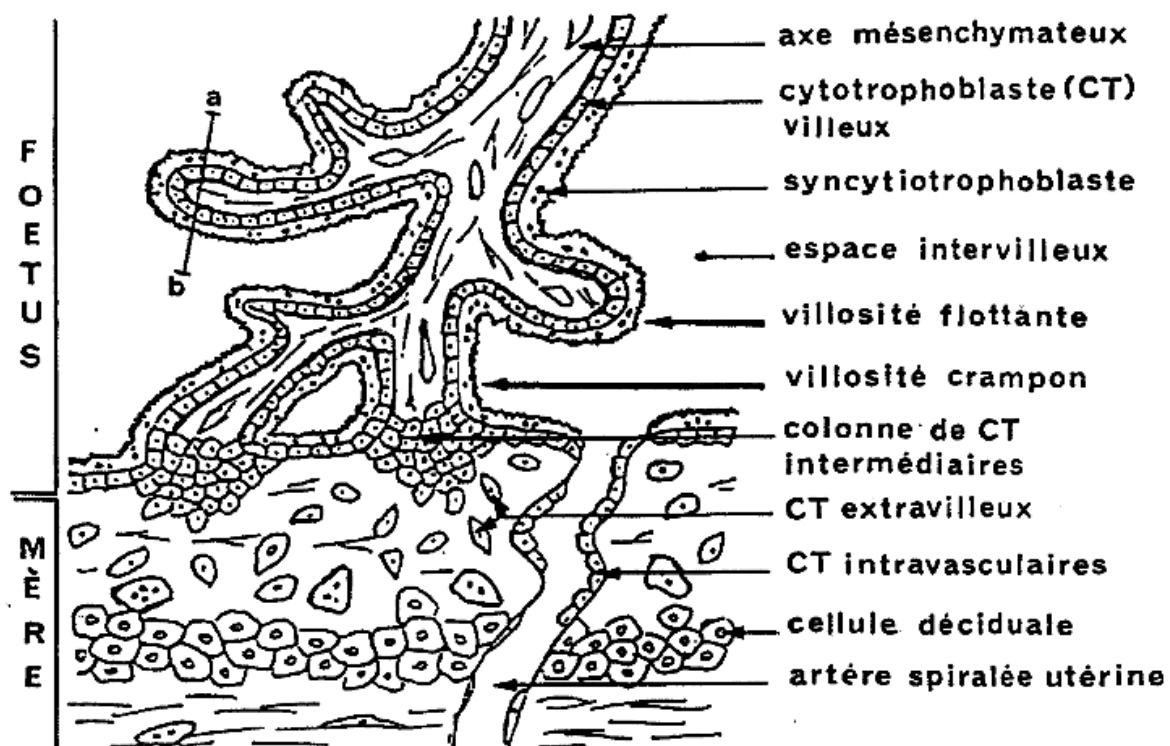


Figure1 : Schéma de la villosité chorale humaine [7].

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 [8].

### 1. Le trophoblaste villositaire :

Le trophoblaste villositaire tapisse les villosités et les bourgeons trophoblastiques de croissance. Il comporte une assise proliférative, le cytotrophoblaste reposant sur une membrane basale et une assise fonctionnelle, le syncytiotrophoblaste en contact

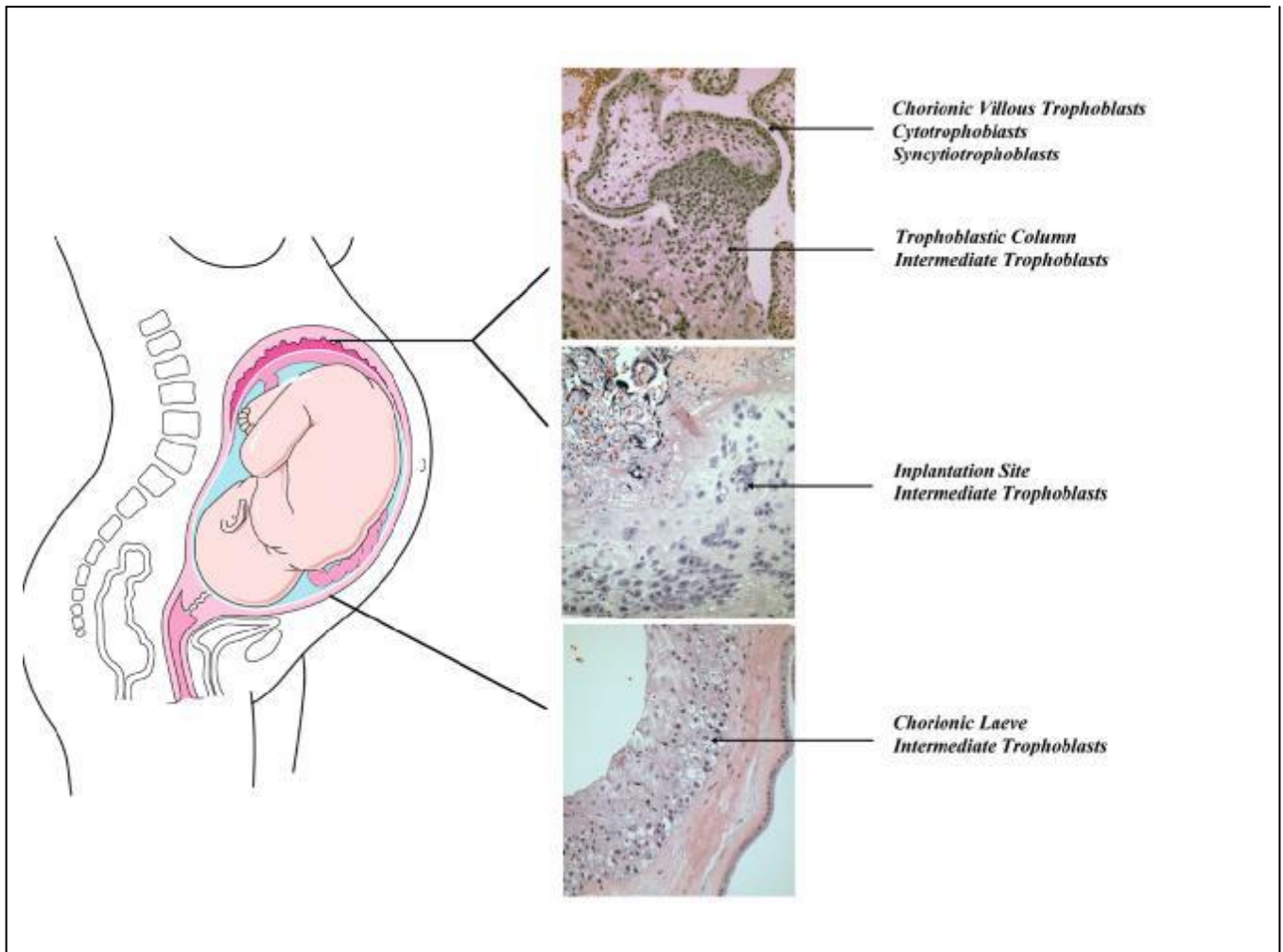
direct avec le sang maternel. La cellule cytotrophoblastique (cellules de Langhans) a un cytoplasme basophile riche en glycogène, et un noyau vésiculeux. La cellule syncytiotrophoblastique est une plasmode multinucléé dont le contour est hérissé de microvillosités.

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

Le trophoblaste extravilleux du site d'implantation placentaire ou cellule trophoblastique intermédiaire provient des vestiges des villosités crampons. Sa morphologie se situe entre celle d'une cellule cytotrophoblastique et d'une cellule syncytiotrophoblastique. Son cytoplasme est polygonal ou rond, amphophile ou légèrement éosinophile sur les coupes histologiques colorées à l'hématéine-éosinesafran (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 [9].

## **3. 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 mononuclées dont le cytoplasme est pourvu ou non de vacuoles [9].



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

#### 4. Biologie :

Le trophoblaste permet la nidation de l'oeuf, assure la croissance placentaire en s'interposant entre la circulation maternelle intervillieuse et l'axe conjonctivovasculaire foetal des villosités. Il sécrète la fraction B de l'hormone gonadotrophine chorionique (B-hCG), l'hormone lactogène placentaire (hPL), des hormones stéroïdiennes (oestrogènes, 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 [9].

Le syncytiotrophoblaste sécrète de nombreuses hormones polypeptidiques.

Le tableau 1 [11] récapitule les différentes expressions immunocytochimique des cellules trophoblastiques :

Cellules trophoblastiques	B-HCG	Hpl	Plap	Sp1	Kératine	EMA
Cellule Cytotrophoblastique vilieuse	-	-	-/+	-/+	+	+
Cellule syncytiotrophoblastique vilieuse	+++	+	-/+	+	+	+
Cellule trophoblastique extra vilieuse intermédiaire	+	+++	-/+	-/+	+	+
Cellule trophoblastique extra vilieuse intermédiaire binucléée	+	+++	-/+	-/+	+	+
Cellule trophoblastique extra vilieuse mononuclée à cytoplasme vacuolisé	-	-	+	-/+	+	+
Cellule trophoblastique extra vilieuse mononuclée à cytoplasme non vacuolisé	-	+	-	-/+	+	+

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

De nombreuse 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 [11].

Il a été démontré que le dosage d'hcg et de b hcg libre apportent des informations capitales [11] résumées dans le tableau 2.

**Tableau 2 [12]: 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 <sup>ème</sup> 175000 pers :	<70ug/L	<1%
mole		100-1000	1-5%
choriocarcinome		>1000	>5%

Dans la TSIP les éléments néoplasiques produisent surtout de hlp [9].

### **III. Anatomopathologie :**

#### **1. Môle Invasive :**

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

##### **1.1 Macroscopie :**

La môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine [9], elle peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine. Les métastases à distance sont rares, essentiellement poumon, vagin, vulve, et cerveau [13].

##### **1.2 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 [11].

La confirmation anatomopathologique de la môle invasive ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie, ou sur métastase [12].

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 [11].

En effet, la présence de villosités au sein du myomètre dans la lumière des vaisseaux permet d'éliminer une môle hydatiforme complète [12].

Le placenta accreta ou percreta et le site placentaire exubérant sont caractérisés par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre [11].

La tumeur du site d'implantation placentaire et le choriocarcinome ne comporte ni villosités ni vésicules molaires [11].

## **2. le choriocarcinome gestationnel :**

### **2.1 Macroscopie :**

Le choriocarcinome se présente comme une lésion nodulaire hémorragique à centre nécrotique.

Cette lésion tranche nettement le myomètre ; elle se développe en intra cavitaire et/ou intra mural. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine [11].

### **2.2 Microscopie :**

La lésion microscopique de base est constituée par des lacs sanguins bordés de syncytiotrophoblaste et, plus en dehors, de cytotrophoblaste associé à des cellules intermédiaires [11]. La proportion de ces différents éléments : syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste et cellules intermédiaires est variable.

Les caractères morphologiques et immunohistologiques permettent de caractériser les différentes cellules trophoblastiques [11]. Les anomalies cytonucléaires sont fréquentes [11]. Il n'y a pas de chorion, ni autre support conjonctivovasculaire. Aucune villosité n'est observée au sein des différentes lésions. A coté de cette variété biphasique, il existe une variété monophasique où les cellules syncytiotrophoblastiques se font rares. La tumeur est composée surtout d'éléments mononucléés à cytoplasme amphophile, à contour mal limité ressemblant à des trophoblastes intermédiaires. Cette variante, fréquemment décrite chez les patientes soumises à la chimiothérapie pose le problème de diagnostic différentiel avec la tumeur de site d'implantation.

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. L'étude immunohistochimique permet de typer la tumeur à l'aide des anticorps appropriés.

Les éléments syncytiotrophoblastiques infiltrent le myomètre colonisent les vaisseaux et migrent à distance.

Les sites métastatiques sont par ordre décroissant, le poumon (80%), le vagin (30%), le pelvis (20%), le cerveau(20%) et le foie (10%) les autres localisations (gastrointestinales, rénales, mediastinales et spléniques) sont exceptionnelles [11].

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

#### **3.1 Macroscopie :**

La lésion est d'aspect variable, mais en général inhabituel. L'utérus est en général bien reconnaissable et de forme conservée. La lésion peut être nodulaire, infiltrante ou partiellement polypoïde intra cavitaire.

Les tumeurs récidivantes ou évoluées forment une masse unique remplaçant le corps utérin. La couleur jaune domine plus ou moins claire ponctuée du rouge de l'hémorragie et du blanc sale de la nécrose [14].

#### **3.2 Microscopie :**

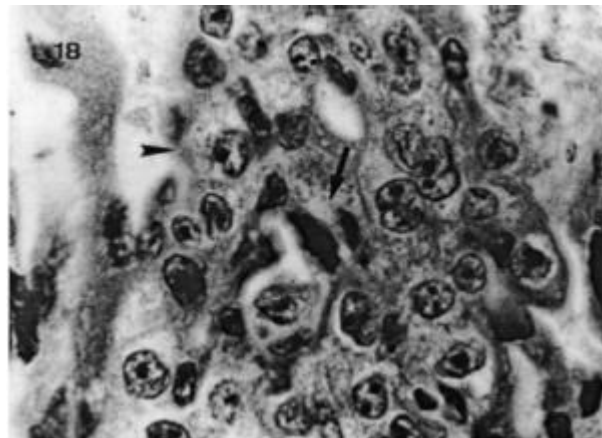
Le trophoblaste néoplasique du site placentaire est monomorphe, infiltrant, souvent pseudo décidual, les cellules sont mononuclées, parfois binuclées,

Rarement multinuclées ou fusiformes .Elles sont disposées en massifs, en cordons ou en amas. Elles détruisent le myomètre, mais les fibres musculaires lisses et les capillaires résiduels du myomètre peuvent aussi persister entre les cellules néoplasiques.

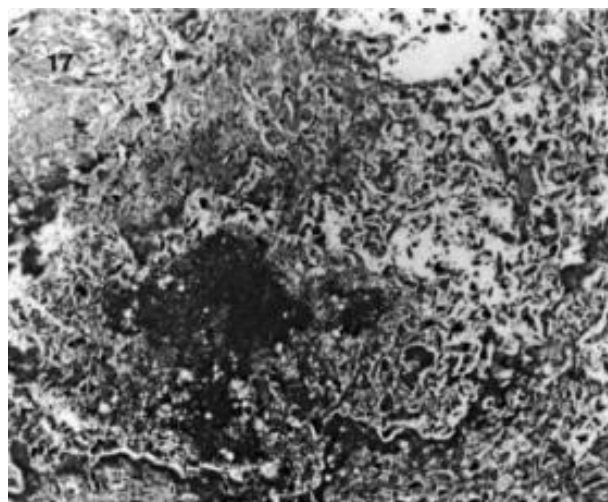
A la périphérie de la tumeur, les cellules néoplasiques infiltrent, par cellules isolées, l'endomètre, le myomètre et leurs vaisseaux comme dans le site d'implantation .Toutefois, la paroi des vaisseaux est encore bien reconnaissable et la quantité du trophoblaste dans les parois vasculaires n'est pas importante [14]. Les mitoses sont rarement nombreuses et n'interviennent pas dans le pronostic.

L'absence de villosités, de vaisseaux utéro-placentaires et de cals hyalins gravidiques est pratiquement constante et permettent de lever le doute entre le carcinome du site placentaire et un site d'implantation hyperplasique.

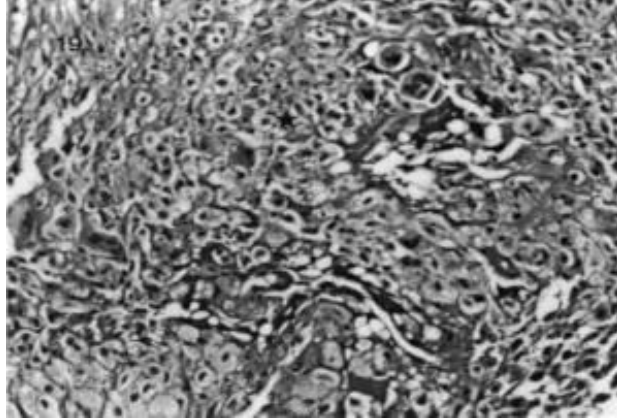
En ultra structure, le carcinome du site placentaire contient des faisceaux de filaments intermédiaires dans le cytoplasme, contrairement au carcinome trophoblastique gestationnel [14].



