

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 65

**INTERET DU DOSAGE DE L'HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPE
DANS LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES
(Etude prospective à propos de 35 patientes)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

MR. TCHÉGNIKIN MESSEDÉ KARL MURIEL CHRISTEL HOUNMENOU

Née le 31 Janvier 1986 à OUIDAH (BENIN)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Maladies trophoblastiques gestationnelles, hCG totale sérique.

JURY

Mr. D. RAHALI MOUSSAOUI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. SAIDA TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. A. ADIB FILALI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. DAMI

Professeur agrégé de Biochimie

Mme. M. NAZIH

Professeur Agrégé d'hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam

Neurochirurgie

Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid

Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed*

Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed

Anesthésie – Réanimation

Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hamed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUA Mohamed

Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSAID Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- Pr. YAHYAOUUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
- 56. Pr. HACHIM Mohammed*
- 57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
64. Pr. ATMANI Mohamed*
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
70. Pr. BENSOUHA Yahia
71. Pr. BERRAHO Amina
72. Pr. BEZZAD Rachid
73. Pr. CHABRAOUI Layachi
74. Pr. CHANA El Houssaine*
75. Pr. CHERRAH Yahia
76. Pr. CHOKAIRI Omar
77. Pr. FAJRI Ahmed*
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
79. Pr. KHATTAB Mohamed
80. Pr. NEJMI Maati
81. Pr. OUAAALINE Mohammed*
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
83. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUHA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAÏBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAÏBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie

103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*
138. Pr. JALIL Abdelouahed
139. Pr. LAKHDAR Amina
140. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*

Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation

150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
151. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesslem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

- 196. Pr. AFIFI RAJAA
- 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
- 198. Pr. ALOUANE Mohammed*
- 199. Pr. BENOMAR ALI
- 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 201. Pr. ER RIHANI Hassan
- 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 203. Pr. KABBAJ Najat
- 204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

- 205. Pr. BENKIRANE Majid*
- 206. Pr. KHATOURI ALI*
- 207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

- 208. Pr. ABID Ahmed*
- 209. Pr. AIT OUMAR Hassan
- 210. Pr. BENCHERIF My Zahid
- 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
- 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
- 213. Pr. CHAOUI Zineb
- 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
- 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
- 216. Pr. EL FTOUH Mustapha
- 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
- 218. Pr. EL OTMANY Azzedine
- 219. Pr. GHANNAM Rachid
- 220. Pr. HAMMANI Lahcen
- 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
- 222. Pr. ISMAILI Hassane*
- 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
- 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
- 225. Pr. TACHINANTE Rajae
- 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

- 227. Pr. AIDI Saadia
- 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 230. Pr. BENAMR Said
- 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 232. Pr. CHERTI Mohammed
- 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 234. Pr. EL HASSANI Amine
- 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 236. Pr. EL KHADER Khalid
- 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

- 240. Pr. LACHKAR Azzouz
- 241. Pr. LAHLOU Abdou
- 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 243. Pr. MAHASSINI Najat
- 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 245. Pr. NASSIH Mohamed*
- 246. Pr. ROUMI Abdelhadi

Décembre 2001

- 247. Pr. ABABOU Adil
- 248. Pr. AOUAD Aicha
- 249. Pr. BALKHI Hicham*
- 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 252. Pr. BENAMAR Loubna
- 253. Pr. BENAMOR Jouda
- 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 255. Pr. BENNANI Rajae
- 256. Pr. BENOUACHANE Thami
- 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 258. Pr. BERRADA Rachid
- 259. Pr. BEZZA Ahmed*
- 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 261. Pr. BOUHOUC Rachida
- 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 263. Pr. CHAT Latifa
- 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 265. Pr. DAALI Mustapha*
- 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
- 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
- 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 270. Pr. EL MADHI Tarik
- 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
- 274. Pr. ETTAIR Said
- 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
- 276. Pr. GOURINDA Hassan
- 277. Pr. HRORA Abdelmalek
- 278. Pr. KABBAJ Saad
- 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
- 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
- 281. Pr. LEKEHAL Brahim
- 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
- 283. Pr. MEDARHRI Jalil
- 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
- 285. Pr. MOHSINE Raouf
- 286. Pr. NABIL Samira
- 287. Pr. NOUINI Yassine
- 288. Pr. OUALIM Zouhir*
- 289. Pr. SABBAAH Farid
- 290. Pr. SEFIANI Yasser
- 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340. Pr. BOULAADAS Malik
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
342. Pr. CHAGAR Belkacem*
343. Pr. CHERRADI Nadia
344. Pr. EL FENNI Jamal*
345. Pr. EL HANCHI ZAKI
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348. Pr. HACHI Hafid
349. Pr. JABOUIRIK Fatima
350. Pr. KARMANE Abdelouahed
351. Pr. KHABOUZE Samira
352. Pr. KHARMAZ Mohamed
353. Pr. LEZREK Mohammed*
354. Pr. MOUGHIL Said
355. Pr. NAOUMI Asmae*
356. Pr. SAADI Nozha
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
358. Pr. TARIB Abdelilah*
359. Pr. TIJAMI Fouad
360. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
364. Pr. ALLALI Fadoua
365. Pr. AMAR Yamama
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
367. Pr. AZIZ Nouredine*
368. Pr. BAHIRI Rachid
369. Pr. BARKAT Amina
370. Pr. BENHALIMA Hanane
371. Pr. BENHARBIT Mohamed
372. Pr. BENYASS Aatif
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
374. Pr. BOUKLATA Salwa
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
378. Pr. HAJJI Leila
379. Pr. HESSISSEN Leila
380. Pr. JIDAL Mohamed*
381. Pr. KARIM Abdelouahed
382. Pr. KENDOUSSI Mohamed*
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
385. Pr. NIAMANE Radouane*

Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiham
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI Housseini Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAoui Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen

Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aërotique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL

Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

** Enseignants Militaires*



DEDICACES

A mes très chers parents :

Simon HOUNMENOU et Laure D'ALMEIDA

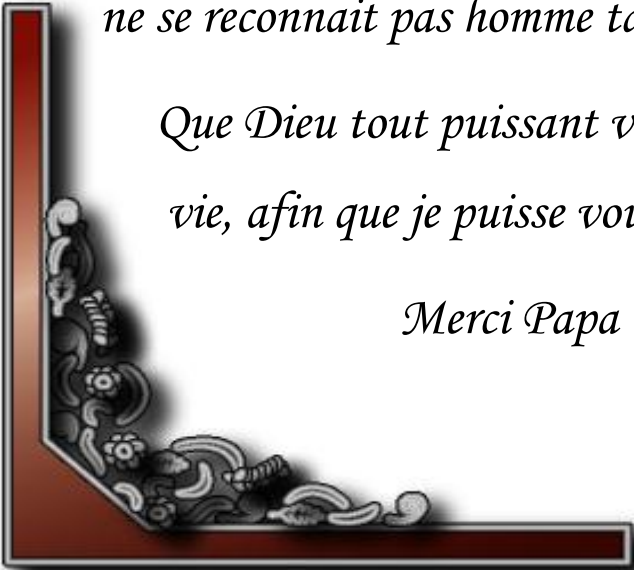
Papa et maman je vous prie d'accepter ce modeste travail en reconnaissance des innombrables sacrifices et des efforts que vous avez consentie pour mon éducation et mon bien être.

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement le respect et l'amour que je vous porte.

Merci à toi papa de m'avoir appris très tôt que l'homme ne se reconnaît pas homme tant qu'il n'a pas souffert.

Que Dieu tout puissant vous procure santé et longue vie, afin que je puisse vous combler à mon tour

Merci Papa ! Merci Maman !



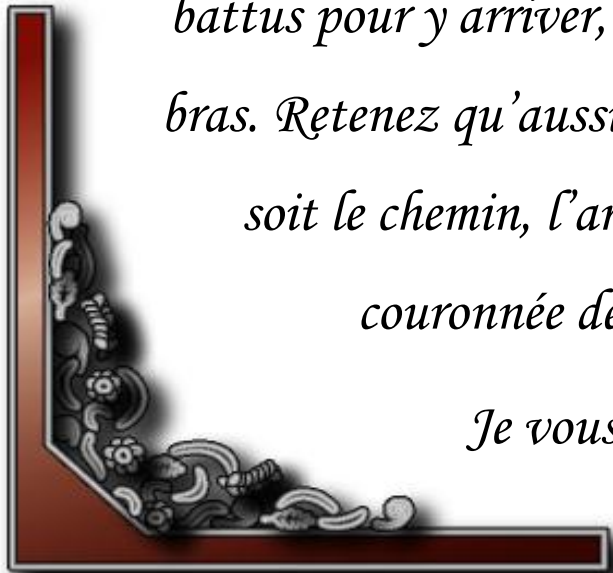


A mes frères et sœurs adorés

C'est un cadeau, que de vous avoir. Je vous déclare du fond de mon cœur tout l'amour et toute la fierté que je porte à votre égard.

Nous avons traversés ensemble des moments difficiles et nous nous sommes toujours battus pour y arriver, ne baissez jamais les bras. Retenez qu'aussi long et périlleux que soit le chemin, l'arrivée sera belle et couronnée de triomphes.

Je vous aime



A decorative corner ornament in the top right corner, featuring a dark red L-shaped border with intricate black and white scrollwork and floral patterns at the corner.

À mes tantes, oncles, nièces et neveux

*Vous avez toujours été près de moi, vous
m'avez toujours offert beaucoup de
tendresse et d'affection.*

*Puisse Dieu vous accordez une vie heureuse
et un avenir prospère.*

A decorative corner ornament in the bottom left corner, featuring a dark red L-shaped border with intricate black and white scrollwork and floral patterns at the corner.



Aux familles

Bada, Ahouloumè et Hounsa

*Puisse ce travail vous assurer l'expression de
ma profonde et sincère reconnaissance
envers tous les efforts que vous avez fourni
pour faire de moi un être utile à notre
société et à toute l'humanité.*



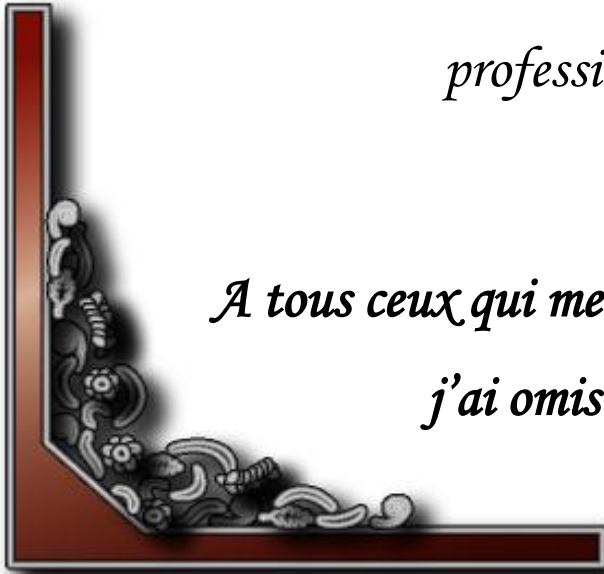
*Puisse Dieu exaucer tous vos vœux de
succès et de bonheur.*



À tous mes collègues pharmaciens

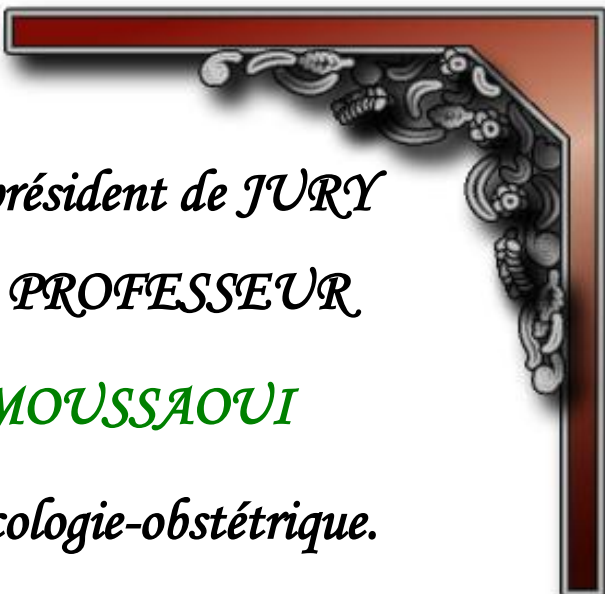
*Nous avons été très soudés tout au long de
ce cursus universitaire et j'espère que cette
entente parfaite perdura au delà du
royaume.*

*Je vous souhaite bonne chance pour
l'élaboration de votre thèse et dans votre vie
professionnelle.*



*À tous ceux qui me sont très chers et que
j'ai omis de citer.*

REMERCIEMENTS



A Notre maître et président de JURY

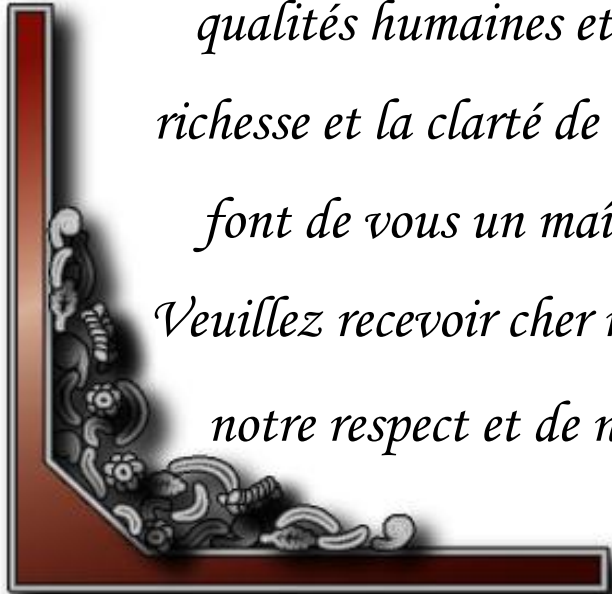
MONSIEUR LE PROFESSEUR

D. RAHALI. MOUSSAOUI

Professeur de Gynécologie-obstétrique.

*C'est un grand honneur de vous compter
parmi nos juges. Nous vous remercions pour
l'amabilité avec laquelle vous avez accepté
de siéger à la présidence de notre jury.*

*Nous avons pu apprécier vos grandes
qualités humaines et professionnelles, la
richesse et la clarté de vos connaissances qui
font de vous un maître estimé par tous.*



*Veuillez recevoir cher maître, l'expression de
notre respect et de notre considération.*



A Notre maître et rapporteur de thèse

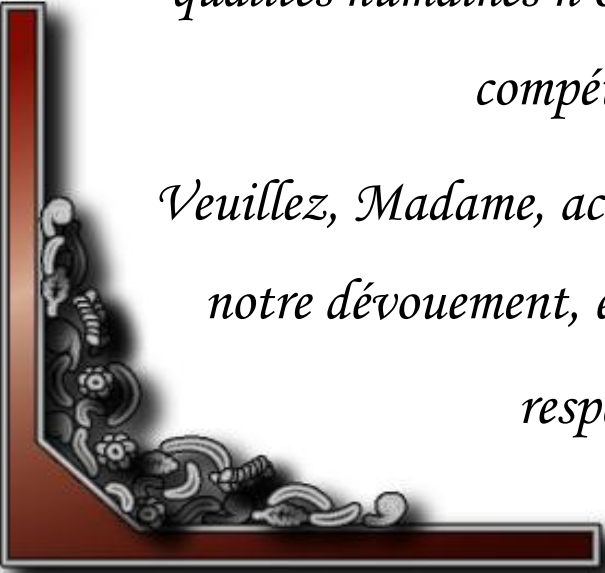
MADAME LE PROFESSEUR

Saida TELLAL

Professeur agrégé de biochimie.

*Vous nous avez confié ce travail et vous
nous avez assistés minutieusement avec
compétence, amabilité et patience.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos
qualités humaines n'ont d'égale que votre
compétence.*



*Veuillez, Madame, accepter l'expression de
notre dévouement, et de notre profond
respect.*



A Notre maître et juge de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR

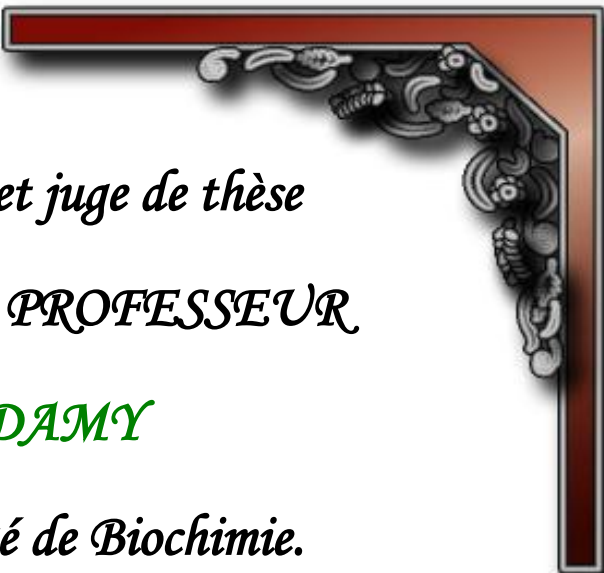
Mr.A.ADIB FILALI

Professeur de Gynécologie-obstétrique.

*Nous vous remercions vivement de nous
avoir permis de faire ce travail aux Orangers
et d' avoir honorer de votre présence au sein
du jury de notre thèse*



*Veuillez accepter, cher maître notre
profonde reconnaissance.*



A Notre maître et juge de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR

Mr. A. DAMY

Professeur agrégé de Biochimie.

*Nous ne saurions vous remercier de nous
avoir fait l'honneur d'être parmi le jury de
notre thèse.*



*Veuillez, recevoir, cher maître, l'expression
de notre respect et notre reconnaissance.*

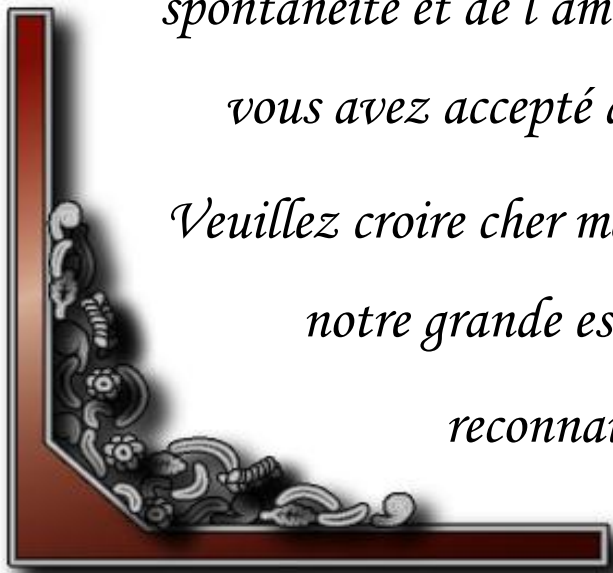


A notre maître et juge de thèse
MADAME LE PROFESSEUR

M. NAZIH

Professeur agrégé d'Hématologie

*Nous vous remercions vivement de
l'honneur que vous nous faites en siégeant
parmi notre jury de thèse. Nous vous
sommes très reconnaissants de la
spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles
vous avez accepté de juger ce travail.
Veuillez croire cher maître à l'assurance de
notre grande estime et sincère
reconnaissance.*





Aux Médecins, Pharmaciens et frères aînés

Dr Alban ZOHOÛN, Dr Nestor AIGBE, Dr Joël KOISSI,

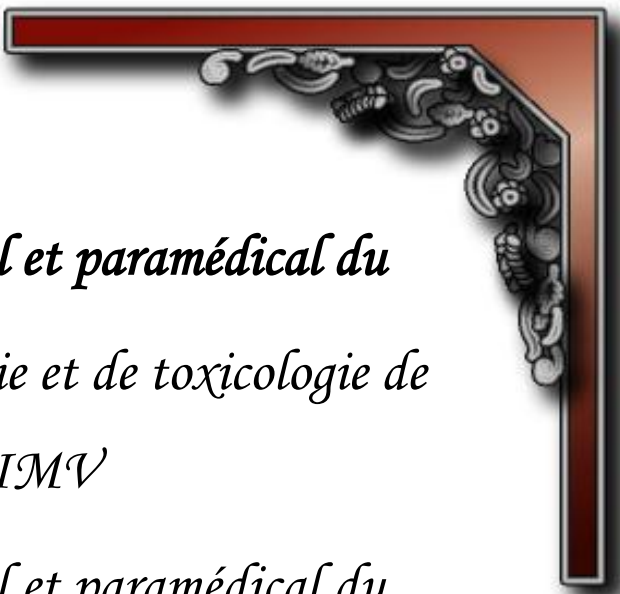
Dr Judickael AHOUANSOU, Mr. Hervé SOGLONOU

*Votre aide a été précieuse pour la réalisation
de ce travail.*

*Nous sommes très touchés par votre
amabilité et votre soutien.*



*Veillez trouver ici le témoignage de notre
sincère reconnaissance et nos vifs
remerciements.*

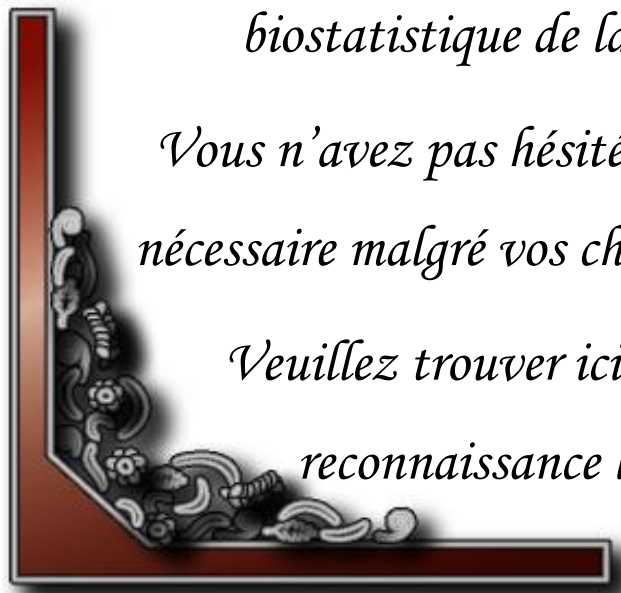


*Au personnel médical et paramédical du
Laboratoire de biochimie et de toxicologie de
l'HMIMV*

*Au personnel médical et paramédical du
Service de Gynécologie-Obstétrique de l'HMIMV et
de la Maternité des Orangers – Rabat.*

Aux Drs N. SANGARE et S. ELKOUCHRI

*Au Dr Rachid RAZINE du laboratoire de
biostatistique de la FMP de Rabat.*



*Vous n'avez pas hésité à nous fournir l'aide
nécessaire malgré vos charges professionnelles.*

*Veuillez trouver ici l'expression de notre
reconnaissance la plus sincère.*

LISTES DES
ABREVIATIONS, TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

hCG : hormone Chorionique Gonadotrope

β -hCG : fraction β de l'hormone Chorionique Gonadotrope

MTG: Maladies Trophoblastiques Gestationnelles

MH: Môle Hydatiforme

MHC : Môle Hydatiforme Complète

MHP : Môle Hydatiforme Partielle

TTG : Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles

AVS : Avortement Spontané

MI : Môle Invasive

CC : Choriocarcinome

TSIP : Tumeur du Site d'Implantation Placentaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TTE : Tumeur Trophoblastique Epithélioïde

TTSP : Tumeur Trophoblastique du Site Placentaire

NFS : Numération formule sanguine

TSH : Hormone Stéroïde Thyroïdienne

LCR : Liquide céphalo-rachidien

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

hPL : hormone Prolactogène

NSIP : Nodule ou Plaque d'Implantation Placentaire

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique

SCGO : Société Canadienne de Gynécologie et Obstétrique

FSH : Hormone Stéroïde Folliculaire

LH : Hormone Lutéinique

ITA : Antigène d'Invasion Trophoblastique

GEU : Grossesse Extra-Utérine

Hb : Hémoglobine

SATCD : Sans antécédents

SA : Semaines d'Aménorrhées

HMIMV : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V

AG : âge gestationnel

LISTE DES TABLEAUX

<i>PARTIE THEORIQUE</i>		
<i>Tableau I</i>	<i>Classification des MTG selon l'OMS en 1983</i>	<i>Page : 15</i>
<i>Tableau II</i>	<i>Classification des MTG selon Philippe E et THAM K</i>	<i>Page : 16</i>
<i>Tableau III</i>	<i>Classification des MTG selon l'OMS en 2003</i>	<i>Page : 17</i>
<i>Tableau IV</i>	<i>Fréquence des MTG dans certains pays</i>	<i>Page : 22</i>
<i>Tableau V</i>	<i>Fréquence du choriocarcinome dans les différentes régions.</i>	<i>Page : 22</i>
<i>Tableau VI</i>	<i>Mécanismes chromosomiques constitutifs des MHC</i>	<i>Page : 41</i>
<i>Tableau VII</i>	<i>Mécanismes chromosomiques constitutifs des MHP</i>	<i>Page : 42</i>
<i>Tableau VIII</i>	<i>Présentations cliniques des MHC et MHP</i>	<i>Page : 50</i>
<i>Tableau IX</i>	<i>Stade anatomique de la FIGO</i>	<i>Page : 68</i>
<i>Tableau X</i>	<i>Score FIGO 2000</i>	<i>Page : 69</i>
<i>Tableau XI</i>	<i>Principaux protocoles utilisés en monochimiothérapie</i>	<i>Page:72</i>

Tableau XII	Protocole CHAMO-CA (WEED, 1984)	Page:73
Tableau XIII	Protocole EMA-CO (Newland et al ,1986)	Page:74
Tableau XIV	Protocole BEP	Page:74
Tableau XV	Demi-vies moyennes de l'hCG et de ses composantes	Page:91
Tableau XVI	Formes moléculaires reconnues par 31 réactifs en France	Page:95
Tableau XVII	Taux d'hCG en dehors de la grossesse (sujets sains)	Page:97
Tableau XVIII	Evolution de l'hCG pour une grossesse normale	Page:99
Tableau XIX	Importance des différentes formes d'hCG lors d'une grossesse normale et lors des MTG	Page:102

PARTIE PRATIQUE		
Tableau I	Valeurs de référence de l'hCG en fonction de l'AG	Page : 116
Tableau II	Répartition des patientes en fonction de leur d'âge	Page : 120
Tableau III	Répartition des patientes selon leur groupe sanguin	Page : 123

Tableau IV	<i>Répartition des époux des patientes selon leurs groupes sanguins</i>	<i>Page : 124</i>
Tableau V	<i>Répartition des croisements entre les groupages des parents</i>	<i>Page : 126</i>
Tableau VI	<i>Répartition des patientes selon la gestité</i>	<i>Page : 128</i>
Tableau VII	<i>Répartition de la population d'étude en fonction de la parité.</i>	<i>Page : 129</i>
Tableau VIII	<i>Répartition de la population d'étude selon les antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale.</i>	<i>Page : 131</i>
Tableau IX	<i>Répartition de la population selon les critères de diagnostic clinique.</i>	<i>Page : 133</i>
Tableau X	<i>Répartition selon les résultats du diagnostic échographique</i>	<i>Page : 135</i>
Tableau XI	<i>Comparaison des taux d'hCG(d) aux normes de références relatives au nombre de SA</i>	<i>Page:137</i>
Tableau XII	<i>Répartition des taux d'hCG(d) non révélateurs selon le trimestre de diagnostic</i>	<i>Page:138</i>
Tableau XIII	<i>Répartition de la population étudiée en fonction du type anatomopathologique</i>	<i>Page:139</i>
Tableau XIV	<i>Répartition de la population d'étude selon l'évolution du taux d'hCG</i>	<i>Page:143</i>

Tableau XV	<i>Répartition des patientes guéries après l'aspiration selon le nombre de semaines nécessaire à la négativation du taux sérique d'hCG totale</i>	<i>Page:144</i>
Tableau XVI	<i>Répartition des patientes ayant une échographie de vacuité utérine pathologique selon le type de pathologie</i>	<i>Page:147</i>
Tableau XVII	<i>Profil du taux d'hCG totale sérique après la 1ère aspiration chez les patientes ayant nécessité une 2ème aspiration</i>	<i>Page:152</i>
Tableau XVIII	<i>Profil du taux d'hCG totale sérique après la 2ème aspiration chez les patientes au pronostic favorable</i>	<i>Page:154</i>
Tableau XIX	<i>: Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes au pronostic défavorable après la 2ème aspiration.</i>	<i>Page:155</i>
Tableau XX	<i>Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes traitées par chimiothérapie après la 1ère aspiration</i>	<i>Page:157</i>
Tableau XXI	<i>Profil du taux d'hCG totale sérique de la patiente traitée par 2 cures de chimiothérapie après la 2ème aspiration</i>	<i>Page:159</i>
Tableau XXII	<i>Profil du taux d'hCG totale sérique de la patiente ayant suivi 5 cures de chimiothérapie après la 2ème aspiration</i>	<i>Page:160</i>