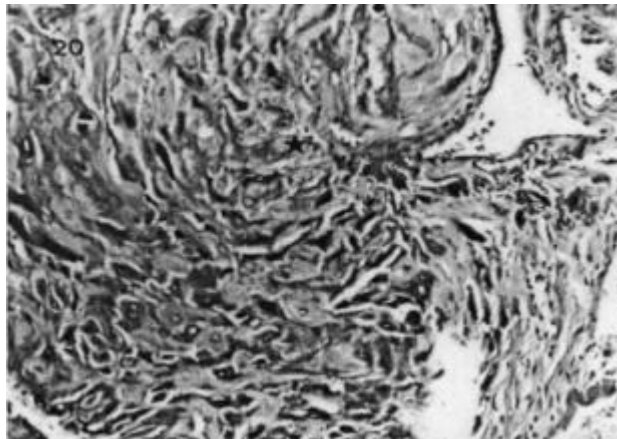
Choriocarcinome ; Cellules cytotrophoblastiques (tête de flèche) et cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) atypiques. HES x400 [20]



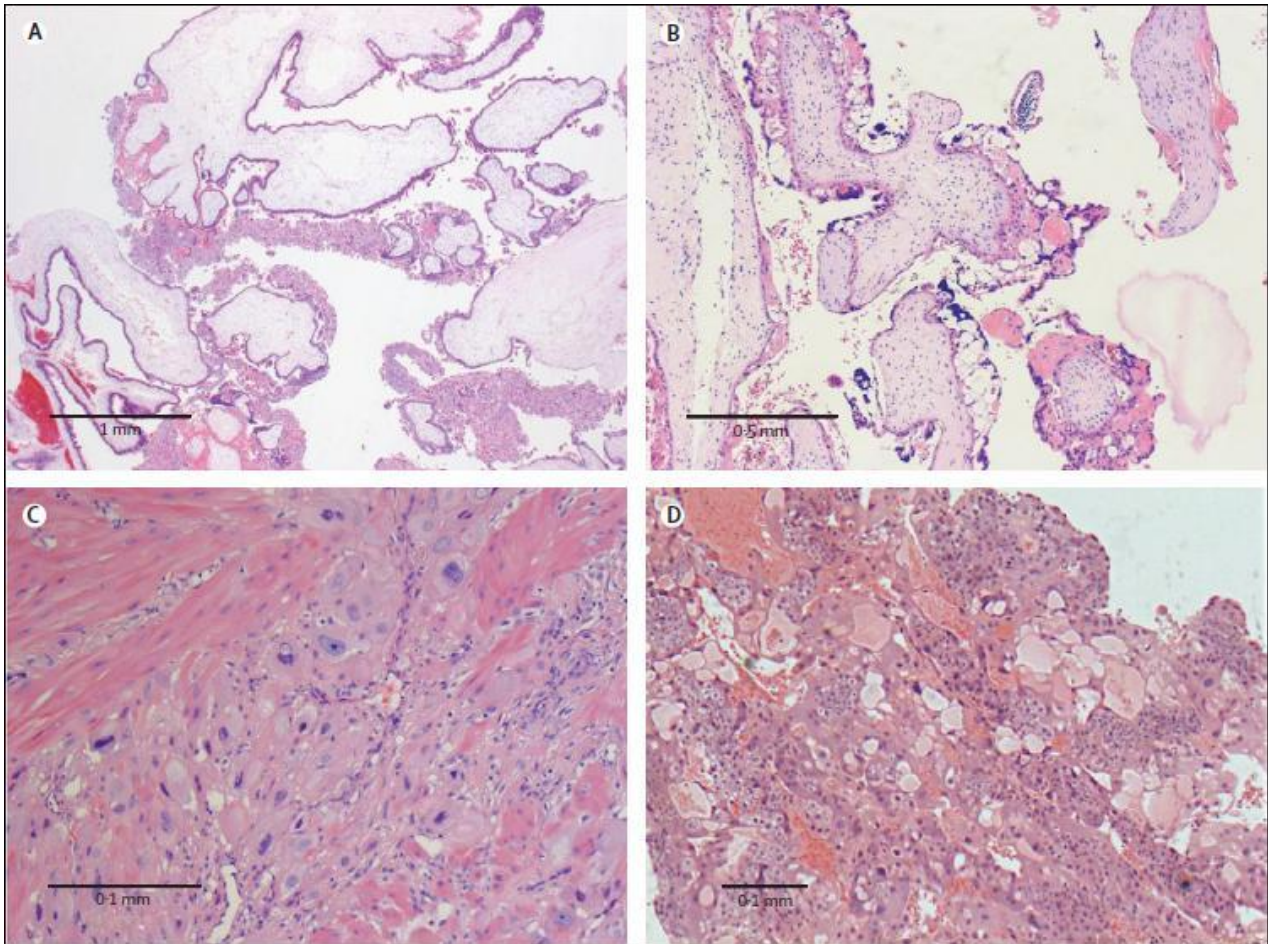
Choriocarcinome remanié par la nécrose et l'hémorragie. HES x 30. [20]



Tumeur du site d'implantation placentaire (étoile) HES x 150 [20].



Tumeur du site d'implantation placentaire (étoile) HES x 150 [20].



(A) mole hydatiforme complète (grossissement  $\times 20$ ). (B) mole hydatiforme partielle ( $\times 40$ ). (C) tumeur du site d'implantation ( $\times 200$ ). (D) Choriocarcinome ( $\times 100$ ) [21].

## **IV. Cytogénétique :**

Les techniques d'étude utilisées sont multiples : analyse cytogénétique en métaphase, utilisation de sonde en génétique moléculaire, cryométrie de flux, hybridation in situ et actuellement la CGH (hybridation génomique comparative) [12]. Elles permettent d'étudier la ploïe, homozygotie et hétérozygotie, l'origine parentale ainsi que différentes transformations chromosomiques et épichromosomiques.

### **1. Môle invasive :**

La môle invasive est observée essentiellement dans les suites d'une môle complète, dont elle a les mêmes caractéristiques génétiques (diploïde). Cependant, certains cas d'aneuploïdie sont rapportés [15].

### **2. Choriocarcinome :**

Sa carte génétique est très polymorphe [12]. 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 [15].

Le carcinome trophoblastique diploïde n'est pas forcément précédé d'une grossesse diploïde : un cas après môle complète tétraploïde et trois autres après môles partielles triploïdes ont été rapportés [15].

On a également souligné des gains et des pertes chromosomiques divers dont certains sont récurrents [15].

L'analyse de l'ADN permet aussi de déterminer l'origine trophoblastique ou gestationnelle surtout en cas de localisation ovarienne [12].

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

Elles sont principalement diploïde, leur rareté fait que 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 [15].

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.

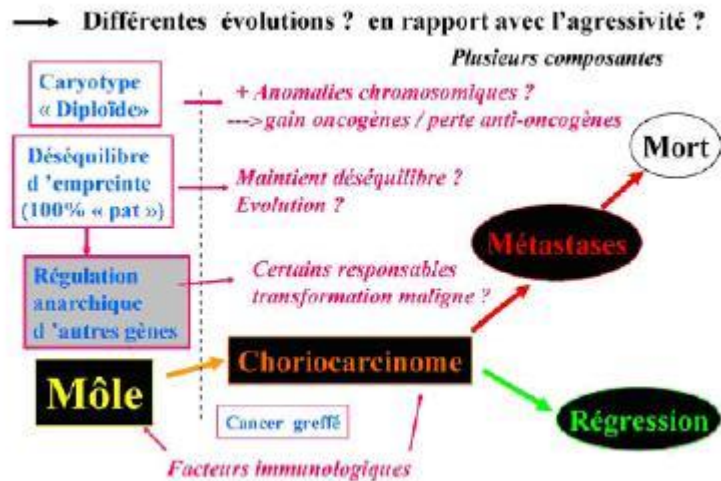
Parmi la soixantaine des gènes actuellement connus pour être soumis à cette empreinte une large majorité présente une fonction importante dans le développement placentaire et foetal dont les plus classiques sont H19 et IGF2.

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 [16].

### **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.



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 tableau.

**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 sous expression des gènes par rapport au placenta normal.

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

En ce qui concerne les gènes oncogènes un nombre limités est identifié jusqu'à présent, essentiellement le c-myc ; c-erb-b-2 ; bcl-2 ; et le mdm-2 [17].

D'autres mécanismes étaient également suggérés dans la pathogénie de la transformation maligne essentiellement le rôle de la télomerase, l'activité et l'expression de certaines molécules d'adhésion et des métalloprotéinases[16].

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 [15].
- ❖ **Le rôle d'HLA-G** : La molécule HLA de classe I HLA G, spécifiquement exprimée sur les cytotrophoblastes à l'interface foeto-maternelle, joue un rôle dans l'invasion naturelle en permettant aux cellules qui les portent d'échapper aux lymphocytes T CD8 et aux NK. Elles sont largement exprimées sur les môles. Cette propriété leur semble bien spécifique car aucune expression HLA G n'a été retrouvée chez 75 lignées de tumeurs diverses [15].
- ❖ **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 [16].
- ❖ **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 [18].

# Chapitre 2

## **VI. Matériels et méthodes :**

### **1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 6 ans, allant de janvier 2009 à décembre 2014, et portant sur 20 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles diagnostiquées, traitées et suivies au service de gynécologie II au CHU Hassan II, Fès.

### **2. Recueil des informations :**

Notre collecte de données a eu lieu à partir de dossiers d'hospitalisation.

Pour chaque cas nous avons analysé :

- Le profil épidémiologique : âge, origine, niveau socioéconomique
- Antécédents : médico-chirurgicaux et obstétricaux
- Profil gynéco-obstétrical : gésité, parité.
- Nature de la grossesse causale.
- Circonstances de découverte : aménorrhée, métrorragie douleurs pelviennes, autres.
- Données de l'examen clinique : Toucher vaginal, speculum.
- Echographie
- Biologie : b-HCG initial et son évolution, Groupe sanguin, autres
- Anatomopathologie
- la stadification selon FIGO.
- Traitement : aspiration, chirurgie, chimiothérapie.
- Evolution.

# FICHE D'EXPLOITATION : Tumeurs trophoblastiques gestationnelles

## Identification de la patiente :

Nom et prénom :

Ip :

Age :

Origine :

Niveau socio économique :

Mutualiste :      -oui                      -non

Mode d'admission :

## Antécédents :

-ATCD médicaux :    -HTA                      -Diabète                      -Cardiopathie

Autres

-ATCD chirurgicaux : opérée                      -oui                      -non

-ATCD gynécologiques :

\*Ménarche à l'âge de :

\*cycle régulier :      -oui                      -non

\*notion de contraception : -oui    -non

Si oui le type

\*Géstité et parité :

\*Avortement : -oui    -non

-ATCD personnels ou familiaux de molle hydatiforme : -oui                      -non

## Diagnostic :

### Circonstance de découverte

> Dans le suivi post molaire :

- Réascension supérieure ou égale à 10 % sur 3 dosages consécutifs
- Stagnation sur au moins 4 dosages consécutifs
- Persistance des taux de b-HCg positif après 24 semaines

> Métrorragies du 1<sup>er</sup> trimestre.

> Métrorragies persistantes et inexplicables à distance d'un accouchement normal, avortement spontané ou après une interruption volontaire de la grossesse.

> Découverte histologique sur un produit de curetage.

> Découverte histologique sur une pièce d'hystérectomie.

> Métastases révélatrices : - pulmonaire - cérébrale  
- pelvienne - hépatique - autres

> Présence de métastases sans cancer primitif connu.

### Examen clinique :

Examen général :

Etat général :

TA :

Fréquence respiratoire :

Fréquence cardiaque :

Conjonctives : -normo colorées -décolorées

Examen gynécologique

\*TV : - utérus de taille normal -utérus augmenté de taille  
-masse latéro-utérine

\*speculum :

+col : -normal    -gravide    -saignement

+vagin : -normal    -présence de lésions

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

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

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

### Paraclinique

\*Groupe sanguin ABO :

\*Dosage de  $\beta$ HCG : -dans les suites d'une MH connue :

- au décours d'une grossesse :

-devant des métrorragies persistantes et inexplicables après  
un avortement spontané ou une IVG :

-présence de métastases sans cancer primitif connu :

\*Dosage de l' HPL (hormone lactogène placentaire)

\*échographie endovaginale avec Doppler :

\*radiographie du poumon :

\*TDM thoraco-abdominopelvienne :

\*TDM cérébrale :

\*IRM pelvienne :

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

\*Anapath : -mole complète    -mole partielle    -choriocarcinome

-mole invasive    -tumeur du site d'implantation

## Traitement :

Chimiothérapie :      -polychimio      -monochimio

Si monochimio :      -Methotrexate      -Actinomycine D

Si polychimio :      -BEP      -EMA      -MAC  
   -CHAMOCA

## Hystérectomie :

- contre indication à la chimiothérapie
- à but hémostatique
- tumeur du site d'implantation
- âge avancé
- surveillance difficile
- autres

Métastasectomie :      -pulmonaire      -hépatique

Radiothérapie :

## Surveillance :

- clinique : examen clinique complet
- radiologique : échographie pelvienne
- biologique :      -dosage hebdomadaire de  $\beta$ -HCG pendant 8sem  
   -tous les 15jrs pendant les 8 semaines suivantes  
   - tous les mois au-delà de la 16ème semaine après traitement

puis

- pendant 12 mois pour les TTG à bas risque
- pendant 18 mois pour les TTG à haut risque
- Effets secondaires de la chimiothérapie : -oui      -non

Si oui,

-hémorragies    -neutropénie    -cardiotoxicité

-hépatotoxicité    -troubles digestifs    -autres à préciser

-contraception :    -non    -oui    -le type    -la durée

## **Résultat :**

-guérison

-décès

## VII. RESULTATS

### 1. Caractéristiques des patientes

#### 1.1 Fréquence

Durant une période de 6 ans nous avons admis 21997 femmes pour accouchement. Pendant la même période, nous avons recensé 129 cas de maladies trophoblastiques gestationnelles soit une fréquence (1 / 170 accouchements), dont 20 TTG soit 15 % des MTG.

Malheureusement on n'a pas de registre concernant le nombre d'avortement spontané avec expulsion spontanée ou de femmes ayant nécessité un curetage.

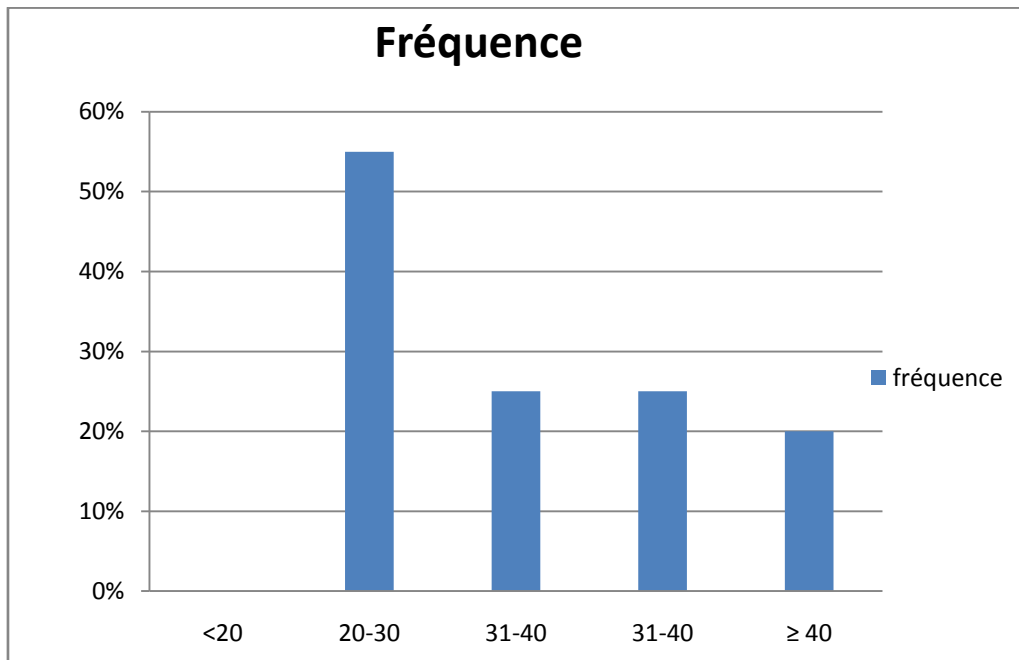
Nous avons réalisé un diagnostic histologique de 6 môles invasives après hystérectomie, mais nous n'avons noté aucun cas de choriocarcinome ni de tumeur du site d'implantation.

#### 1.2 Age maternel :

- la tranche d'âge entre 20 et 30 ans était la plus concernée (55%) [figurel].
- La moyenne d'âge était de 32 ans, avec des extrêmes de 20 ans et 52 ans.

**Tableau 4** : répartition des patientes en fonction de l'âge.

Age maternel	Nombre de cas	Fréquence %
<20	0	0
20-30	11	55%
31-40	5	25%
≥ 40	4	20%
Total	20	100



**Figure1** : Diagramme montrant la répartition des patientes en fonction de l'âge.

### **1.3 Age paternel**

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

### **1.4 Origine géographique**

8 patientes provenaient de Fès, 6 patientes de la campagne et 6 des autres villes.

### **1.5 Niveau socioéconomique**

Il était défavorable pour la plupart de nos patientes (90%).

### **1.6 Groupe sanguin ABO**

La majorité de nos patientes avaient un groupe sanguin A+ avec une fréquence de 57 %, 26 % sont de groupe O+, 11 % sont de groupe AB+ et 6% de groupe B+.

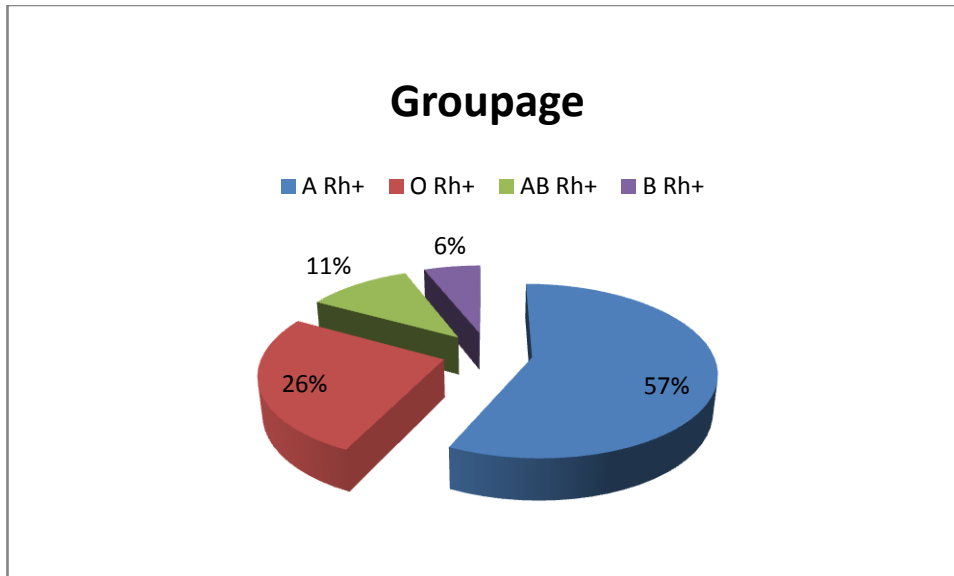


Figure2 : Répartition des patientes selon le groupe ABO.

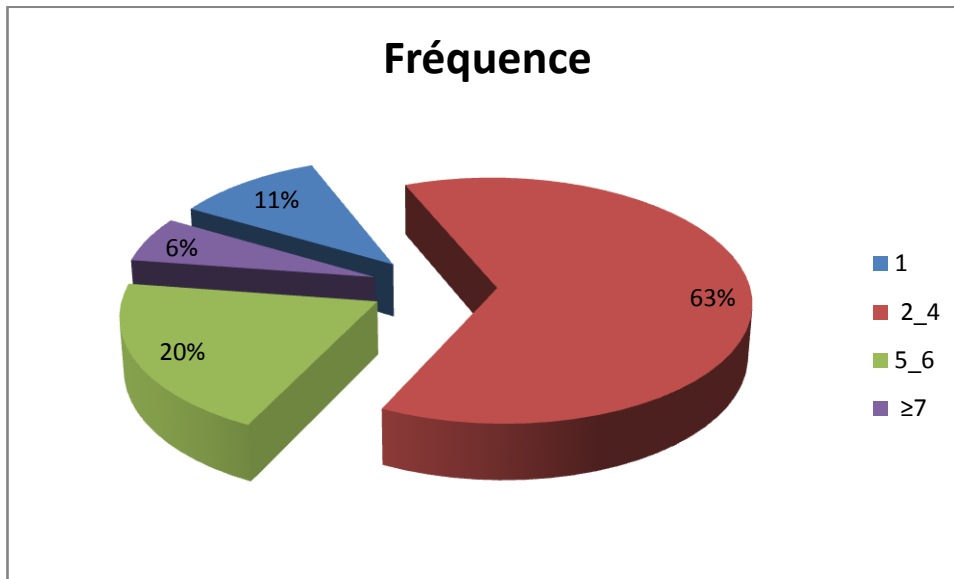
## 1.7 Profil gynéco-obstétrical :

### 1.7.1 Géstité :

La plupart des femmes avaient entre 2 et 4 géstités.

Tableau 5 : répartition des patientes en fonction de la géstité.

Géstité	Nombre	Fréquence
1	2	11%
2_4	12	63%
5_6	4	20%
≥7	1	6%

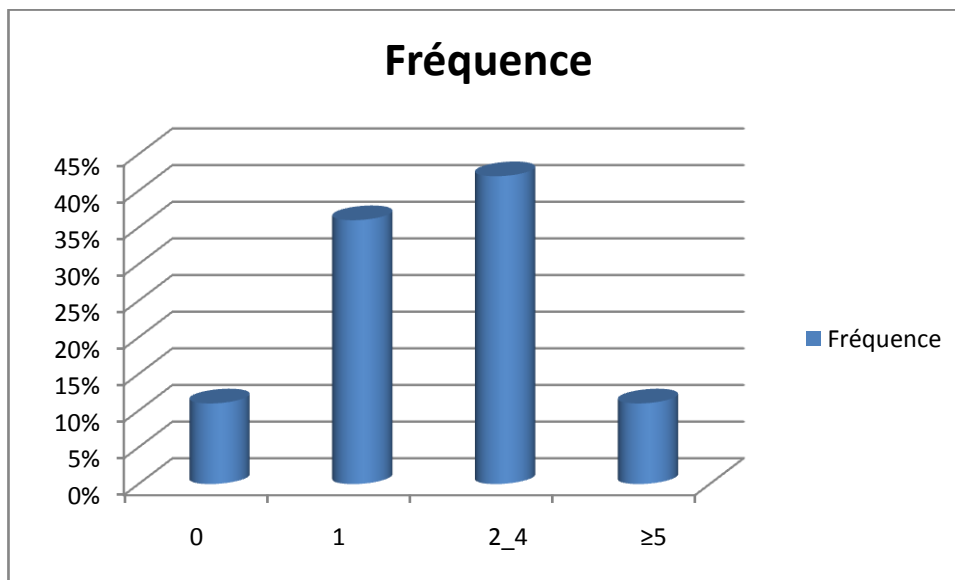


**Figure3** : Répartition des patientes en fonction de la gésité.

### 1.7.2 Parité :

**Tableau 6** : répartition des patientes en fonction de la parité.

Parité	Nombre	Fréquence
0	2	11%
1	7	36%
2_4	8	42%
≥5	2	11%



**Figure4** : Répartition des patientes en fonction de la parité.

La plupart des femmes avaient entre 2 et 4 parités, les nullipares et les multipares ne sont pas à l'abri de cet accident.

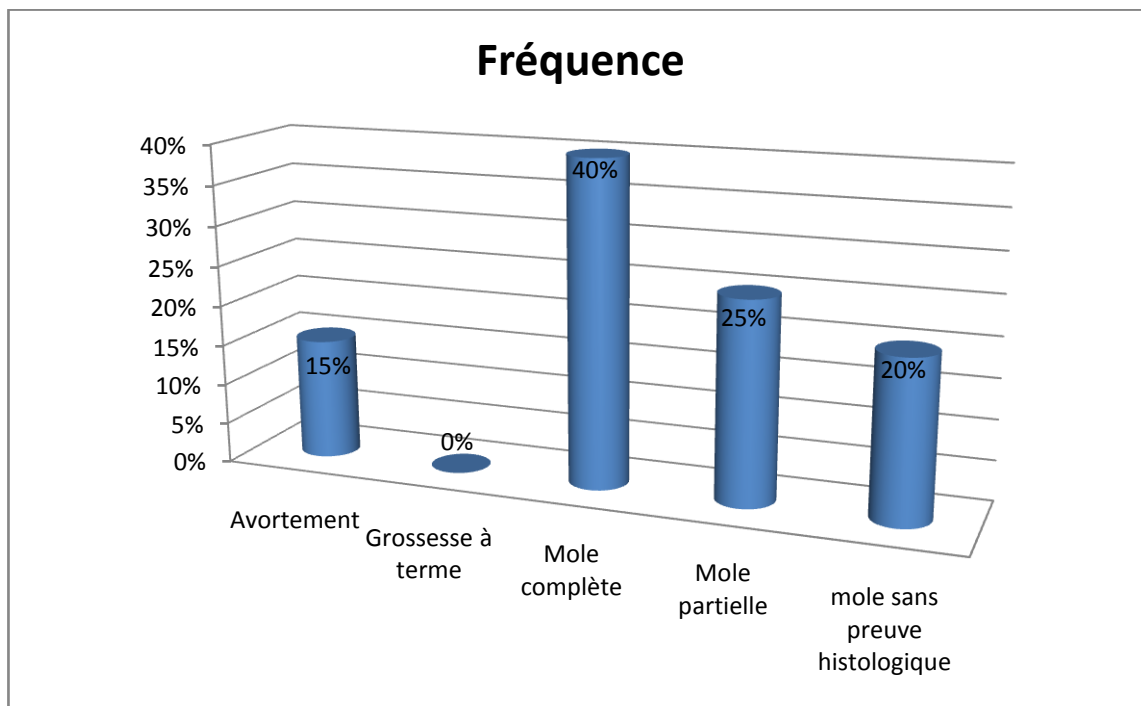
### 1.7.3 Antécédent gravidique en dehors de la grossesse causale :

Dans notre série, nous avons relevé comme antécédents 7 avortements, soit 35% des cas, et aucun antécédent de mole hydatiforme ni personnel, ni familiale.

### 1.7.4 grossesse causale

**Tableau 7** : répartition des patientes en fonction de l'état gravidique causal.

Grossesse causale	Nombre	Fréquence
Avortement	3	15%
Grossesse à terme	0	0%
Mole complète	8	40%
Mole partielle	5	25%
mole sans preuve histologique	4	20%
<b>Total général</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>



**Figure 5 :** Répartition des patientes en fonction de l'état gravidique causal.

La majorité des TTG étaient notées dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 40%, 25% après une môle partielle, et 15% après avortement.

A noter que, les 4 patientes chez qui on n'a pas de preuve histologique, étaient toutes référées pour des métrorragies persistantes ou après avortement ou curetage sans avoir fait d'étude anatomopathologique du produit de conception.

## 2. Les critères diagnostiques

### 2.1 Circonstances du diagnostic

**Tableau 8 :** Répartition des patientes selon les circonstances du diagnostic.

Circonstances	Nombre	Fréquence
Clinique : métrorragie	8	40%
biologie	11	55%
histologie	1	5%
métastase	0	0%

40% de nos patientes qui étaient symptomatiques avaient des métrorragies, soit persistantes, soit qui sont apparues après un délai (en moyen 2 mois) de l'aspiration ou du curetage, qui a été fait à titre externe.

Pour 55%, qui étaient asymptomatiques, le diagnostic était porté sur l'évolution biologique perturbée (soit stagnation de B-HCG sur 4 dosages hebdomadaires ou augmentation du taux de B-HCG de plus de 10% sur 3 dosages hebdomadaires).

L'examen anatomopathologique a été révélateur d'une TTG chez une patiente qui a présenté des métrorragies après sa 8<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie.

## **2.2 Examen clinique :**

14 patientes (70% des cas) ont été admises initialement pour une mole hydatiforme comme diagnostic primaire. Les données de l'examen gynécologique mentionnées dans le dossier correspondent à cette première consultation.

### **2.2.1 Examen au speculum :**

L'examen au speculum a retrouvé un saignement génital minime provenant de l'endocol chez 10 patientes (45% des cas).

Un saignement abondant a été retrouvé chez une patiente.

Un avortement en cours avec issu de vésicules a été retrouvé chez une patiente.

L'examen a été normal chez 8 patientes (40%).

### **2.2.2 Toucher vaginal :**

Le toucher vaginal retrouvait un utérus mou augmenté de taille par rapport à l'âge gestationnel chez 14 patientes (70% des cas).

L'examen a été normal chez 6 patientes (30% des cas).

## 2.3 Délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG

Tableau 9 : répartition des patientes en fonction de délai entre grossesse causale et TTG.

Délai	Nombre de cas	Fréquence
1-2mois	7	35%
2-6mois	13	65%
>6mois	0	0%

Chez plus de la moitié de nos patientes le délai de survenu de TTG était compris entre 2 et 6 mois, avec une moyenne de 2 mois, chez 35% le diagnostic était porté avant 2 mois de l'évacuation.

## 2.4 Examen paraclinique

### 2.4.1 Biologie : $\beta$ -hcg :

Un dosage de  $\beta$ -HCG a été réalisé systématiquement à l'admission chez toutes nos patientes dans le cadre d'une MTG bénigne ou maligne.

Toutes les patientes avaient un taux de  $\beta$ -hcg initial élevé, avec 84.5% des cas avaient un taux supérieur à 100.000UI/ml et 15.5% des femmes avaient un taux inférieur à 100.000UI/ml.

L'histogramme suivant représente la répartition des patientes en fonction des taux initiaux des  $\beta$ -hcg sériques (UI/L).

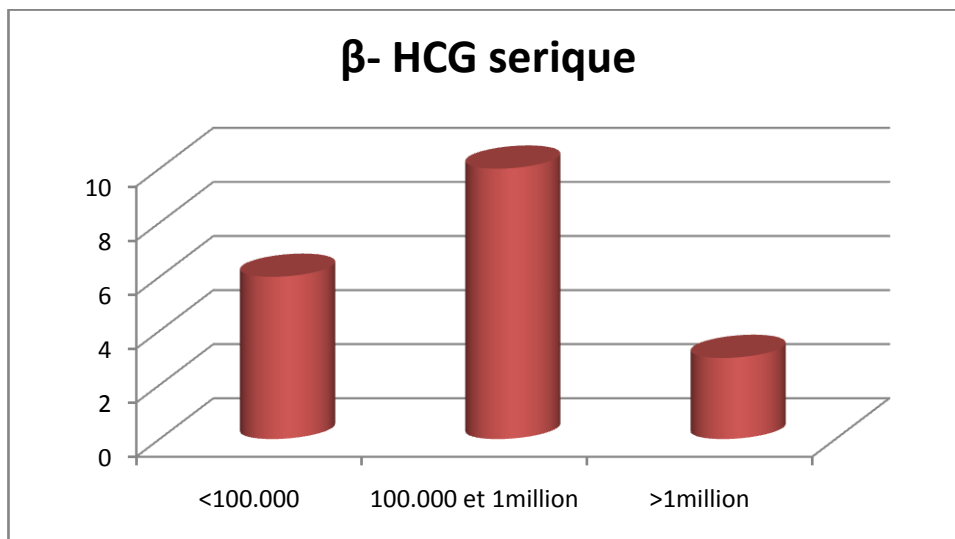


Figure 6 : Répartition des patientes en fonction du taux initial de β-HCG.

#### 2.4.2 Echographie pelvienne :

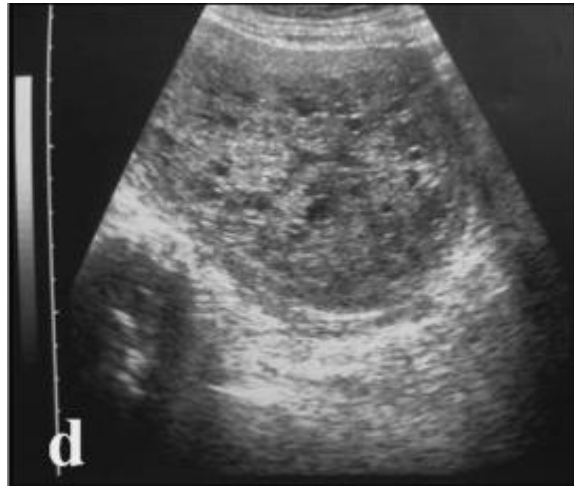
L'échographie a été réalisée chez toutes nos patientes dans différentes circonstances :

- Dans le cadre du bilan initial d'une MTG bénigne ou maligne.
- Dans le cadre du suivi post-thérapeutique (curetage, aspiration) d'une mole hydatiforme.
- Devant une suspicion de transformation maligne d'une mole hydatiforme.

Le tableau suivant résume les différents résultats obtenus.

Première échographie		Echographie de control	
Image	Nombre	Image	Nombre
Nid d'abeille	12	Rétention	5
		Envahissement	5
		Normale (après traitement)	0
		Pas d'échographie de control	2
Envahissement du myomètre	7	Régression après traitement	2
		Persistance de l'envahissement	1
		Pas d'échographie de control	3

Tableau 10 : Répartition des patientes en fonction des résultats obtenus à l'échographie.



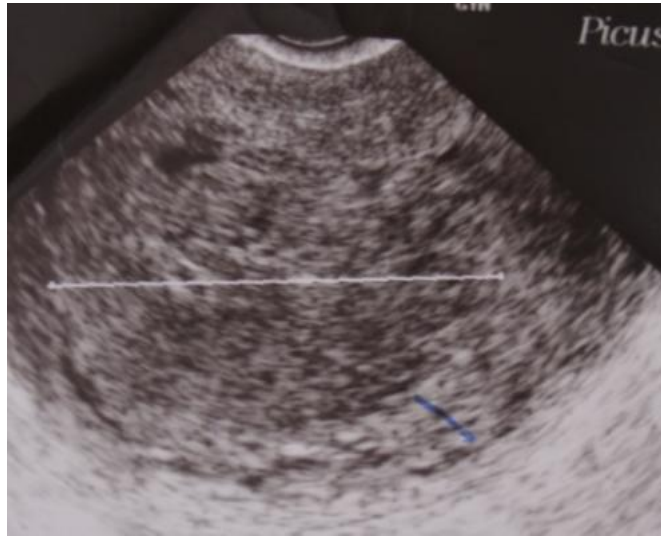
**Image1** : Imagerie des maladies trophoblastiques gestationnelles EMC [19] : aspect en « flocon de neige » évocateur d'une môle complète.

### **2.4.3 Bilan d'extension :**

Toutes les patientes de notre série qui ont une TTG ont bénéficié systématiquement, dans le cadre du bilan d'extension, d'une échographie endovaginale avec Doppler, radiographie du poumon, TDM thoraco-abdominopelvienne. La TDM cérébrale était demandée chez 6 patientes suite à des céphalées revenant sans particularités, et IRM pelvienne chez 3 patientes pour évaluer l'envahissement locale.

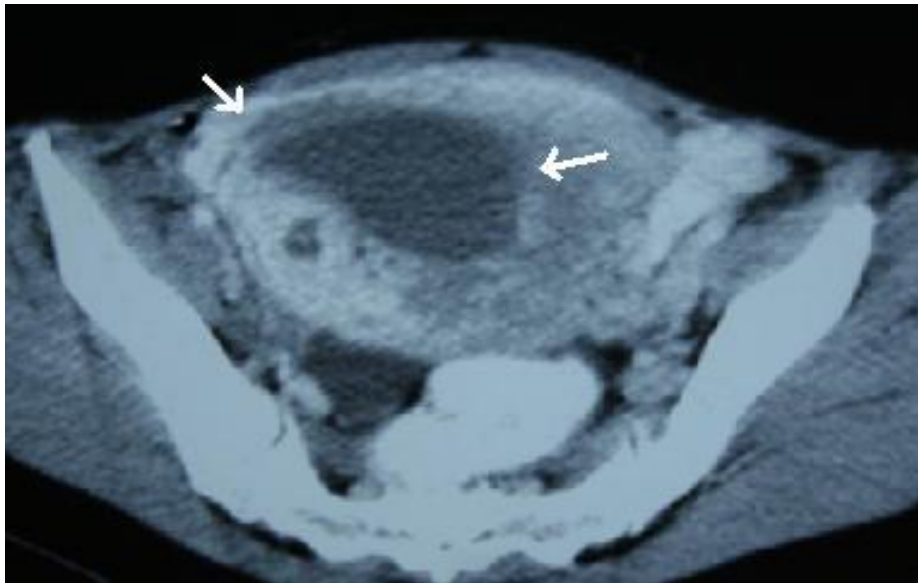


**Image2** [22] : thèse TTG en 2007.



**Image 3:** [22] thèse TTG en 2007.

Image 2 et 3 montrent une échographie sus pubienne et endovaginale avec un utérus augmenté de taille siège d'un matériel échogène, ayant une limite flou en postérieur évoquant l'invasion de la paroi postérieure.



**Image 4 [22] :** Aspect de l'image précédente (2;3) en tomodensitométrie .

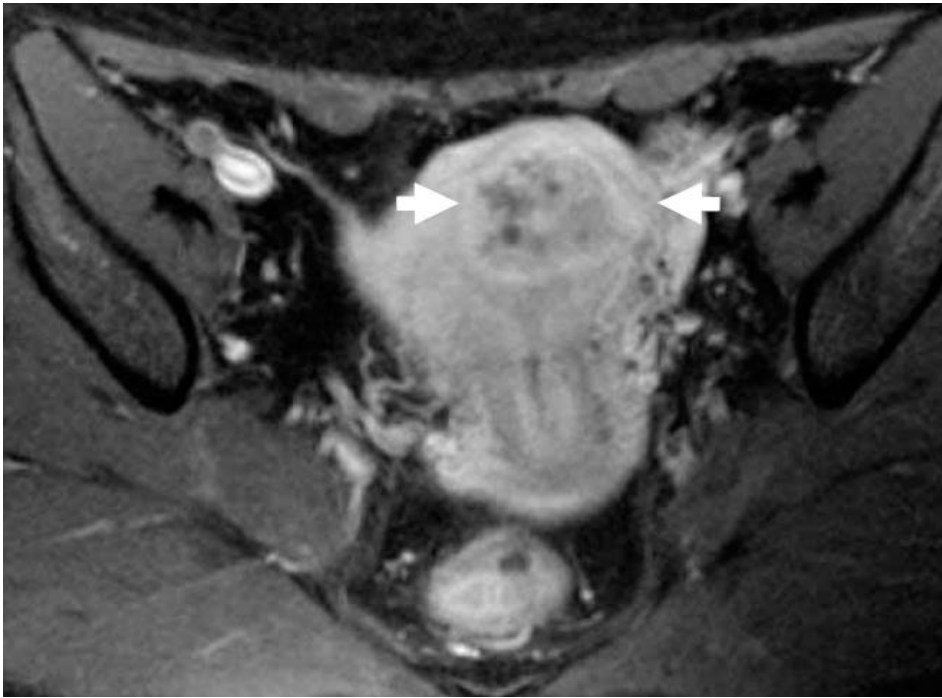


Image 5 EMC [19] : IRM pelvienne : masse hétérogène de l'utérus en T1 et T2 et après injection du gadolinium, avec invasion du myomètre.