Tableau XXIII	<i>Profil du taux d'hCG totale sérique de la patiente qui a suivi 3 cures de chimiothérapie après la 2^{ème} aspiration</i>	<i>Page:162</i>
Tableau XXIV	<i>Fréquence des MTG dans certains pays.</i>	<i>Page:166</i>
Tableau XXV	<i>Répartition de notre population en fonction du groupage</i>	<i>Page:169</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Aspect macroscopique d'une MH	12
Figure 2: Présentation anatomopathologique et histologique d'une MH.....	13
Figure 3: Aspect macroscopique de la môle complète classique.....	28
Figure 4a: Atypies du trophoblaste extravilleux dans le site d'implantation.....	29
Figure 4b: Villosité hydropique avasculaire	29
Figure 5a: Présence de deux populations de villosités de tailles normales, volumineuses et hydropiques avec des contours irréguliers.....	31
Figure 5b: Hyperplasie trophoblastique focale et discrète avec Cavitation villositaire centrale.....	31
Figure 5c: Pseudokystes d'inclusions trophoblastiques.....	32
Figure 6a: Aspect macroscopique de la MI (une masse hémorragique infiltrant la moitié de l'épaisseur de la paroi du myomètre.....	33
Figure 6b: Aspect microscopique de la MI (Villosités anormales infiltrant le myomètre épais (flèches).....	33
Figure 6c: Aspect microscopique de la MI (villosités hydropiques couvertes par une prolifération trophoblastique infiltrant le myomètre).....	34
Figure 7a et b: Aspect macroscopique d'un choriocarcinome utérin en stade précoc (a) et avancé avec l'aspect très hémorragique typique(b)	35
Figure 7c: Aspect microscopique du choriocarcinome (grand mélange de syncytiotrophoblaste et de cytotrophoblastes).....	36
Figure 8a: Aspect macroscopique d'une TSIP.....	38

Figure 8b: Aspect microscopique du TSIP	39
Figure 9: Mécanisme génétique de formation des môles hydatiformes.....	43
Figure 10: Aspect échographique d'une MHC à six semaines d'aménorrhée.....	51
Figure 11: D'après Querleu D. Evolution des hCG après môle.....	66
Figure 12: Structure de l'hCG dimère et des sous-unités α et β	86
Figure 13 a et b: Formes moléculaires de l'hCG et Structure tridimensionnelle.....	86
Figure 14: Représentation schématique des formes moléculaires de l'hCG.....	89
Figure 15: Sites antigéniques présents à la surface de l'hCG et Schéma de spécificité des anticorps de techniques « sandwich » pour doser l'hCG et sa sous-unité libre.....	93
Figure 16: Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) plasmatique.....	100
Figure 17: Vue d'ensemble de l'analyseur Elecsys 2010 (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat).....	109
Figure 18: Répartition des patientes en fonction de l'âge.....	121
Figure 19: Répartition des patientes selon le niveau socio-économique.....	122
Figure 20: Répartition de la population selon le groupe sanguin.....	123
Figure 21: Répartition des époux des patientes selon leur groupe sanguin.....	124
Figure 22: Répartition du croisement entre les groupes sanguins des parents.....	127
Figure 23: Répartition de la population d'étude en fonction de la gestité.....	128
Figure 24: Répartition de la population d'étude en fonction de la parité.....	130
Figure 25: Répartition selon les antécédents de la population d'étude.....	131

Figure 26: Répartition de la population d'étude selon le nombre de SA.....	132
Figure 27: Répartition de la population d'étude selon le diagnostic clinique.....	134
Figure 28: Répartition de la population d'étude en fonction du diagnostic échographique.....	135
Figure 29: Comparaison des taux d'hCG de diagnostic aux normes de référence relatives aux SA.....	137
Figure 30: Répartition des taux d'hCG(d) non révélateurs selon le trimestre de diagnostic.....	138
Figure 31: Répartition des patientes selon le type de MTG diagnostiqué.....	140
Figure 32: Répartition de la population selon le type de traitement suivi.....	141
Figure 33: Répartition de la population d'étude selon le profil du taux d'hCG sérique en période de surveillance post-thérapeutique.....	143
Figure 34: Répartition selon le temps nécessaire à la normalisation du taux d'hCG totale sérique des patientes guéries après la 1 ^{ère} aspiration.....	144
Figure 35 : Profil de l'hCG totale sérique (mUI/mL) en fonction du temps (semaines) dans les cas d'une évolution normale après la 1 ^{ère} aspiration.....	145
Figure 36: Profil de l'hCG totale sérique (mUI/mL) en fonction du temps (semaines) dans les cas d'évolution pathologique.....	145
Figure 37: Répartition de la population d'étude selon les résultats de l'échographie de vacuité utérine.....	146
Figure 38: Répartition de la population d'étude selon le type de pathologie.....	147
Figure 39: Répartition de la population d'étude en fonction du nombre d'aspiration.....	148

Figure 40: Répartition des patientes deux fois aspirées selon leur évolution.....	149
Figure 41: Répartition des patientes selon la nécessité de la chimiothérapie.....	150
Figure 42: Répartition selon le type de TTG des patientes sous chimiothérapie.....	151
Figure 43: Répartition de la population selon le nombre de cures nécessaire.....	151
Figure 44: Profil du taux d'hCG totale sérique après la 1 ^{ère} aspiration chez les patientes ayant nécessité une 2 ^{ème} aspiration.....	153
Figure 45: Profil du taux d'hCG totale sérique après la 2 ^{ème} aspiration chez les patientes au pronostic favorable.....	154
Figure 46: Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes au pronostic défavorable après la 2 ^{ème} aspiration.....	156
Figure 47: Profil de l'hCG totale sérique des patientes traitées par chimiothérapie après 1 ^{ère} aspiration.....	157
Figure 48: Profil général du taux d'hCG totale sérique de la patiente traitée par 2 cures de chimiothérapie après une 2 ^{ème} aspiration.....	159
Figure 49a : Profil de l'hCG totale sérique des patientes ayant suivi 5 cures de chimiothérapie (phase d'aspiration).....	161
Figure 49b: Profil de l'hCG totale sérique des patientes ayant suivi 5 cures de chimiothérapie (phase de cures).....	161
Figure 50: Profil de l'hCG totale sérique de la patiente qui a suivi 3 cures de chimiothérapie	162

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

PARTIE THEORIQUE : Revue de la littérature

I) HISTORIQUE.....	6
--------------------	---

II) RAPPELS SUR LES MTG.....	9
------------------------------	---

III) HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPE HUMAINE	83
--	----

PARTIE PRATIQUE

I) MATERIELS ET METHODES.....	104
-------------------------------	-----

II) RESULTATS	118
---------------------	-----

III) DISCUSSION	163
-----------------------	-----

IV) LIMITES DE NOTRE ETUDE.....	185
---------------------------------	-----

V) NOS RECOMMANDATIONS.....	187
-----------------------------	-----

VI) CONCLUSION.....	191
---------------------	-----

RESUMES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

INTRODUCTION

Les maladies trophoblastiques gestationnelles représentent des allogreffes provenant d'un produit de conception qui envahit les tissus maternels. Du fait de leur liaison à la grossesse, elles frappent les femmes en âge de se reproduire à un moment où elles se trouvent engagées au maximum dans leur rôle social et avec pour la plupart un souhait de grossesse ultérieure. Elles constituent l'unique pathologie tumorale liée à la fécondation.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles résultent d'une transformation kystique des villosités choriales associée à une prolifération du trophoblaste avec sécrétion excessive de l'hormone choriogonadotrophine. Elles présentent une série de problème unique en pratique clinique, tout en jouissant du fait de leur hétérogénéité et complexité, de nombreuses appellations et classifications.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles regroupent plusieurs entités distinctes sur le plan clinique, anatomopathologique, histologique, cytogénétique et pronostic.

On distingue :

- La môle hydatiforme complète ou partielle
- La môle invasive
- Le choriocarcinome
- La tumeur du site d'implantation placentaire

La grossesse molaire ou môle hydatiforme ou vésiculaire est l'entité la plus fréquente des maladies trophoblastiques gestationnelles. Son diagnostic précoce est actuellement aisé grâce au trépied : clinique, hCG, échographie, confirmé par un examen anatomopathologique. Le pronostic des tumeurs trophoblastiques a quant à lui été amélioré par deux événements importants à savoir :

- Les progrès réalisés dans le dosage de la fraction β de l'hormone chorionique gonadotrope (β -hCG), qui ont permis une meilleure surveillance des tumeurs trophoblastiques, un dépistage et un traitement précoce des évolutions pathologiques.
- L'avènement et l'amélioration de la chimiothérapie qui a révolutionné la prise en charge thérapeutique des tumeurs trophoblastiques malignes.

Une chimiothérapie bien adaptée et bien observée permet le plus souvent d'obtenir la guérison totale des patientes tout en conservant la fonction de reproduction de l'utérus. Elle épargne par la même occasion, toute intervention chirurgicale, source de conséquences multiples.

L'objectif principal dans notre étude est :

- Evaluer l'intérêt du dosage de l'hormone chorionique gonadotrope dans le diagnostic, la prise en charge et la surveillance post-thérapeutique des maladies trophoblastiques gestationnelles.

Nous nous sommes également fixés comme objectifs secondaires de:

- Mettre au point à l'aide de la littérature, une base de données sur l'ensemble des pathologies trophoblastiques gestationnelles ;
- Elaborer d'éventuelles recommandations visant à optimiser le diagnostic précoce et la prise en charge des patientes.

PARTIE THEORIQUE

I - HISTORIQUE

Dans l'historique de la maladie trophoblastique, trois périodes peuvent être dégagées. Au cours de chacune domine une notion particulière, clinique, biologique ou thérapeutique.

La première étape est clinique [1]:

- **AETIUS** au 5ème siècle avant Jésus-Christ en fait la première description dans son traité d'UTERI HYDROPII, sans toutefois l'identifier. **HIPPOCRATE** reconnaît cette affection comme cause d'avortement. **RUYSCH** en 1691 considère la môle comme un parasite du placenta. **DE GRAAF** rend le follicule responsable de la môle hydatiforme. La période moderne commence avec Madame **BOIVIN**, qui traitant de la môle, rapporte le premier cas connu et célèbre de jumeau de môle (1827). En 1839 la môle partielle a été décrite par **CRUVEILHIER**. A cette période correspond aussi les premières descriptions du choriocarcinome d'individualisation plus récente, qui sont l'œuvre de : **CHIARI** (1887), **SANGER** (1888), **PFEIFFER** et **PESTALOZZA** (1891). **GOTCHALK** découvre en 1893 l'origine ovulaire du choriocarcinome. **MARCHAND** décrit la môle hydatiforme en 1895 et le choriocarcinome en 1898. La même année, **FRAENQUEL** émet une hypothèse étiopathogénique forte séduisante :

"Il existerait normalement dans le sérum de la femme enceinte une substance capable de limiter l'envahissement du milieu maternel par le trophoblaste fœtal : toute augmentation de celle-ci aboutirait à un avortement, toute diminution à une hyperplasie trophoblastique telle que la môle hydatiforme ou le Chorio-épithéliome".

Les affections se sont depuis précisées avec la description de formes cliniques particulières, mais les efforts ont surtout porté sur la mise au point de nouvelles méthodes diagnostiques. Ainsi, **KAJII** et ses collaborateurs en 1977 déterminaient l'origine paternelle de la môle complète. Plus tard, **HERTIG** a décrit un continuum débutant par une môle +partielle et se prolongeant par une môle complète, une môle invasive puis la survenue d'un choriocarcinome [2].

La deuxième période est dominée par la biologie de la maladie trophoblastique, clef du diagnostic. En 1927, **ASCHEIM** et **ZONDEK** communiquent au congrès de Bonn leur découverte des gonadotrophines chorioniques (hCG). Cette découverte permettra à **HINGLAIS** (France, 1971), de réaliser l'étude biologique de base des tumeurs trophoblastiques, qui jusqu'à nos jours, sert toujours de référence. Le dosage de ces gonadotrophines chorioniques ou prolans B demeure encore la méthode irremplaçable dans la surveillance de l'évolution des maladies trophoblastiques. A partir de cette étude de base, de multiples méthodes

ont été mises au point en vue d'améliorer la rapidité et la précision des résultats. Cette période "biologique" a été aussi celle de la précision histologique du diagnostic. Les notions anatomopathologiques trop disparates et souvent confuses ont été clarifiées par **NOVAK** dans son importante contribution à "LALBERT MATHIEU MEMORIAL CHORIO EPITHELIOMA REGISTRY". On y rencontre surtout la mise en évidence de la pénétration myométrale du trophoblaste, fait capital visant à apprécier l'agressivité des maladies trophoblastiques.

La troisième période est caractérisée par l'avènement de la chimiothérapie des cancers, inaugurant une ère nouvelle dans la prise en charge des tumeurs en général et des maladies trophoblastiques en particulier. Jusque là en effet, le traitement de la môle hydatiforme et du choriocarcinome était obstétrico-chirurgical. En outre, les techniques diagnostiques des maladies trophoblastiques se sont aussi enrichies de multiples examens complémentaires : Radiologiques avec ou sans opacification, ultrasoniques uni ou multidimensionnelles, thermographiques et radiographiques ayant pour but d'aider au diagnostic avec le maximum de rapidité. Sur le plan immunologique, des travaux récents ont montré que les maladies trophoblastiques suscitent dans l'organisme maternel des réactions plus ou moins spécifiques [3]. Pour **BOTELLA-LUISIA**, la prolifération trophoblastique résulterait d'une rupture d'équilibre du complexe

"déciduolysine" fœtal et "choriolysine" maternel qui s'opposent à la façon d'un complexe antigène anticorps, et la carence d'un anticorps, permettant une prolifération trophoblastique décidualytique.

Au terme de ce survol historique rapide, il nous faut retenir les faits tels que la découverte de l'intérêt de la surveillance biologique dans l'évolution et dans le traitement des maladies trophoblastiques, puis l'apport considérable de la chimiothérapie qui permet dans des cas de plus en plus nombreux, un traitement à minima avec conservation de la fonction reproductrice.

II - RAPPELS SUR LES MTG

1 - DEFINITIONS

Les maladies trophoblastiques gestationnelles regroupent des affections ayant une expression clinique, biologique et un potentiel métastatique très variables.

1.1 - Môle hydatiforme (MH)

L'expression « môle hydatiforme » vient du latin « môle » qui signifie « masse » et du grec « hydatide » qui signifie « sac hydrique ». Terme général qui s'applique à deux entités distinctes, la môle hydatiforme

complète et la môle hydatiforme partielle. La môle hydatiforme est un œuf pathologique caractérisé, outre son aspect macroscopique de villosités kystiques, par un processus à la fois hyperplasique et dystrophique et par un dysfonctionnement vasculaire frappant les villosités chorales. L'hyperplasie intéresse l'épithélium, la dystrophie intéresse le tissu conjonctif [4].

1.1.a) Môle hydatiforme complète (MHC)

Les MHC sont caractérisées par une dégénérescence hydropique et vésiculaire complète des villosités chorales placentaires, l'ensemble évoquant une grappe de raisins (figure 1). Il n'est jamais retrouvé une trace de sac amniotique, d'embryon et de vascularisation. Elle est constituée exclusivement de vésicules môleaires et est issue du trophoblaste vilieux [5].

1.1.b) Môle hydatiforme partielle (MHP)

La MHP ou môle embryonnée s'inscrit en tant que syndrome triploïde dans les anomalies de la gestation. Elle est le produit d'une conception anormale comportant un embryon ou un fœtus qui tend vers une mort précoce. Le terme de môle partielle est utilisé car la transformation vésiculaire des villosités est souvent partielle, hyperplasique et semble plus localisée, plus discrète et plus lente.

1.2 - Tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG)

Une tumeur trophoblastique se traduit par la persistance d'un tissu trophoblastique actif après une MH ou un avortement spontané (AVS) et plus rarement après une grossesse normale. Elle se présente sous formes de trois entités principales à savoir la môle invasive, le choriocarcinome et la tumeur trophoblastique du site d'implantation.

1.2.a) Môle invasive (MI)

La MI encore appelée môle infiltrante ou « chorioadénome destruens », est une tumeur utérine dérivant de la persistance d'une MHC ou d'une MHP. Elle se définit par la pénétration de vésicules molaire dans le myomètre et/ou les vaisseaux intramyométriaux. Elle peut métastaser sans évoluer à la façon d'un cancer authentique ou régresser spontanément [5].

1.2.b) Choriocarcinome (CC)

Le CC encore appelé chorio-épithéliome ou déciduome malin, est une tumeur maligne du trophoblaste. Carcinome dérivé de l'épithélium trophoblastique et présentant à la fois des éléments cytotrophoblastiques et syncytiotrophoblastiques. Il est fréquemment le fruit de conceptions

aboutissant à la MH mais peut provenir également d'une naissance vivante, une mortinaissance, un avortement à un stade quelconque, une grossesse ectopique ou il peut aussi survenir dès le départ. Contrairement à la MI, le CC ne contient pas de villosités choriales, mais des structures trophoblastiques indifférenciées [5].

1.2.c) Tumeur du site d'implantation placentaire (TSIP)

Tumeur née du trophoblaste du lit placentaire et principalement composée de cellules cytotrophoblastiques intermédiaires extravilleuses. Elle comprend des lésions de faible et de forte malignité, réalisant une masse tumorale qui infiltre le site d'implantation placentaire.

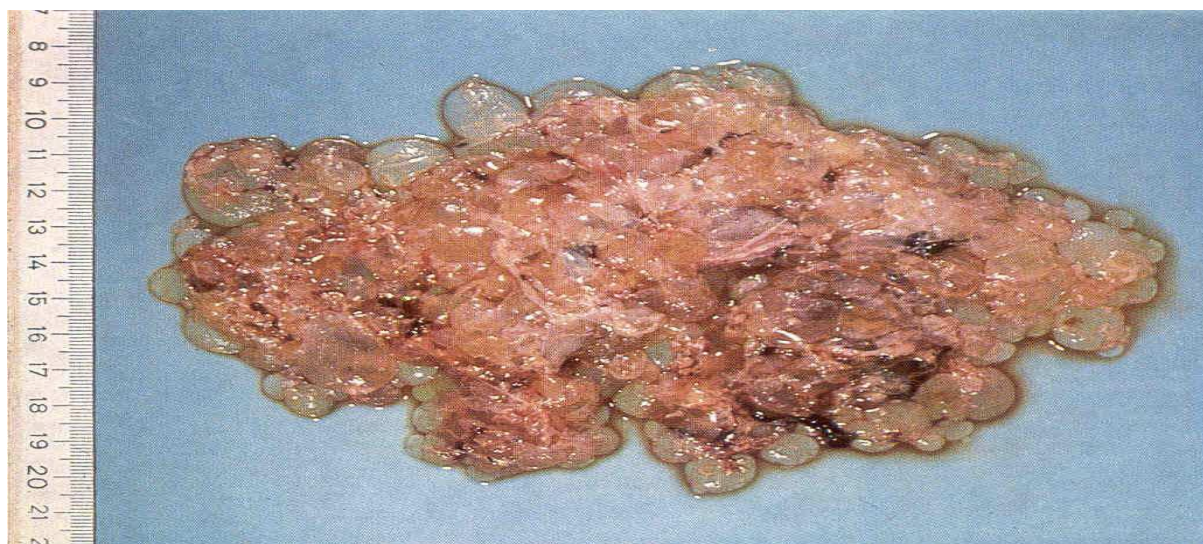
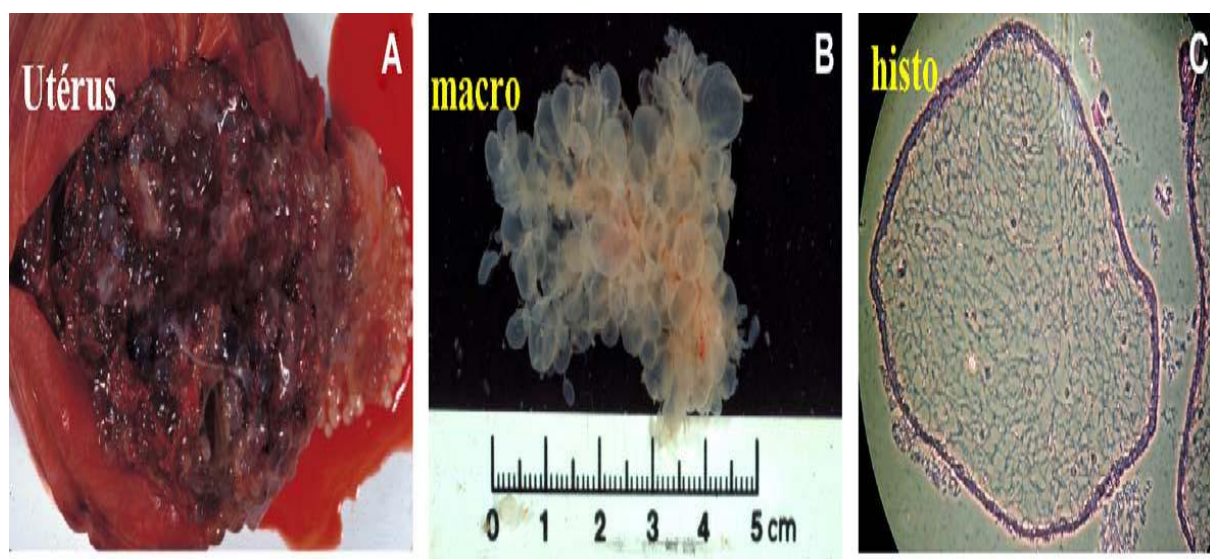


Figure 1 : Aspect macroscopique d'une MH [6].



Pièce opératoire

Villosités môleaires

Figure 2 : Présentation anatomopathologique et histologique d'une MH [7].

2 – CLASSIFICATION

Les MTG comprennent un large spectre de pathologies du placenta, allant des lésions bénignes précancéreuses aux néoplasies trophoblastiques gestationnelles. La classification des maladies trophoblastiques préconisée par l'OMS en 1983, se repose sur un concept clinique et macroscopique traditionnel à savoir la présence des villosités hydropiques avec ou sans embryons et les tumeurs sans villosités (Tableau I). De nombreuses MHP passent inaperçu dans les produits d'AVS, faute de disponibilité de

méthodes et de moyens de diagnostic. Ainsi, l'utilisation du caryotype, de la cytométrie en flux et de la biologie remet en cause la classification de l'OMS et permet d'avoir d'autres classifications mieux adaptées aux connaissances actuelles ; notamment cytogénétiques. La classification des MTG par Philippe E et THAM K en 1998 s'est ainsi basée sur l'origine trophoblastique des maladies (Tableau II). L'OMS passe en revue en 2003 sa classification des MTG tout en tenant compte des caractères anatomopathologiques de toutes les entités (Tableau III). Les lésions trophoblastiques diverses et les lésions trophoblastiques inclassées ne figurent pas dans les classifications récentes et doivent être considérées comme des diagnostics différentielles histologiques des carcinomes trophoblastiques.

Tableau I : Classification des MTG selon l'OMS en 1983 [8].

 MH

- MHC
- MHP

 MI

 CC

 TSIP

 Lésions trophoblastiques diverses

- Site placentaire exagéré
- Nodule ou plaque du site placentaire

 Lésions trophoblastiques inclassées

Tableau II: Classification des MTG selon Philippe E et THAM K [9 ; 10].

 Trophoblaste péri villositaire

- *Hyperplasie trophoblastique au cours d'une triploïdie, tétraploïdie, aneuploïdie.*
- *Môle hydatiforme complète.*
- *Môle invasive*
- *Carcinome trophoblastique gestationnel.*

 Trophoblaste du site placentaire

- *Carcinome trophoblastique du site placentaire.*

Tableau III : Classification des MTG selon l'OMS en 2003 [11].

 Les néoplasmes trophoblastiques

- *Le choriocarcinome gestationnel,*
- *La Tumeur Trophoblastique Epithélioïde (TTE),*
- *La Tumeur Trophoblastique du Site Placentaire (TTSP).*

 Les MH

- *Complète,*
- *Partielle,*
- *Invasive,*
- *Métaplasique.*

 Les lésions trophoblastiques non néoplasiques, non molaire

- *Le nodule du site placentaire,*
- *Le site hyperplasique ou exagéré.*

3 - EPIDEMIOLOGIE DES MTG

3.1 - Fréquence

L'incidence des MTG présente d'importantes variations selon les études en rapport avec les différentes méthodes utilisées pour estimer l'incidence et pour diagnostiquer la maladie. En effet, le nombre de MTG peut être rapporté au nombre de grossesses, d'accouchements ou de naissances vivantes. L'utilisation du nombre d'accouchements ou de naissances vivantes comme dénominateur pose le problème de la prise en compte du nombre d'avortements qui varie sensiblement entre les différentes populations et dans le temps. Par ailleurs, l'utilisation du nombre total de grossesses, n'inclut pas tous les AVS car ces derniers ne sont pas toujours cliniquement identifiés et anatomopathologiquement analysés. La variation de l'incidence découle aussi de l'amalgame faite entre les pathologies dans les anciennes séries publiées, dû à l'hétérogénéité des lésions rapportées par la littérature [12]. La fréquence peut se définir plus aisément de nos jours car les études actuelles sont basées sur les nouvelles techniques de biologie moléculaire et d'analyses cytogénétiques qui permettent de faire la distinction entre les différentes entités anatomocliniques. La plupart des études ont rapporté le nombre de MTG au nombre de grossesses enregistrées ou au nombre de naissances, sans tenir compte du nombre

d'accouchements à domicile notamment dans les pays en voie de développement. En outre, d'autres études épidémiologiques sont basées sur un diagnostic de MTG non confirmé histologiquement, engendrant ainsi un manque de précision et de reproductibilité. Il existerait une surestimation dans les populations hospitalières des pays en voie de développement en raison du fait que de nombreux accouchements normaux se déroulent à domicile en milieu rural et seules les grossesses pathologiques sont hospitalisées. Aussi, il existerait inversement une sous-estimation dans les séries qui excluent les AVS. L'incidence des pathologies trophoblastiques varie selon des facteurs géographiques. Le tableau publié par ALTIERI en 2003 montre les taux d'incidence par rapport au nombre de grossesses, et de naissances vivantes. En Europe Occidentale, l'Italie renferme le plus de taux de MTG, estimé à 0,66 pour 1000 grossesses [13]. Les taux d'incidence varient en Europe de l'Est entre 3,2 et 5,8 pour 1000 grossesses. L'Amérique du Nord, en particulier les USA présentent un taux de 1,21 pour 1000 grossesses. Les mûles représenteraient 0,6 à 1,1 pour 1000 grossesses et 1/41 fausses couches selon les estimations de la littérature pour les pays européens [13]. En Amérique Latine, les taux présentent une très grande variabilité ; allant de 0,23 pour 1000 au Paraguay à 4,65 pour 1000 au Brésil. En Asie, l'incidence est aussi très hétérogène, soit 0,81 pour 1000 en Chine et 13 pour 1000 en Indonésie. En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays. Elle est évaluée à 1/918

accouchements à Tunis [14], 1/660 accouchements au Sénégal [15] avec une incidence de môle hydatiforme estimée à 2,5 pour 1000 grossesses [16]. Au Congo Brazzaville on a 1 cas de MTG sur 300 à 1000 grossesses, avec environ 5 à 10% de cas de maladies trophoblastiques persistantes (MTP) après aspiration et moins de 1% de cas d'évolution vers un carcinome trophoblastique [10 ; 17]. Au Maroc, l'incidence varie selon les diverses études menées. En effet, 1 cas de MTG sur 962 accouchements est rapporté par GHANAM en 2006 [18] ; 1 cas de MTG sur 652 accouchements avec un taux de transformation maligne évalué à 20% a été relevé dans la publication d'ABDOU et MANSOUR en 2003 [19] ; de même que la publication de KHABOUZE et al en 2002, où le taux de MTG est de 1,9 pour 1000 grossesses, soit 68,6% de MHC, 4,8% de MHP, 3,8% de MI, et 22,9% de CC [20]. Notons que la fréquence de CC rapportée par cette même étude est de 0,006 pour 1000 grossesses. En Europe et en Amérique du Nord, le CC affecte environ une grossesse sur 40000, alors qu'en Asie du Sud et au Japon, il affecte respectivement 9,2 et 3,3 sur 40000 grossesses. La fréquence du CC est donc élevée en Asie, en Afrique et en Amérique latine, tandis qu'elle est basse en Amérique du nord en Europe et en Australie [21 ; 22 ; 23]. Le CC peut compliquer tout état gravidique : grossesse normale (1/160000), fausse couche (1/15386), MH (1/40) et grossesse ectopique (1/5333) la transformation possible d'une MHP en CC est démontré par M. SKEL [24]) [25]. Ces données traduites en

pourcentages donnent 50% des carcinomes trophoblastiques après un antécédent de MH, 25 % après AVS, 22.5% après grossesse normale et 2,5 % après grossesse ectopique avec un délai moyen de survenu de 6 mois. Rarement la période de latence dépasse dix ans ou plus après hystérectomie. Par ailleurs, des cas de CC ont été rapportés après la ménopause [26]. La MI est la TTG la plus fréquente, soit 6 à 10 fois plus que le CC [27]. Elle complique 8 à 15 % des MHC ; 1,5 à 6% des MHP; et survient généralement dans un intervalle de 6 mois [26]. TASKIN décrit en 2006, 2 cas de MI en post ménopause [25]. Au Maroc, dans une série étudiée à Rabat, la MI représentait 15 % des MTG [12]. Le risque de dégénérescence en CC est superposable à celui d'une MHC [27]. La TSIP est une variante rare des TTG. Elle est récemment individualisée et se voit essentiellement chez les patientes jeunes, en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur. La plupart des TSIP se développe après une grossesse normale (75%), une fausse couche ou une MH (< 5%) [27]. Environ 100 cas ont été rapportés dans la littérature. Les Tableaux IV et V ci-après résument la fréquence des MTG à travers le monde.