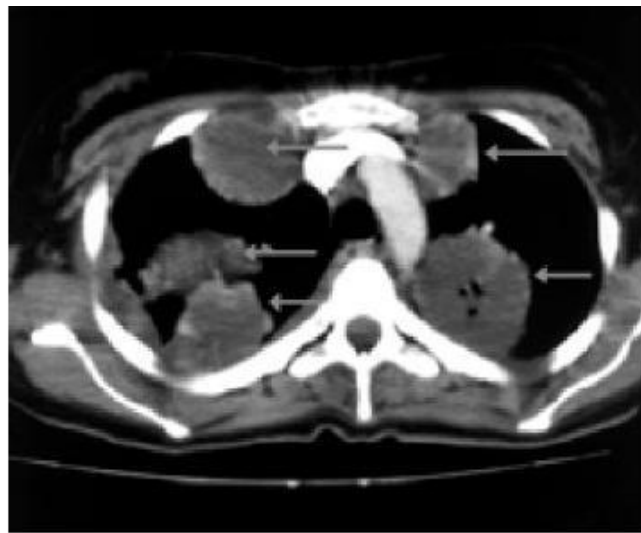


Image 6 [36] : métastases pulmonaires de tumeur trophoblastique.

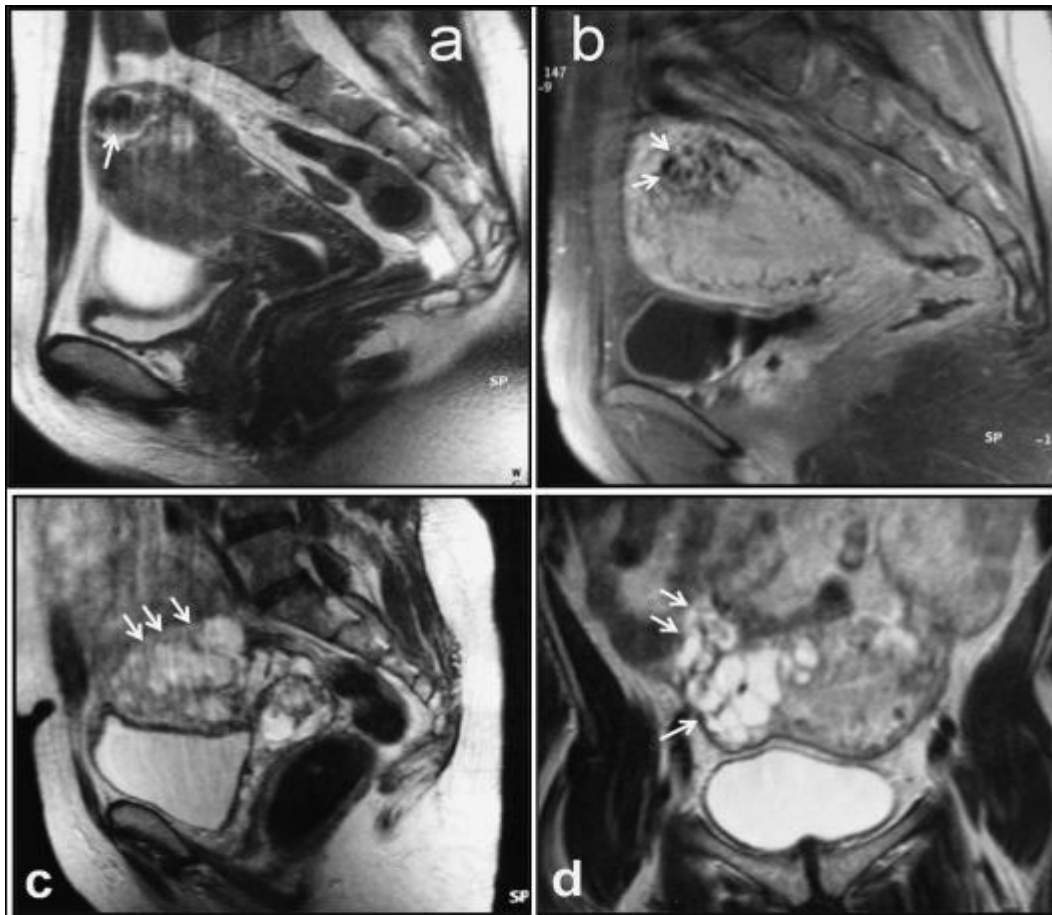


Image 7 : Imagerie des maladies trophoblastiques gestationnelles EMC [19].

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

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

### 2.5 Critères diagnostiques utilisés

Les critères diagnostiques utilisés chez toutes les patientes sont les critères de FIGO proposés en 2000 (FIGO Oncology Committee (FIGO, 2002)), reposent sur un consensus d'experts.

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'  $\beta$ -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'  $\beta$ -hCG détectable plus de 6 mois après évacuation.

4. Diagnostic histologique de choriocarcinome.

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

### **2.6 Les cas métastatiques**

Dans notre série on a noté 5 cas de métastases pulmonaires sur la radiographie pulmonaire reconfirmés sur la TDM TAP.

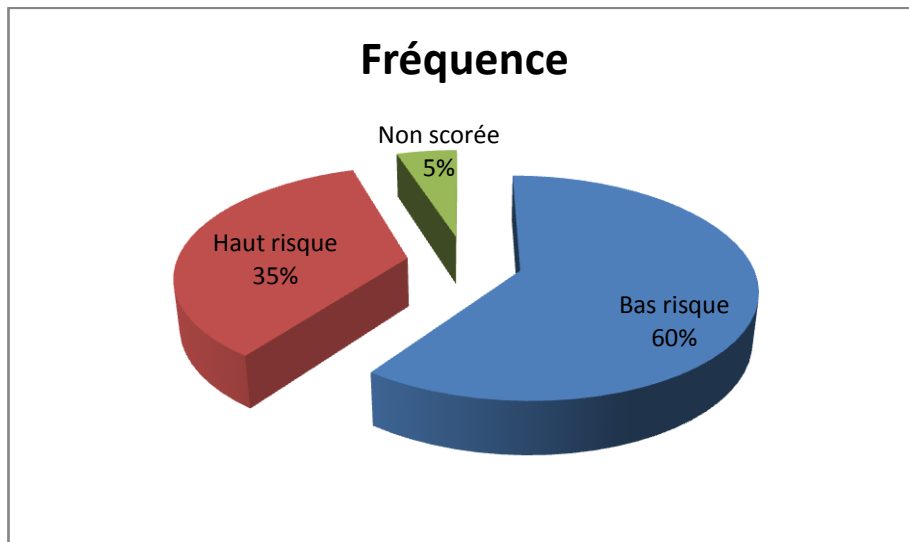
Aucune métastase hépatique, cérébrale, vaginale... n'a été retrouvé.

### **3. Score des patientes**

Toutes nos patientes étaient scorées selon le score de FIGO 2000.

**Tableau 11 : Répartition des patientes en fonction du score**

<b>Score</b>	<b>nombre</b>	<b>fréquence</b>
Bas risque	12	60%
Haut risque	7	35%
Non scorée	1	5%



**Figure8** : Répartition des patientes en fonction du score.

Nos scores variaient entre 2 et 13, la majorité de nos patientes étaient de bas risque (score  $\leq 6$ ) : soit 60%, 35% patientes étaient scorées à haut risque, et une est sortie contre avis médical avant de compléter le bilan radiologique pour le score.

#### **4. Modalités thérapeutiques**

##### **4.1 Aspiration / curetage**

14 patientes (70% des cas) ont été admises initialement pour suspicion de mole hydatiforme comme diagnostic primaire :

- 13 ont eu un premier curetage (ou aspiration).
- 4 d'entre elles ont bénéficié d'un deuxième curetage (ou aspiration).

Les patientes qui n'ont pas bénéficié d'aspiration première ou de curetage avaient présenté une expulsion spontanée du produit de conception, et n'avaient consulté qu'après la persistance des métrorragies.

L'étude histologique du produit de curetage (ou d'aspiration) a été réalisée chez 12 patientes :

**Tableau 12** : résultats des études anatomopathologiques des produits d'aspiration.

Aspect histologique	Nombre
Môle hydatiforme	7 cas
Môle invasive	5 cas
Choriocarcinome	0 cas

## **4.2 Chimiothérapie**

Avant de commencer n'importe quel protocole de chimiothérapie et avant chaque cure, on demande systématiquement bilan pré-chimiothérapie après un examen clinique complet:

- NFS complète
- Ionogramme complet
- fonction rénale
- TP, TCK.

Toutes nos patientes scorées à faible risque(12) ont bénéficié du même protocole à base d'une mono chimiothérapie: méthotrexate 1mg /kg àJ1, J3, J5, J7. Le protocole était répété tous les 14 jours.

Pour les 8 patientes scorées à haut risque, le protocole qu'on a adapté était le BEP : bléomycine, étoposide, cyclophosphamide. Protocole répété toutes les 3 semaines. Le suivi de ces patientes se fait en parallèle au niveau de notre service et le service d'oncologie ou elles reçoivent leur traitement.

Nous préconisons de poursuivre 3 cures de chimiothérapie après négativation, et on considère que le taux de  $\beta$ -hcg est négatif à partir de 25mUI/ml.

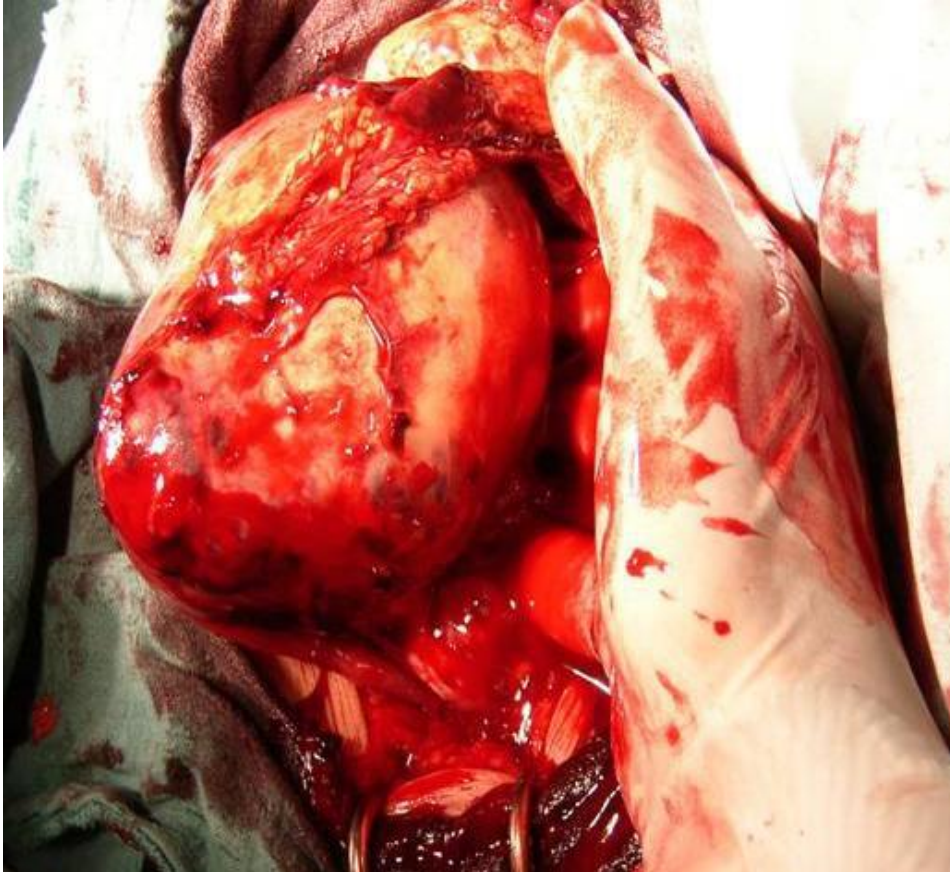
## **4.3 Chirurgie**

L'hystérectomie était réalisée chez 6 patientes ;

- ❖ A but hémostatique dans deux cas.

- ❖ Pour réduire la masse tumorale et diminuer le nombre de cures nécessaires pour obtenir une rémission complète, ou surtout les femmes âgées ayant accompli leur projet parental et ne s'apprêtant pas à la surveillance dans quatre cas.

On a réalisé une hystérectomie totale interannexielle chez les 6 patientes.



**Image 8 :** [22] thèse TTG en 2007 : image peropératoire de l'utérus tumorale.

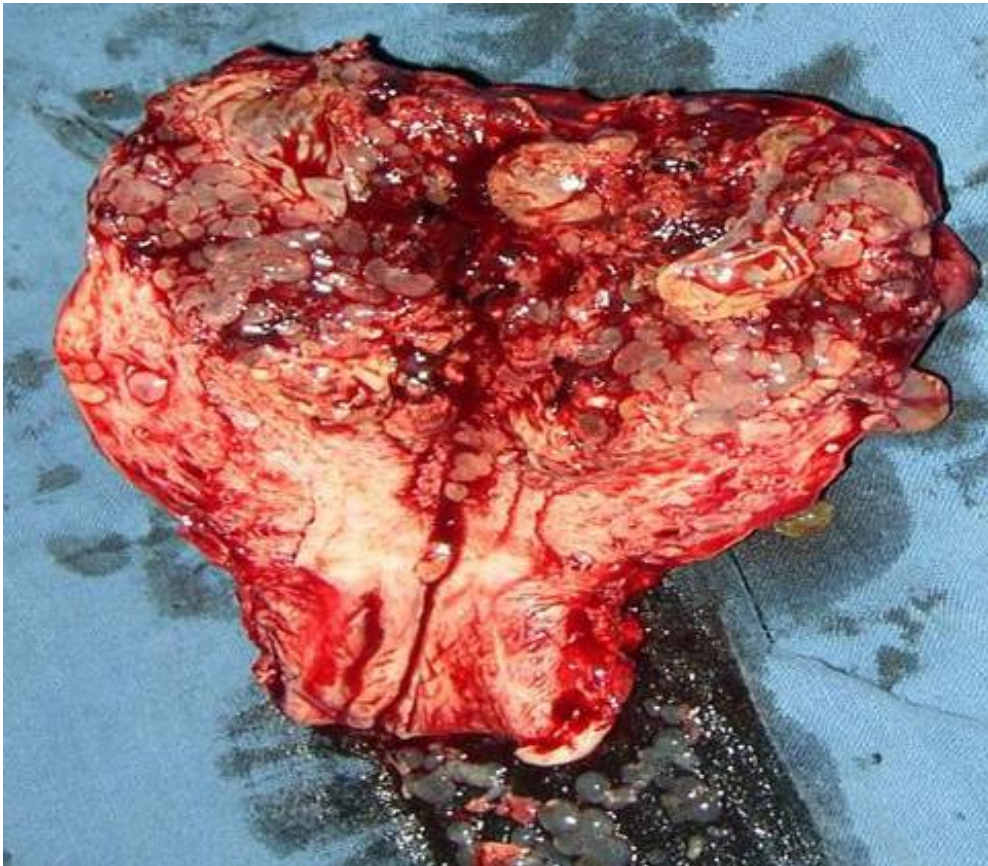


Image 9 : [22] thèse TTG en 2007 : Aspect de l'utérus après ouverture de la pièce.

#### 4.4 Radiothérapie

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

### 5. Surveillance

Pour les 20 patientes traitées dans notre service, la surveillance était basée sur:

- ❖ La clinique : examen complet systématique à chaque consultation.
- ❖ La radiologie :
  - échographie pelvienne avant chaque cure de chimiothérapie si tumeur utérine.
  - Autres explorations en fonction du signe d'appel.
- ❖ Biologique : La surveillance était basée sur les dosages répétés des  $\beta$ -hcg sériques, au rythme suivant :
  - Une fois par semaine pendant la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes.

- Tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes,
- Puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bon pronostic, et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de mauvais pronostic.
- Pour la majorité de nos patientes ce rythme était respecté.

## **6. L'évolution :**

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

- 5 patientes ont bénéficié d'une surveillance complète et étaient déclarées guéries.
  - 3 cas est en cours de surveillance après avoir terminé ses cures.
  - 2 étaient perdues de vue, dont 1 après avoir terminer ses cures.
  - 1 patiente a présenté un pemphigoïde gestationnel
  - 1 cas de décès par leucémie aigue sous chimiothérapie a été rapporté
- Pour les patientes classées à haut risque : Les 8 patientes qui ont été scorées de haut risque ont reçu un protocole BEP.

- une patiente a été perdue de vue avant de compléter sa chimiothérapie.
- 3 patientes ont été déclarées guéries.
- 4 en cours de surveillance.

## **7. Pronostic maternel :**

### **7.1 Mortalité :**

Un cas de décès a été signalé suite à des complications de la chimiothérapie à type de leucémie aigue.

### **7.2 Morbidité :**

Effets secondaires de la chimiothérapie :

Pour le méthotrexate seul :

La majorité de nos patientes n'ont présenté que des troubles digestifs à type de nausées et vomissements surtout après la première cure, résolus par un traitement symptomatique (anti-émétiques).

Un seul cas de neutropénie isolée a été remarqué chez une patiente après la 4ème cure.

Pour le protocole BEP :

- 1 cas de pancytopenie après la 3ème cure a été signalé.
- Un cas d'anémie sévère avec une thrombopénie chez une patiente ayant nécessité plusieurs transfusions.

Aucun cas d'HTA ou d'hyperthyroïdie n'était déclaré.

## **8. Fertilité post TTG :**

La grossesse n'est autorisée dans notre formation et selon les recommandations de l'INCA 2010 qu'un an après la fin de la surveillance biologique.

Toutes nos patientes sont mises systématiquement sous contraception (oestroprogestative) sauf celles ayant bénéficié d'une hystérectomie.

## VIII. Discussion

### 1. Epidémiologie

#### 1.1 Fréquence

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

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

En effet, l'incidence des maladies trophoblastiques gestationnelles est maximale en Asie du sud-est (Chine, Japon et Indonésie) à raison de 1 cas pour 200 à 500 accouchement, moyenne en Amérique du sud (Mexique et Brésil) estimée à 1 pour 500 à 1000 accouchements, minime aux Etats unis et en Europe, 1 cas pour 2500 accouchement [23].

En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays, nous rapportons les résultats du CHU de Tunis, où l'incidence a été évaluée récemment à 1/918 accouchements [24]. Au Sénégal, cette incidence a été estimée à 1/660 accouchements [25].

Au CHU de rabat une étude récente en 2012 la fréquence a été évaluée à 1/300 accouchement [26].

Dans notre série la fréquence est de 1/170 accouchement, comparée à celle des pays asiatiques qui sont classés dans un rang de haute prévalence.