Tableau IV : Fréquence des MTG dans certains pays.

<i>Pays</i>	<i>Fréquence en %</i>
<i>Indonésie [20]</i>	<i>1/85</i>
<i>Chine [28]</i>	<i>1/240</i>
<i>USA [29]</i>	<i>1/1700</i>
<i>France [28]</i>	<i>1/1000</i>
<i>Suède [28]</i>	<i>1/1580</i>
<i>Nigeria [19]</i>	<i>1/184</i>
<i>Tunisie [14]</i>	<i>1/918</i>
<i>Maroc (Rabat) [18]</i>	<i>1/962</i>

Tableau V : Fréquence du choriocarcinome dans les différentes régions.

<i>Région</i>	<i>Fréquence /Grossesse</i>
<i>USA [30]</i>	<i>1/40000</i>
<i>France [31]</i>	<i>1/40000</i>
<i>Asie [32]</i>	<i>1/1400</i>
<i>Rabat [18]</i>	<i>1/3044</i>

3.2 - Facteurs de risque

3.2.a) L'âge maternel

L'âge maternel représente le facteur de risque associé à la MH le mieux documenté. La majorité des études épidémiologiques tendent à démontrer que le risque relatif évolue sous la forme d'une courbe en « J », et ce quelle que soit l'ethnicité et le pays. En effet, le risque est plus élevé pour les femmes avant l'âge de 20 ans (risque relatif = 1,5 - 2) et pour les femmes après l'âge de 40 ans (risque relatif = 5 - 10) comparativement aux femmes entre 20 et 35 ans [33]. Le risque augmente excessivement au delà de 45 ans atteignant même des risques relatifs de 841 [33]. Une mise au point épidémiologique à partir d'une analyse de 18 études internationales incrimine l'âge maternel avancé comme facteur de risque majeur de TTG [34]. En effet, le risque relatif se multiplie par 7,8 après 40 ans [34]. Le risque relatif de CC est multiplié par 1,4 chez les femmes de plus de 25 ans et passe à 10,8 au-delà de 39 ans [34].

3.2.b) Origine géographique et niveau socio-économique

Des enquêtes sur d'éventuelles différences ethniques et raciales ont conduit à une incidence accrue de la MH chez les Indiens américains, les Esquimaux, Hispaniques et les Afro-Américains ainsi que diverses populations

Asiatiques. Ces études n'ont pas été en mesure de les attribuer aux patrimoines génétiques, ni aux facteurs culturels [35, 36]. Un faible niveau socio-économique associé à une malnutrition, essentiellement les carences en vitamines A et B9 ont été suspectés. Cependant il est évidemment difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces facteurs. L'existence de facteurs environnementaux favorisant la dégénérescence de la môle est une hypothèse plausible qui mérite d'être explorée, d'autant plus que l'influence du milieu est fortement suspectée par certains auteurs [37].

3.2.c) Groupe sanguin parental

Certains groupes sanguins maternels semblent prédisposer à une augmentation du risque de MH. Selon les études, les groupes sanguins A et AB sont associés à un risque relatif allant de 0,9 à 4,8 ; comparativement aux femmes du groupe B ou O. Les couples dont la femme est du groupe A et l'homme du groupe O ou A ont un risque plus élevé de môles comparativement aux autres combinaisons possibles (risque relatif = 1,1-2,8) [33, 38].

3.2.d) Antécédent de MH

Un antécédent de MH semble être le second facteur de risque bien identifié. L'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence [37]. Après deux antécédents le risque augmente de 15 à 28 % [37]. Il semble toutefois exister une prédisposition génétique puisque les récurrences ne sont pas toujours consécutives et ne surviennent pas toujours avec le même partenaire. A noter que le risque de TTG chez une patiente après deux antécédents de môle ou plus n'est pas trouvé dans la littérature.

3.2.e) Facteurs reproductifs

L'incidence semble légèrement augmentée chez des patientes présentant un antécédent d'AVS et ceci dans plusieurs études (risque relatif = 1,1 - 3,3) [39, 40]. L'impact du nombre de grossesses antérieures sur le risque de MH reste mal défini.

3.2.f) Antécédents gynéco-obstétricaux

La parité est l'un des principaux facteurs mis en cause dans ce cadre. En effet, l'augmentation du risque de TTG, avec la parité est presque

constamment rapportée et s'explique par l'âge maternel et les antécédents des femmes multipares [37].

3.2.g) Les contraceptifs oraux

L'utilisation des contraceptifs oraux a généralement été retrouvée associée à une augmentation du risque de MH, avec un risque relatif variant de 1,1 à 2,1. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation [33]. Il est cependant intéressant de noter que le taux d'incidence des MH n'est pas particulièrement plus élevé dans les pays où l'usage des contraceptifs oraux est plus courant [41, 42].

3.2.h) Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont très peu documentés. Il a été longtemps admis qu'un régime pauvre en protéines augmentait le risque de développer une MTG et qu'une consommation accrue de β carotènes diminuait le risque [43]. Des études plus récentes n'ont pas confirmé ces hypothèses [44]. Il en est de même pour le tabagisme, l'alcoolisme, les herbicides.

4 - ANATOMOPATHOLOGIE

4.1 – Môle hydatiforme complète

4.1.a) Aspect macroscopique

L'aspect macroscopique est habituellement typique; le produit de curetage est peu abondant et d'aspect en flocon de neige ou en grappe de raisins. Les vésicules môleaires atteignent plusieurs millimètres à quelques centimètres de diamètre. Elles sont tendues, arrondies ou fusiformes, translucides ou blanchâtres. Il n'existe pas d'embryon ni de sac gestationnel ou de fragments fœtaux (figure 3).

4.1.b) Signes histologiques

Les critères histologiques des MHC du deuxième trimestre sont bien connus des pathologistes ; villosités de grande taille, creusées d'une citerne, hyperplasie trophoblastique circonférentielle, atypies du syncytio et du cytotrophoblaste, absence de vaisseaux villositaires. Les aspects histologiques des môles vues au premier trimestre sont différents et doivent être bien identifiés afin de ne pas méconnaître le diagnostic d'une lésion dont le risque d'évolution en néoplasie gestationnelle trophoblastique est identique à celui des môles vues au deuxième trimestre [45, 46]. Les critères permettant de faire le diagnostic sont : contours

villositaires «bourgeonnants», réalisant des images «d'orteils» ou de «chou-fleur» ; hyperplasie modérée, voire discrète, focale ou circonférentielle du trophoblaste villex ; aspect anormalement dense et cellulaire du stroma villositaire ; images de caryorrhexie ; présence de vaisseaux dans l'axe mésenchymateux villositaire ; hyperplasie et atypies cytonucléaires du trophoblaste extravilleux dans le site d'implantation sont souvent observées et sont un bon argument indirect pour le diagnostic (figure 4 a). Les signes classiques de la MHC peuvent être présents : villosités hydropiques avasculaires (figure 4b), citernes, hyperplasie trophoblastique marquée avec une dystrophie bulleuse non spécifique des MHC.

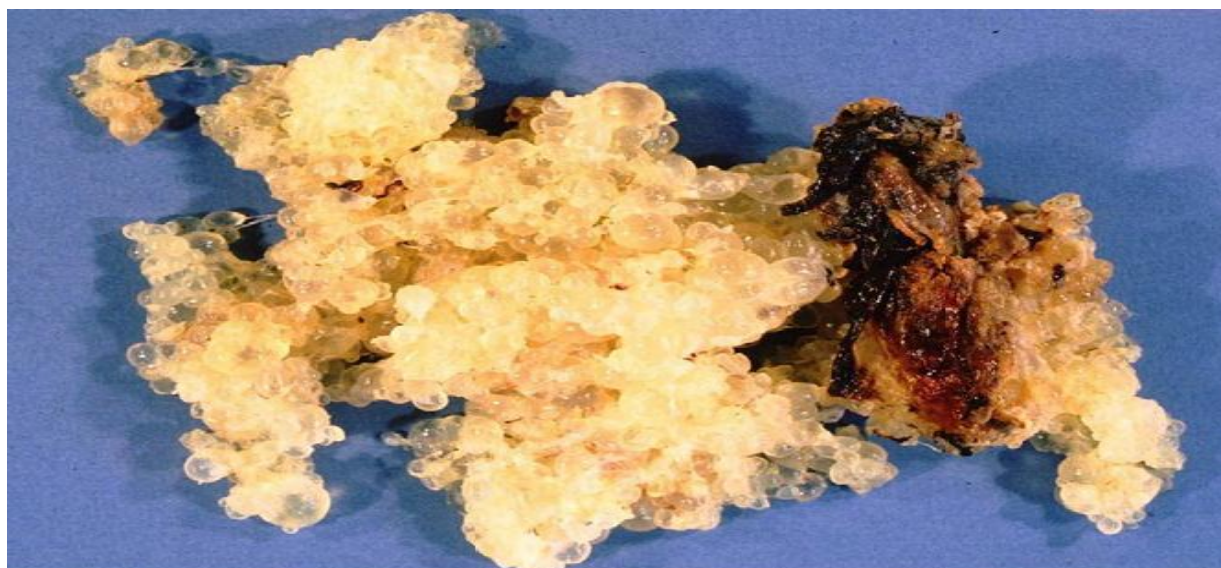


Figure 3 : Aspect macroscopique de la môle complète classique [47].

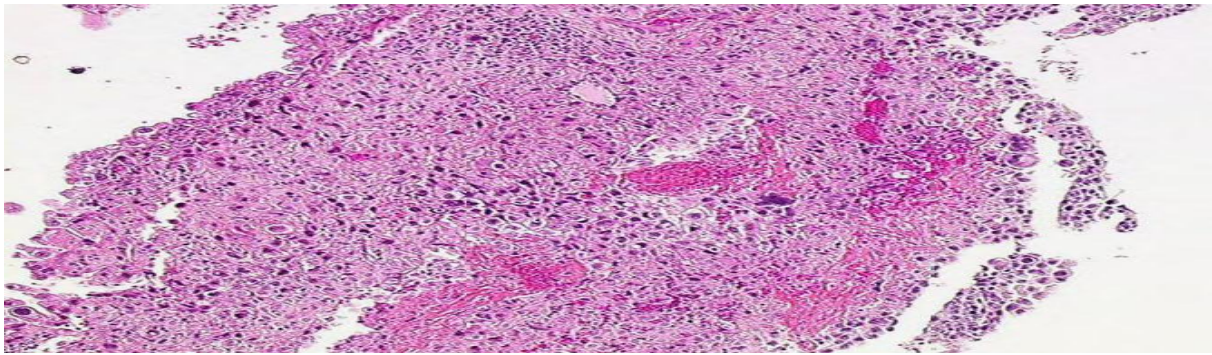


Figure 4 a : Atypies du trophoblaste extravilleux dans le site d'implantation [47].

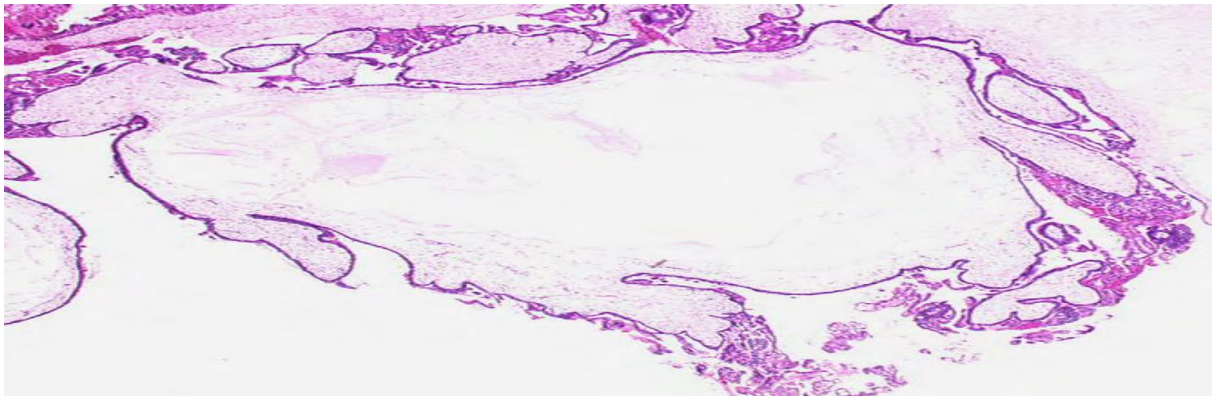


Figure 4 b : Villosité hydropique avasculaire [47].

4.2 - Môle hydatiforme partielle

4.2.a) Aspects macroscopiques

Au premier trimestre, le matériel est constitué de tissus placentaires immatures, comportant parfois quelques vésicules. Un sac gestationnel est

parfois identifiable, ainsi que des fragments embryonnaires ou fœtaux [45, 48]. A un terme plus avancé, un fœtus, souvent polymalformé, peut être observé. Le placenta est plus nettement vésiculaire.

4.2.b) Signes histologiques

Quatre signes majeurs sont décrits [48, 49] :

- Le mélange de deux populations de villosités: l'une faite de villosités de taille normale, immatures, parfois fibreuses; l'autre constituée de villosités volumineuses, irrégulières, hydropiques (figure 5a);
- les villosités de grande taille, mesurent jusqu'à 3-4mm et peuvent comporter une cavitation centrale ou citerne (figure 5b);
- Les villosités ont des contours irréguliers, en « fjord norvégien », avec des pseudokystes d'inclusion trophoblastique résultant d'un effet de coupe des invaginations des contours (figure 5 b et c);
- L'hyperplasie trophoblastique est focale et modérée, réalisant de petits amas disposés au hasard sur la surface villositaire ou bien des agrégats périvillositaires avec une dysplasie bulleuse.

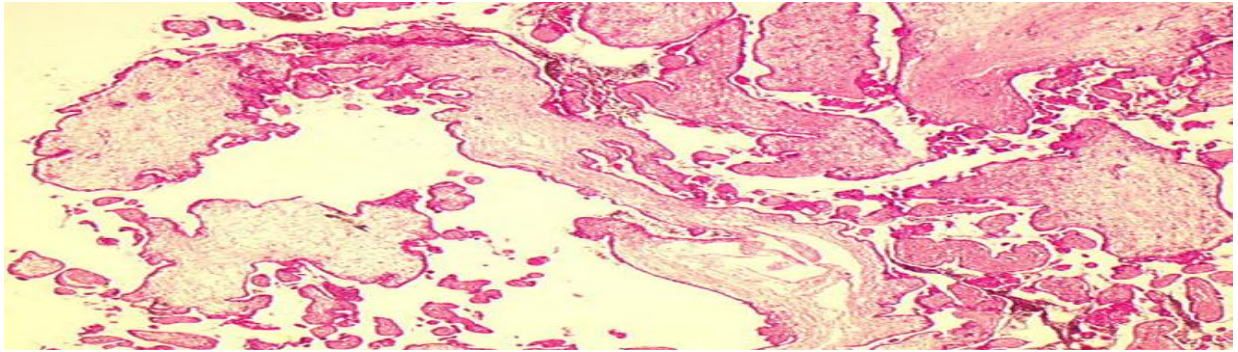


Figure 5a : Présence de deux populations de villosités de tailles normales, volumineuses et hydropiques avec des contours irréguliers [51].

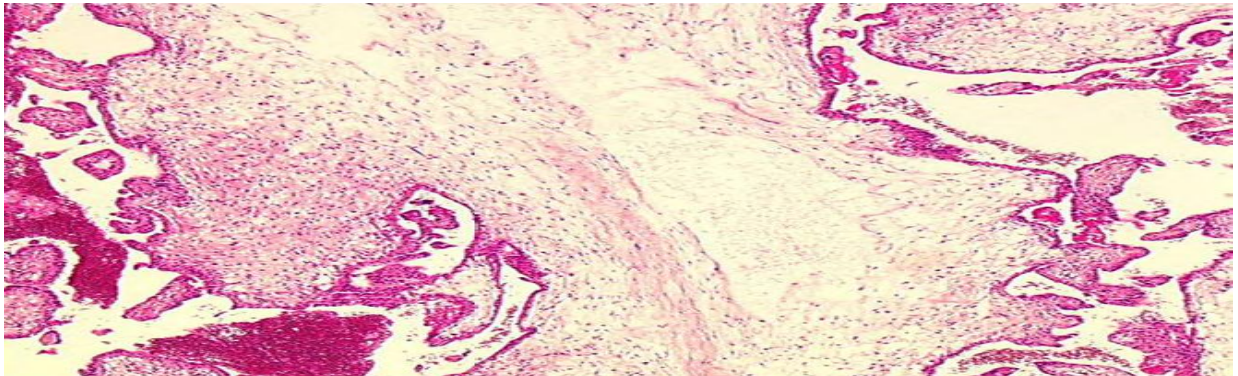


Figure 5b : Hyperplasie trophoblastique focale et discrète avec Cavitation villositaire centrale [51].

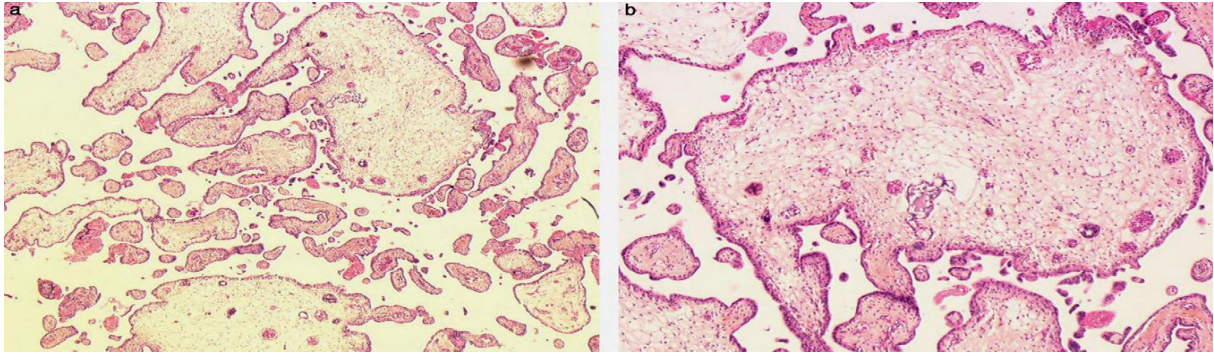


Figure 5 c : Pseudokystes d'inclusions trophoblastiques [51].

4.3 – Môle invasive

4.3.a) Aspect macroscopique

Egalement appelé MH infiltrante, chorioadénome destruens, MH maligne et mola destruens, La MI est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine [26]. Elle peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine. Les métastases à distance sont rares, essentiellement au poumon, vagin, vulve, cerveau [52] (voir figure 6 a).

4. 3.b) Aspect microscopique

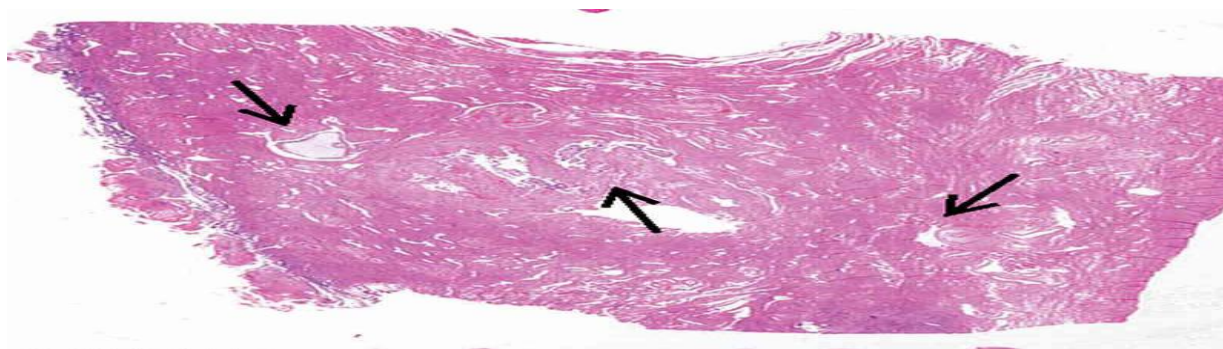
La masse tumorale comporte des vésicules molaires infiltrant le myomètre. La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin [27]. La confirmation anatomopathologique de la MI ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie, ou sur métastase [37]. Certains auteurs

tendent d'établir des critères immunomorphologiques permettant de caractériser la MH infiltrante, à l'aide des anticorps Ki67, des anticorps anti-fraction e, bA et bB inhibine-activine. Toutefois, ces données sont peu concluantes [14, 27, 53] (voir figure 6 b et c).



© 2006 Elsevier Inc.

Figure 6 a : Aspect macroscopique de la MI (une masse hémorragique infiltrant la moitié de l'épaisseur de la paroi du myomètre) [54, 55].



© 2006 Elsevier Inc.

Figure 6 b : Aspect microscopique de la MI (Villosités anormales infiltrant le myomètre épais (flèches)) [54, 55].

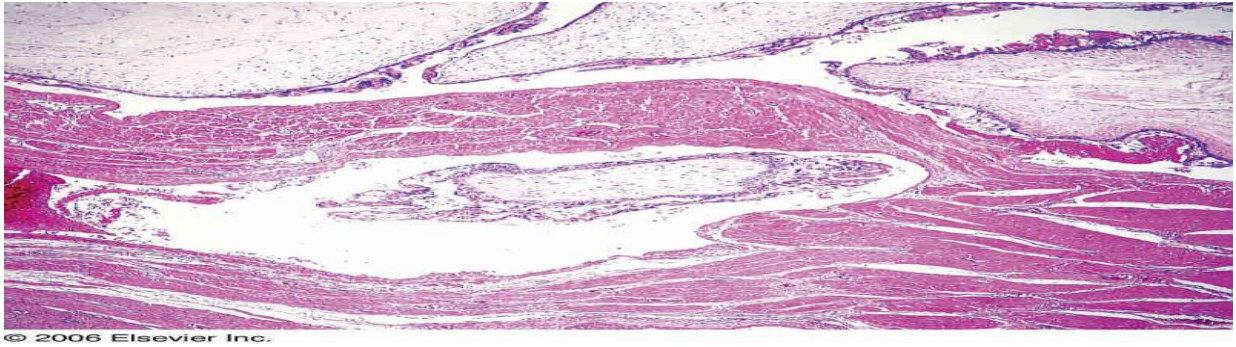


Figure 6 c : Aspect microscopique de la MI (villosités hydropiques couvertes par une prolifération trophoblastique infiltrant le myomètre) [54, 55].

4.4- Choriocarcinome

4.4.a) Aspect macroscopique

Le choriocarcinome se présente comme une lésion nodulaire hémorragique à centre nécrotique. Cette lésion tranche nettement le myomètre par son développement en intra cavitaire et/ou en intra mural. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine [27] (voir figure 7 a et b).

4.4.b) Aspect microscopique

La lésion microscopique de base est constituée par des lacs sanguins bordés de syncytiotrophoblastes et, plus en dehors, de cytotrophoblastes associés à

des cellules intermédiaires [27]. La proportion de ces différents éléments : syncytiotrophoblastes, cytotrophoblastes et cellules intermédiaires est variable. Les caractères morphologiques et immunohistologiques permettent de caractériser les différentes cellules trophoblastiques [27]. Les cellules cytotrophoblastiques ont un cytoplasme finement granuleux. Les cellules syncytiotrophoblastiques présentent parfois une invagination de la membrane cellulaire dans le cytoplasme, réalisant des cavités séquestrant des hématies. Les anomalies cytonucléaires sont fréquentes [27] (voir figure 7 c).

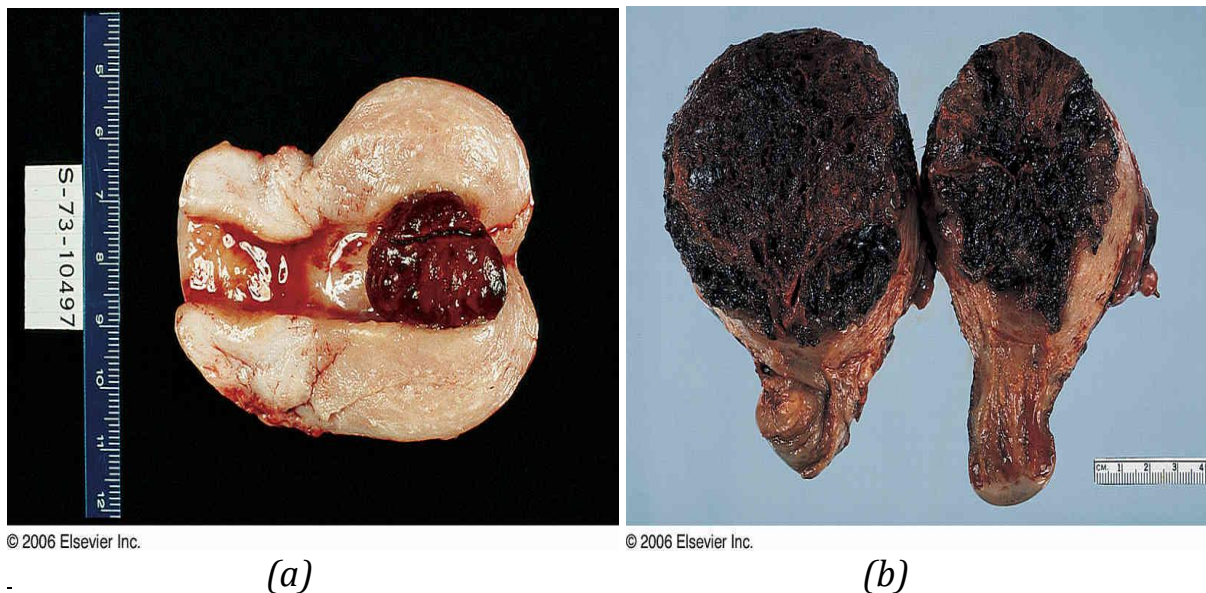
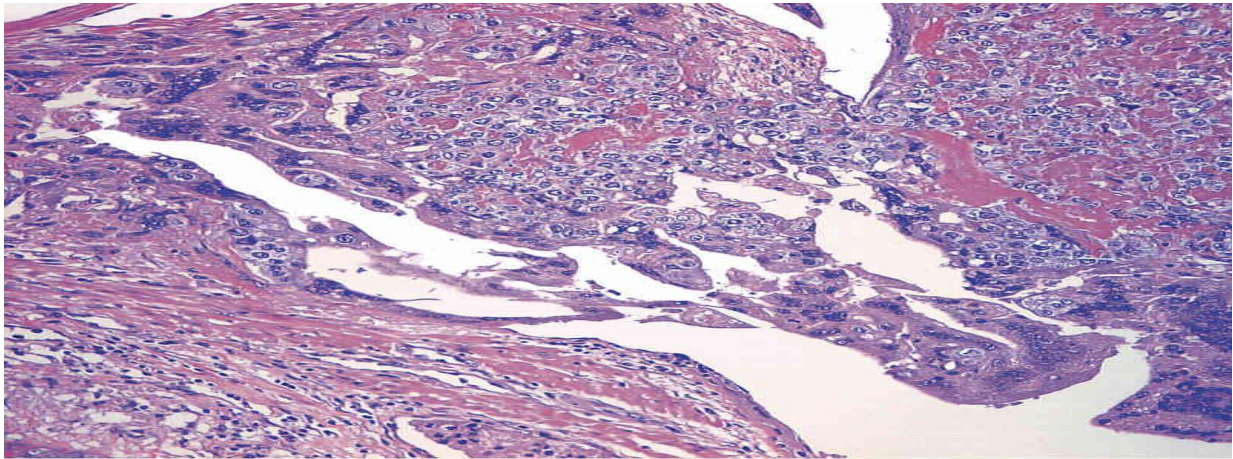


Figure 7 a et b: Aspect macroscopique d'un choriocarcinome utérin en stade précoce (a) et avancé avec l'aspect très hémorragique typique(b) [56].



© 2006 Elsevier Inc.

Figure 7 c : Aspect microscopique du choriocarcinome (grand mélange de syncytiotrophoblaste et de cytotrophoblastes) [57].

4.3 - Tumeur du site d'implantation placentaire

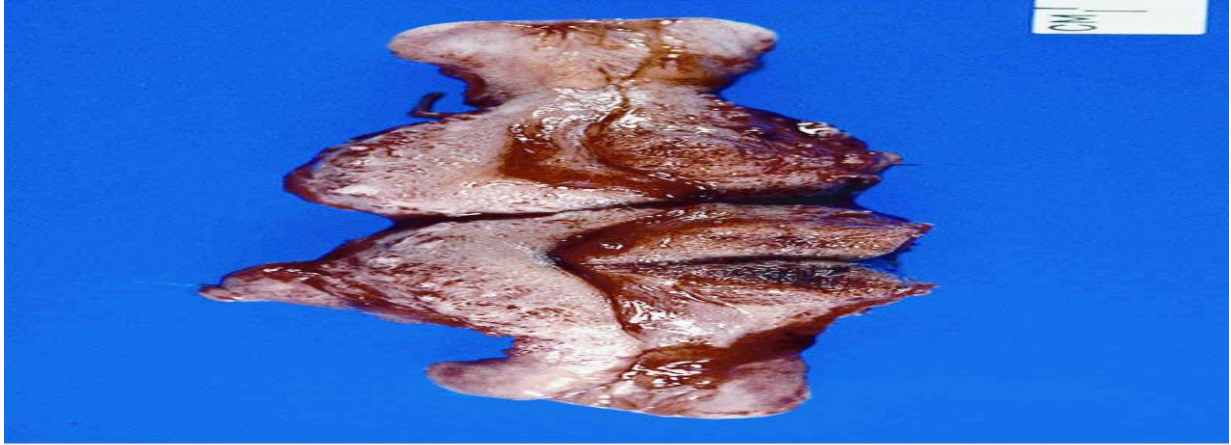
4.3.a) Aspect macroscopique

La lésion est d'aspect variable, mais en général inhabituelle, elle n'évoque ni le carcinome trophoblastique, ni les cancers les plus fréquents du corps utérin à savoir le carcinome endométrial et le sarcome léiomyoblastique. L'utérus est en général bien reconnaissable et de forme conservée. La lésion peut être nodulaire, infiltrante ou partiellement polyploïde 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 [58] (voir figure 8 a).

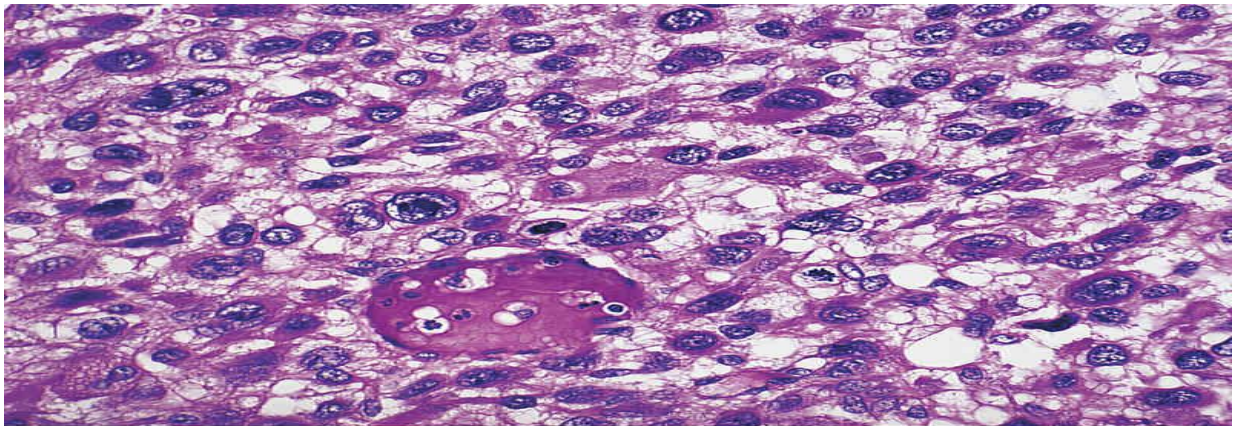
4.3.b) Aspect microscopique

Le trophoblaste néoplasique du site placentaire est monomorphe, infiltrant et souvent pseudo décidual. Les cellules sont mononuclées, parfois binuclées et 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 (voir figure 8 b).



© 2006 Elsevier Inc.

Figure 8 a : Aspect macroscopique d'une TSIP (un nodule solide, hémorragique s'observe distinctement du myomètre et s'infiltre dans la cavité utérine.) [59].



© 2006 Elsevier Inc.

Figure 8 b : Aspect microscopique du TSIP (cellules de taille moyenne, de type trophoblastiques intermédiaires, vues de façon plus diffuse dans le myomètre). Le modèle biphasique qui résulte de l'adjonction de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste, et typique du CC, est absent. [60].

5 - CYTOGENETIQUE ET PATHOGENIE DES MTG

5.1 - Cytogénétique

Chaque entité des MTG se caractérise par son profil cytogénétique. Les techniques d'étude utilisées sont multiples. [65, 66] L'analyse cytogénétique en métaphase permet d'étudier la ploïdie, l'homo ou l'hétérozygotie et l'origine parentale. L'utilisation de sondes en génétique moléculaire permet également de déterminer l'origine parentale du tissu. La cytométrie en flux et l'hybridation in situ en interphase explorent

également la ploïdie et le sexe [65]. Enfin l'utilisation d'oncogènes aide à préciser le pronostic des MTG [67, 68].

5.1.a) Môle hydatiforme complète

Le caryotype de la MHC est diploïde. La formule chromosomique est toujours normale (46 chromosomes). La majorité des mûles, soit 75 à 85 % des cas, ont pour caryotype XX, 15 à 25 % des cas ont pour caryotype XY et on rencontre parfois le caryotype toujours létal YY. L'état majoritaire de la génétique XX est expliqué selon certains auteurs par l'endoréduplication du deuxième corpuscule polaire. Le génotype XX proviendrait d'une endoréduplication d'un gamète haploïde, d'origine paternelle, porteur d'un chromosome X, cette hypothèse rejette toute participation maternelle [68]. Autrement dit, les trois mécanismes possibles sont la diandrie où le matériel chromosomique paternel du spermatozoïde se réplique après la fécondation de l'ovocyte anucléé, la dispermie dans laquelle deux spermatozoïdes pénètrent l'ovocyte, et la diplopermie où la duplication du matériel chromosomique se fait dans le spermatozoïde avant la fécondation. Quelques rares mûles sont aneuploïdes (haploïde ou tétraploïde). Les différents mécanismes de constitution des MHC sont représentés sur le tableau VI. Les techniques de biologie moléculaire et de

cytogénétique modernes montrent que 60 % des mûles sont homozygotes et 40 % sont hétérozygotes.

Tableau VI : Mécanismes chromosomiques constitutifs des MHC [68].

Mère	Père	Résultats
Anucléée	1 haploïde répliqué	XX homozygote
Anucléée	2 haploïdes	XX ou XY hétérozygote
Anucléée	1 diploïde	XX

5.1.b) Mûle hydatiforme partielle

La MHP est une triploïdie provenant en général de la fécondation d'un ovule porteur d'un jeu chromosomique maternel ($22N + X$) par deux spermatozoïdes à noyau haploïde, chacun amenant un jeu de génome paternel ($22N + X$ ou $22N + Y$), ou par un spermatozoïde à noyau diploïde pourvu de deux jeux identiques de génome paternel. Elle comporte 69 chromosomes (le plus souvent XXY) et correspond au syndrome triploïde (mûle embryonnée). De rares MHP sont aneuploïdes (haploïde ou tétraploïde). Une analyse génétique effectuée sur tous les produits d'AVS, ferait découvrir 10 à 20 % de syndromes triploïdes. Le tableau VII montre les différents mécanismes conduisant à une MHP. Le caryotype YYY n'est jamais retrouvé car il est létal. Environ 85 % des syndromes triploïdes correspondent à un phénotype masculin, du au fait qu'un ovocyte haploïde

est soit fécondé par deux spermatozoïdes haploïdes, soit par un spermatozoïde diploïde ou soit par un spermatozoïde qui se réplique après la fécondation. Par contre la fécondation d'un ovocyte diploïde par un spermatozoïde haploïde est présente dans 15 % des MHP et correspond à un phénotype féminin [65; 69]. D'après MAC FADDEN, l'existence de deux jeux chromosomiques maternels (digynie) favorise le développement d'un fœtus anormal associé à un trophoblaste sans aspect molaire. À l'inverse, l'existence de deux jeux chromosomiques d'origine paternelle (diandrie) conduit à un aspect molaire du placenta alors que le fœtus est de développement normal [70].

Tableau VII: Mécanismes chromosomiques constitutifs des MHP [68].

Mère	Père	Résultats
<i>Haploïde</i>	<i>2 Haploïdes</i>	<i>XXX, XXY, XYY</i>
<i>Haploïde</i>	<i>1 Haploïde répliqué</i>	<i>XXX, XYY</i>
<i>Haploïde</i>	<i>1 Diploïde</i>	<i>XXX, XXY, XYY</i>
<i>diploïde</i>	<i>1 Haploïde</i>	<i>XXX, XXY</i>

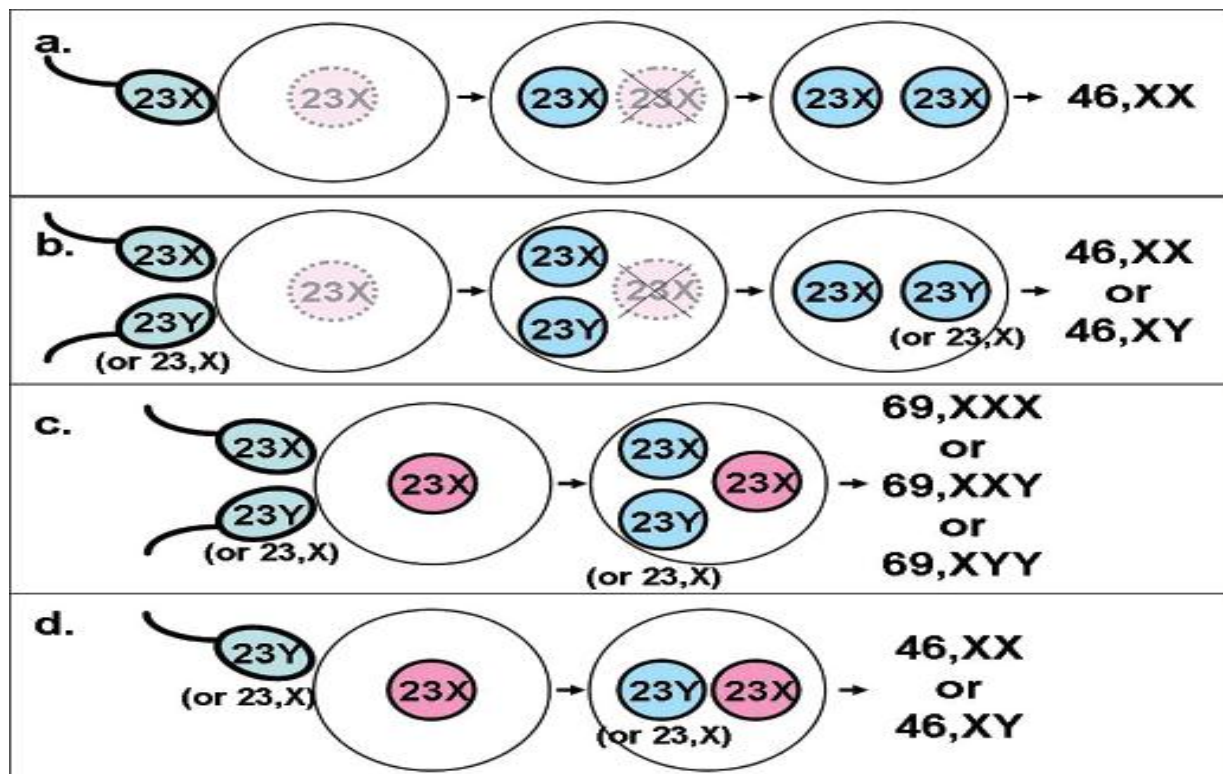


Figure 9 : Mécanisme génétique de formation des môles hydatiformes. **(a)** MHC androgénique, résultant d'une fécondation monospermique du noyau de l'ovocyte avec duplication du génome haploïde paternel. **(b)** Résulte d'une fécondation dispermique du noyau de l'ovocyte. **(c)** MHP androgénique et triploïde avec deux jeux de chromosomes haploïdes paternel et un jeu de chromosomes haploïdes maternel. **(d)** MH répétitives d'origine biparentale, héréditaire avec un jeu haploïde de chromosomes paternel et maternel [71].

5.1.c) Môle invasive

La MI est observée essentiellement dans les suites d'une MHC, dont elle a les mêmes caractéristiques génétiques (diploïdes). Cependant, certains cas d'aneuploïdie sont rapportés [72].

5.1.d) Choriocarcinome

Le CC est surtout diploïde d'origine biparentale. 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 MHC au carcinome trophoblastique [72]. Toutefois, l'analyse moléculaire et l'analyse de l'origine parentale des chromosomes contredisent l'hypothèse de filiation entre la MHC et le carcinome trophoblastique [65]. En effet, le carcinome trophoblastique diploïde n'est pas forcément précédé d'une grossesse diploïde car des situations d'un cas après MHC tétraploïde et de trois autres après MHP triploïdes ont été rapportées [72]. Dans le carcinome trophoblastique gestationnel, il existe de multiples anomalies chromosomiques de nombre et de structure.

5.1.e) Tumeur du site d'implantation placentaire

Les TSIP sont des entités totalement différentes tant pour leur origine que pour leur morphologie et leur évolution. Ils sont principalement diploïdes.

Il n'existe aucune corrélation entre la ploïdie et le pronostic de ces pathologies [65].

Sur le plan pratique, les nouvelles techniques de biologie moléculaires permettant de préciser l'origine parentale des tissus, ne peuvent préjuger de l'évolutivité des MTG qu'elles soient bénignes (MHP), présumées bénignes (MHC) ou malignes (TTG).

5.2 - Pathogénie des MTG

Connaitre la pathogénie des MTG revient à connaitre d'abord l'étiologie de la môle, les raisons d'une transformation maligne qui ne concerne pas toutes les môles et les raisons de cette disparité clinique qui va de la guérison relativement aisée sous traitement voir spontanément, à la mort inéluctable.

5.2.a) Etiologie de la môle : phénomène d'empreinte parentale

La comparaison de l'évolution des MHC 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 [72]. Ainsi Dans le cas des MHP (les triploïdies ayant deux jeux paternels ou diandries) le déséquilibre dans la contribution chromosomique de chacun des parents perturbe gravement l'orchestration de l'expression des gènes soumis à l'empreinte parentale. Parmi la soixantaine des gènes actuellement connus pour être soumis à cette empreinte, une large majorité présente une fonction importante dans le développement placentaire et fœtal dont les plus classiques sont H19 et IGF2. Très schématiquement, le déséquilibre génomique en faveur du génome paternel, implique le développement anarchique des annexes. Celles-ci prennent l'aspect molaire caractéristique au détriment de l'embryon. Ce dernier disparaît totalement dans le cas des MHC diploïdes où les deux jeux sont d'origine paternelle [73].

5.1.a) Evolution vers l'invasion et le cancer

Les MH dont l'évacuation spontanée intervient vers le quatrième mois peuvent devenir invasives puis dégénérer en un CC. Plusieurs facteurs sont impliqués dans cette transformation :

➤ Facteurs génétiques

Comme toute tumeur, la transformation maligne résulte d'une cascade d'événements secondaires à un déséquilibre entre prolifération, différenciation, apoptose et invasion. Les principaux gènes suppresseurs

étudiés pour les TTG sont le p53, p21, Rb, GTPase-activating proteins, et le DOC-2 ; dont les expressions sont altérées en cas de CC. En ce qui concerne les gènes oncogènes, un nombre limité est identifié jusqu'à présent, essentiellement le c-myc ; c-erb-b-2 ; bcl-2 ; et le mdm-2. D'autres mécanismes étaient également suggérés dans la pathogénie de la transformation maligne, essentiellement le rôle de la télomérase, l'activité et l'expression de certaines molécules d'adhésion et des métalloproteinases [73]. Les résultats divergents, témoignent de la complexité de la pathogénie et impliquent l'identification d'autres mécanismes et molécules pour mieux éclaircir la pathogénie afin de déterminer le pronostic et même guider la thérapeutique.

➤ **Facteurs immunologiques**

Ces facteurs ont également leur importance dans la pathogénie. En effet, les travaux de Markert et al ont suggéré une activité immunosuppressive des CC [72]. La molécule HLA de classe I HLA G, spécifiquement exprimée sur les cytotrophoblastes à l'interface fœto-maternelle, joue un rôle dans l'invasion naturelle en permettant aux cellules qui les portent d'échapper aux lymphocytes T, CD8 et aux NK. Elles sont largement exprimées sur les mûres et cette propriété leur semble bien spécifique car aucune expression HLA G n'a été retrouvée chez 75 lignées de tumeurs diverses [72]. Il a aussi

été suggéré qu'une relative compatibilité immunologique HLA entre les deux membres du couple A-B peut intervenir à deux niveaux à savoir la facilité de la double fécondation de l'ovocyte et le développement de la môle et du CC en minimisant les rejets immunologiques. Toute fois, le rôle des antigènes HLA, en particulier A et B, n'est pas encore clarifié [73]. En outre, le rôle d'une éventuelle immunodépression a été mis en évidence par une étude Sénégalaise qui mettait en évidence une corrélation entre les TTG et les virus endémique à cette zone, essentiellement le VIH. Il en a résulté l'influence de cet état sur le pronostic et le traitement [74].

6 - DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET SURVEILLANCE DES MH

6.1 - Diagnostic

6.1.a) Diagnostic clinique

Au début il s'agit le plus souvent d'une grossesse évidente. Mais celle-ci, après un laps de temps de 1 à 3 mois où tout semble se dérouler normalement, devient anormale. Les symptômes régulièrement soulignés sont :

- **Les métrorragies**, pratiquement constantes et constituent dans 80% des cas le symptôme initial. Ces métrorragies apparaissent le plus

souvent précocement. Elles sont habituellement indolores, faites de sang rouge ou noirâtre, d'abondance variable ; elles sont capricieuses, répétées, entraînant par leur persistance un état d'anémie et d'asthénie très prononcé.

- **Les douleurs pelviennes**, qui représentent le second symptôme relevé très fréquemment et accompagnant souvent les métrorragies.
- **Les signes dits sympathiques** qui sont exagérés, comme les troubles digestifs (nausées, sialorrhée, vomissements, subictère), les troubles nerveux (insomnie, crampes, troubles psychiques), les troubles rénaux (protéinurie) dont l'apparition précoce éveille l'idée de môle. Parfois apparaissent des signes d'hyperthyroïdie tels que thermophobie, tachycardie, tremblement, agitation.

A côté de ce saignement qui signe le caractère anormal de cette grossesse, l'examen physique retrouve des anomalies des caractères de l'utérus.

- **L'examen physique** où le volume utérin est généralement plus important que l'âge de la grossesse. La taille de l'utérus peut augmenter ou régresser d'un examen à l'autre (utérus-accordéon de JEANNIN).

Au total, il est possible d'évoquer le diagnostic de môle quand une femme enceinte présente, au cours du premier trimestre de sa grossesse, des métrorragies, habituellement sous forme d'une menace de fausse couche ou fausse couche spontanée (pour les MHP), des anomalies des caractères de l'utérus, à fortiori quand la patiente présente des kystes ovariens. Mais la seule clinique ne peut affirmer le diagnostic ; il appartient aux examens complémentaires de le confirmer. En outre, la MHC est plus souvent symptomatique que la MHP (84% versus 62%) [75]. Le tableau VIII résume les présentations cliniques des MHC établies par la Société américaine des Gynécologues - Oncologues en 2004 [76]. Pour optimiser le diagnostic de môle, il est nécessaire d'associer un dosage d'hCG sérique.

Tableau VIII : Présentations cliniques des MHC et MHP [76].

<i>Présentation clinique</i>	<i>Môles partielles</i>	<i>Môles complètes</i>
<i>Diagnostic</i>	<i>Fausse couche spontanée</i>	<i>Grossesse molaire</i>
<i>Taille utérine</i>	<i>Petite pour l'âge gestationnel</i>	<i>50% plus grande que l'âge Gestationnel</i>
<i>Kystes lutéiniques</i>	<i>Rares</i>	<i>15 à 25 %</i>
<i>Complications</i>	<i>Rares</i>	<i>Moins de 25%</i>
<i>Risque d'évolution vers une TTG</i>	<i>< à 5 %</i>	<i>6 –32 %</i>

6.1.b) Diagnostic échographique

L'échographie est l'examen fondamental qui montre des images caractéristiques, sous l'aspect de « flocons de neige » remplissant la totalité de la cavité utérine (en cas de MHC). Aucun écho fœtal ne peut être mis en évidence. Les kystes ovariens sont bien visualisés et l'échographie permet d'en suivre l'évolution. La réalisation précoce du couple échographie + hCG devant une métrorragie sur une notion d'aménorrhée, semble être l'association qui permet de circonscrire le diagnostic de la môle hydatiforme [77].



Figure 10 : Aspect échographique d'une MHC à six semaines d'aménorrhée [78].

6.1.c) Diagnostic biologique

Les cellules trophoblastiques secrètent l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) qui sert de marqueur de la présence de tissu trophoblastique. Les taux sériques d'hCG sont très élevés dans tous les cas de mûles. Mûme si l'échographie fournit souvent un diagnostic de certitude, l'étude de SEBIRE, montre qu'elle demeure insuffisante pour faire le diagnostic de grossesse molaire chez 2/3 des patientes [79]. Le dosage sérique et urinaire des hCG représente l'examen capital pouvant différencier la MH d'une grossesse normale. Il est souvent supérieur à 100000 unités internationales /litre et peut dépasser parfois 500 000 UI/L jusqu'à atteindre 1000000 UI/L au niveau sérique. Au niveau urinaire, il dépasse 50 000 UI/L. Cependant, un quart des mûles ont des taux inférieurs à cette limite et par ailleurs, certaines grossesses gémellaires peuvent la dépasser. Ces taux sont comparés à ceux obtenus au cours de la grossesse normale de mûme âge gestationnel par le mûme laboratoire et la mûme méthode. La rareté de la MH ne justifie pas un dosage d'hCG sérique systématique après un accouchement normal ou une IVG. Dans certaines mûles en évolution, le taux peut être bas, voire inférieur à celui d'une grossesse normale (cas de la mûle morte).

6.1.d) Diagnostic différentiel

➤ MHC

- Le trophoblaste floride de la grossesse normale jeune
- La MHP
- Hyperplasie trophoblastique

➤ MHP

- Fausse couche hydropique
- MHC vue à un stade précoce
- Grossesse gémellaire avec fœtus normal et grossesse molaire complète
- Grossesse ectopique
- La dysplasie mésoenchymateuse
- D'autres anomalies chromosomiques.

6.1.e) Evolution

L'évolution spontanée de la môle se fait vers un avortement au quatrième mois. Il est annoncé par l'apparition ou le redoublement des métrorragies. Cette évolution peut se faire aussi vers des complications à type de :

- Anémie grave ;
- Hémorragies cataclysmiques pouvant s'accompagner de choc ;
- Signes de toxémie (vomissements, amaigrissement parfois massif) avec anémie, subictère, déshydratation, aboutissant à des troubles métaboliques graves. Le syndrome vasculo-rénal peut évoluer de façon particulièrement sévère et aller jusqu'à l'anurie ;
- Torsion d'un kyste lutéinique ;
- Métastases molaire (à rechercher systématiquement par une radiographie pulmonaire) ;
- CC (complication majeure).

6.2 - Prise en charge thérapeutique

6.2.a) Bilan biologique

- Dosage quantitatif initial de l'hCG totale qui a une valeur pronostique majeure et permettra par ailleurs de suivre l'évolution de la maladie.

- Numération formule sanguine (NFS) permettant de détecter une anémie fréquente nécessitant une transfusion sanguine ou au moins prévoir du sang en per aspiration.
- Groupage sanguin pour permettre une éventuelle transfusion et pour la prévention de l'immunisation rhésus (Rh) chez les patientes Rh- .
- Dosage des hormones thyroïdiennes en cas de signes cliniques en faveur d'hyperthyroïdie. En effet, l'augmentation des taux d'hormones thyroïdiennes peut être secondaire à une stimulation par hCG qui a une structure analogue à la TSH.
- Une hypertension artérielle gravidique peut être associée dans les formes avancées. Ainsi un bilan dans ce sens doit être demandé.

6.2.b) Bilan radiologique

- Echographie pelvienne
- Radiographie pulmonaire

6.2.c) Traitement

Les MHC ou MHP présentent des caractéristiques histopathologiques, cytogénétiques et une évolution très distinctes. Leur prise en charge

thérapeutique fait appel, dans la très grande majorité des cas à une évacuation utérine par aspiration/curetage ou une interruption médicamenteuse ou une hystérectomie. Il est ensuite d'une importance capitale de procéder à la surveillance ultérieure du taux sérique d'hCG.

6.3 - Surveillance post-molaire

C'est une période de surveillance clinique, échographique et biologique.

6.3.a) Surveillance clinique

Au bout de quatre à six semaines, tous les signes cliniques doivent être redevenus normaux (disparition des métrorragies, involution utérine, résorption des kystes lutéiniques).

6.3.b) Surveillance échographique

Un suivi soigneux est essentiel après l'évacuation d'une grossesse molaire, afin d'identifier les patientes à risque d'évoluer vers une TTG. Si l'échographie morphologique est utile pour le diagnostic de la môle, elle n'est pas validée actuellement par la littérature internationale, contrairement au dosage d'hCG, pour le suivi et le monitoring utérin après aspiration. Il est néanmoins possible d'avoir recours à l'échographie pour surveiller l'involution utérine et la disparition des kystes ovariens [80, 81].

6.3.c) Surveillance biologique

➤ Dosage d'hCG

Le réactif de dosage d'hCG utilisé doit reconnaître autant que possible les différentes formes d'hCG et notamment l'hCG dimérique et les sous-unités β libres (hCG totale), afin de connaître l'évolution du taux d'hCG.

➤ Nature du prélèvement pour dosage

Le sérum : les immunodosages commercialisés pour le dosage de l'hCG sont pour la plupart validés uniquement sur le sérum.

Les urines : le dosage dans les urines est éventuellement utile lors de suspicion de faux-positif dans le sérum car les anticorps hétérophiles sont absents dans les urines [82]. Mais la plupart des techniques de dosages de l'hCG réalisés sur les automates d'immunoanalyse, ne sont pas validées pour les dosages d'hCG dans les urines. Par ailleurs, la concentration d'hCG dans des échantillons d'urine paraît assez variable d'un recueil à un autre [83].

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) : le dosage dans le LCR a été préconisé par certains auteurs pour confirmer un diagnostic de métastases cérébrales [84], mais l'intérêt de ce dosage a été contesté [85]. De plus, les

dosages d'hCG dans le LCR ne sont généralement pas validés par les fournisseurs des immunodosages.