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

- Surestimation dans les populations hospitalières des pays en voie de développement, puisque de nombreux accouchements normaux se déroulent à domicile.

- Sous estimation dans les séries qui excluent les avortements spontanés, et en l'absence d'examen systématique des produits d'avortement.

Pays	Fréquences %
Indonésie [27]	1 / 85
Chine [28]	1 / 240
USA [29]	1 / 1700
France [29]	1 / 1000
Suède [29]	1 / 1580
Nigeria [30]	1 / 184
Tunisie [31]	1 / 918
Casablanca [32]	1 / 234
Rabat [26]	1 / 300
Turquie [33]	1 / 2600
Notre série	1 / 170

**Tableau 1** : fréquence des MTG dans différents pays.

Pays	Fréquences
Chine [28]	10 à 20%
USA [34]	20%
UK [35]	16% de MHC et 0.6% MHP
France [36]	16% de MHC et 0.5% de MHP
Rabat [26]	19%
Canada [37]	8 à 15% de MHC et 1.5 à 6 % de MHP
Turquie [33]	22%
Notre série	15%

**Tableau 2** : fréquence de transformation maligne dans différentes séries.

La fréquence de transformation maligne dans notre série était de 15% ce qui rejoint la littérature, puisque l'incidence de TTG dans les différentes études est estimée entre 10 à 22% des MTG.

L'incidence de chaque entité histologique (môle invasive, choriocarcinome) ne peut être déterminée dans notre service car les critères diagnostiques se basent essentiellement sur les perturbations biologiques.

Dans la littérature, le choriocarcinome représente une grossesse sur 40 000 et sa fréquence varie largement suivant les pays, une étude récente a retrouvé une fréquence du choriocarcinome à 43 pour 100 000 grossesses [26].

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

La fréquence de la môle invasive dans les différents pays n'est pas évaluée dans la littérature.

### **1.2 facteurs de risque :**

Les facteurs de risque identifiés des TTG sont l'âge maternel inférieur à 20 ans ou supérieur à 40 ans. Un antécédent de grossesse molaire représente un risque de récurrence de 1%, et de 25% si la patiente a présenté plus qu'un épisode de grossesse molaire [39].

La MH augmente le risque de choriocarcinome avec un risque relatif de 2500 après MH par rapport à une grossesse normale. Il existe 10 à 20% de TTG après évacuation d'une MHC, contre seulement 0,5% après une MHP [40]. Après une grossesse molaire, le délai moyen de survenue d'une TTG est de six mois. Le groupe sanguin de la patiente serait également un facteur de risque [41].

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

Dans notre série, l'incidence des TTG est plus élevée dans la tranche d'âge entre 20 et 30 ans (55% des cas) ce qui correspond à l'âge de l'activité génitale.

En effet une mise au point épidémiologique [42] à partir d'une analyse de 18 études internationales incrimine l'âge maternel avancé comme facteur de risque majeur de TTG. Le risque relatif se multiplie par 7.8 après 40 ans, ceci peut être expliqué par des facteurs génétiques, notamment par vieillissement de l'ovocyte, par déficit en carotène et en vitamine A, qui favorisent les anomalies de fécondation et par une moindre réaction immunologique maternelle [42].

Contrairement à notre étude seulement 20% des patientes étaient âgées de plus de 40 ans.

Le risque relatif de choriocarcinome est multiplié par 1.4 chez les femmes de plus de 25 ans, il passe à 10.8 au delà de 39 ans. [42] Selon deux études Tunisiennes et Sénégalaises, le risque de choriocarcinome est augmenté respectivement au delà de 35 ans et de 40 ans [24,25].

### **b. Age paternel :**

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

Si pour la plupart des études, l'âge paternel ne semble pas avoir d'influence, Parazzini et al trouvaient une incidence élevée chez les hommes de plus de 45 ans [43].

### **c. Niveau socioéconomique et origine géographique :**

Un faible niveau socioéconomique associé à une malnutrition, essentiellement la carence en vitamines A et B9 ont été suspectés .Cependant il est évidemment difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces facteurs [23].

Dans notre série, 90 % des patientes sont de bas niveau socioéconomique et 30% sont originaire d'un milieu rural, ce qui rejoint d'ailleurs la majorité des études [44].

#### **d. Groupe sanguin :**

Dans la littérature, les femmes ayant un groupe sanguin « A » semblent avoir une association avec le développement d'une môle hydatiforme et l'évolution vers une tumeur trophoblastique gestationnelle. Si on considère la combinaison du groupe maternel et celui du conjoint, le risque de môle hydatiforme est très élevé chez une femme du groupe sanguin « A » avec un conjoint du groupe «O» ou « A » [45,46]. D'autres études ne trouvent aucune relation entre le groupe sanguin ABO et l'incidence de la môle hydatiforme [47].

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature, dans le sens où le groupe sanguin « A » a été retrouvé chez plus de la moitié de nos patientes.

<b>Pays</b>	<b>Fréquence des patientes de groupe A</b>
Norvège [48]	70%
Japon [49]	55%
Tunisie [24]	45%
Notre série	57%

**Tableau 4 :** fréquence des patientes de groupe sanguin A dans différentes série.

Cependant, la Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), lors de son congrès à Washington, a éliminé le groupe sanguin A comme facteur de risque.

#### e. Antécédents gynéco-obstétricaux :

##### ❖ Parité :

L'augmentation du risque de TTG avec la parité est presque constamment rapportée. Cela s'explique par l'âge maternel et les antécédents des femmes multipares [23].

Andrea [39] 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 5ème parité.

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 égale à 4 [51].

Dans notre série 42% des femmes avaient une parité entre 2 et 4, et 36% avaient seulement une seule parité.

##### ❖ Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale :

Il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de mole et que ce risque est de 23% si la patiente a présenté deux épisodes de grossesses molaires [23].

Dans notre série, nous avons relevé comme antécédents 7 avortements soit 35% des cas et aucun antécédent de mole hydatiforme. Cependant, il n'y avait pas d'étude systématique de tous les produits d'expulsion antérieurs.

Des études récentes menées particulièrement par l'équipe de Slim [52,53] ont montré que les môles à caractère familial et bien souvent d'étiologie bi-parentale, résultaient d'une déficience maternelle du gène NLRP7 impliqué dans les processus inflammatoires [53]. L'incidence de mutations ou de variant de ce gène qui seraient propres à favoriser la survenue de conceptions molaires androgéniques, considérées

a priori comme sporadiques, aux seins de populations données, n'a pour l'instant pas été documenté.

**f. La grossesse causale :**

Les TTG peuvent faire suite à n'importe quel état gravidique : 50% après grossesse molaire (10-20 % de TTG après évacuation d'une MHC, contre seulement 0,5 % après une MHP [55]) ,25% après avortement et 25% après grossesse menée a terme [54].

Le risque de TTG après fausse couche, grossesse extra utérine, ou accouchement normal est extrêmement faible de l'ordre de 1 /40000 [54].

Pays	Antécédent de môle	Antécédent de FC	Antécédent d'accouchement	Antécédent de GEU	Grossesse causale inconnue
France [56]	79%	11%	8.5%	1%	0.5%
Norvège [48]	75%	14%	17%	-	-
Chine [57]	57%	21%	-	-	-
Notre série	65%	15%	0%	0%	8%

**Tableau 5 : grossesse causale de TTG dans la littérature.**

**g. Autres facteurs de risque**

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

Pour Stone et Bagshawe, 25% des patientes utilisant une contraception oestroprogestative à la suite d'une mole ont développé un choriocarcinome. Ils conseillent donc d'utiliser une contraception locale ou des progestatifs seuls après une grossesse molaire.

Par la suite, de nombreuses autres études se sont intéressées à cette question, la plupart ont conclu que la contraception ne semble pas avoir de rôle dans l'incidence du choriocarcinome, sauf pour une étude Américaine, qui a estimé que le risque du choriocarcinome passe de 2.2 à 6.4 chez les patientes qui ont déjà pris de contraception par rapport à celle qui ne l'ont jamais prise [23].

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

L'hypothèse qu'une carence en folates (vitamine B9, qui est impliquée dans la biosynthèse des acides nucléiques) intervienne directement sur la survenue d'une grossesse molaire a été émise entre autres par Harma et Kokanaliet qui ont rapporté en Turquie une diminution significative du taux sérique de folates chez leurs patientes par rapport au groupe témoin [44].

Certains autres facteurs ont été décrits (tabac, infection, radiations) sans qu'aucune conclusion n'a pu être tirée.

## **2. Les critères diagnostiques**

### **2.1 Clinique**

#### **a. Circonstances de découvertes :**

Sur le plan clinique la symptomatologie est très polymorphe [54].

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 ou la réapparition des métrorragies, accompagnées parfois d'une altération progressive de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement. La rétention molaire est facilement éliminée par l'échographie pelvienne de vacuité après 10 jours d'aspiration.

Dans le cadre des symptômes paranéoplasiques, dans la littérature, une hyperthyroïdie est notée dans 3 à 5% des cas, elle est sans doute en rapport avec l'effet thyroïdostimulant du B-hCG [58].

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

Si l'hémorragie utérine est le signe le plus fréquent dans le choriocarcinome, une aménorrhée sans signes de grossesse, pouvant aller jusqu'à 2 ans est signalée dans au moins 50% des cas des TSIP [59].

La découverte fortuite est exceptionnelle [54]. Des pathologies associées, sont signalées dans quelques cas : syndrome néphrotique, trouble de la crase sanguine [60]. Ces pathologies régressent après hystérectomie ou chimiothérapie.

Dans notre série, la TTT étaient diagnostiquées surtout par des perturbations du taux de B-hCG sériques au cours du suivi post molaire chez plus que la moitié de nos patientes (55% des cas) et/ou par l'apparition de métrorragies inexplicables chez 44% des cas (ce sont des patientes qui sont référées sans aucune preuve biologique, échographique ou histologique sur l'origine des métrorragies).

En aucun cas le diagnostic a été révélé par des métastases.

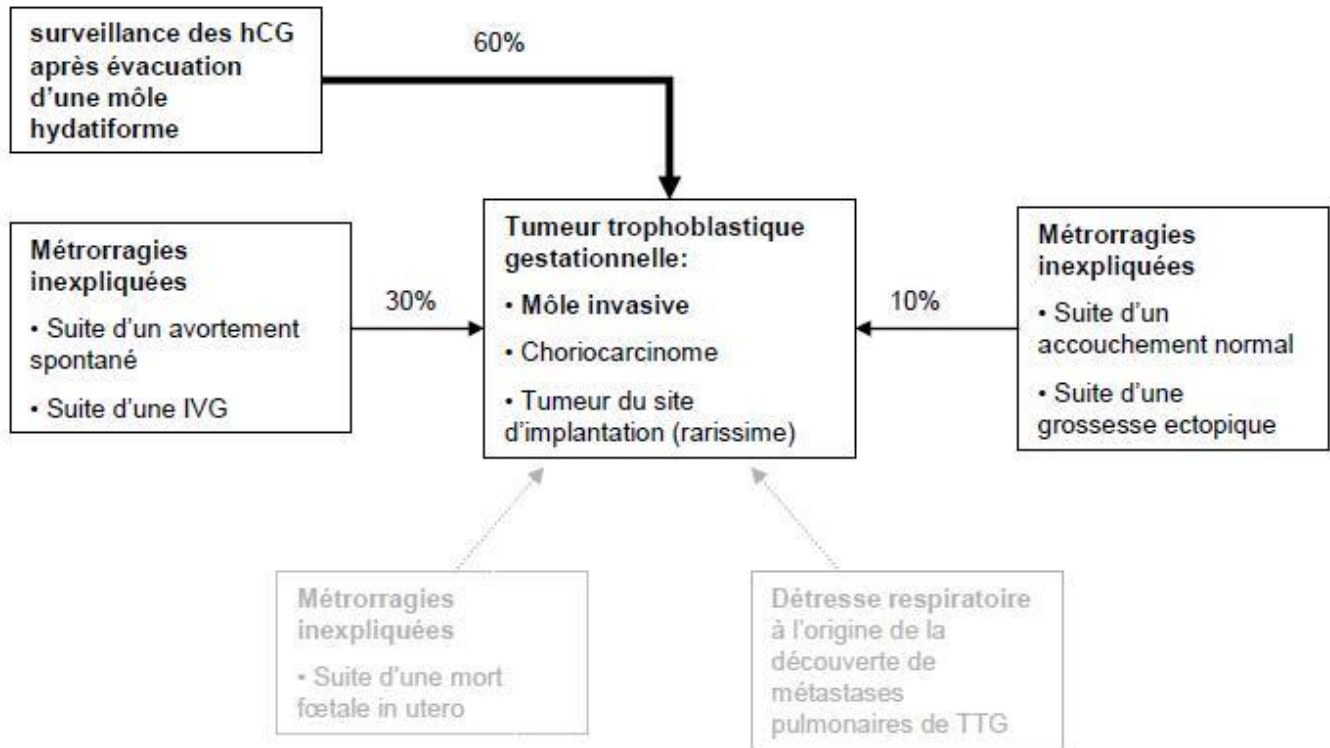


Figure 1 : circonstance de découverte d'une TTG [61].

### **b. Délai entre grossesse causale et diagnostic de TTG :**

Chez plus de la moitié de nos patientes le délai de survenu de TTG était compris entre 2 et 6 mois, avec une moyenne de 2 mois, alors que dans la littérature, le délai moyen est de six mois. 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 [51].

Cette surveillance doit reposer essentiellement sur les dosages répétés du taux de  $\beta$  hCG sérique et sur la recherche de métrorragies persistantes au décours d'un avortement molaire [51].

Pays	Délai entre avortement molaire et diagnostic de TTG
Sénégal [51]	7 mois
Norvège [62]	4 mois
Chine [36]	6 mois
France [63]	6 mois

**Tableau 6** : délai entre grossesse molaire et diagnostic de TTG.

### c. Données de l'examen clinique :

Le toucher vaginal retrouvait un utérus mou augmenté de taille par rapport à l'âge gestationnel dans 70% des cas. Ce signe a été retrouvé dans 63% des cas dans l'étude réalisée à Rabat en 2012.

L'examen a été normal chez 6 patientes (30% des cas).

## 2.2 Radiologie

**Echographie** : L'échographie endovaginale est plus performante que l'échographie suspubienne pour détecter l'invasion myométriale [60].

Mangili [24] décrit avec l'échographie endovaginale des zones hypoéchogènes et nodules intramyométriaux [68]. Jauniaux montre des images avec des zones hypoéchogènes dans l'endomètre (lacunes vasculaires) entourées de zones hyperéchogènes (nodules trophoblastiques), et y ajoute la présence de nombreux signaux intramyométriaux (shunts vasculaires) [65]. Les images de môle invasive sont en général diffuses et hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques [66]. La taille initiale de la tumeur utérine mesurée par échographie est un facteur pronostique, Nevin retrouve ce facteur comme prédictif de l'échec au MTX [67].

Ce paramètre est inclus dans le score FIGO sous la forme de « taille de la plus grosse localisation, utérus compris » [69].

**Doppler** : Le doppler permet de visualiser l'hypervascularisation des tumeurs trophoblastiques et l'étude des spectres des artères utérines retrouve des pics systoliques élevés avec des index de résistance bas [68].

Dans une étude prospective, il a été montré que les patientes qui ont un index de pulsatilité diminué en rapport avec un shunt artérioveineux important, ont plus de chance de devenir résistantes 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 [68].

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

**Scanner, IRM** : Plusieurs publications ont étudié les performances du scanner.

Un article d'Allen a résumé la place de chaque type d'imagerie dans les maladies trophoblastiques [68]. 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].

### **2.3 Critères diagnostiques**

Les critères diagnostiques retenus sont ceux proposés en 2000 par le FIGO (FIGO, 2000). Ils reposent sur un consensus d'experts [61]. Le diagnostic d'une TTG post-molaire est porté sur l'un des critères suivants :

\* existence d'un plateau (variation inférieure à 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (jours 1, 7, 14 et 21) [figure 2].

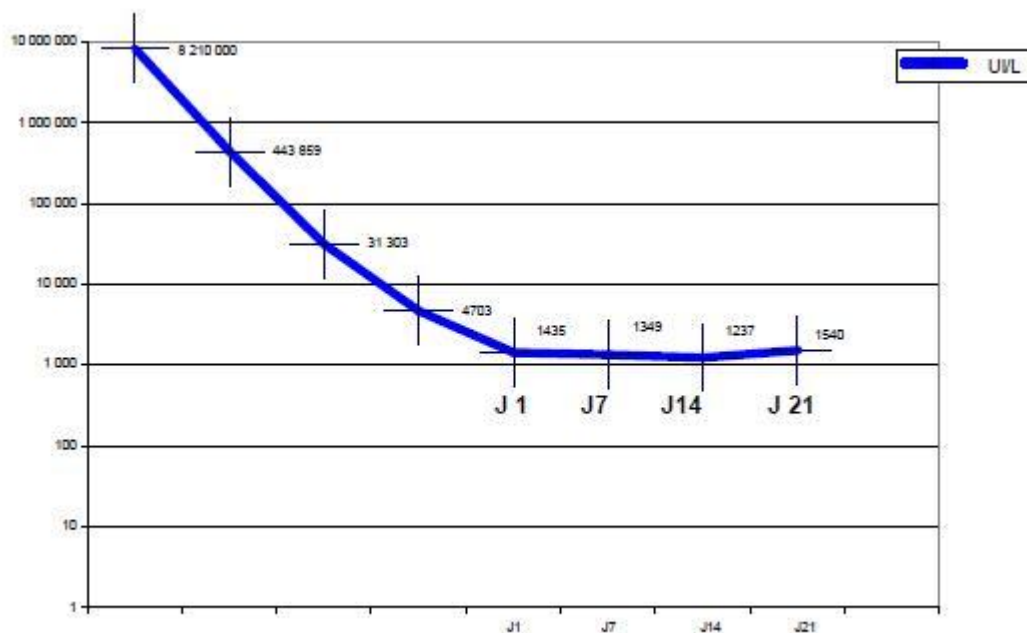
\* existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10%) des valeurs d'hCG sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14) [figure 3].

\* persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation.