➤ **Fréquence et durée de surveillance de l'hCG totale sérique**

Le taux d'hCG se négative spontanément après l'évacuation molaire pour atteindre un taux indétectable ; le risque d'évolution secondaire est proche de zéro, il est confirmé par un test ayant une sensibilité de 5mIU/ml [86]. Le centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon recommande le dosage hebdomadaire de l'hCG totale sérique avec report du résultat sur papier semi-logarithmique, jusqu'à négativation, puis une surveillance mensuelle pendant 6 à 12 mois. Ces recommandations sont faites par tous les centres de référence américains [87]. Ainsi dans le suivi d'une MH, un dosage hebdomadaire d'hCG totale sérique est recommandé jusqu'à négativation confirmée sur 3 dosages successifs. Après négativation, un dosage mensuel d'hCG totale sérique peut être proposé selon le calendrier suivant :

- pendant 6 mois en cas de MHP ;
- pendant 12 mois en cas de MHC ;
- pendant 6 mois en cas de MHC au cours desquelles l'hCG totale sérique se négative en moins de 8 semaines.

Il est indispensable que les dosages soient réalisés par la même technique et si possible dans le même laboratoire. La décroissance de façon régulière du taux d'hCG totale sérique dispense de tout examen d'imagerie complémentaire. Le dosage des chaînes bêta libres par une technique sensible, référencée par l'AFSSAPS pour le suivi des MTG, est recommandé.

➤ **Exploitation des résultats des dosages d'hCG**

L'évolution est suivie en portant en ordonnée les logarithmes des valeurs d'hCG en fonction du temps [88-89]. Les résultats ne sont valables que par rapport à une méthode de dosage unique. SASAKI propose une courbe de régression semi-logarithmique des taux hebdomadaires d'hCG et une valeur pronostique seuil à 1000 mUI/mL à la 5ème semaine post-évacuation [88]. Queurleu D arrive à suivre l'évolution de l'hCG dans les urines après une MH (figure 11) [90].

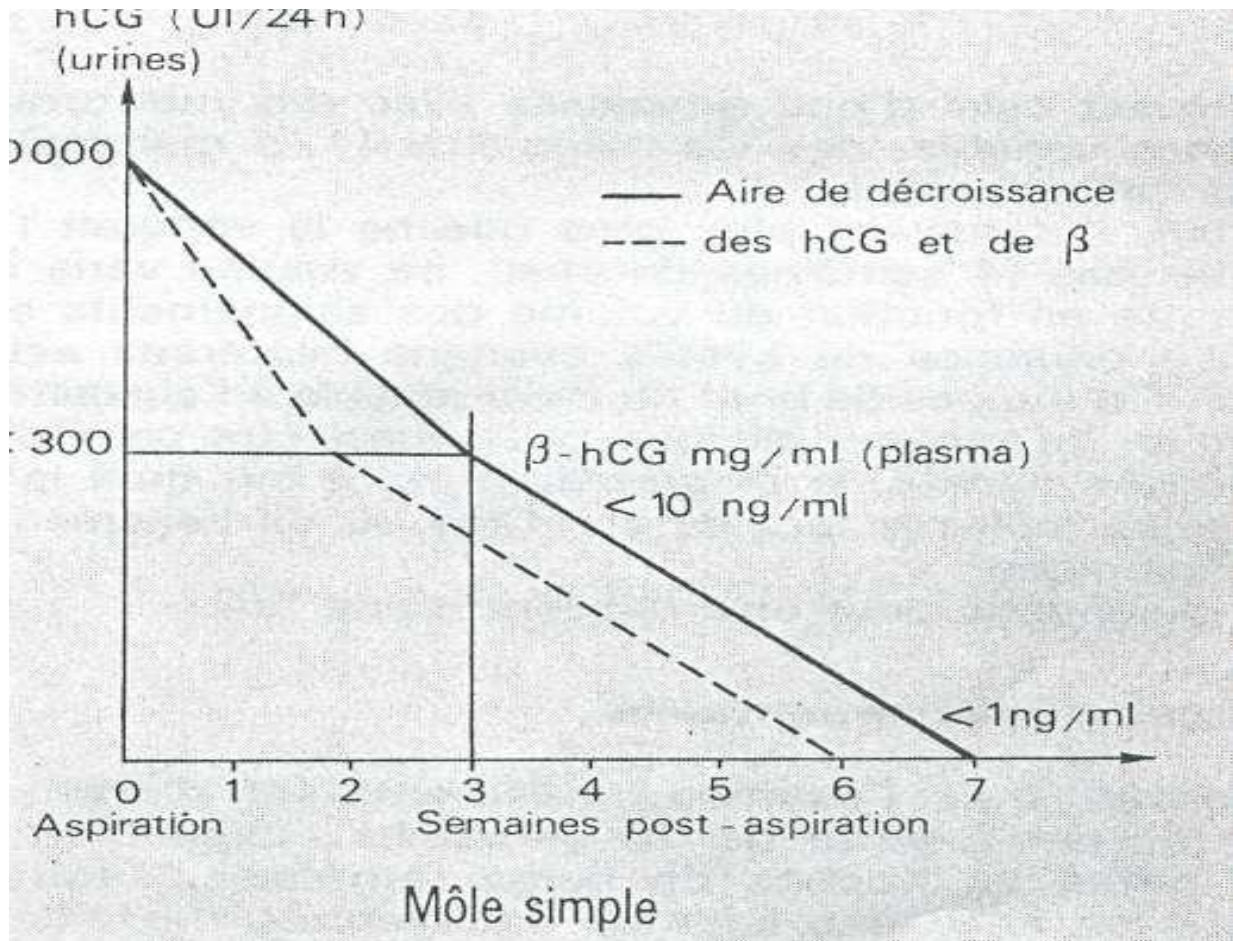


Figure 11 : D'après Querleu D. Evolution des hCG après môle [90].

➤ Autres paramètres biologiques

D'autres paramètres biologiques ont été étudiés tels que l'hCG hyperglycosylée ou "Invasive Trophoblastic Antigen" (ITA) [91], l'hCG clivée [92], la beta (β) core [93], la sous-unité alpha-libre de l'hCG [94], la CA 125 [92], l'inhibine A ou B [95]. Dans l'état actuel de nos connaissances,

ces paramètres n'ont pas de valeurs diagnostiques et pronostiques supérieures à celles de l'hCG.

6.3.d) Autres types de surveillance

Une radiographie thoracique est pratiquée tous les mois pendant un an et tous les trois mois pendant la deuxième année, en vue de dépister d'éventuelles métastases pulmonaires.

7 - DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET SURVEILLANCE DES TTG

7.1 - Etude diagnostique des TTG

7.1.a) MI et CC

➤ Diagnostic clinique

Ces deux entités partagent la même sémiologie clinique, radiologique et biologique. Sur le plan clinique la symptomatologie est très polymorphe [96]. Le signe le plus fréquent est la métrorragie. Les autres signes sont représentés par la persistance d'un gros utérus, l'altération progressive de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement, l'hyperthyroïdie. Il existe aussi des cas où les métastases inaugurent le tableau clinique. Fréquemment, la patiente est asymptomatique au début.

➤ **Diagnostic radiologique**

A l'imagerie, l'échographie réalisée en 1 ère intension par voie sus – pubienne et vaginale permet de suspecter la malignité en cas d'atteinte concomitante de l'endomètre et du myomètre (limites irrégulières et caractère hétérogène) [97]. Le doppler permet de visualiser l'hypervascularisation des TTG et l'étude des spectres des artères utérines permet de retrouver des pics systoliques élevés avec des index de résistance bas [98]. L'IRM n'est pas un examen de routine dans les TTG, car généralement ses résultats sont non spécifiques [98].

➤ **Diagnostic biologique**

Sur le plan biologique, la présence d'une TTG va se révéler par une évolution perturbée de la courbe de β -hCG suite à une MH. L'expression des β -hCG est moins forte dans la MI que dans le CC, par contre celle de l'hormone lactogène placentaire (hPL) et de la glycoprotéine 1 spécifique de la grossesse (SP1) est plus marquée [99]. Après une grossesse non molaire, une tumeur utérine persistante sécrétant de l'hCG correspond presque toujours à un carcinome trophoblastique.

7.1.b) La TSIP

La majorité des patientes sont jeunes, en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur [96]. Si l'hémorragie utérine est le signe le plus fréquent dans le CC, une aménorrhée sans signes de grossesse, pouvant aller jusqu'à 2 ans est signalée dans au moins 50% des cas de carcinomes du site placentaire [99]. Des cas révélés par des métrorragies persistantes du post partum voir abcès pelviens sont rapportés dans la littérature [100]. La découverte fortuite est exceptionnelle [96]. Des pathologies associées, sont signalées dans certains cas tels que le syndrome néphrotique, la polycythémie avec angiome stellaire, syndrome virilisant, trouble de la crase sanguine [101, 102]. Le bilan para clinique doit tenir compte que la tumeur a longtemps une évolution locale, et que les métastases sont rares et tardives [96], ainsi l'examen clinique et l'échographie endovaginale priment sur tout autre examen. Cette échographie révèle souvent une masse creusée de cavités kystiques, ces cavités correspondent à l'existence de vaisseaux dilatés confirmée par la résonance magnétique, l'angiographie ou le doppler [103, 104]. Les éléments néoplasiques produisent surtout de l'hPL, et de façon inégale, en quantité nettement moins importante, la fraction β -hCG [9, 99] Ainsi le monitoring de hPL devient probablement plus important que le monitoring de β hCG [103]. L'immunohistochimie permet un marquage des anticorps anti hPL, phosphatase alcaline placentaire et

cytokératine. Quelques TSIP sont marquées par l'anticorps anti CA 125 [97].
Le marquage de la fraction β -hCG est souvent focal et limité [96].

7.2 - Diagnostic différentiel des TTG

Nous avons énuméré ci-dessous, des diagnostics différentiels des TTG.

7.2.a) La MI

- Le placenta perceta ;
- Le site placentaire exubérant et ses variantes (nodules ou plaques du site placentaire) ;
- La TSIP ;
- Le CC.

7.2.b) Le CC

- *Rétention molaire ;*
- *MI ;*
- *La TSIP ;*
- *Syncytioma : endométrite syncytiale ;*
- *Endométrite infectieuse ;*
- *Une nouvelle grossesse.*

7.2.c) La TSIP

- CC.
- Nodules ou plaques d'implantation placentaire NSIP

7.2.d) Autres lésions

Les TTG sont parfois confondues avec des lésions non trophoblastiques : fibrome utérin, polype décidual faisant hernie dans l'orifice cervicale, carcinome épidermoïde et sarcome utérin, ceci dans le contexte de métrorragies persistantes.

7.3 - Critères de diagnostic des TTG

La distinction anatomopathologique entre ces trois entités histologiques n'est pas nécessaire pour induire le diagnostic de TTG et démarrer le traitement. Une cinétique des β -hCG plasmatique non satisfaisante après l'aspiration suffit pour affirmer le diagnostic de TTG [52]. Ceci est vrai dans la mesure où une rétention molaire a été déjà éliminée par l'échographie. Le dosage d'hCG permet un diagnostic précis et surtout précoce. Le suivi sera effectué au mieux en reportant les valeurs sur des courbes semi logarithmiques [52]. Il faut signaler que la concentration des β -hCG d'un échantillon de patient peut varier selon le test pratiqué. Ainsi, le compte rendu du laboratoire doit toujours préciser la méthode de dosage utilisée.

7.3.a) Les critères de la FIGO

L'unanimité sur la définition d'une évolution anormale des hCG s'est fait depuis le congrès de la FIGO, à Washington en septembre 2000, sur la base des critères suivants, publiés officiellement par la FIGO 2002 [52] :

- Le premier critère est la réascension de 10% ou plus des hCG sur 3 dosages successifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7 et 14).
- Le deuxième critère est la stagnation des hCG sur au moins 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7, 14 et 21). Une stagnation est définie comme une variation de moins de 10 % du taux d'hCG.
- Le troisième critère est la persistance des valeurs positives d'hCG 24 semaines après l'évacuation de la môle.
- Il faut rajouter à ces critères biologiques un critère histologique : le diagnostic de TTG est retenu lorsque l'histologie affirme le CC.

7.3.b) Critères de la société des obstétriciens et gynécologues de Canada (SCGO) [105].

- Un pattern de régression anormal des hCG (une hausse de 10% ou plus ; un taux d' HCG plafonnant à trois valeurs stables en deux semaines) ;

- Un rebond d'hCG ;
- Un diagnostic histologique de choriocarcinome ou de TSIP ;
- La présence de métastases ;
- Des taux élevés d'hCG (supérieur à 20 000 mUI/mL plus de quatre semaines après l'évacuation).
- Des taux constamment élevés d'hCG six mois après l'évacuation.

7.4 - Bilan initial des TTG

Les centres de référence français ont préconisé une harmonisation du bilan d'extension [52] :

- **L'échographie endovaginale avec doppler couleur** pour évaluer la localisation utérine et l'extension dans l'épaisseur du myomètre. L'IRM pelvienne est facultative mais donne également une information sur la pénétration dans le myomètre.
- **Le scanner thoracique** comme examen complémentaire utile, pour déceler les métastases pulmonaires occultes à la radiologie; régulières dans 40% des cas [105].
- **Le scanner abdomino-pelvien** pour déceler les métastases hépatiques.

➤ **Le scanner cérébral** en présence de métastases pulmonaires.

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

7.5 - Classification et éléments de pronostic

La classification FIGO adoptée en septembre 2000, suite au congrès de la FIGO de Washington, regroupe le stade anatomique et le score FIGO des patientes (Tableau IX et X) [106]. 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.

Tableau IX : Stade anatomique de la FIGO [106].

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

Tableau X : Score FIGO 2000 [106].

<i>Facteur pronostic (score)</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<i>Age</i>	<i>< 40ans</i>	<i>> ou = 40ans</i>		
<i>Grossesse précédente</i>	<i>Môle</i>	<i>avortement</i>	<i>Grossesse à terme</i>	
<i>Nombre de mois depuis la grossesse précédente</i>	<i>< 4</i>	<i>4-7</i>	<i>7-13</i>	<i>> ou = 13</i>
<i>hCG plasmatique avant traitement</i>	<i>< 10³</i>	<i>10³-10⁴</i>	<i>10⁴-10⁵</i>	<i>> ou = 10</i>
<i>Plus grande taille de Tumeur (mm)</i>		<i>3-5</i>	<i>> ou = 5</i>	
<i>Siège métastases</i>	<i>Poumon</i>	<i>Rate, rein</i>	<i>Gastro-intestinal</i>	<i>Cerveau</i>
<i>Nombre de métastases</i>	<i>0</i>	<i>1-4</i>	<i>5-8</i>	<i>>8</i>
<i>Chimio préalable</i>			<i>Monochimio</i>	<i>Polychimio</i>

7.6- Traitement

7.6.a) Objectif

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

7.6.b) Moyens

La chimiothérapie

Elle nécessite un bilan avant traitement [26, 52] :

- Examen gynécologique et clinique complet ;
- Une NFS complète ;
- Un ionogramme plasmatique avec créatininémie ;
- Un bilan hépatique avec bilirubinémie ;
- Un dosage d'hCG plasmatique et de sous unité β libre ;
- Un bilan d'extension ;
- Examen nécessaire à la prescription de contraception.

➤ **Les molécules utilisées** [107].

Méthotrexate, Actinomycine-D, Etoposide, Cisplatine, Bléomycine.

➤ **Les différents protocoles**

- ✓ **En monochimiothérapie**, le tableau XI résume les principaux protocoles utilisés.
- ✓ **En polychimiothérapie**, il existe Plusieurs protocoles dont les plus utilisés sont :
 - **MAC** : Méthotrexate, Actinomycine D, Cyclophosphamide.
 - **MAC III** : Méthotrexate, Actinomycine D, Cyclophosphamide.
 - **CHAMO-CA**: (Tableau XII).
 - **EMA-CO**: (Tableau XIII).
 - **BEP** : (Tableau XIV).

Tableau XI : Principaux protocoles utilisés en monochimiothérapie [107].

Méthotrexate	<i>0.4mg/kg (max 25mg) par voie IV ou IM, chaque jour (pendant 5 jours) Les traitements sont répétés tous les 14 jours</i>
Méthotrexate acide folinique	<i>1mg/Kg (voie IM) J1, J3, J5, J7 0.1mg /Kg de j2, J4, J6, J8 Les traitements sont répétés tous les 14jours</i>
Méthotrexate	<i>30 mg/m², voie IM, en administration hebdomadaire</i>
Actinomycine D	<i>9-13µg/kg par voie IV pendant 5 jours aux deux semaines (maximum 500µg/j)</i>
<i>Le méthotrexate et l'actinomycine D en traitement séquentiel</i>	
L'étoposide	<i>200 mg/m², VO tous les jours pendant cinq jours entre 12 à 14 jours</i>

Tableau XII : Protocole **CHAMO-CA** (WEED, 1984) [107].

J 1	- hydroxyurée 500mg per os à 6h, 18h,00h - actinomycine D 0.2 mg IV à 19h.
J 2	- vincristine 1mg /m2 IVD à 7h. - méthotrexate 100mg /m IVD à 19h + 200mg/m2 perfusion sur 12 h.
J 3	- actinomycine D 0.2 IV à 19h. - cyclophosphamide 500mg/m2 IV à 19h. - acide folinique 14mgIMà19h.
J 4	- acide folinique 14mgIMà 1h, 7h, 13h, 19h - actinomycine D 0.5 IV à 19h
J 5	- acide folinique 14mgIMà 1h - actinomycine D 0.5 IV à 19h
J 6-7	- rien
J 8	- cyclophosphamide 500mg/m2 IV à 19h - doxorubicine 30mg/m2 IV à 19h. - toxicité vérifié quotidiennement, repérable après 10 j.

Tableau XIII : Protocole **EMA-CO** (Newland et al,1986) [107].

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

Tableau XIV : Protocole **BEP** [107].

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

Plusieurs autres protocoles ont été proposés à base de cisplatine (**APE** : Actinomycine D, Cisplatine, Etoposide) (**EP** : APE sans ActinomycineD), et de Bléomycine (le **PVB** : cisplatine, vinblastine, bléomycine). Les protocoles de traitement les plus utilisés sont basés sur le score de FIGO :

- **TTG de faible risque : score FIGO < 6**, le traitement de cette catégorie est relativement consensuel sur le fait qu'il faut réaliser une monothérapie de première intention qui vise 100% de rémissions complètes [26,108]. Le protocole le plus adapté est l'association méthotrexate et acide folinique, une alternative est représentée par l'actinomycine. En cas de non réponse au traitement initial, par stagnation ou réascension des taux de β -HCG, une polychimiothérapie permet presque toujours d'obtenir une réponse complète.

- **TTG de risque élevé : score FIGO > 7**, pour ce groupe la nécessité d'une polychimiothérapie est reconnue par tous les auteurs [52]. Le traitement de première intention est le protocole EMA-CO dont la toxicité est acceptable. Les chimiothérapies à base de cisplatine sont réservées aux rechutes [52].

Les cures sont espacées de 21 jours et la polychimiothérapie doit être instaurée par un personnel expérimenté dans un centre spécialisé dans les MTG ou par un gynécologue oncologue qualifié. Les effets secondaires de la

polychimiothérapie ne sont pas négligeables. Ils doivent être intégrés 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 [52].

➤ **Effets secondaires à long terme du traitement**

On note des cas de stérilité et d'apparition de seconds cancers tels que les leucémies myéloïdes, les cancers coliques, les mélanomes et les tumeurs du sein avec un délai moyen variant entre 5 et 25ans [52]. Aucun second cancer n'est apparu après monochimiothérapie par méthotrexate ou actinomycine dans le groupe à risque faible [52]. Toutes les patientes qui ont développée un cancer secondaire avaient reçu de l'étoposide, méthotrexate et de l'actinomycine-D. La conclusion était que l'étoposide augmente le risque de cancers secondaires [52].

La chirurgie

Avant 1956, date de l'introduction par HERTZ de la chimiothérapie pour les TTG, seule l'hystérectomie pouvait diminuer la mortalité de cette pathologie tumorale. Actuellement sa place est réduite et un traitement conservateur avec des résections myométriales limitées à la lésion donne des résultats satisfaisants [109]. Enfin, une chirurgie des métastases avec

résection chirurgicale de larges masses tumorales peut être exigée si un saignement important ou une résistance à la chimiothérapie est rencontrée.

La radiothérapie

La radiothérapie a un rôle limité dans les TTG. Elle trouve sa place seulement en cas de métastases cérébrales, hépatiques (pour réduire le risque d'hémorragie) et vaginales en cas de résistance à la chimiothérapie et d'inaccessibilité à la chirurgie.

7.7- La surveillance

7.7.a) 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.

7.7.b) Sur le plan biologique

La surveillance est basée sur les dosages répétés d'hormones et des β -hCG sériques, suivant le rythme définit par le consensus du collège national des gynéco-obstétriciens de France :

- 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.

7.7.c) Sur le plan radiologique

C'est l'échographie pelvienne qui permet de mieux suivre l'évolution au niveau utérin. Un bilan radiologique est réalisé 2 semaines après la normalisation des β -hCG pendant la chimiothérapie, ce bilan n'intéresse que les sites pathologiques mis en évidence avant début de chimiothérapie [110].

7.8- Pronostic

Le pronostic des TTG est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie [52]. Cependant en matière de chiffre, la littérature ne rapporte que le pronostic séparé du CC et des TSIP. Pour le CC, si le taux de létalité reste élevé dans les pays sous développés [15], il est actuellement d'excellent pronostic en Europe et aux Etats-Unis puisque tous stades

confondus le taux de survie à 5 ans atteint 97.2% [97]. Pour les TSIP, le taux de mortalité est environ de 15 à 20% [110].

8 - Fertilité et grossesse

Les patientes traitées pour TTG sont généralement jeunes d'où l'importance de préserver au maximum les possibilités de grossesse. Après une MH, une nouvelle grossesse est habituellement envisageable :

- après 6 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique en cas de MHP,
- après 12 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique en cas de MHC,
- après 6 mois pour les MHC lorsque les dosages d'hCG totale sérique se négativent en 8 semaines ou moins (accord professionnel).

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.

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, il est aussi recommandé d'effectuer :

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

Si une grossesse survient avant le délai recommandé, il n'y a pas de justification à une interruption médicale de grossesse. L'avenir obstétrical après TTG était bien étudié, le New England trophoblaste disease center a fait une revue de littérature, collectant ainsi 1291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie, plus de 77% des patientes ont à la naissance un enfant normal, des avortements spontanés ont eu lieu dans 13% des cas, une malformation congénitale dans 2 à 3 % des cas, ce qui ne diffère pas de la population générale [52].

9 - Cas particuliers

9.1 - Môle hydatiforme persistante

Les répétitions de grossesses molaire sont rares, leur fréquence étant estimée entre 1 et 5% [111]. Les cas de récurrences individuelles

représenteraient 0,6 à 2,57 % de tous les cas de môles [112]. Rappelons que le risque de récurrence après une première grossesse molaire a été estimé à 1% après une MHC, à 30 % après deux MHC et que les chances de mener une grossesse normale deviennent minimales après trois MHC [111 ; 113 ; 114]. La littérature mondiale fait état de plusieurs cas de récurrences individuelles (sporadiques) et familiales de MTG. Les tableaux cliniques présentés associent souvent des grossesses molaire à des AVS précoces. La grande majorité de ces cas récurrents sont des MHC d'origine biparentale (bi MHC) alors que les MHC sont habituellement d'origine paternelle exclusive [111, 115, 116].

9.2 - Les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI)

Les TTSI correspondent à une maladie beaucoup plus rare que la môle invasive ou le choriocarcinome [117]. Leur reconnaissance en pathologie est récente car ils étaient dénommées initialement « Intermédiaire Trophoblast » [118]. Elles représentent moins de 0,25% des cas de maladie trophoblastique gestationnelle [119]. La littérature internationale, permet de retrouver à ce jour un peu plus de 100 cas décrits. La tumeur du site succède habituellement à une grossesse de sexe féminin (dans 90% des cas) [120]. En 2002, Monclair a publié un cas de transmission materno-fœtale de TTSI [121].

9.3 - Les grossesses multiples

Le diagnostic et la prise en charge d'une grossesse multiple associant un ou des embryons apparemment normaux à une grossesse molaire sont difficiles car cette association est rare et ces formes de présentations sont variées. Deux mécanismes différents de grossesses gémellaires ont été décrits associés à une môle hydatiforme par Vassilakos : môle complète coexistant avec un fœtus viable ou môle partielle avec fœtus non viable [122].

9.3.a) Fréquence

L'incidence de l'association d'une môle et d'un fœtus normal au cours d'une grossesse dizygote est estimée à 1 pour 22 000 à 100 000 grossesses [123, 124].

9.3.b) Présentation clinique et diagnostic

Le diagnostic de grossesse molaire est évoqué devant une môle complète typique associée à une grossesse gémellaire avec une augmentation rapide du volume utérin et une élévation anormale de l'hCG. Ce diagnostic est habituellement fait autour de 15 à 20 SA, à un âge plus tardif que pour la môle complète [81]. Une complication peut conduire au diagnostic.

9.3.c) Suivi et évolution après grossesse

Le risque de TTG secondaire peut atteindre jusqu'à 50% que la grossesse ait été interrompue ou menée jusqu'à terme. Il semble que cette évolution en TTG soit plus fréquente après une grossesse multiple qu'après une grossesse molaire unique, sans que l'on sache si cela est dû à une agressivité plus importante de la tumeur ou à un retard du diagnostic [125].

III) HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPHINE HUMAINE

1 – Historique [126]

ASCHNER en 1912 a découvert que des extraits placentaires injectés chez les cobayes étaient capables de favoriser l'ovulation, il en conclut que l'HCG est une hormone spécifique de la grossesse humaine. **FELNER** en 1913 durant une étude, fit la même observation avec des extraits placentaires injectés chez la lapine. **ASCHHEIM** et **ZONDEK** dès 1927, ont signalé la présence d'un facteur gonadotrope dans l'urine de femme enceinte et ont fondé sur ce fait, l'année suivante, la célèbre méthode de diagnostic précoce de la gestation. La gonadotrophine chorionique sera appelée plus tard hCG (human chorionic gonadotropin). De 1960 à 1970, les travaux effectués

précédemment, en l'occurrence celui d'ASCHHEIM, ont conduit à la réalisation et à l'utilisation du premier test biologique de grossesse dans l'urine des femmes enceintes. L'apparition du premier test radio immunologique spécifique pour l'hCG, permet de la considérer essentiellement Jusqu'à présent, comme une hormone produite par le placenta, pourvue d'une fonction endocrine et véhiculé par le sang maternel.

2 - Définition et Structure

L'hCG est une hormone glycoprotéique de 237 acides aminés (masse relative : 37 kDa) synthétisée par les cellules syncytio-trophoblastiques et les cytotrophoblastes extravilleux au cours de la grossesse. L'hCG présente une parenté structurale importante avec les trois hormones hypophysaires que sont l'hormone lutéotrope (LH), l'hormone folliculotrope (FSH) et l'hormone thyroïdienne (TSH) [20]. Autrefois appelée prolan B, l'hCG est formée de deux sous-unités liées entre elles par des liaisons non covalentes: La sous-unité α ou chaîne α (15 kDa) est commune à toutes les hormones de cette famille, pour laquelle elle représente une spécificité d'espèce. Elle comporte 92 acides aminés et deux chaînes N-oligosaccharidiques. La sous-unité β ou chaîne β (22 kDa) assure la spécificité d'action de l'hCG. Elle est responsable de l'activité hormonale et sa structure diffère de celles

des autres hormones glycoprotéiques, mais ressemble beaucoup à celle de la LH. En effet, la β -hCG est plus longue que la β -LH de 24 acides aminés et ses 32 derniers acides aminés lui sont propres. La sous-unité β est composée de 145 acides aminés dont une séquence de 24 résidus carboxy-terminaux (CTP ou carboxyl terminal portion) absente sur la sous-unité β -LH. Elle possède six chaînes glucidiques dont quatre chaînes O-glycosidiques, situées sur la partie carboxy-terminale. Chaque sous-unité est stabilisée par des ponts disulfures intramoléculaires. La structure tridimensionnelle de l'hCG a été établie très récemment [21]. Chaque sous-unité, bien qu'ayant une structure primaire différente, présente une organisation identique ; leur repliement forme trois boucles (L1, L2 et L3) dont la cohésion est assurée par un nœud de cystéines ; le dimère (α/β) est assemblé par la superposition des deux sous-unités de façon inversée (figure 13 a et b). On peut observer à l'état normal comme à l'état pathologique une sécrétion dans le sérum des sous-unités à l'état libre α et β en plus de la molécule d'hCG dimérique, qui est la seule biologiquement active. L'existence de nombreuses formes moléculaires est bien établie.

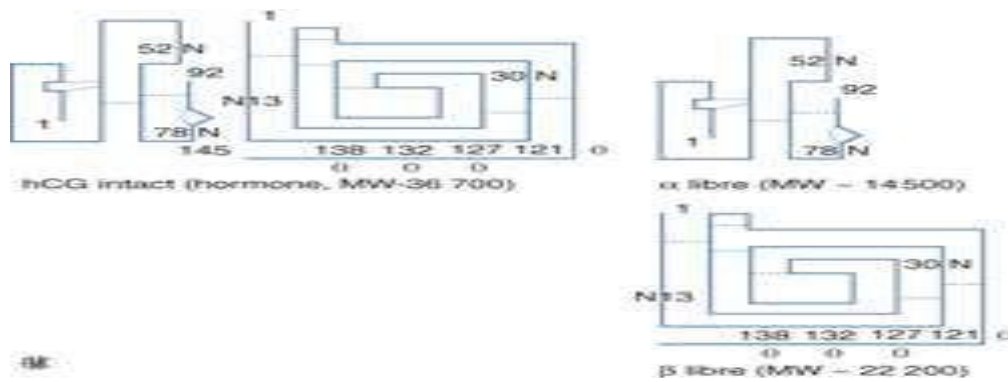


Figure 12 : Structure de l'hCG dimère et des sous-unités α et β [127].

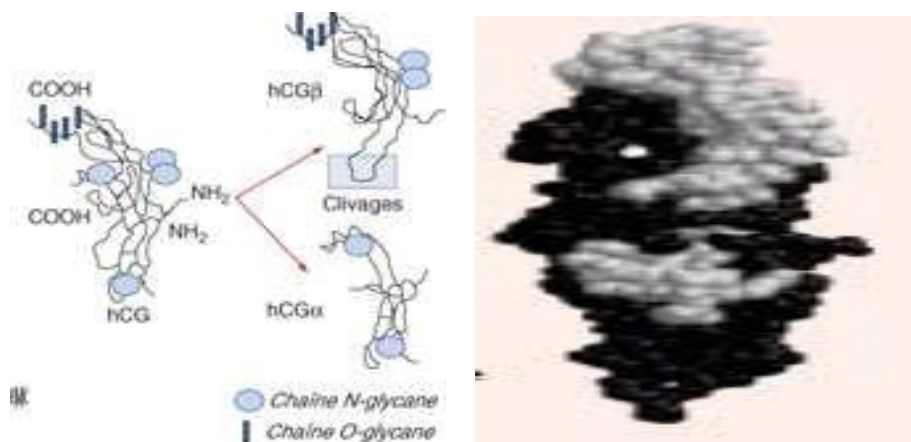


Figure 13: (a) : Formes moléculaires de l'hCG [127]. (b) : Structure tridimensionnelle de l'hCG [128]. La figure (b) montre l'hCG « vue de face » telle qu'elle se présente à son récepteur. Les parties blanches constituent la sous unité α et les parties noires, la sous unité β .

3 - Origine physiologique

Les cytotrophoblastes villeux ont la propriété de fusionner pour former un syncytium, le syncytiotrophoblaste, unité endocrine du placenta sécrétant de nombreuses hormones stéroïdes et polypeptidiques tel que l'hormone chorionique gonadotrope. L'hCG devient détectable dans le sang maternel périphérique dès le 9^e jour qui suit l'ovulation si l'œuf fécondé s'implante au cours de ce cycle (ou 48 heures après l'implantation de la grossesse dans l'endomètre) et reste dosable dans le sang maternel tout au long de la grossesse. L'hCG est principalement d'origine syncytiotrophoblastique. Il a été démontré qu'elle est également produite en grande quantité par le cytotrophoblaste extravilleux lorsqu'il devient invasif. En comparant la sécrétion des sous-unités α et β de l'hCG, les chercheurs ont mis en évidence un ratio ($\text{hCG}\alpha/\text{hCG}\beta$) 100 fois plus faible au niveau du cytotrophoblaste extravilleux invasif qu'au niveau du syncytiotrophoblaste [19]. L'expression des gènes codant pour l'hCG est donc soumise à des régulations différentes dans les deux types de cellules trophoblastiques [25].

4 - Origine génétique

Les sécrétions des deux chaînes α et β par les cellules trophoblastiques ne sont pas strictement couplées, ce qui s'explique en partie par leur origine génétique distincte et indépendante. En effet, la sous-unité α est codée par un gène unique localisé sur le chromosome 6 (6q14-21). Les gènes hCG β , au nombre de six ($\beta 7$, $\beta 8$, $\beta 5$, $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$) sont situés en position 19q13-3 dans un groupe multigénique (52kb) adjacent au gène $\beta 4$ codant la sous-unité β de l'hormone LH.

5 - Les différentes formes moléculaires de l'hCG

- L'hCG entière ou dimérique, la forme « classique » prédominante dans le sérum dans une grossesse normale et biologiquement active.
- La sous-unité β libre de l'hCG ou "chaîne β libre", qui circule librement dans le sérum et non associée à la sous-unité α .
- La sous-unité α libre de l'hCG (ou de la TSH ou de la FSH ou de la LH), qui circule librement dans le sérum et non associée à la sous-unité β .

Seules les deux premières formes sont couramment dosées dans le sérum au cours des affections trophoblastiques, les dosages de sous-unité α libre

étant réservés à l'exploration de maladies hypophysaires. On distingue en outre la forme hyperglycosylée de l'hCG, appelée encore "invasive trophoblastic antigen" (ITA), qui est en proportion importante au début d'une grossesse normale et lors d'une reprise de développement de tumeur trophoblastique [129] ; les formes clivées de l'hCG (nicked hCG) ou de la chaîne β libre, correspondant à une coupure de la chaîne β ; les formes tronquées ayant perdu la partie carboxy-terminale ; le β -core, une partie de la chaîne β , métabolite retrouvé essentiellement dans l'urine.

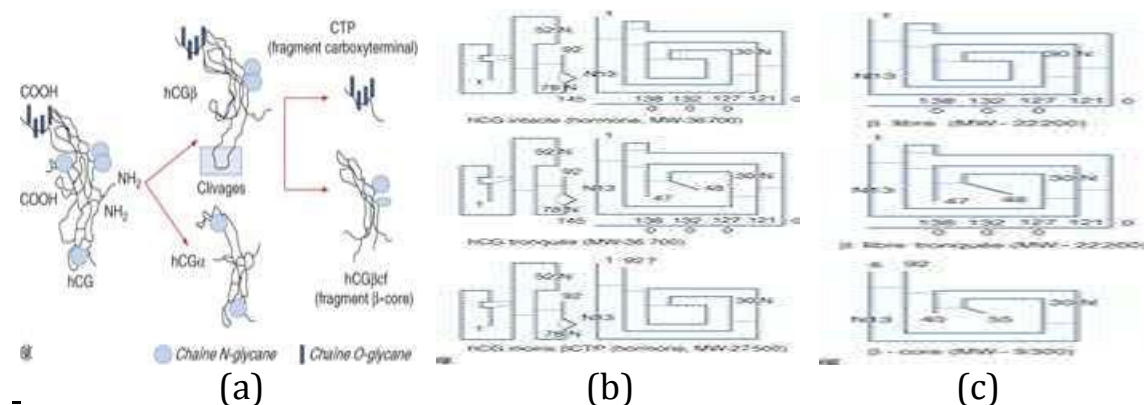


Figure 14 : Représentation schématique des formes moléculaires de l'hCG. (a) : formes moléculaires de l'hCG [130] ; (b) : formes tronquées de l'hCG dimère [127] ; (c) : formes tronquées de la β hCG [127].

- Récepteur

L'hCG se lie à un récepteur spécifique capable de lier aussi la hLH. Ce récepteur, appelé récepteur CG/LH, est présent sur les cellules de Leydig dans le testicule, et sur les cellules de la granulosa et de la thèque interne dans l'ovaire. Dans l'espèce humaine, le récepteur CG/LH comporte 674 acides aminés (74 kDa) et se présente comme l'assemblage de deux domaines : le domaine extracellulaire ou ectodomaine est dédié à la reconnaissance hormonale, alors que le domaine transmembranaire et cytoplasmique, ou endodomaine, joue un rôle dans la transduction hormonale. Ces domaines semblent dériver chacun d'une grande famille protéique, respectivement les protéines à motifs répétés riches en leucine (LRP) et les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). L'ectodomaine possède six sites de glycosylation. Le récepteur CG/LH est codé par un gène comportant dix exons codant l'ectodomaine et un exon codant l'endodomaine, situé sur le chromosome 2p-21.

6 - Métabolisme

Le métabolisme de l'hCG a lieu essentiellement dans le foie et le rein. Après accouchement, la concentration sérique d'hCG (endogène) diminue en suivant une courbe de décroissance triphasique [131]. Les valeurs

moyennes des trois demi-vies sont données dans le tableau XV pour l'hCG entière et les chaînes β libres de l'hCG. La demi-vie de la molécule entière peut atteindre 36 heures et le produit de dégradation principal est le fragment β - core (hCG β cf).

Tableau XV : Demi-vies moyennes de l'hCG et de ses composantes [131].

	<i>Demi-vies des 3 pentes (heures)</i>		
	<i>Composante rapide</i>	<i>Composante moyenne</i>	<i>Composante lente</i>
<i>hCG entière</i>	<i>3,73</i>	<i>18,31</i>	<i>52,95</i>

7 - Techniques de dosage

➤ Caractéristiques immunochimiques de l'hCG

Compte tenu des intérêts cliniques respectifs des différentes formes moléculaires de l'hCG, la spécificité des anticorps est critique pour la construction des dosages immunologiques. En effet, la reconnaissance des formes moléculaires décrites précédemment est variable selon

l'immunodosage utilisé : autrement dit, la configuration de l'immunodosage conditionne le résultat obtenu. Une cartographie rigoureuse des sites antigéniques est donc nécessaire pour le développement des méthodes de dosage de l'hCG et de ses formes moléculaires. Une nomenclature simple a été proposée récemment pour la classification des régions antigéniques présentes à la surface de l'hCG. Elle permet de délimiter sept régions majeures, identifiées sites I à VII, chacune d'entre elles rassemblant plusieurs épitopes partageant des caractéristiques semblables (Figure 15) [127]. Les anticorps monoclonaux qui définissent ces sites sont classés de la manière suivante.

- **Site I** : Anticorps dirigés contre l'extrémité carboxyterminale de l'hCG β . Ces anticorps monoclonaux se lient à l'hCG et sa sous-unité β .
- **Site II** : Anticorps dirigés spécifiquement contre le dimère hCG. Ils reconnaissent des épitopes formés par des acides aminés présents sur la sous-unité α et la sous-unité β .
- **Site III a** : Anticorps dirigés contre la sous-unité α et l'hCG. Cette région antigénique est présente à la fois sur la sous-unité α non combinée et sur l'hormone dimérique.

- **Site III b** : Anticorps dirigés contre la sous-unité β et l'hCG. Ce site comporte deux groupes d'épitopes distincts présents sur la sous-unité β et l'hCG.
- **Site IV a** : Anticorps dirigés contre la sous-unité α non combinée. Ce site est formé par une région de la sous-unité α inaccessible sur l'hormone dimérique.
- **Site IV b** : Anticorps dirigés contre la sous-unité β non combinée. Des anticorps monoclonaux capables de lier l'hCG β libre sans présenter de réactivité croisée avec l'hCG définissent ce site.
- **Site V** : Anticorps spécifiques du fragment β -core de l'hCG. Très peu d'anticorps totalement spécifiques pour le fragment β -core de l'hCG ont été obtenus et la plupart lient à des degrés divers la sous-unité hCG β .

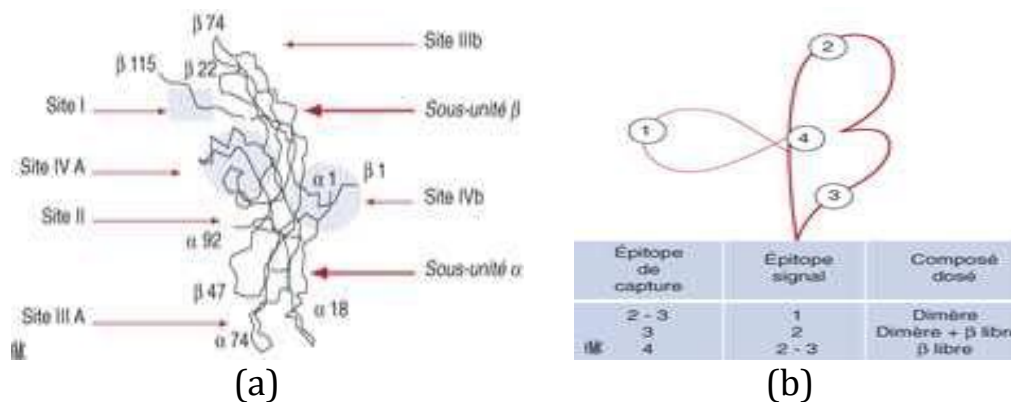


Figure 15 : (a) : Sites antigéniques présents à la surface de l'hCG (structures oligosaccharidiques non représentées) [130] ; (b) : Schéma expliquant la spécificité des anticorps de techniques « sandwich » permettant le dosage de l'hCG et de la sous-unité libre.

8 - Étape pré analytique

La stabilité varie en fonction des formes moléculaires. L'hCG entière est une molécule très stable en conservation stérile dans le sang ou le sérum. Après 4 semaines à 21 °C ou 4 °C, sa dégradation est de 6 %. La forme β hCG libre nécessite plus de précautions (éviter le stockage ou le transport à température ordinaire). Le fragment β -core est très stable (aucune modification après 7 jours à 37 °C).

9 - Formes reconnues en immunoanalyse

Une étude française de 2005 [132] a recensé 31 coffrets de réactifs commercialisés. Le tableau XVI indique les formes moléculaires reconnues. Des différences de 30 % sur les résultats de dosage peuvent être observées compte tenu de la proportion de formes dégradées (données du contrôle externe de qualité).

Tableau XVI : Formes moléculaires reconnues par 31 réactifs en France [132].

Formes moléculaires	Nombre de coffrets
<i>hCG intacte (dimère)</i>	6
<i>hCG + βhCG libre + certaines formes tronquées =</i>	18
<i>« hCG totale »</i>	1
<i>hCG hyperglycosylée</i>	5
<i>βhCG libre + certaines formes tronquées</i>	1
<i>αhCG libre</i>	

10 - Indications des dosages et valeurs usuelles attendues

10.1 - Indications des dosages

Les dosages d'hCG et de certaines formes moléculaires sont prescrits en gynécologie-obstétrique et en cancérologie :

- Confirmation d'une grossesse (procréation médicalement assistée comprise) ;
- Suivi d'une grossesse ;
- Dépistage du risque accru de trisomie 21 fœtale ;
- Diagnostic et suivi de certaines tumeurs, les MTG dans notre cas.

10.2 - Valeurs d'hCG en dehors de la grossesse chez les sujets sains

Des concentrations sériques (faibles) sont décelables chez des sujets ne présentant pas de pathologies. Les résultats du tableau XVII sont obtenus avec un réactif doté d'une limite de détection à 0,3 mU/ml.

Tableau XVII : Taux d'hCG en dehors de la grossesse (sujets sains) [132].

Les formes moléculaires d'hCG	Fréquence chez les sujets sains
hCG dimère < 10 mU/ml (1 ng/ml)	59 % des cas
βhCG libre < 0,1 ng/ml	70 % des cas
αhCG libre < 3 ng/ml	

11. 3) Confirmation et suivi de la grossesse

Le diagnostic de la grossesse peut s'établir à partir d'arguments cliniques tels que l'aménorrhée, l'augmentation du volume de l'utérus, ainsi que par une échographie mettant en évidence la présence d'un embryon. Cependant, cette exploration n'est possible qu'à partir de la 5ème semaine d'aménorrhée, d'ou l'intérêt d'un diagnostic biologique plus précoce. Ce diagnostic repose sur la détection dans le sérum ou les urines de l'hCG, dont la sécrétion par le syncytiotrophoblaste démarre dès le début du développement embryonnaire. En effet, le taux de sécrétion de l'hCG augmente rapidement entre la 4ème et la 8ème semaine d'aménorrhée et son taux plasmatique double tous les 2 à 3 jours. Il atteint son maximum à

la 8ème semaine d'aménorrhée ; puis il chute rapidement entre la 14ème et la 18ème semaine d'aménorrhée en se maintenant, à une valeur basse, relativement constante, autour de 5000 UI/L, jusqu'à la fin de la grossesse (voir Tableau XVIII et figure 16). Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer pourquoi l'hCG diminue à partir du pic observé à 8 - 9 semaines pour se stabiliser à hauteur du plateau final :

- Le pic est soit dû à un syncytiotrophoblaste peu différencié et/ou à l'action du GnRH produit par le cytotrophoblaste [133, 134] ;
- La chute est liée à une automodulation par l'hCG et/ou à une dégradation accrue avec élimination urinaire [135, 136].

Ainsi, dans le cadre d'un diagnostic, toute valeur inférieure à 5 UI/L exclut une grossesse et les valeurs situées entre 5 et 25 UI/L nécessitent un deuxième prélèvement à 48 heures d'intervalle pour confirmer une éventuelle grossesse. De même, la positivité de l'hCG plasmatique ne témoigne pas de la vitalité de l'embryon ou du fœtus; elle témoigne seulement de la présence de cellules trophoblastiques actives ; c'est pour cette raison qu'on peut trouver des taux d'hCG plasmatiques significativement élevés : sur une grossesse arrêtée (mort de l'embryon ou du fœtus), sur une grossesse de type œuf clair (sac gestationnel sans embryon) ou lors des grossesses môleuses (absence d'embryon ; absence de placenta avec dégénérescence).

Tableau XVIII : Evolution de l'hCG pour une grossesse normale [132].

<i>SEMAINE D'AMENORRHEE</i>	<i>CONCENTRATION</i>
<i>2-3</i>	<i>160 - 1 400</i>
<i>3-4</i>	<i>1 700 - 35 000</i>
<i>4-5</i>	<i>2 700 - 68 000</i>
<i>5-6</i>	<i>7 400 - 240 000</i>
<i>6-7</i>	<i>9 100 - 268 000</i>
<i>7-8</i>	<i>15 900 - 297 000</i>
<i>8-9</i>	<i>12 300 - 217 000</i>
<i>9-10</i>	<i>11 100 - 227 000</i>
<i>10-13</i>	<i>7 150 - 169 000</i>
<i>14-18</i>	<i>7 000 - 83 500</i>
<i>> 20</i>	<i>6 250 - 72 500</i>

hCG en mUI/ml durant une grossesse normale.

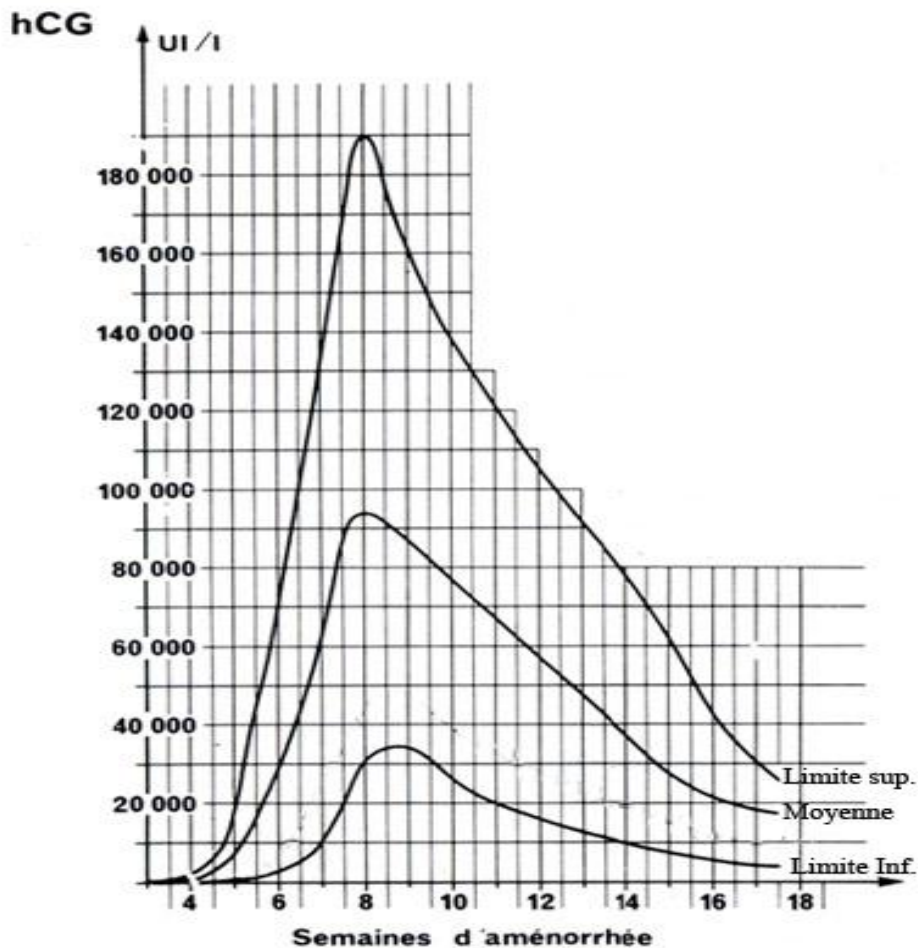


Figure 16: Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) plasmatique [137].

11.4) Cas d'une grossesse extra-utérine

Le dosage d'hCG peut être utilisé pour le diagnostic d'une grossesse extra-utérine (GEU). Le taux basal est plus ou moins abaissé. Mais surtout on n'observe pas de doublement en 36-48 heures. La pratique est le couplage de l'échographie endovaginale avec des dosages d'hCG à 48 heures

d'intervalle. L'interprétation est que la progression inadéquate (stable ou en baisse) est un signe en faveur d'une GEU.

11.5) MTG

Le dosage de l'hCG est utile en présence d'une MH, d'un CC ou d'un TSIP.

➤ MH

L'hCG est très élevée. Le rapport β hCG/hCG est supérieur à 1 %. Après évacuation, l'hCG se négative en 3 mois. Un suivi sur 3 mois est recommandé.

➤ CC

L'hCG est également très élevée ; le rapport β hCG/ hCG dépasse 5 %.

➤ TSIP

L'hCG est une aide au diagnostic différentiel : la concentration d'hCG est quasi nulle ou faible. Dans les maladies trophoblastiques, la proportion de β hCG libre et de formes tronquées augmente : il faut veiller à bien choisir le format du dosage [138].

➤ Autres tumeurs [139]

L'hCG et sa sous-unité β sont aussi d'excellents marqueurs des tumeurs testiculaires : leur présence chez un homme est pathognomonique de tumeur. La production unique de sous-unité hCG β libre est caractéristique des tumeurs non placentaires et non testiculaires. Le Tableau XIX résume les indications cliniques des dosages d'hCG et des autres formes circulantes lors des MTG.

Tableau XIX: Importance des différentes formes d'hCG lors d'une grossesse normale et lors des MTG [140].

Formes d'hCG	<i>Grossesse normale</i>		<i>Môle Hydatiforme</i>			<i>MTG persistantes</i>	<i>Choriocarcinome</i>
	<i>3 – 6 SA</i>	<i>7 SA</i>	<i>Avant évacuation</i>	<i>Après évacuation hCG >100 UI/L</i>	<i>Après évacuation hCG <100 UI/L</i>		
<i>hCG entière</i>	++	+++	+++	+++	+	+	$\pm$
<i>hCG Hyperglycosylée</i>	+++	+	+	+	+	+++	+++
<i>hCG clivée</i>	--	+	+	+	++	+	+
<i>hCG tronquée</i>	--	--	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
<i>Chaines β libres</i>	+	+	+	+	+++	+	+
<i>β-core (urine)</i>	+	+++	++	++	+++	++	+

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS ET METHODES

I – PRESENTATION ET OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans le service des grossesses à risque de la Maternité des Orangers et le Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat sur une période de dix huit mois (de Septembre 2009 à fin Mars 2011).

Le diagnostic et la surveillance des MTG sont basés aujourd'hui au sein de la maternité des Orangers sur le trio examen clinique, examen échographique et dosage de l'hCG totale. La période post thérapeutique est la plus décisive pour les femmes qui désirent procréer ultérieurement et elle se caractérise par des risques de récives et/ou de complications pouvant engager le pronostic vital de la femme. La surveillance de l'évolution des MTG par dosage de l'hCG totale sérique revêt ainsi d'une importance capitale pour affirmer avec certitude la réussite de la prise en charge thérapeutique et diagnostiquer de manière précoce, toute complication.

Dans le souci de confirmer cette importance, nous nous sommes proposés d'étudier l'intérêt du dosage des marqueurs biochimiques hCG dimérique et fraction libre β -hCG dans le dépistage et la surveillance post-thérapeutique des MTG chez les patientes hospitalisées pour MTG et suivies au sein de la Maternité des Orangers à Rabat au Royaume du Maroc.

Nous nous sommes fixés pour objectif de suivre le profil hormonal de ces patientes depuis l'étape de diagnostic jusqu'à rémission totale en dosant selon les recommandations de la FIGO reconnues et appliquées par la Maternité des Orangers, l'hCG totale sérique.

En suite, énumérerons les limites de notre étude tout en suggérant d'éventuelles recommandations qui visent à optimiser le diagnostic précoce, la prise en charge et la surveillance des patientes.

II- PATIENTES ET METHODES

1- PATIENTES

Notre étude a porté sur 35 patientes ayant été diagnostiquées comme développant une maladie trophoblastique gestationnelle au Service de grossesse à risque de la Maternité des Orangers de Septembre 2009 à Mars 2011. Pour chaque patiente nous avons renseigné une fiche d'inclusion (voir annexe) établie en collaboration entre le Service de Gynécologie et le Service de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat, avec l'approbation du service concerné.

1.1- Critères d'inclusion

MTG : l'étude a concerné les femmes enceintes ayant été consulté sur les critères de la clinique, de l'échographie et du dosage de l'hCG et déclarées comme développant une MTG.

Toutes les patientes incluses dans notre étude ont bénéficié d'un diagnostic clinique, d'une échographie pelvienne et d'un dosage quotidien d'hCG réparti selon le type de MTG et dans le respect des normes de référence établies par la FIGO. Les prélèvements sanguins ont été effectués chez les patientes ayant reçu une information complète et ayant donné leur consentement, car l'absence d'informations concrètes conduit à une angoisse maternelle profonde et il existe un risque de confusion entre la prise en charge thérapeutique et la surveillance de l'évolution thérapeutique et post-thérapeutique.

1.2- Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude toute grossesse ne répondant pas aux diagnostics clinique, échographique et biologique d'une MTG.

2- METHODES

2.1 - Recueil des prélèvements et conservation

Les prises de sang veineux destinées au dosage de l'hCG dimérique et la fraction libre de la β -hCG (hCG totale) ont été recueillies sur tube sec (10 ml avec bouchon rouge). Le dosage du marqueur est réalisé le jour du prélèvement ou dans la semaine du prélèvement. Les sérums sont recueillis après centrifugation à 3000 tours/min pendant 15 minutes. Les sérums qui n'ont pas pu être dosés, sont mis au congélateur à une température de -20 degrés le jour même du prélèvement.

2.2 - Dosage de l'hCG totale [141].

Le dosage du marqueur biochimique hCG totale a été réalisé au sein du laboratoire de Biochimie- Toxicologie de l'HMIMV sur l'analyseur **Elecsys 2010** de ROCHE.

2.2.a) Présentation de l'analyseur

L'analyseur **elecsys 2010** est un système contrôlé par logiciel et entièrement automatisé, destiné aux analyses immunologiques. Les tests immunologiques utilisent le principe de l'électro chimiluminescence.

Cet analyseur est conçu pour les déterminations quantitatives et qualitatives in vitro à l'aide de tests variés.



Figure 17 : Vue d'ensemble de l'analyseur Elecsys 2010 (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat).

2.2.b) Principe du dosage de l'hCG totale

Le dosage de l'hCG totale sur l'analyseur **Elecsys** 2010 est effectué par électrochimiluminescence. Il s'agit d'une technique immuno-métrique dite technique en « sandwich », utilisant deux anticorps : un anticorps

monoclonal anti hCG marqué à la biotine et un anticorps monoclonal marqué au ruthénium** pour former un complexe.

Le cycle analytique dure 9 minutes.

- Première incubation : Une prise d'essai de 15 µl ou de 10 µl d'échantillon est mise en présence de l'anticorps monoclonal anti-hCG marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal marqué au ruthénium** pour former un complexe.
- Deuxième incubation : Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les micro-particules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

2.2.c) Conservation et stabilité

Les coffrets HCG-STAT Elecsys doivent être rangés en position verticale de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Le réactif est stable :

- Avant l'ouverture, entre 2 et 8°C jusqu'à la date de péremption indiquée.
- Après ouverture entre 2 et 8°C durant six semaines sur **elecsys 2010** pour le coffret hCG totale.