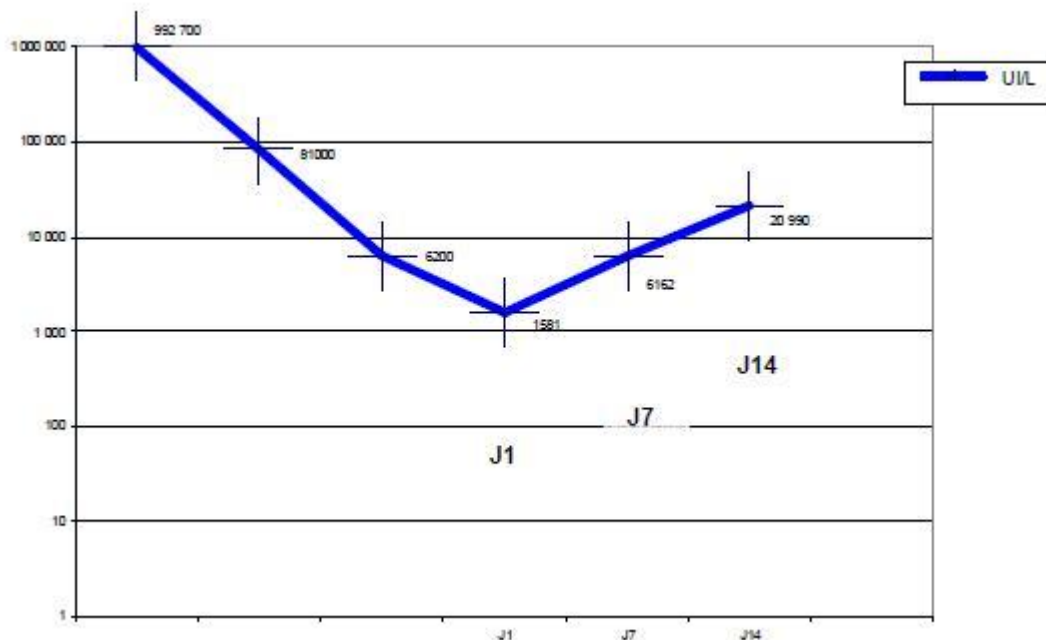
\* diagnostic histologique de choriocarcinome.

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

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



**Figure 2 [61] :** Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle.



**Figure 3 [61] :** Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TGT après évacuation d'une môle.

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

Le diagnostic de TGT, chez nos patientes, n'est pas toujours basé sur les critères de FIGO vu que le dosage hebdomadaire de B-HCG est coûteux, et donc parfois c'est l'aspect radiologique et le contexte qui nous orientent vers la tumeur trophoblastiques gestationnelles.

### **3. Bilan d'extension**

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

#### **a. Echographie endovaginale avec doppler 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. Radiographie pulmonaire :**

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé [70].

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. L'atteinte pulmonaire pouvait être sévère, avec épanchement pleural et atteinte médiastinale. En 1984, Hendin montrait une corrélation entre le taux d'hCG et le nombre et le volume des nodules [71].

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

**c. Scanner thoracique :**

Sur le plan pulmonaire, la tomodensitométrie examen complémentaire utile permet de déceler les métastases pulmonaires occultes à la radiologie ; présentes dans 40% des cas [72]. Cependant le dénombrement se fait sur radiographie pulmonaire.

**d. Scanner abdominal :**

94% des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires [72]. La présence des métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif, même en l'absence de métastases pulmonaires.

**e. IRM cérébral ou le scanner cérébral :**

L'IRM cérébrale remplace avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport HCG sérique sur HCG du liquide céphalo-rachidien, l'IRM serait supérieure au scanner [36].

IRM cérébrale ou à défaut par scanner cérébral, en cas de métastases pulmonaires identifiées ou non [61].

**f. Autres :**

Des examens orientés sur des signes spécifiques peuvent être utiles pour localiser d'autres métastases. Des métastases oculaires, thyroïdiennes, osseuses, vésicales ont été publiées.

Elles ne seront recherchées que sur des signes d'appel.

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 métastase pulmonaires identifiées ou non.

\* Un scanner abdominal devant toute suspicion de métastases hépatiques et un scanner corps entier en cas de métastase pulmonaire détectée lors de la radiographie pulmonaire.

\* Une IRM si nécessaire en fonction de la clinique (si suspicion d'autres métastases).

Toutes nos patientes ont bénéficié dans le cadre du bilan d'extension d'une radiographie du poumon, TDM thoraco-abdominopelvienne. La TDM cérébrale était demandée chez 6 patientes suite à des céphalées, et IRM pelvienne chez 3 patientes.

#### **4. 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 [73].

- 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%.

- Ledhammond et COWERKERS en 1973 ont décrit une classification clinique pour les TTG.
- En 1976 Bashawe a formulé un système de score pronostic basé sur l'accumulation d'expériences cliniques sur 1300 patientes traitées depuis 1953 jusqu'à 1973.
- En 1982 : la FIGO a adopté une classification anatomique, mais bien que commode pour une clinique uniforme, elle est incapable de prédire sensiblement le devenir de la maladie.
- En 1983 l'OMS a procédé à des modifications du système de Bagshawe et a établi un score où il y a corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie.
- En 1992 : la FIGO a procédé à une révision et a inclus deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie.
- 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 [74].
- Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO [36].

<b>Stade I</b>	Maladie limitée à l'utérus
<b>Stade II</b>	TTG* étendue en dehors de l'utérus, mais limitée aux structures génitales (annexes, vagin, ligament large)
<b>Stade III</b>	TTG étendue aux poumons avec ou sans atteinte connue du tractus génital
<b>Stade IV</b>	Tout autre site métastatique
* TTG = Néoplasie trophoblastique gestationnelle	

**Tableau 7:** stade anatomique de la FIGO 2000.

Score <sup>a, b</sup>	0	1	2	4
Âge (ans)	< 40	≥ 40		
Grossesse précédente	MH	avortement	grossesse à terme	
Intervalle <sup>c</sup> : grossesse précédente - début de CT (mois)	< 4	4 - 6	7 - 12	≥ 13
hCG sérique (UI/L)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> - < 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> - < 10 <sup>5</sup>	≥ 10 <sup>5</sup>
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3 - < 5 cm	≥ 5 cm	
Site des métastases	poumon	rate, rein	tube digestif	cerveau foie
Nombre de métastases identifiées <sup>d</sup>	0	1 - 4	5 - 8	> 8
Chimiothérapie antérieure	non		Échec de MCT	Échec de PCT
Score total <sup>b</sup> : ≤ 6 : Bas risque ; ≥ 7 : Haut risque				

**Tableau 8** : score FIGO 2000.

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

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

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

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

❖ CAS METASTATIQUES :

Nos résultats rejoignent la littérature dans le sens où la localisation secondaire la plus fréquente est pulmonaire 80% des cas, les localisations cérébrales et hépatiques sont les plus graves [75].

Dans notre série on a noté 5 cas de métastases pulmonaires sur la radiographie pulmonaire reconfirmés sur la TDM TAP.

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

Pays	Pourcentage des formes métastatiques
Sénégal [51]	38%
Norvège [48]	31%
France [36,56]	8%
Rabat [26]	14,5%
Notre série	25%

**Tableau 9 :** pourcentage des formes métastatiques.

Pays	Poumon	Foie	Vagin	Cerveau	Autres
Norvège [48]	77%	6%	-	12%	3%
Sénégal [51]	70%	5%	25%	18%	5%
France [36,56]	80%	10%	30%	20%	20%
Rabat [26]	65%	12%	35%	-	-
Notre série	25%	-	-	-	-

**Tableau 10 :** pourcentage des différents sites métastatiques dans les différentes séries.

## 5. Traitements :

### a. Objectifs :

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

### b. Moyens :

L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformée le pronostic des TTG [36]. Le taux de survie est passé de 18% lorsque le traitement n'était que chirurgical à plus de 90% depuis la chimiothérapie [36,58].

Cependant les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les uns des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas [36].

### **5.1 Chimiothérapie :**

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les TTG furent le methotrexate et l'Actinomycine D [58,36], utilisée en monothérapie.

Depuis, plusieurs polychimiothérapies se sont développées à base de methotrexate, d'Actinomycine D, d'Etoposide, de Cisplatine, de Cyclophosphamide, de Vincristine et de Bléomycine [36].

Un bilan est systématiquement demandé avant de commencer le traitement après un examen clinique et gynécologique complet [36] ;

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

#### **a. Descriptif des différentes molécules utilisées :**

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

La toxicité est très réduite [76].

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets secondaires 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-rénaux.
- Trouble infectieux secondaire à la leucopénie.

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

**\*Actinomycine-D** : L'actinomycine D (ou Dactinomycine) est constituée de deux chaînes identiques polypeptidiques rattachées par un noyau phénoxazone, dont la structure plane permet une intercalation au niveau du DNA [76]. Cet antimétabolite se lie spécifiquement au DNA, notamment la séquence DATGCAT, inhibant ainsi fortement la synthèse de l'ARN.

Les effets secondaires sont représentés par :

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

**\*L'étoposide** : Aussi appelé VP16, ce médicament, isolé en 1965, a été longtemps négligé parce qu'il n'était pas administré de la meilleure manière : son usage s'est développé à partir du moment où on a commencé à le donner plusieurs jours de suite, ce qui améliore beaucoup les résultats par rapport à une injection unique [76].

C'est un dérivé d'hémisynthèse des podophyllines extraites de racines de plantes herbacées voisines de la mandragore. Il inhibe une enzyme indispensable à la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la topo-isomérase II et bloque ainsi les reproductions cellulaires.

Les effets secondaires de l'étoposide sont essentiellement l'alopécie.

Le VP16 est actuellement peu utilisé en raison d'un risque accru de tumeurs secondaires [36].

**\*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 [76]. 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 [76] :

- Toxicité rénale : nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines, et aussi l'insuffisance rénale chronique dose dépendante.
- Des troubles hydro-électrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie.
- Toxicité auditive : chez certains sujets traités par une seule dose de 50mg/m<sup>2</sup> de cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz).
- Toxicité hématologique : une myélodépression dose dépendante cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine: elle se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie dont le maximum se situe généralement vers la 3ème semaine, la récupération s'effectue le plus souvent vers la 4ème ou la 6ème semaine, plus fréquente est l'anémie chronique, dose dépendante et cumulative : elle est notée dans 50% des cas après 300 mg/m<sup>2</sup> et semble liée à un déficit en érythropoïétine.
- Toxicité gastro-intestinale : des troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements sont fréquents : ils sont dose-dépendants et surviennent une à quatre heures après l'administration du produit. Ils doivent être prévenus par un traitement antiémétique efficace mais peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement.

- Particuliers sont les nausées et les vomissements retardés, de contrôle difficile et associés à des risques de néphrotoxicité retardée.
- Toxicité neurologique : des neuropathies périphériques (surtout sensitives) sont observées : cette toxicité est cumulative et dose dépendante; elle débute vers 300mg/m<sup>2</sup> et est fréquente vers 600 mg/m<sup>2</sup>, avec une intensité variable ; elle récupère lentement et incomplètement dans 30 à 50% des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement.
- Il faut se méfier des associations du cisplatine avec d'autres produits neurotoxiques et des neuropathies préexistantes. De rares atteintes neurologiques centrales ont pu être observées avec le cisplatine, en particulier des crises convulsives et une cécité transitoire.
- Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit : œdème 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 glycosylélinéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort de la cellule [76].

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 [76].

## **b. Les différents protocoles :**

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

Plusieurs molécules ont prouvé leur efficacité en monothérapie dans cette indication: le Methotrexate [62], l'actinomycine D et le VP16 [77].

**Pour le méthotrexate :** Plusieurs protocoles sont proposés :

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 [78].

La tolérance est souvent médiocre surtout sur le plan hématologique.

Protocole de Holland : Une injection de MTX en IM de 0.5 à 0.7mg/kg au rythme de deux injections par semaine [78].

La toxicité serait moindre que pour le premier protocole.

Protocole de Goldstein : C'est le protocole de référence [78] ;

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

Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG suivi d'une consolidation par deux cures du même schéma thérapeutique.

Une étude de Sekharan et al. retrouve un taux de réponse complète de 93 % sur une série de 321 patientes [79].

La toxicité est très réduite.

Protocole utilisé en oncologie : Le MTX est administré à la dose de 30mg/m<sup>2</sup> par voie intramusculaire, en administration hebdomadaire.

**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.

**Pour l'étoposide :** L'étoposide orale à raison de 200 mg/m<sup>2</sup> 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.

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

**Tableau 12 :** principaux protocoles utilisés en monochimiothérapie [36].

- ❖ En Polychimiothérapie : Plusieurs protocoles dont les plus utilisés sont :
  - MAC : méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide.

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

J1	-Hydroxyurée 500mg per os à 6h, 18h, 00h -Actinomycine D 0.2 mg IV à 19h.
J2	-vincristine 1mg /m <sup>2</sup> IVD à 7h. -Méthotrexate 100mg /m <sup>2</sup> IVD à 19h + 200mg/m <sup>2</sup> perfusion sur 12 h.
J3	-Actinomycine D 0.2 IV à 19h. -Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> IV à 19h -Doxuribicine 30mg/m <sup>2</sup> IV à 19h. -toxicité vérifié quotidiennement, repérable après 10 j.

**Tableau 13** : Protocole CHAMO-CA (WEED, 1984).

Hebdomadaire jusqu'à normalisation des hCG puis consolidation par 2 cures.

1 ère phase : première cure : EMA
J1 : Actinomycine D : 0.5 mg en IV. Etoposide 100mg/m <sup>2</sup> en IV dans 250 cc de sérum salé. MTX 100mg/m <sup>2</sup> IV. MTX 200mg/m <sup>2</sup> IV en perfusion de 12h.
J2 : Actinomycine D : 0.5 mg en IV. Etoposide 100mg/m <sup>2</sup> en IV dans 250 cc de sérum salé. Acide folinique 15mg /m <sup>2</sup> en IM ou per os toutes les 12h à quatre reprise. 5 jours de repos.
2ème phase : seconde cure /CO
J8 : Vincristine 1mg/m <sup>2</sup> IV dans du sérum salé. Cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup> dans du sérum salé. 6 jours de repos avant de recommencer.

**Tableau 14** : Protocole EMA–CO (Newland et al ,1986).

Hebdomadaire jusqu'à normalisation des hCG puis consolidation par 2 cures.

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

**Tableau 15** : Protocole BEP.

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).

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 [36]. 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, meilleure survie à long terme, minimum toxicité à court et à long terme [36].

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

Les effets secondaires de la polychimiothérapie ne sont pas négligeables.

Ils doivent intégrer dans la discussion autour du choix thérapeutique retenu.

Certains décès des patientes sont imputable non pas à l'évolution de la TTG elle-même mais à la toxicité directe de la chimiothérapie [36].

## **5.2 Chirurgie :**

Actuellement, l'émergence d'une chimiothérapie efficace a diminué l'intérêt de la chirurgie dans la prise en charge des patientes atteintes de TTG.

Les complications propres de TTG induisent parfois à une chirurgie de sauvetage en urgence [81]. Cependant la radiologie interventionnelle en embolisant les artères à l'origine de l'hémorragie peut avantageusement remplacer la chirurgie d'hémostase généralement difficile à réaliser, mais peu de centre disposent de cette possibilité et le transfert vers ces centres est parfois impossible vu l'importance de cette hémorragie [80].

Dans les TTG, la chirurgie se justifie encore en cas de survenue d'une chimiorésistance, cette dernière est d'autant plus fréquente que le traitement aurait été institué avec retard ou qu'il s'agissait de TTG à haut risque métastatique [80]. La

chimiorésistance est affirmée par la stagnation ou la réascension des HCG plasmatiques et notamment de la fraction  $\beta$  plus sensible pour détecter les fluctuations faibles.

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

L'hystérectomie est moins active sur la maladie quand elle est pratiquée, non pas en première intention, mais secondairement après échec de la chimiothérapie [80]. 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 [80].

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

Cependant en dehors de toutes complications ou chimiorésistance, nombreuses études s'accordent que l'hystérectomie garde une indication de principe dans les TTG, en particulier chez les femmes de plus de 40 ans non désireuses de préserver leur fertilité. Dans cette situation précise, en présence d'une tumeur isolée et localisée à l'utérus, l'hystérectomie offre une alternative à la chimiothérapie, avec une efficacité équivalente sans en comporter les risques. L'hystérectomie limite aussi les récives en particulier pour les TTG à haut risque métastatique [80].

En cas de TSIP, seule l'hystérectomie parfois associée à une chimiothérapie permet d'obtenir une rémission [80].

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

Les TTG n'étant pas hormono-dépendante et les métastases ovariennes étant rares, les ovaires pourront être conservés selon l'âge des patientes [80].

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une hystérectomie abdominale passant au large de la lésion, de préférence extra fasciale en minimisant la manipulation de l'utérus afin d'éviter les embolies tumorales vasculaires.

Pour les patientes avec un petit utérus et une TTG réduite, certains n'excluent pas l'hystérectomie vaginale ou laparoscopie.

La coelioscopie, contrairement à la voie vaginale, permet une exploration complète de la cavité abdominale à la recherche de métastases occultes [80].

La chirurgie ne dispense en aucun cas de la surveillance des hCG chez les femmes jeunes même lorsque l'exérèse de la tumeur est devenue licite, l'option chirurgicale radicale demeure difficilement acceptable.