2.2.d) Prélèvement et préparation des échantillons

- Le seul type d'échantillon qui peut être utilisé est :
- Le sérum : obtenu après centrifugation de sang total prélevé sur un tube standard ou contenant un gel séparateur.
- Ne pas utiliser de plasma
- Stabilité des échantillons :

Les échantillons sont stables : pendant 3 jours entre 2 et 8°C et pendant 12 mois à - 20°C. Ils ne doivent être congelés qu'une fois. Les échantillons inactivés par la chaleur et les échantillons stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés. Avant l'analyse, on doit s'assurer que la

température des échantillons, calibrateurs et contrôles se situe entre 20 et 25°C.

2.2.e) Calibration

La calibration est effectuée à l'aide du calibrateur hCG stat CalSet. La méthode a été standardisée par rapport à la troisième préparation internationale de l'O.M.S : 3rd IRP WHO Référence 75/537.5.

La calibration est recommandée:

- 1 mois après pour un même lot de réactif.
- 7 jours après pour un même flacon de réactif resté sur l'analyseur.
- Et quand elle s'avère nécessaire : par exemple si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance.

2.2.f) Contrôle de qualité

L'Elecsys Precicontrol Tumor Universal Care 1 et 2 sont utilisés pour réaliser le contrôle de qualité.

2.2.g) Réalisation du test

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Il faut au préalable amener les réactifs réfrigérés à la

température de 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactif de l'appareil thermostaté à 20°C. Il faut éviter la formation de mousse. L'analyseur gère la température, l'ouverture et la fermeture des flacons. Les flacons doivent être refermés puis replacés dans le réfrigérateur après la série de dosage. L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon, les résultats sont exprimés en UI/L, mUI/mL ou ng/mL.

2.2.h) Limites d'utilisation et interférences

Le test n'est pas influencé :

- Par l'ictère lorsque le taux de la bilirubine est < 290 mg/l ou 29 mg/dl,
- Par l'hémolyse lorsque le taux d'hémoglobine Hb < 1,5 g/dl,
- Par la lipémie (si l'intralipid < 24 g/l ou 2400 mg/dl),
- Par les taux de biotine < 40 ng/ml (critère d'acceptabilité : recouvrement $\pm$ 10% par rapport à la valeur initiale),
- Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.
- Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à 667 U/ml.

- Il n'a pas été observé d'effet crochet pour des concentrations en hCG jusqu'à 500 000 mUI/ml.

2.2.i) Domaine de mesure et dilution des échantillons

Le domaine de mesure est 0,100 - 10 000 mUI/ml (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence).

Les taux situés en-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,1 mUI/L et les taux situés au-dessus du domaine de mesure de la manière suivante : > 10 000 mUI/L ou jusqu'à 200 000 mUI/L pour les échantillons dilués (au 1/20). Les échantillons présentant une concentration en hCG au-dessus du domaine de mesure sont dilués manuellement (ou automatiquement) avec Elecsys Diluent Universal au 1/20 dans le Diluent Universal ou automatiquement sur l'appareil. La concentration obtenue avec l'échantillon dilué doit être > 100 mUI/ml. L'analyseur Elecsys 2010 gère la dilution et le calcul du résultat.

2.2.j) Valeurs de référence

Test hCG Stat Elecsys (MCE HCG STAT 9/98 + MCE HCG + β , 99). Des études réalisées avec le test hCG Stat Elecsys chez des femmes non enceintes et en

bonne santé ont permis d'établir les valeurs de référence représentées ci-dessous :

- ≤ 4 mUI/ml pour 182 femmes saines, non enceintes (97,5% des taux),
- ≤ 9 mUI/l pour les 41 femmes post ménopausées du groupe.

Les taux d'hCG ont été également déterminés à différentes étapes de la grossesse et étaient les suivants (NSG = Nombre de Semaines de Grossesse écoulées à compter du premier jour de la dernière menstruation).

Tableau I: Valeurs de référence de l'hCG en fonction de l'âge gestationnel (AG) [141]

<i>NSG</i>	<i>Nombre d'échantillons</i>	<i>HCG en UI/ml (Mediane)</i>	<i>NSG</i>	<i>Nombre d'échantillons</i>	<i>HCG en UI/ml (Mediane)</i>
4	36	1,29	10	11	77,4
5	42	10,8	14	374	34,9
6	54	32,2	15	1549	26,8
7	51	68	16	2205	21,2
8	35	78,5	17	817	19,1
9	25	99,8	18	240	15,6
19	81	15,2			

2.3 - Evaluation du risque et de la surveillance des MTG

L'analyse du risque de MTG intègre le profil épidémiologique des patientes : l'âge maternel, la gestité, la parité, le groupe sanguin, les antécédents gynéco-obstétriques, les conditions socioculturelles et la grossesse causale. Le suivi hormonal a été appliqué durant toute l'étude selon le modèle

recommandé par le collège national des gynéco-obstétriciens de France et la FIGO en vue de démontrer les performances d'un diagnostic qui combine la biologie et l'échographie ; et surtout d'une surveillance post-thérapeutique essentiellement basée sur le dosage de l'hCG totale.

2.4- Analyse statistique

Les données ont été saisies en utilisant le logiciel Microsoft office sous le format Excel 2007 puis les analyses statistiques ont été faites par le logiciel SPSS 17.0. Cette analyse a été subdivisée en deux grandes étapes :

➤ Etape descriptive

Les données qualitatives ont été représentées par leurs fréquences et les données quantitatives par leurs moyennes associées à l'écart-type.

➤ Etape analytique

Les résultats ont été jugés statistiquement significatifs pour un $p\text{-value} < 0,05$.

RESULTATS

I – FREQUENCE DES MTG

Durant une période de 18 mois, la Maternité des Orangers a admis 10638 femmes pour accouchement. Parmi elles, 10167 ont donné vie et 471 ont eu un AVS avec 116 cas d'expulsions spontanées et 355 cas ayant nécessité un curetage. Pendant la même période, nous avons recensé 35 cas de MTG soit une fréquence de 3,4 pour 1000 accouchements et 74 pour 1000 avortements. On distingue 16 cas de MHC, soit 1,6 pour 1000 accouchements et 34 pour 1000 avortements ; puis 18 cas de MHP soit 1,8 pour 1000 accouchements et 38 pour 1000 avortements. De même, nous avons connu 10 cas de TTG, soit 29% des MTG parmi les quels nous avons réalisé le diagnostic histologique d'un CC et de 6 MI dont 2 cas sont associés à une rétention molaire et un cas issu d'une maladie trophoblastique persistante. Nous n'avons reçu aucun cas de TSIP.

II – DESCRIPTION DE LA POPULATION

1 - L'âge maternel

L'analyse statistique des données relatives à l'âge a permis d'obtenir les résultats suivants : La moyenne d'âge des patientes recrutées est de 30,5 ans, avec un écart type de 8,79 et des extrêmes d'âge allant de 16 à 49 ans. Les tranches d'âge majoritaires sont celles comprises entre [20-24], [30-34]

et surtout celles qui sont supérieures ou égales à 35 ans. Les patientes ayant 16 à 19 ans ne sont pas négligeables puisqu'elles représentent environ 9% de la population concernée. La répartition de notre population d'étude en fonction de la tranche d'âge est détaillée dans le tableau II et illustrée par la figure 18.

Tableau II : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge.

Tranches d' âge (ans)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
15 -19	3	8,6
20 -24	10	28,6
25 -29	2	5,7
30 - 34	9	25,7
≥ 35	11	31,4
Total	35	100

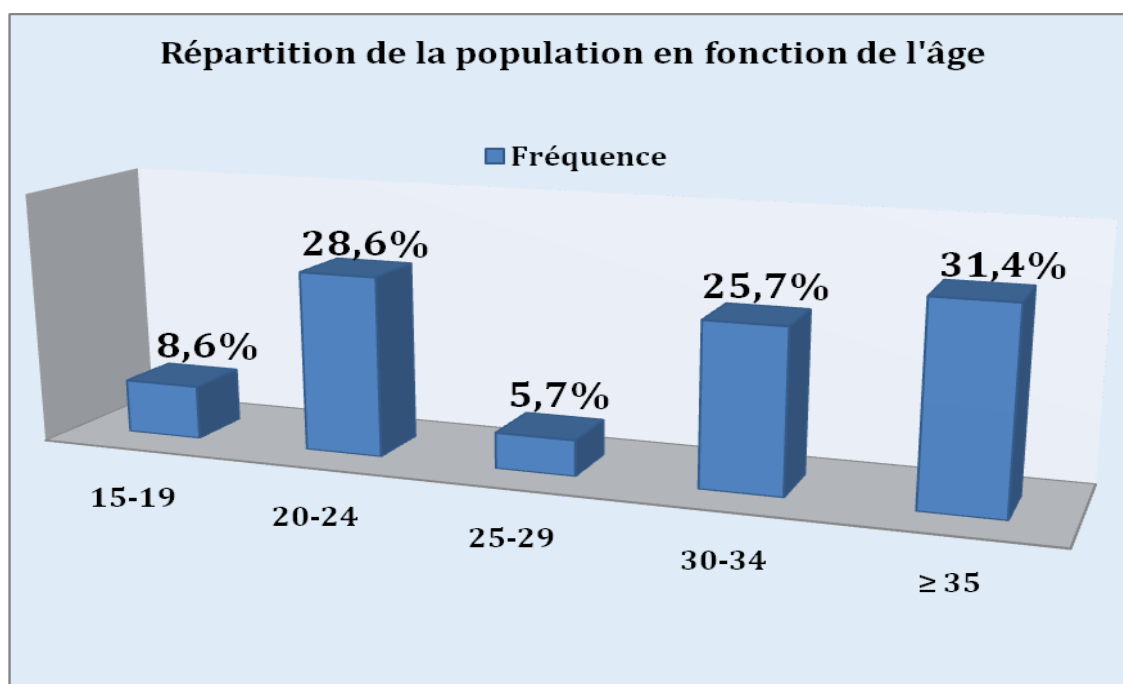


Figure 18 : Répartition des patientes en fonction de l'âge.

2 - Conditions socio-économiques

Les conditions socio-économiques sont défavorables pour la majorité de nos patientes. Environ 60% d'entre elles vivent dans la promiscuité, la pauvreté et habitent à côté d'une décharge publique (figure 19).

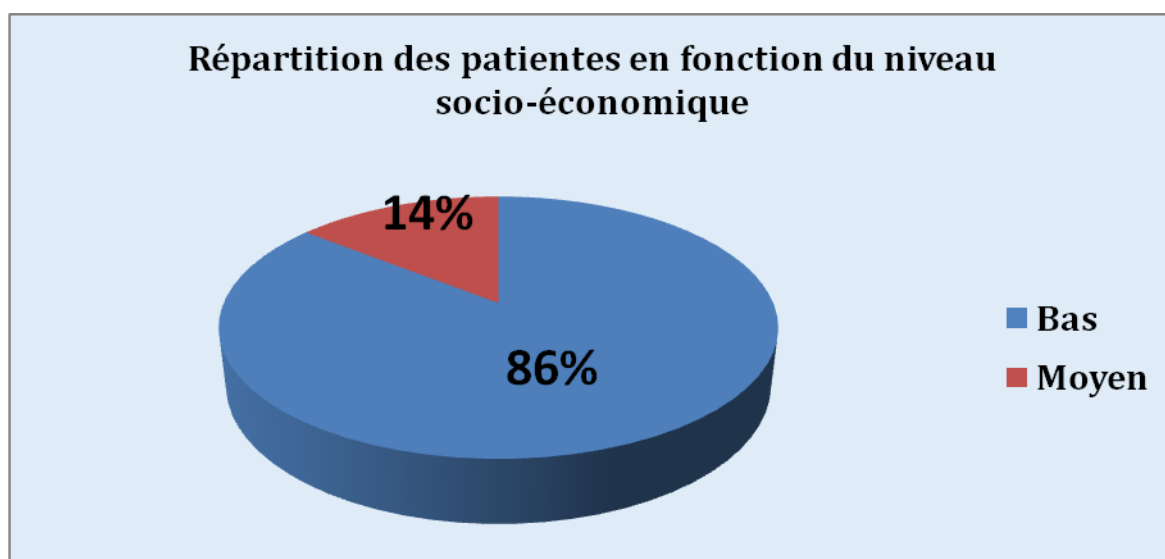


Figure 19 : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique.

3 - Groupe sanguin ABO et rhésus

3.1 - Groupe sanguin maternel

La répartition des patientes selon leur appartenance aux groupes sanguins ABO et selon leur facteur rhésus figure dans le tableau III ci-dessous et s'illustre par la figure 20. Les groupes majoritaires sont O Rh+ et A Rh+. Les groupes B Rh-, AB Rh- ne sont pas représentés.

Tableau III : Répartition des patientes selon leur groupe sanguin.

<i>Groupage de la mère</i>	<i>Effectif (n)</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
<i>ARH+</i>	<i>12</i>	<i>34</i>
<i>ARH-</i>	<i>1</i>	<i>3</i>
<i>BRH+</i>	<i>2</i>	<i>6</i>
<i>ABRH+</i>	<i>4</i>	<i>11</i>
<i>ORH+</i>	<i>14</i>	<i>40</i>
<i>ORH-</i>	<i>2</i>	<i>6</i>
<i>Total</i>	<i>35</i>	<i>100</i>

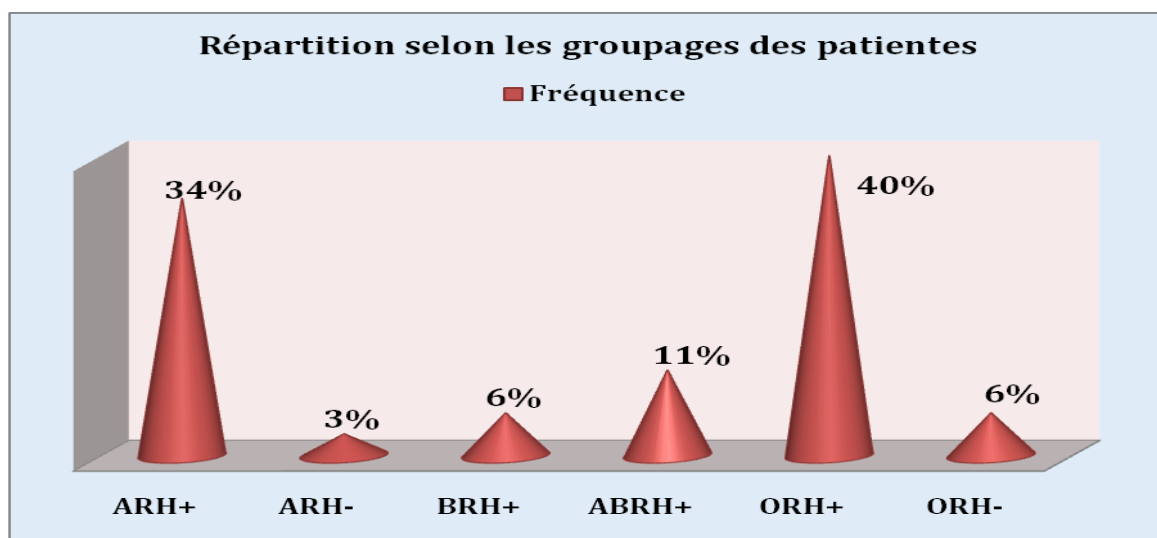


Figure 20 : Répartition de la population selon le groupe sanguin.

3.2 - Groupe sanguin paternel

La répartition des époux des patientes selon leur appartenance aux groupes sanguins ABO et selon leur rhésus permet d'obtenir les groupes A Rh+ et O Rh+ en majorité et l'absence de AB Rh- (Tableau IV et figure 21).

Tableau IV : Répartition des époux des patientes selon leurs groupes sanguins.

Groupage du père	Effectif (n)	Pourcentage (%)
<i>ARH+</i>	<i>11</i>	<i>31</i>
<i>ARH-</i>	<i>1</i>	<i>3</i>
<i>BRH+</i>	<i>2</i>	<i>6</i>
<i>BRH-</i>	<i>1</i>	<i>3</i>
<i>ABRH+</i>	<i>7</i>	<i>20</i>
<i>ORH+</i>	<i>11</i>	<i>31</i>
<i>ORH-</i>	<i>2</i>	<i>6</i>
<i>Total</i>	<i>35</i>	<i>100</i>

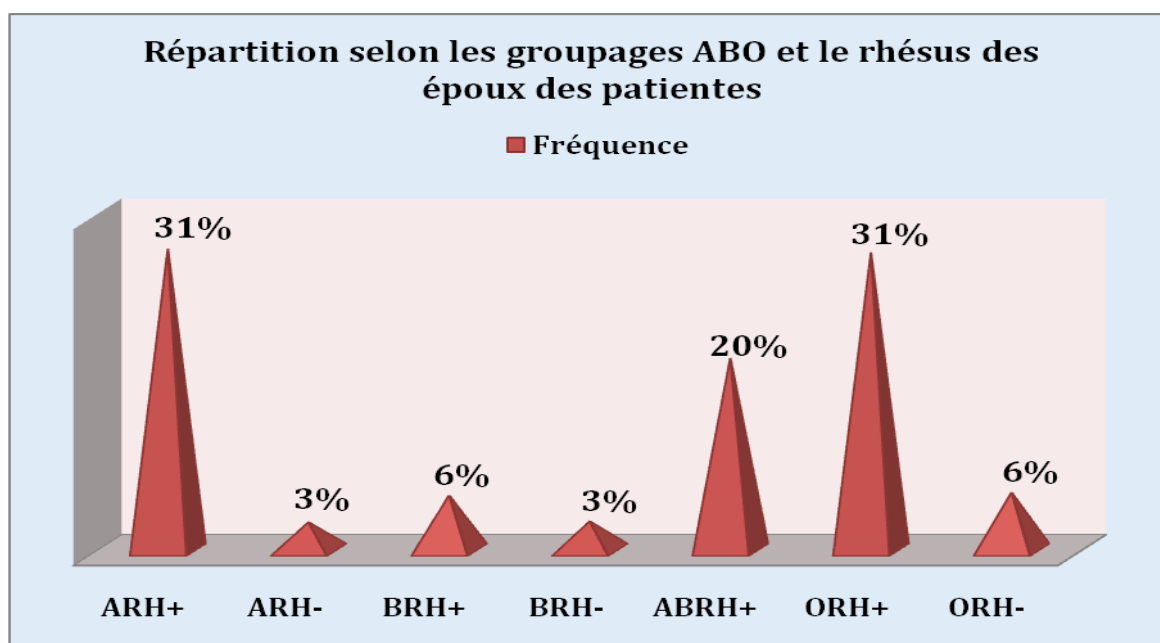


Figure 21 : Répartition des époux des patientes selon leur groupe sanguin.

3.3 - Fréquence des croisements entre les groupes sanguins des couples étudiés

Nous avons relevé dans notre étude la fréquence de croisements entre les groupes sanguins des couples de notre population d'étude et il en résulte que les croisements entre les couples A+ / A+ ; O+ / O+ ; O+ / AB+ et A+ / O+ sont majoritaires (Tableau V et figure 22).

Tableau V : Répartition des croisements entre les groupages des parents.

<i>Croisement entre les groupages des parents</i>	<i>Effectif (n)</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
<i>A+/A+</i>	8	22,9
<i>O+ / O+</i>	8	22,9
<i>AB+ / O+</i>	5	14,3
<i>A+ /O+</i>	4	11,4
<i>B+ / B+</i>	2	5,7
<i>AB+ / AB+</i>	2	5,7
<i>AB+ / A+</i>	2	5,7
<i>A+ /A-</i>	1	2,9
<i>A- /A-</i>	1	2,9
<i>B- / O+</i>	1	2,9
<i>O+ / O-</i>	1	2,9
<i>Total</i>	35	100

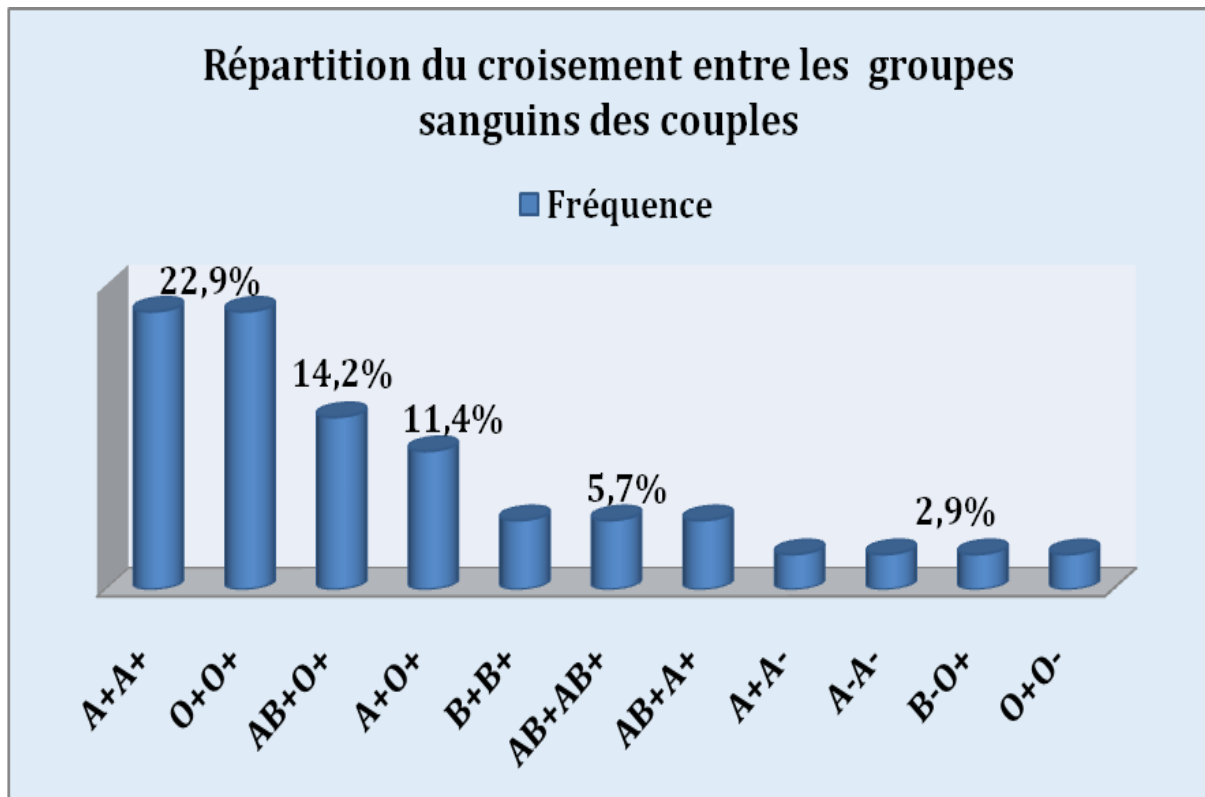


Figure 22 : Répartition du croisement entre les groupes sanguins des parents.

4 - Profil gynéco-obstétrical

4.1 – Gestité

L'analyse statistique des données relatives à la gestité permet d'obtenir une moyenne de grossesse de 4,5 avec des primigestes et des multigestes allant de 2 à 9. La répartition de la population étudiée en fonction de la gestité est détaillée dans le tableau VI (figure 23).

Tableau VI : Répartition des patientes selon la gestité.

Gestité	Effectif (n)	Pourcentage (%)
1	5	15
2	8	23
3	11	31
> 3	11	31
Total	35	100

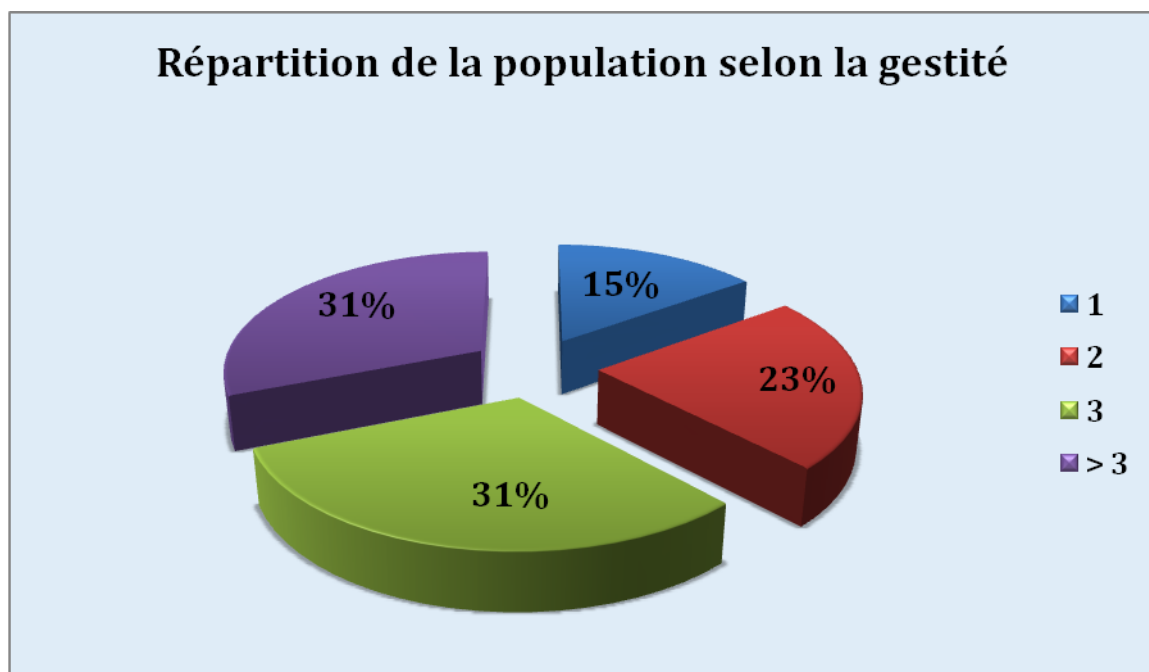


Figure 23: Répartition de la population d'étude en fonction de la gestité.

4.2 - Parité

L'étude de la parité de notre population montre un pic de fréquence chez les nullipares, sans toutefois épargner les multipares. La moyenne est de 4 enfants avec des extrêmes allant de 0 à 8. La répartition de la population étudiée en fonction de la parité est présentée dans le tableau VII (figure 24).

Tableau VII : Répartition de la population d'étude en fonction de la parité.

Parité	Effectif (n)	Pourcentage (%)
0	16	46
1	4	11
2	7	20
3	2	6
> 3	6	17
Total	35	100

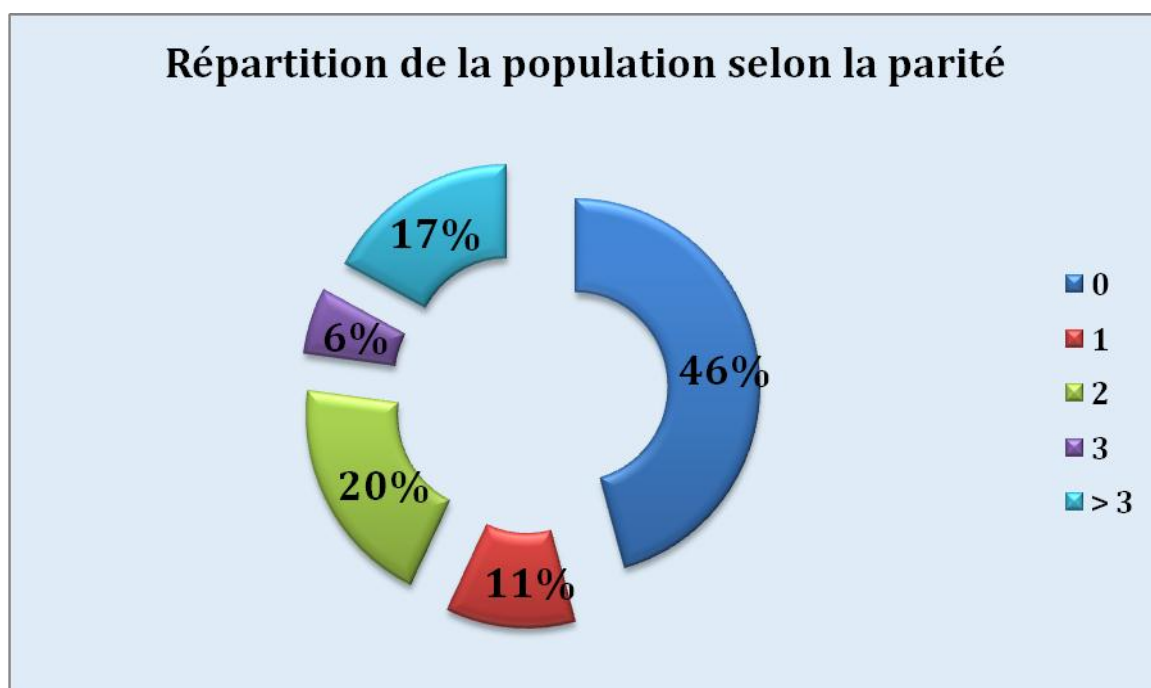


Figure 24 : Répartition de la population d'étude en fonction de la parité.