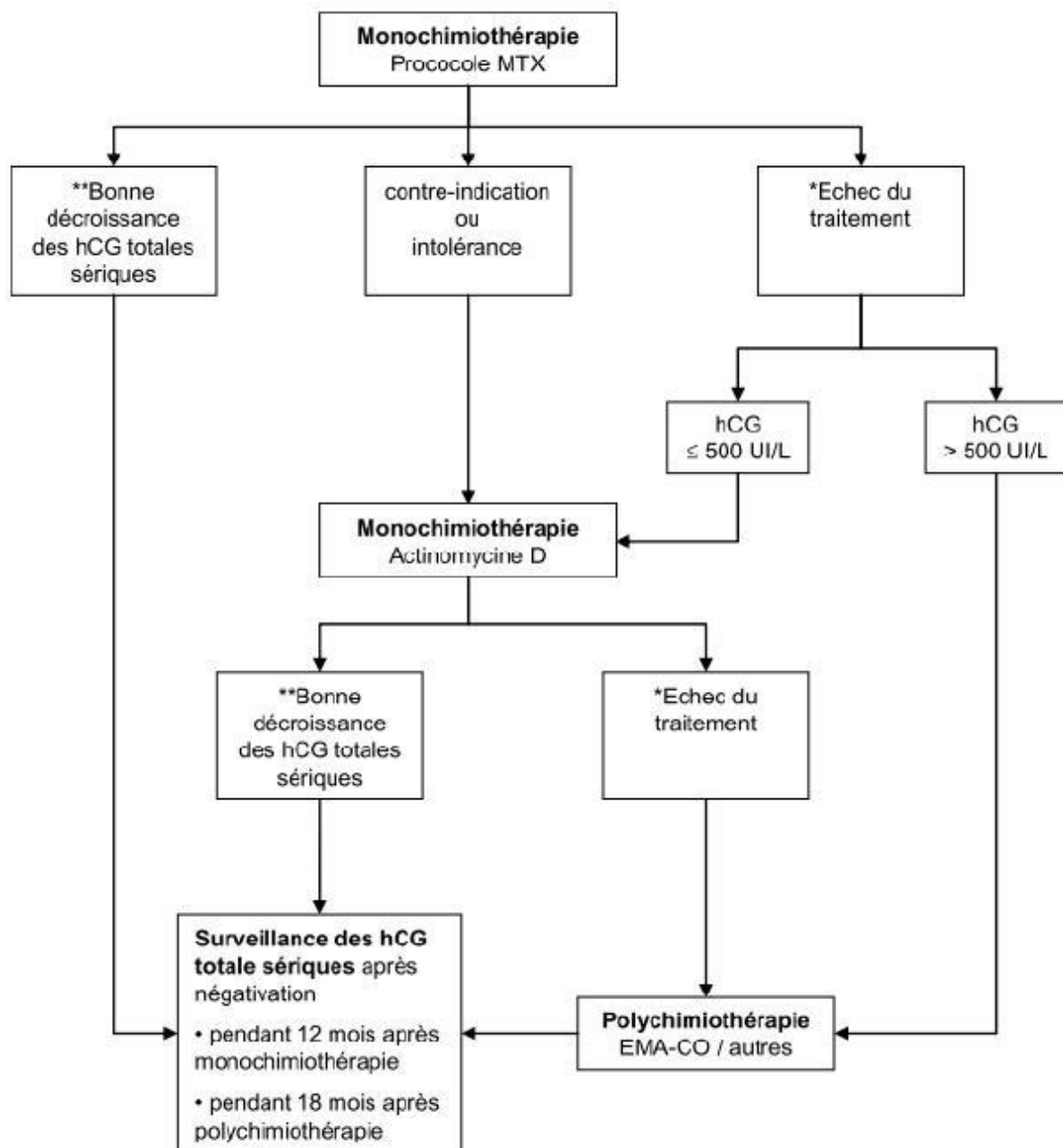
Quelques équipes ont donc proposé des résections myométriales limitées à la lésion avec des résultats satisfaisants vis-à-vis du contrôle de la maladie et de la fertilité des patientes [80].

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 [80].

### **5.3 Radiothérapie :**

Elle trouve une place actuellement, en cas de [80]:

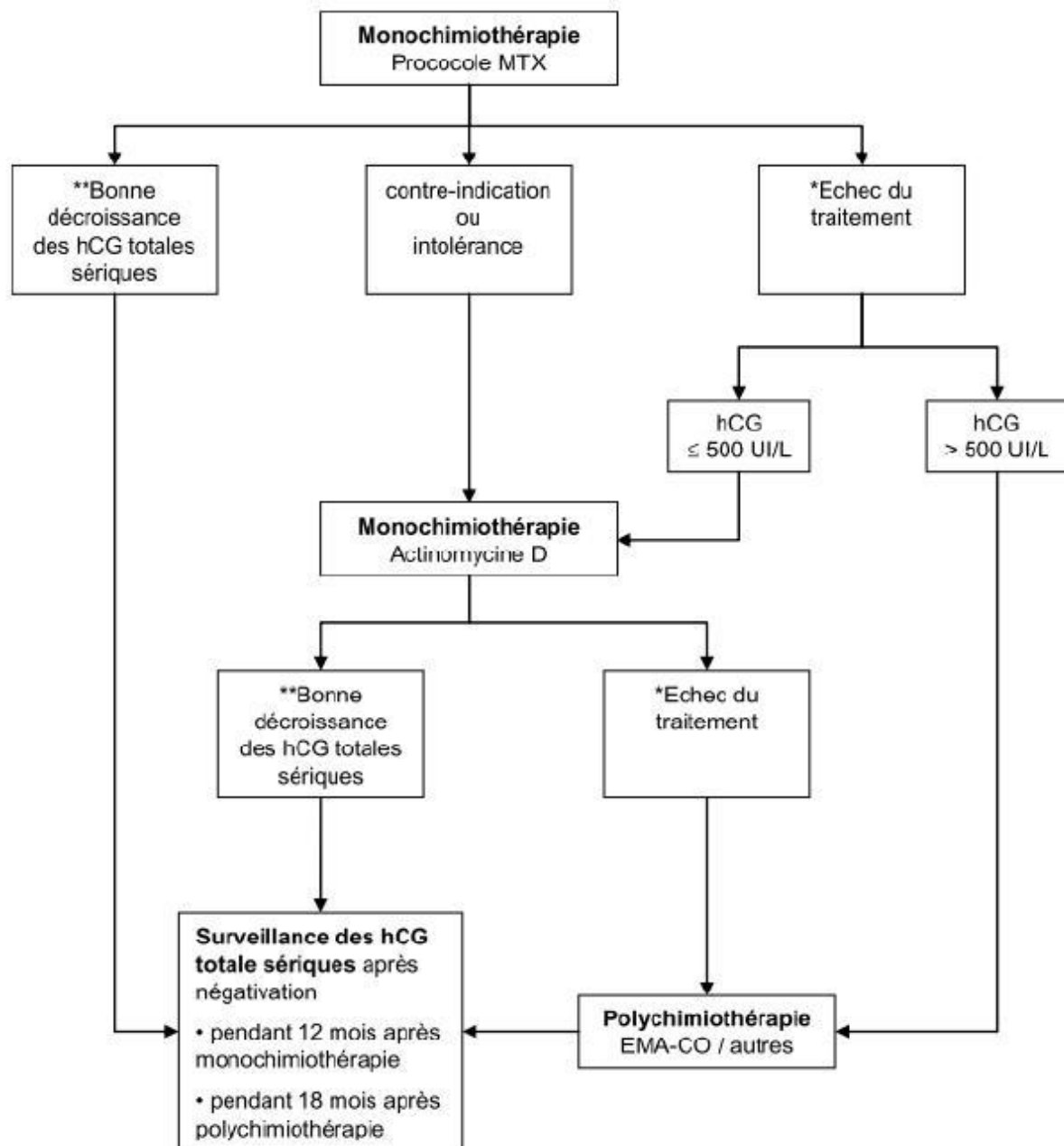
- Métastases cérébrales : 25-30 Gy est délivré en 10 fractions avec du dexametasone pour réduire l'œdème cérébrale.
- Métastases hépatiques pour réduire le risque hémorragique, également 20 Gy en association avec la chimiothérapie.
- Métastases vaginales : surtout en cas de résistance à la chimiothérapie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



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

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

Figure 4 : Traitement par chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques à bas risque.



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

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

Figure 5 : Traitement par chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques à haut risque.

## 6. Surveillance

Sur le plan clinique : L'examen gynécologique systématique permet de suivre l'évolution des localisations vaginales et d'évaluer dans certains cas la régression du volume utérin.

Sur le plan biologique : La surveillance après traitement par chimiothérapie, selon le consensus du collège national des gynéco-obstétriciens de France 2010, repose sur des dosages répétés de BhCG totale sérique, au rythme suivant [61]:

\*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.

- Une fois par semaine pendant la chimiothérapie et les 8 Semaines suivantes.
- Tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes,
- puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bon pronostic, et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de mauvais pronostic.

L'équipe du Charing Cross Hospital propose quant à elle un suivi basé sur la surveillance exclusive du taux de BhCG urinaire au-delà du 6ème mois de suivi [82].

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

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

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

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

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

+ Et enfin, suivi du taux de  $\beta$  hCG urinaires tous les 6 mois pendant toute la vie

au-delà de la cinquième année.

Dans notre service on a adopté les recommandations françaises :

- Un dosage hebdomadaire de  $\beta$  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.

Lors des grossesses ultérieures, aucune surveillance particulière n'est recommandée, hormis un dosage d'hCG trois mois après chaque accouchement [63].

Dans les cas où une grossesse survient après négativation des hCG mais avant la fin de la surveillance, la grossesse peut être poursuivie, mais une surveillance attentive doit être mise en œuvre afin de ne pas méconnaître une récurrence [83].

Sur le plan radiologique : une échographie pelvienne et endovaginale est réalisée après négativation des  $\beta$  hCG puis trois, six et 12 mois plus tard.

Un bilan d'imagerie portant sur tous les sites pathologiques du bilan initial est réalisé deux semaines après la normalisation des  $\beta$  hCG. Ce bilan peut mettre en évidence la persistance de masses résiduelles. Ces masses peuvent régresser spontanément et ne doivent pas faire l'objet d'une chirurgie car la négativation des  $\beta$  hCG signe la guérison [63].

## **7. Pronostic**

### **7.1 Mortalité**

Le pronostic des TTG s'est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie [36].

Dans notre série, la plupart de nos patientes ont présenté des effets secondaires à la chimiothérapie, à type de vomissements, pancytopénie et thrombopénie. Une patiente est décédée par leucémie aigüe sous chimiothérapie ; soit un taux de mortalité de 5 %. Ce pourcentage est peut être sous-estimé vu que 3

patientes ont été perdues de vue, dont une après avoir terminé ses cures, et une avant de compléter sa chimiothérapie.

Dans la littérature les taux rapportés ne concernent que le choriocarcinome seul, dans les pays sous développés, le taux de létalité apparente reste très élevé, largement supérieur au taux rapporté en Europe et en Amérique du nord [25].

Au Sénégal, le taux de mortalité apparente reste très élevé, même s'il a fortement baissé par rapport à la période 1960–1974 où il a été chiffré à 85% [25]. Iloki rapporte que le choriocarcinome traité exclusivement par radiothérapie et chirurgie était fatale dans 80% des cas, actuellement l'espérance de vie à 5 ans est de 72% et atteint 92% dans les formes localisées [84].

Série	Létalité
France [58]	5%
Sénégal [51]	32%
Rabat [26]	14%
Notre série	5%

**Tableau 16** : taux de mortalité du choriocarcinome dans les différentes séries.

## **7.2 Effets secondaires des drogues**

\* A cours terme ;

Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro-intestinaux [7], rencontrés d'ailleurs chez plus de la moitié de nos patientes, à la mortalité. Pour Lurain, 11% des décès de TTG seraient dus à la toxicité des drogues responsables, entre autres, d'accidents septiques et hémorragiques [7].

\* 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 [36].

l'Etoposide essentiellement augmente le risque de cancer secondaire [36], cependant ces données n'ont pas encore été confirmées.

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

## **IX. Fertilité et devenir obstétrical**

Les patientes traitées pour TTG sont généralement jeunes d'où l'importance de préserver au maximum les possibilités de grossesse.

Une grossesse est autorisée un an après la fin du traitement pour permettre une surveillance correcte des  $\beta$ -HCG et éviter un effet tératogène, éventuel effet secondaire de la chimiothérapie [36].

Cependant au cas où une grossesse survient en moins de ce délai, l'interruption ne doit pas être proposée mais la grossesse est étroitement surveillée [36].

D'après les recommandations de l'INCa-HAS 2010 :

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 (accord professionnel).

Si une grossesse survient avant cette période, le diagnostic de récurrence de la TTG peut être gêné par la survenue de cette grossesse. Il est recommandé d'explorer tout saignement anormal ou signe systémique lors de cette grossesse pour éliminer une récurrence de la TTG (accord professionnel). L'avenir obstétrical après TTG était bien étudié, le New England Tophoblaste disease center (NETDC) a édité une revue de littérature, collectant ainsi 1291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie, plus de 77% des grossesses ont abouti à la naissance d'un enfant normal, des avortements spontanés ont eu lieu dans 13% des cas, une malformation congénitale dans 2 à 3 % des cas, ce qui ne diffère pas de la population générale [36].

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

## **X. Contraception**

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 [61].

## **XI. Prévention**

### **1. Chimio prophylaxie :**

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

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 post molaires. Parmi les patientes à haut risque, la chimiothérapie prophylactique a réduit l'incidence des tumeurs post molaires de 47% à 14%.

Parmi les patientes à faible risque, la chimiothérapie prophylactique n'a pas eu d'influence sur l'incidence des maladies persistantes (7,7% versus 5,6%).

Cependant, les patientes qui ont développé une tumeur persistante après chimio prophylaxie par méthotrexate ont nécessité par la suite de plus de cures de méthotrexate pour atteindre la rémission.

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

Les protocoles de chimioprophylaxie utilisés sont nombreux ,  
Essentiellement à base de methotrexate et d'Actinomycine D.

Nous rapportant celui le plus proposé actuellement : [85,25]

Patiente à bas risque	Patiente à haut risque
-Méthotrexate 50 mg in 200 ml	-Méthotrexate 50 mg in 200 ml
5% dextrose I.V à J1, J3, J5, J7, J9	5% dextrose I.V à J1, J3, J5, J7, J9
-Acide follinique12 mg oral 24 à 30h après chaque cure de Méthotrexate	-Acide follinique12 mg oral 24 à 30h après chaque cure de Méthotrexate
-Cure répétée après 7 à 10 jours	-Actinomycine D 0.5 mg I.V à J2, J4, J6, J8, J10 -Cure répétée après 7 à 10 jours

**Tableau 17** : chimioprophylaxie dans la littérature.

## 2. Hystérectomie préventive :

Réalisée par voie abdominale ou vaginale coelio-assistée, l'hystérectomie totale interannexielle de principe peut être évoquée et discutée avec certaines patientes après accomplissement du projet parental. Dans ces circonstances l'hystérectomie diminue, mais n'annule pas le risque de TTG [86].

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 [86].

Dans la plupart des études, la pratique de cette hystérectomie préventive est encore peu courante, mais l'analyse a montré que toutes les patientes ayant bénéficié de cette méthode ont actuellement des suites favorables après un recul de 1 à 5 ans [25,85].

## **XII. Perspectives**

La prise en charge actuelle des TTG permet d'obtenir un taux important de guérison, y compris pour les patientes qui rechutent après une première ligne de chimiothérapie. Ainsi, la survie à cinq ans pour les TTG en rechute de bon pronostic et de mauvais pronostic sont respectivement de 100 % et de 84 %, Cependant, les patientes réfractaires à la chimiothérapie (qui ne sont pas mises en rémission complète après le traitement) gardent un pronostic plus réservé avec une survie à cinq ans de 43 % [88].

Cela laisse une place pour le développement de nouveaux traitements et l'inclusion des patientes dans les essais thérapeutiques.

La chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de moelle osseuse n'a pas prouvé son efficacité dans cette indication [89].

Le Paclitaxel<sup>1</sup> en association avec le Cisplatine<sup>1</sup>, en alternance avec la Paclitaxel<sup>1</sup> et l'Etoposide<sup>1</sup> semble montrer une certaine efficacité avec une bonne tolérance chez les patientes en échec après traitement d'une TTG de mauvais pronostic, hormis pour le sous-groupe de patientes en échec après une

chimiothérapie contenant du Cisplatine<sup>1</sup>. Les résultats de cette étude portant sur 24 patientes avec un recul de 25 mois demandent cependant à être confirmés par des études ultérieures [87].

# **RECOMMANDATIONS DU CNGOF 2010**

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) peuvent être observées après n'importe quelle grossesse.

Le dosage de l'hCG totale sérique est recommandé pour rechercher une TTG:

- Dans les suites d'une môle hydatiforme 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 (pulmonaires, hépatiques, cérébrales, rénales ou vaginales) sans cancer primitif connu.

> Diagnostic d'une Tumeur Trophoblastique gestationnelle ;

Le diagnostic de TTG repose sur le dosage de l'hCG totale sérique.

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

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

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile. Il est évoqué devant l'association :

- de métrorragies inexplicables persistant au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;
- de métastases sans cancer primitif connu ;

- d'un taux élevé d'hCG totale sérique (en ayant exclu une nouvelle grossesse)
- d'un diagnostic histologique de choriocarcinome.

> Bilan d'extension : L'extension de la tumeur conditionne le pronostic.

\*Bilan d'extension locorégionale :

- échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur ;
- IRM pelvienne.
- Bilan d'extension à distance :
- scanner thoracique ;
- radiographie pulmonaire complémentaire si le scanner thoracique révèle des métastases (pour établir le score FIGO 2000)
- scanner abdominal ;
- IRM cérébrale.

Classification pronostique FIGO 2000

Les indications thérapeutiques sont définies en fonction du score pronostique (niveau de risque) et sans tenir compte du stade anatomique.

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

> Traitement des Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles à bas risque ;

Le traitement repose sur une monochimiothérapie, avec un taux de guérison proche de 100 %.

- Méthotrexate (MTX) : traitement de première ligne de référence.
- Actinomycine D en cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX.

En deuxième ligne, après échec du traitement avec le MTX :

- actinomycine D en monothérapie si le taux d'hCG totale sérique est inférieur ou égal à 500 UI/L au moment de la mise en route du traitement ;
- polychimiothérapie si le taux d'hCG totale sérique est supérieur à 500 UI/L.

Chirurgie non recommandée en première intention.

- Hystérectomie envisageable avant une éventuelle chimiothérapie en cas de TTG non métastatique après accomplissement du projet parental.
- Embolisation (si techniquement possible) ou hystérectomie d'hémostase en cas de complications hémorragiques graves.

> Traitement des Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles à haut risque

Le traitement repose sur une polychimiothérapie, avec un taux de guérison d'environ 80 %.

Deux types de protocoles sont utilisables en première intention :

- protocole à base de MTX (EMA-CO : étoposide, MTX, actinomycineD, cyclophosphamide, vincristine) ;
- protocole à base de cisplatine (en cas de contre-indication au MTX).

Si métastases cérébrales d'emblée :

- protocole à base de MTX avec augmentation de la dose de MTX délivrée (EMA-CO fortes doses) associé à du MTX intrathécal ;
- pas d'irradiation cérébrale.

Après échec d'un protocole initial à base de cisplatine sans MTX :

- protocole à base de MTX à fortes doses (type EMA-CO).

Chirurgie non recommandée :

- chirurgie des métastases non indiquée, sauf cas exceptionnels ;
- chirurgie des nodules pulmonaires persistants non indiquée après négativation de l'hCG totale sérique.

> Suivi des Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles après traitement :

- Un dosage hebdomadaire de l'hCG totale sérique pendant 8 semaines ;
- puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;
- puis tous les mois au-delà de la 16ème semaine après traitement :
- pendant 12 mois pour les TTG à bas risque ;
- pendant 18 mois pour les TTG à haut risque.

> Contraception et maladie trophoblastique gestationnelle :

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.

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.

> Tumeurs trophoblastiques du site d'implantation placentaire

Elles sont très rares, 5 à 10 cas par an en France.

L'hystérectomie totale est le traitement de référence de ces tumeurs.

# CONCLUSION

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

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 20 cas de TTG colligées dans notre service sur une période de 6 ans, et nous a permis de ressortir essentiellement :

- la fréquence élevée des TTG.
- les facteurs de risque de la plupart de nos patientes étaient surtout l'âge et le bas niveau socioéconomique.
- l'échographie à une grande place dans le diagnostic.
- la biologie est d'un intérêt indiscutable pour poser le diagnostic.
- le bilan d'extension est primordial même en l'absence de signes d'appels cliniques.
- La grande difficulté de surveillance toujours à cause des contraintes matérielles.

Néanmoins, l'évolution était favorable chez la majorité des patientes avec guérison complète sans séquelles grâce aux efforts de toute l'équipe médicale et paramédicale dans la prise en charge et l'intégration des nouvelles modalités thérapeutiques.

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

# RESUME

## RESUME

Auteur : Ben Massaoud Zineb

Titre : Les Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles à propos de 20 cas.

Mots clés : môle invasive – choriocarcinome – tumeur du site d'implantation placentaire.

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

Elles font toujours suite à une grossesse, le plus souvent molaire.

Le diagnostic des TTG se base sur une évolution anormale des HCG (hormone gonadotrophine chorionique) et / ou des signes d'invasion à l'échographie et / ou une confirmation histologique.

Nous rapportons une série rétrospective de 20 cas de TTG colligés au Service de gynécologie obstétrique II de CHU HASSAN II de Fès, durant une période de six ans s'étalant de janvier 2009 à décembre 2014.

L'analyse de notre série et la confrontation des résultats avec les données de la littérature a permis de conclure que : Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles présentent 15 % des MTG avec une incidence de 1/170 accouchements. L'âge moyen de survenue est de 32 ans. La grossesse causale était dans 65% des cas une grossesse molaire. Le bilan d'extension réalisé chez nos patientes a révélé des métastases pulmonaires dans 5 cas, aucune métastase hépatique, vaginale ou cérébrale. 30% de nos patientes ont bénéficié d'une hystérectomie avec chimiothérapie pos-opératoire. 60% de nos patientes ont été traitées par monochimiothérapie (méthotrexate). La polychimiothérapie a été instaurée chez 40% de nos patientes. Toutes nos patientes ont bénéficiée d'une surveillance clinique et biologique, toute les 2 semaines pendant la chimiothérapie; tous les 15 jours les 8 semaines suivantes; puis tous les mois, jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bon pronostic, et jusqu'à 3 ans en cas de TTG de mauvais pronostic.

## ABSTRACT

Autor: Ben Massaoud Zineb

Title: Gestational trophoblastic tumors 20 cases

Keywords: Invasive mole, choriocarcinom,

Gestational trophoblastic tumors (GTT) are malignant forms of gestational trophoblastic disease. They are always a result of pregnancy, usually molar.

The diagnosis of GTT is based on an abnormal evolution of HCG (human Chorionic gonadotrophin) and / or signs of invasion by ultrasonography and / or histological diagnosis of GTT.

We report a retrospective series of 20 cases of GTT collected at the obstetrics service II of University hospital of Fes, during a period of 6 years from January 2009 to December 2014.

The analysis of our serie and the comparison of results with literature data it Was concluded that : Gestational trophoblastic tumors are 15% of GTD with an incidence of 1/170 births. The average age of onset is 32years. Pregnancy was causal in 65% of cases a molar pregnancy. Staging performed in our patients revealed 5 cases of lung metastases, no hepatic or vaginal metastasis. 30% of our patients underwent a hysterectomy and post-surgery chemotherapy. 60% of our patients were treated with single-agent (methotrexate). 40% of our patients were treated with Chemotherapy.

All our patients have had a clinical and laboratory monitoring, every 2 weeks during the chemotherapy, with every 15 days following the 8 weeks, then monthly until 12 months when GTT good prognosis, and until to 3 years in case of GTT with poor prognosis.

## ملخص

مؤلف : زينب ابن مسعود

العنوان : الأورام المشمائية المتعلقة بالحمل بصدد 20 حالة

الكلمات الأساسية : الخلد الغازية ، السرطان المشمائي ، الأورام الغادية ذات الموقع المشمائي

الأورام المشمائية المتعلقة بالحمل هي الأشكال الخبيثة للأمراض المشمائية المتعلقة بالحمل ، وهي

تنتج دائما عن حمل في غالب ما يكون غاديا.

يعتمد تشخيص الأورام المشمائية المتعلقة بالحمل أساسا : إما على تغييرات غير عادية للهرمون

التناسلي المشمائي أو أعراض غزو خلال الفحص بالصدى الصوتي أو تشخيص نسيجي لسرطان مشمائي.

إننا دراستنا تتمثل في استعراض 20 حالة مرضية منتقاة من قسم أمراض النساء و التوليد بالمركز

الإستشفائي حسن الثاني بفاس. خلال الفترة الممتدة من يناير 2009 إلى دجنبر 2014.

إن تحليل نتائج هذه الدراسة و مقارنتها بالمعطيات التي تتوفر عليها اظهر : أن الأورام المشمائية

المتعلقة بالحمل تتمثل % 15 من الأمراض المشمائية المتعلقة بالحمل وذلك بمعدل 170/1 ولادة، وأن

متوسط عمر الحالات المرضية موضع دراسة هو 32 سنة . في حين شخص الحمل الغادي كحمل سببي

عند % 65 من الحالات. كما أثبت ذلك كذلك وجود انتقال المرض عند : 5 حالات بالبروتين . وفيما يخص

العلاج فإن % 30 من المريضات قد استفدن من علاج جراحي متبوع بعلاج كيميائي ، في حين أن % 60

منهن استفدن من علاج كيميائي فقط بمادة (Methotrexate) . أما أن % 40 من حالات المتبقية فقد

استفادت من معالجة كيميائية متعددة. وفي النهاية فإن جميع الحالات المرضية تم مراقبتها عن كثب على

المستوى الإكلينيكي و البيولوجي وقد كانت النتائج ايجابية عند معظم المرضى.

# Bibliographie

1. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine : les maladies trophoblastiques gestationnelles a propos de 114 cas. Hôpital des oranger CHU Rabat-Sale.
2. E. RAUDRANT, C.BESNARD, CHARVET :  
Les maladies gestationnelles trophoblastiques résistantes : môle et choriocarcinome Chapitre 7, 283-295
3. Atala C, Riedemann R, Biotti M, Ramirez F, Paublo M. Invasive mole with uterine rupture. Rev Chil Obstet Ginecol 1992 ; 57 : 356-8.
4. Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin-activin subunits in hydatidiform mole and invasive mole. Obstet Gynecol 1993 ; 82 : 414-8.
5. Semer DA, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease: epidemiology. Semin Oncol 1995; 22:109-12.
6. Vardar MA, Altintas A. Placental-site trophoblastic tumor. Principles of diagnosis, clinical behaviour and treatment. Eur J Gynaecol Oncol 1995 ; 16 : 290-5.  
.Vuong PN, Proust A, Cristalli B, Guillet JL. Tumeur du site d'implantation placentaire (un cas). Reprod Hum Horm 1998 ; 11 : 447-52.
7. Daniel Evain-Brion ; Hormones placentaire humaines ; Nutrition clinique et métabolisme ; volume 16 ; Issue 3 ; Septembre 2002 ; Pages 206-209.
8. Vuong P.N, J.L Guillet,S.Houissa-Vuong, C Lhomme, A Proust, B Cristalli ; Pathologies des tumeurs trophoblastiques gestationnelles ; Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 28, Issue 12, December 2000, Pages 913-926.
9. Vuong P N,Guillet J L,Houissa-VuongS,Lhomme C :Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.Gynécologie Obstétriques & fertilité 2000 ; 28 :913-26.

10. Natalia Buza, Pei Hui ; gestational trophoblastic disease : histopathological diagnosis in the molecular era ; Diagnostic Histopathology, Volume 16, Issue11, November 2010, Pages 526–537.
11. Dilbert N et al :Prise en charge des tumeurs trophoblastiques.J.Gyneco.Obstet .Reprod 2006 ; 14 :140–163.
12. DrefusM, Tissierl, Philippe E : Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques.
13. 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
14. phillipeE,Drefus M :Maladies trophoblastiques gestationnelles.EMC : 5–070–C–10 2004.
15. Coullin P : Des andro-et parthénogènotes humains(môles hydatiformes et teratomes ovariens) au cancer. Gynécologie Obstétrique & fertilité 33 (2005) 469–482.
16. Li H W, Tsao S W and Cheung A N Y:Current understandings of molecular genetics of gestational trophoblasticdiseases.Placenta (2002),23,20–31;
17. 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)
18. Cisse C T, Lo N, Morceau J C, Diadhiou F:Choriocarcinome au Sénégal : épidémiologie, pronostic et prévention.Gynécologie Obstétrique & fertilité (2002) 826–869.
19. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Volume 37, n° 6 pages 559–567 (octobre 2008) EMC

20. Thèse N°:150 Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles publié en 2012 à Rabat par Mr. Omar Ben Hazim
21. Michael J Seckl, Neil J Sebire, Ross S Berkowitz, **Lancet** 2010; 376:717–29  
Gestational trophoblastic disease Published **Online** July 28, 2010
22. Thèse Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles publié en 2007 à Fès par Mme RACHAD Myriam.
23. Drefus M, Tissier I, Philippe E :  
Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. *J.Gyneco.Obstet Biol.Reprod* 2000; 29 :125–130.
24. Ben Zineb N, Mourali M, Boussen H:  
Rapport national présenté au 5eme congres Magrebin de Gynécologie obstétrique. Casablanca ,4 octobre 2003.
25. Cisse C T, Lo N, Morceau J C, Diadhiou F:  
Choriocarcinome au Sénégal : épidémiologie, pronostic et prévention. *Gynécologie Obstétrique & fertilité* (2002) 826–869.
26. Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles thèse N150 publié par Mr. Benhazim Omar en 2012 à Rabat
27. S.khabouse , Erchidil E , Bouchiki C, Chahtane A, Chaoui A . Les maladies gestationnelles trophoblastiques A propos de 105 cas.  
*Gynecol Obstet & Fertilité* 2002 ;30 :42–9.
28. Hextan Y S,Ngan ,Karen K L,Chan. Gestational trophoblastic disease.  
*Current Obstetrics & Gynecology* (2006) 16,93–99.
29. Buckley JD: The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinoma.*Clin.obstet.gynecol* 1984;27;1:153–158.
30. Abboud P,Brohet A,Mansour G et all:  
Maladies trophoblastiques gestationnelles :etude retrospective de 1997 à 2003 . *J.Gyneco.Obstet .Reprod* 2005; 34 :148–153.

31. Fukunaga M, Ushigome S. Malignant trophoblastic tumors: immunohistochemical and flow cytometric comparison of choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumors. Hum Pathol 1993 ; 24 : 1098–1106.
32. H. Boufettal, P.Coullin , S.Mahdaoui, M.Noun, S. Hermas, N.Samouh  
Les môles hydatiformes complètes au Maroc : étude épidémiologique et clinique 2011.
33. Sabit Sinan Ozalp, Elcin Telli, Tufan Oge, Gokhan Tulunay, Nurettin Boran  
Multicenter Analysis of Gestational Trophoblastic Neoplasia in Turkey 2014
34. John T, Soper, David G, Mutch, and Julian C.  
Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease : ACOG Practice Bulletin No .53.
35. Palmer J R: Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J.Reprod.Med, 1994;3;155–162.
36. F. GOLFIER<sup>1</sup>, D. RAUDRANT<sup>1</sup>, L. FRAPPART<sup>2</sup>, J.-P. GUASTALLA<sup>3</sup>, V. TRILLET-LENOIR<sup>4</sup>, B. MATHIAN<sup>5</sup>, M.J. SECKL<sup>6</sup>, T. HAJRI<sup>1</sup>, A.M. SCHOTT<sup>7</sup>, Paris, 2003  
COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir pratique.
37. Gerulat A H, : Maladie trophoblastique gravidique.  
Directives cliniques de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.
38. H. Boufettal, L. Khalkane, M. Noun, S. Hermas et N. Samouh  
Le choriocarcinome gestationnel à l'hôpital Ibn Rochd de Casablanca, 2004–2010.
39. Andrea Altieri, Silvia Franceschi, Jacques Ferlay, Jennifer Smith, and Carlo La Vecchia  
Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases 2003.

40. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000;356:36–9.
41. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003;4:670–8.
42. 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.
43. 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.
44. H. Boufettala, P.Coullin b, S.Mahdaouia, M.Nouna, S. Hermasa, N.Samouha  
Les môles hydatiformes complètes au Maroc: étude épidémiologique et clinique 2011.
45. Cole LA, Khanlian SA, Giddings A, Butler SA, Muller CY, Hammond C, et al. Gestational trophoblastic diseases: presentation with persistent low positive human chorionic gonadotropin test results. *Gynecol Oncol* 2006; 102:165—72.
- 46 . Ngan HYS, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynecol Obstet* 2003;83:175—7.
47. Goldstein DP, Garner EIO, Feltmate CM, Berkowitz RS. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2004;95:421—2.

50. Ngan HYS et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia, FIGO2000 staging and classification. International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2003, 83:175–177.
- .FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2002, 77:285–287.
51. C.T. Cisse , N. Lo , J.C. Moreau , C. Fall–Gaye , V. Mendez , F. Diadhiou  
Choriocarcinome au Sénégal : épidémiologie, pronostic et prévention 2002.
52. Slim R, Fallahian M, Rivière JB, Zali MR. Evidence of a gene– tic heterogeneity of familial hydatidiform moles. Placenta 2005;26:5—9.
53. Deveault C, Qian JH, Chebaro W, Ao A, Gilbert L, Mehio A, et al. NLRP7 mutations in women with diploid androgenetic and triploid moles: a proposed mechanism for mole formation. Hum Mol Genet 2009;18:888—97.
54. DrefusM,Tissierl,Philippe E :Les maladies trophoblastiques gestationnelles.Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J.Gyneco.ObstetBiol.Reprod 2000; 29 :125–130.
55. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. Lancet 2000;356:36–9.
56. Golfier F, Labrousse C,Frappart L et al : Evaluation de la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles enregistrées au centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon de 1999 à 2005. Gynécologie Obstétrique & fertilité 2007.

57. Yue-ping WANG, Jian SHEN, Wen-qing LONG  
Journal of Reproduction & Contraception 2014 Sep.; 25(3):177-185  
Gestational Trophoblastic Disease Diagnosis and Treatment:  
An Analysis of 56 Cases.
58. Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M C ,BlehautT,Leblanc E  
; Présentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel ; Gynécologie  
Obstétrique & fertilité ; 2006 ;v :34 ; pages :716-719.
59. Dilbert N et al : Prise en charge des tumeurs  
trophoblastiques.J.Gyneco.Obstet .Reprod 2006 ; 14 :140-163.
60. 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.
61. CNGOF ; RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE  
MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES  
DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE Avril 2010
62. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with  
methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational  
trophoblastic disease. GynecolOncol 1986;23:111-8.
63. S. Noal , F. Joly, E. Leblanc, février 2010  
Prise en charge d'une tumeur trophoblastique gestationnelle.
64. Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P. et al; Clinicalpresentation of  
hydatidiform mole in northernItaly: has itchanged in the last 20  
years, American Journal of Obstetrics and Gynecology; Volume 198; Issue  
3; March2008; Pages 302.e1-302.e4.
65. 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.

66. Jauniaux, E., ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease, 1998, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* V. 11, pages 367–377 .
67. Nevin J., P.Silcocks, B.Hancock, R.Coleman, R.Nakielny, and P.Lorigan ;Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low risk: gestational trophoblastic tumor ; 2000 ; *Gynecol. Oncol.*; v:78 ;pages:92–96.
68. Allen S.D., Lin A.K, Seckel M.J., Mitchell A.W.; Radiology of gestational trophoblastic neoplasia ; *Clinical Radiology* ; 2006 ; v:61 ; pages:301–313.
69. FIGO; FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 ;FIGO oncology committee; 2002 ; *Int. J. Gynaecol. Obstet.*; v:77 ; pages:285–287.
70. FIGO and IGCS ; 2006 ;Staging classifications and Clinical practice guidelines for gynaecology cancers ; pages:23.
71. Hendin, A.S.; Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung ; *Radiologic—clinical correlations : Cancer.*; 1984 ; volume 53 ; Pages 58–61.
72. Gerulat A H ; Maladie trophoblastique gravidique, Directives cliniques de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.
73. Laurence A, Cole, Stephen A, Sahar A, Khanlian G; Gestational Trophoblastic disease : 2.Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia *Gynaecologic Oncology* 102 ; 2006; pages:151–159.
74. Gabor Nandor Than; Trophoblastic diseases, treatment and follow-up Investigations of the diseases in Hungary Trophoblast Research; 1999; v13;pages: 189–204.

75. Behtash N et al. Term delivery following successful treatment of choriocarcinoma with brain metastases, a case report and review of literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2009, 279:579–581.
76. Gilbert D ; GTD in developing countries; *International journal of gynecology & obstetrics* ; 1994 ; v:53 ; pages:63–64.
77. Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. An update. *Cancer* 1986;58:14–7.
78. 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.
79. Sekharan PK, Sreedevi NS, Radhadevi VP, et al. Management of postmolar gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid: 15 years of experience. *J Reprod Med* 2006;51:835–40.
80. Phillippe E. ; Maladies trophoblastiques gestationnelles; *J. Reprod. Med.* ;1984 ; v :29 ; pages :813–820.
81. Buchet, Bouverne B., Querleu ; Traitement de la maladie trophoblastique ; *Review Fr. Gynecol. Obstet.* ; 1992 ; v :85 ; pages :298–299.
82. 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 edition* par Hancock B. W., Seckl M. J., Berkowitz R. S., Cole L. A.; 2009bis ; pages:343–365.
83. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *ObstetGynecol* 1999;94:588–90.

84. Amiel J, Droz JP: Chimiotherapie des tumeurs placentaires.  
J.Gynecol.Obstet Biol, Reprod 1977 ;6 :261–270.
85. Gilbert D : GTD in developing countries.  
International journal of gynecology & obstetrics 53(1994) 63–64.
86. Pisal, N., C. North, J. Tidy, and B. Hancock; Role of hysterectomy  
inmanagement of gestational trophoblastic disease: GynecolOncol.; 2002 ;  
volume: 87, pages;190–192.
87. Wang J, Short D, Sebire NJ, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or  
high–riskgestational trophoblastic neoplasia (GTN)with paclitaxel/cisplatin  
alternatingwith paclitaxel/etoposide (TP/TE). Ann Oncol 2008;19:1578–83.
88. Powles T, Savage PM, Stebbing J, et al. A comparison of patients with  
relapsedand chemo–refractory gestational trophoblastic neoplasia. Br J  
Cancer2007;96:732–7.
89. El Helw LM, Seckl MJ, Haynes R, et al. High–dose chemotherapy and  
peripheralblood stem cell support in refractory gestational trophoblastic  
neoplasia. Br JCancer 2005;93:620–1.