5 - Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale

Dans notre série, 68,6% des patientes n'ont jamais eu d'antécédent de MTG ni d'AVS. Cependant, on note 22,9% de cas d'antécédents d'AVS et quelques rares cas de MH. (Voir tableau VIII et figure 25).

Tableau VIII : Répartition de la population d'étude selon les antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale.

<i>Antécédents</i>	<i>Effectif (n)</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
<i>Sans antecedents (SATCD)</i>	<i>24</i>	<i>68,6</i>
<i>Avortement spontané (AVS)</i>	<i>8</i>	<i>22,9</i>
<i>Môle Hydatiforme (MH)</i>	<i>2</i>	<i>5,7</i>
<i>AVS + MH</i>	<i>1</i>	<i>2,9</i>
<i>Total</i>	<i>35</i>	<i>100</i>

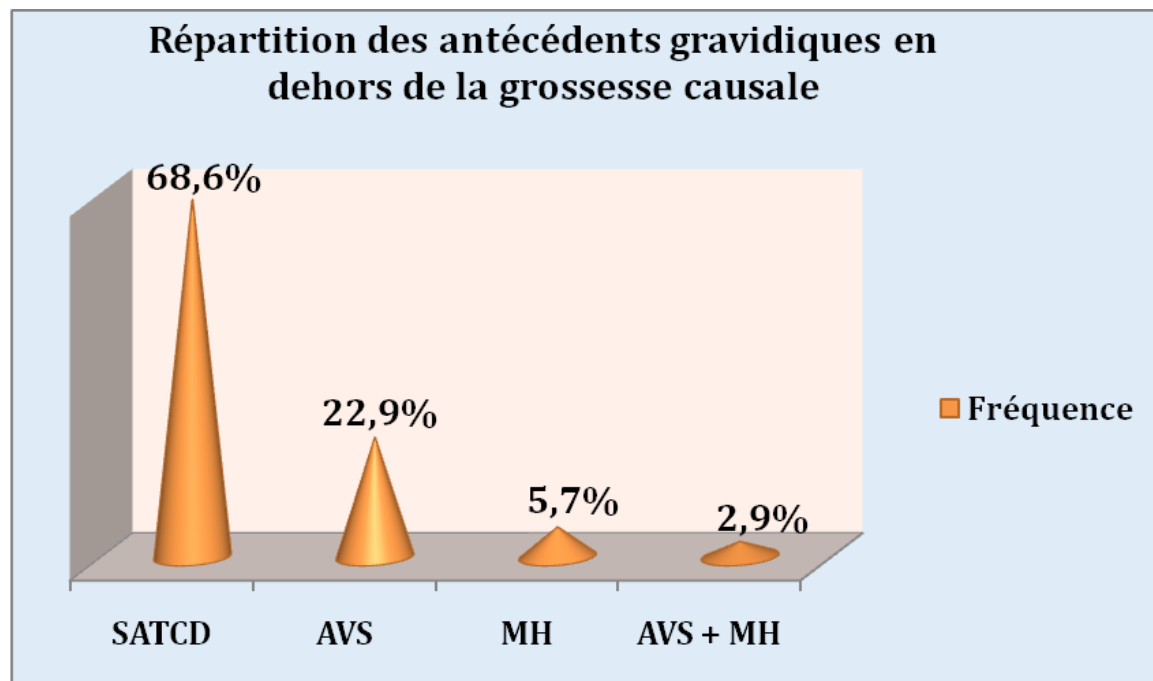


Figure 25 : Répartition selon les antécédents de la population d'étude.

6 - Semaine d'aménorrhée de la grossesse causale

L'étude statistique des données relatives au nombre de semaines d'aménorrhée révèle que la majorité des cas ont été diagnostiqués à la fin du 1^{er} trimestre soit 60% des cas. La moyenne de nombre de SA est 13,50 avec un écart type de 5,08. L'intervalle correspondant au nombre de SA où la population est majoritaire est [9 ; 20]. Les extrêmes vont de 6 à 23 SA (figure 26).

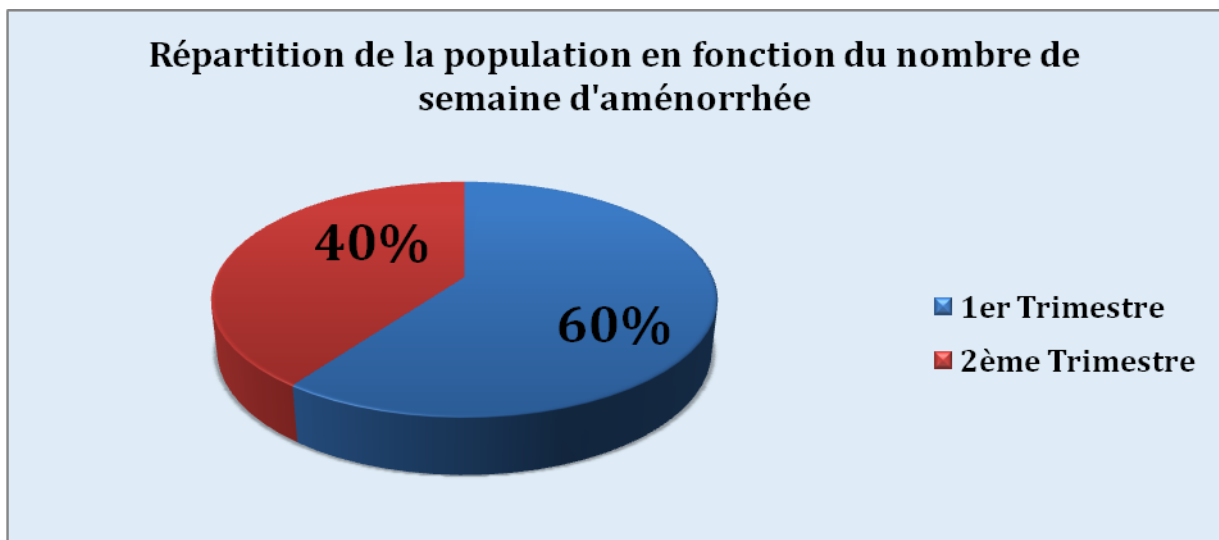


Figure 26: Répartition de la population d'étude selon le nombre de SA.

III – DIAGNOSTIC

1 – Signes cliniques

Les manifestations cliniques les plus courantes lors des MTG se sont révélées à travers l'étude de cette population (voir Tableau IX et figure 27).

Tableau IX : Répartition de la population selon les critères de diagnostic clinique.

<i>Signes cliniques</i>	<i>Effectif (n)</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
<i>Sans signes cliniques (RAS)</i>	<i>1</i>	<i>2,9</i>
<i>Métrorragies (MR)</i>	<i>13</i>	<i>37,1</i>
<i>Signes sympathiques (SS)</i>	<i>1</i>	<i>2,9</i>
<i>MR + Douleurs pelviennes (DP)</i>	<i>17</i>	<i>48,6</i>
<i>MR + SS</i>	<i>2</i>	<i>5,7</i>
<i>MR + DP + SS</i>	<i>1</i>	<i>2,9</i>
<i>Total</i>	<i>35</i>	<i>100</i>

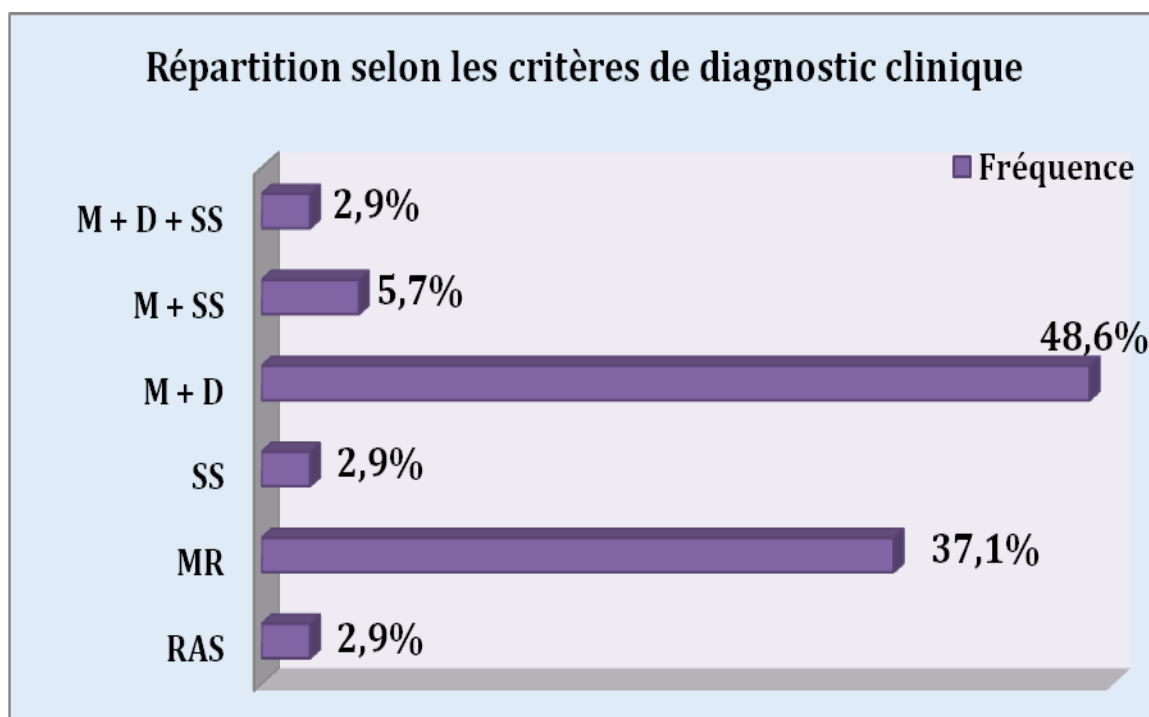


Figure 27: Répartition de la population d'étude selon le diagnostic clinique.

2 - Signes échographiques

L'examen échographique directement exigé après le diagnostic clinique révèle les différents types d'observations radiographiques exprimés statistiquement dans le Tableau X. Notons que la majorité révèle soit une image sous forme de flocons de neige ou sous forme de nid d'abeille, totale (cas de môle hydatiforme complète) ou focale avec des débris fœtaux (cas de môle hydatiforme partielle) (figure 28).

Tableau X : Répartition selon les résultats du diagnostic échographique.

Signes échographiques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
<i>Augmentation de la taille de l'utérus (ATU)</i>	21	60
<i>ATU + Masse latéro-utérine (MLU)</i>	12	34
<i>Utérus fibromateux (UF)</i>	1	3
<i>Invasion myométrale (IM)</i>	1	3
<i>Total</i>	35	100

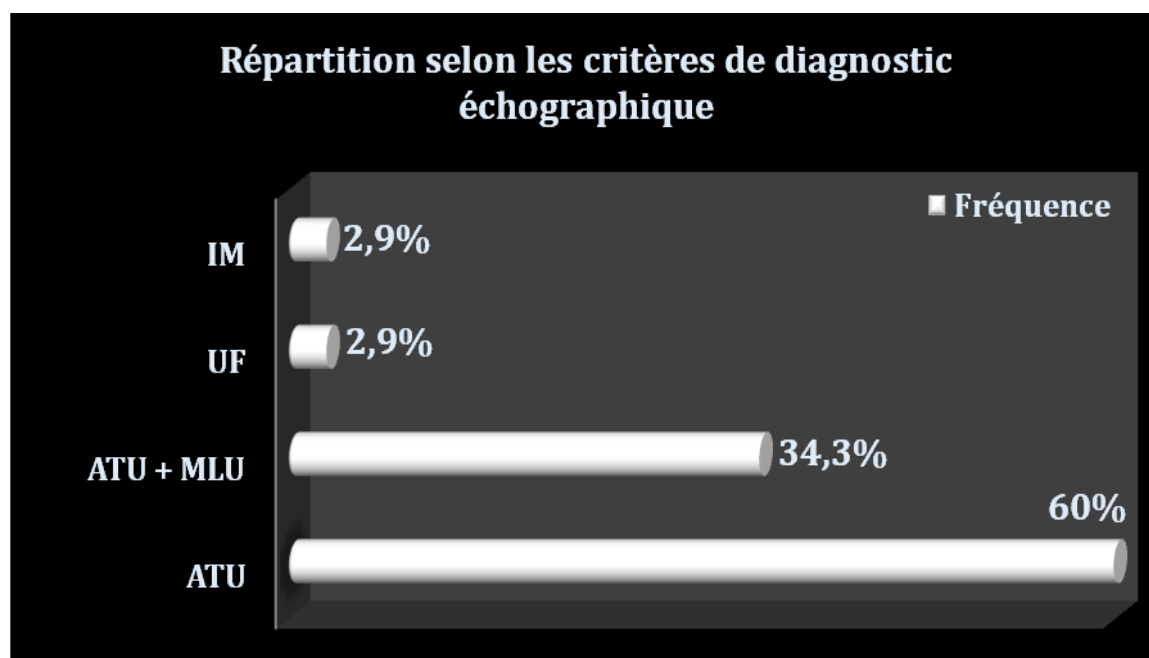


Figure 28: Répartition de la population d'étude en fonction du diagnostic échographique.

3 - Diagnostic hormonal

Notre étude étant basé sur le diagnostic hormonal, nous avons comparé le taux d'hCG totale obtenu lors du diagnostic de chaque patiente (hCG (d)) à l'intervalle des valeurs d'hCG de référence (hCG (n)) que l'on devrait retrouver chez une femme enceinte, saine au moment du diagnostic. On a ainsi comparé le taux d'hCG(d) de chaque patiente avec les normes d'hCG(n) qui correspondent au nombre de SA du diagnostic. Le taux d'hCG(d) a contribué dans 26 cas au diagnostic de MTG (tableau XI et figure 29). Par contre il a été normal ou non révélateur dans 9 cas de MTG dont 7 diagnostiqués au 1^{er} trimestre et 2 diagnostiqués au 2^{ème} trimestre (tableau XII et figure 30). L'intervalle de variation du taux d'hCG (d) de la majorité de notre population est de 200000 à 342614 mUI/mL avec une moyenne de 325477 mUI/mL et un écartype de 3,28. Environ 75% des patientes ont été diagnostiquées à un taux de hCG totale supérieur à 200 000 mUI/mL. On note toutefois des taux extrêmes qui sont 254 et 1911640 mUI/mL.

Tableau XI: Comparaison des taux d'hCG(d) aux normes de références relatives au nombre de SA.

Comparaison des taux d'hCG (d) par rapport au taux d'hCG (n)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
<i>Normal</i>	9	26
<i>Anormal</i>	26	74
<i>Total</i>	35	100

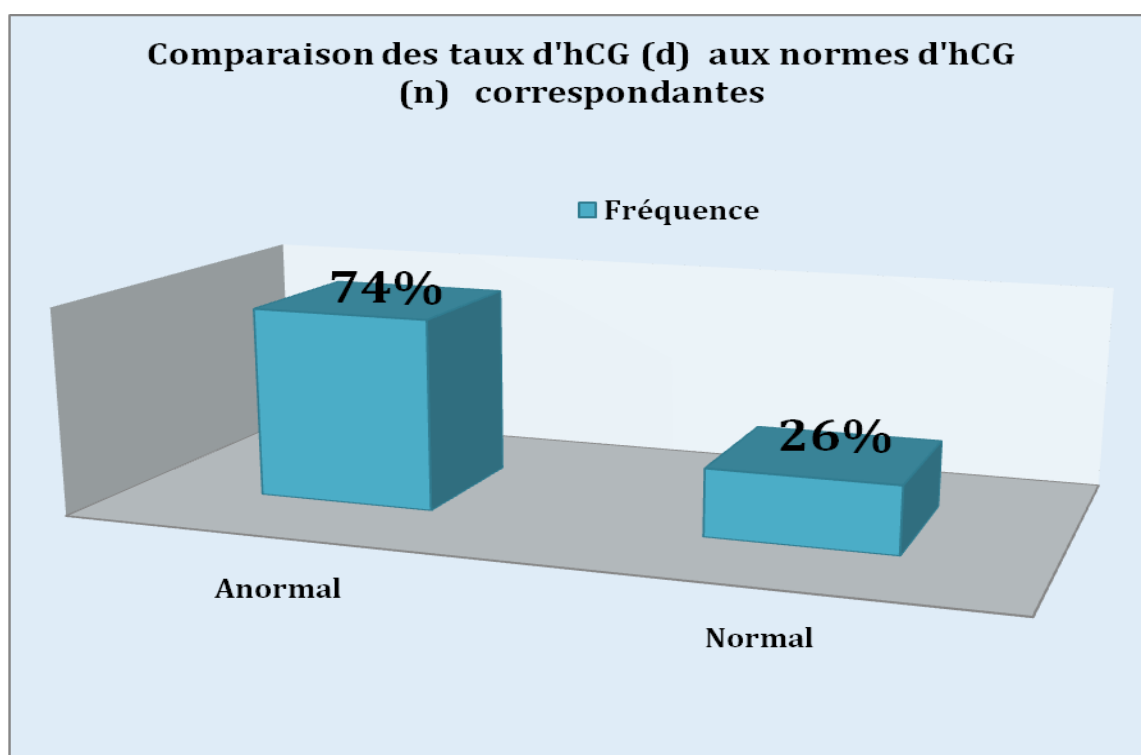


Figure 29: Comparaison des taux d'hCG de diagnostic aux normes de référence relatives aux SA.

Tableau XII : Répartition des taux d'hCG(d) non révélateurs selon le trimestre de diagnostic.

Répartition des taux d'hCG (d) normaux selon le trimestre de diagnostic	Effectif (n)	Pourcentage (%)
<i>1^{er} trimestre</i>	7	78
<i>2^{ème} trimestre</i>	2	22
<i>Total</i>	9	100

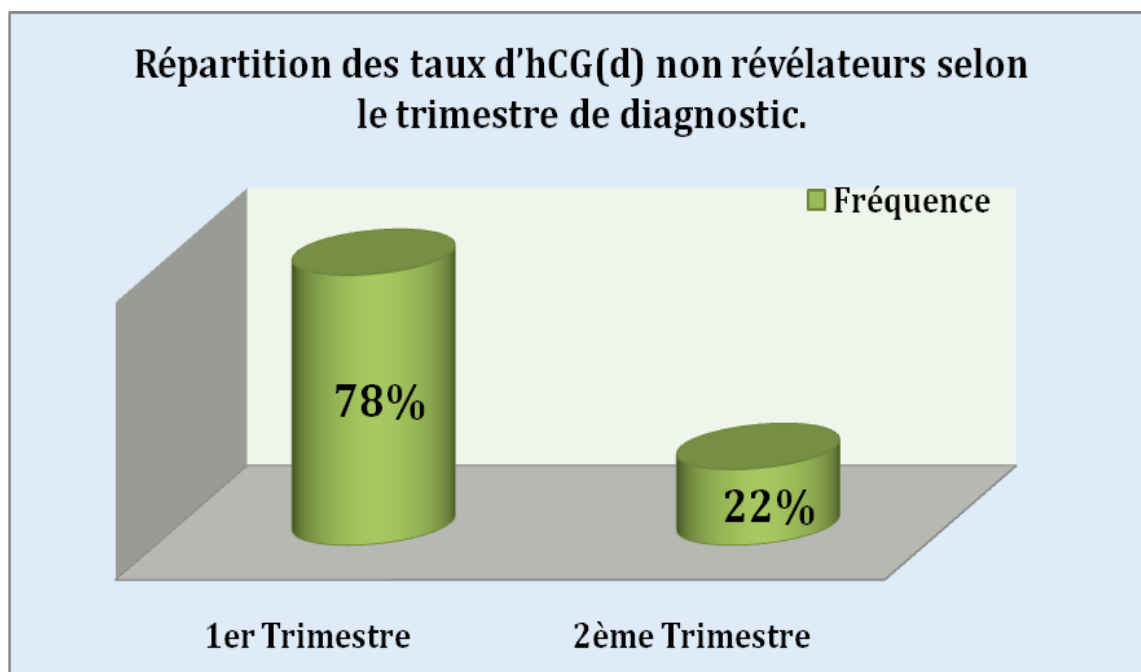


Figure 30 : Répartition des taux d'hCG(d) non révélateurs selon le trimestre de diagnostic.

4 - Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic anatomopathologique est celui qui définit avec exactitude le type de maladie trophoblastique à traiter, après le diagnostic clinique, échographique et hormonal. La répartition de la population selon le diagnostic anatomopathologique est présentée dans le Tableau XIII et par la figure 31.

Tableau XIII : Répartition de la population étudiée en fonction du type anatomopathologique.

Type de maladies trophoblastiques gestationnelles	Effectif (n)	Pourcentage (%)
<i>Môle hydatiforme complète (MHC)</i>	<i>16</i>	<i>46</i>
<i>Môle hydatiforme partielle (MHP)</i>	<i>18</i>	<i>51</i>
<i>Maladie trophoblastique persistante</i>	<i>1</i>	<i>3</i>
<i>Total</i>	<i>35</i>	<i>100</i>

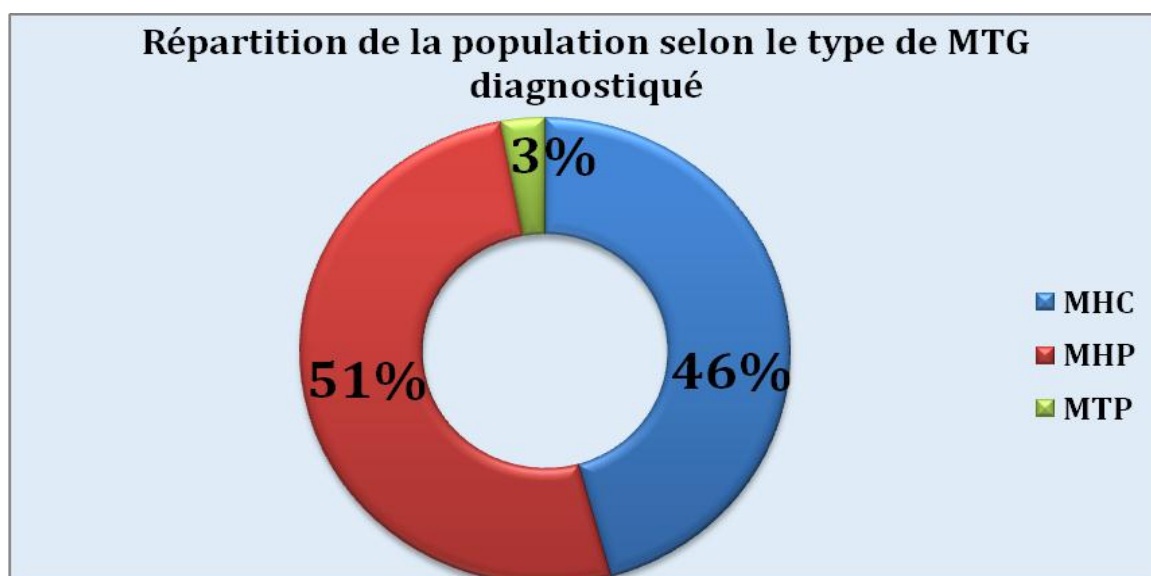


Figure 31 : Répartition des patientes selon le type de MTG diagnostiqué.

IV – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Toutes les 34 patientes diagnostiquées pour MH, ont subi une simple aspiration avec ou sans curetage, soit 97% des patientes. La trente-cinquième patiente diagnostiquée pour maladie trophoblastique persistante a été dès son admission, directement placée sous chimiothérapie. Elle a subi 2 cures de chimiothérapie avant rémission complète (figure 32).

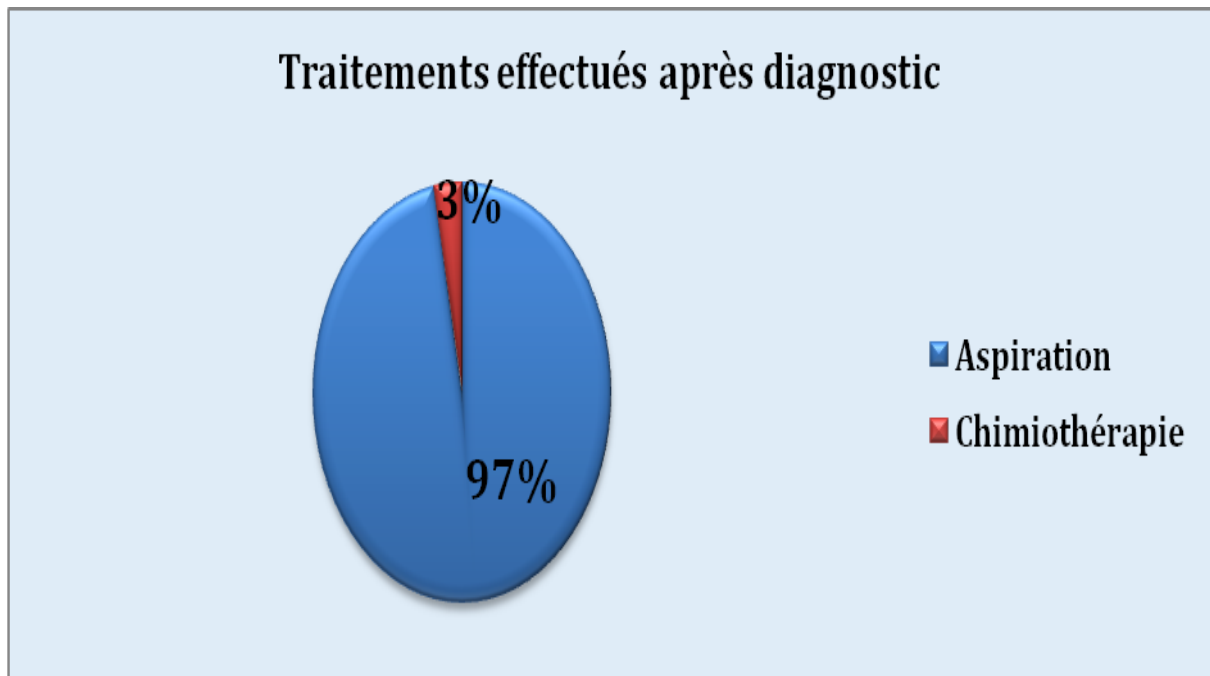


Figure 32: Répartition de la population selon le type de traitement suivi.

V – SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE

1- Surveillance biologique

La surveillance biologique de notre population d'étude a été faite selon les exigences du centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon qui recommande le dosage hebdomadaire de l'hCG totale sérique avec

report du résultat sur papier semi-logarithmique, jusqu'à négativation, puis une surveillance mensuelle pendant une durée variable selon la nature de la MTG. Parmi les 34 patientes aspirées, 25 ont connu une décroissance normale du taux sérique d'hCG, symbolisé par une négativation totale au bout de 3 à 13 semaines. En effet, le taux d'hCG totale sérique a atteint son seuil de négativation à partir de la 7^{ème} semaine de surveillance chez 75% des 25 patientes. Par contre, les 9 autres patientes ont connu une réascension ou stagnation du taux d'hCG dont 3 cas de rétentions post-aspiratoires et 6 cas de TTG. Parmi les TTG, 4 cas sont issus d'une môle complète, soit une fréquence de 25%, et 2 cas sont issus d'une môle partielle, soit une fréquence de 11%. Le tableau XIV résume l'évolution du taux d'hCG chez toutes les patientes après l'aspiration et le tableau XV résume l'évolution du taux d'hCG chez toutes les patientes ayant connu une évolution favorable après l'aspiration. La figure 33 représente le profil général du taux d'hCG en période post-thérapeutique de toute la population et la figure 34 traduit la répartition des patientes entièrement remises après une aspiration en fonction de la durée nécessaire avant l'obtention de la négativation complète de leur taux sérique d'hCG totale. Les figures 35 et 36 illustrent les profils des valeurs de l'hCG dans tous les cas évoqués.

Tableau XIV : Répartition de la population d'étude selon l'évolution du taux d'hCG en période post-thérapeutique.

Taux d'hCG en période post-aspiratoire	Effectif (n)	Pourcentage(%)
<i>Décroissance normale</i>	25	74
<i>Réascension sur 3 ou stagnation sur 4 semaines</i>	9	26
<i>Total</i>	34	100

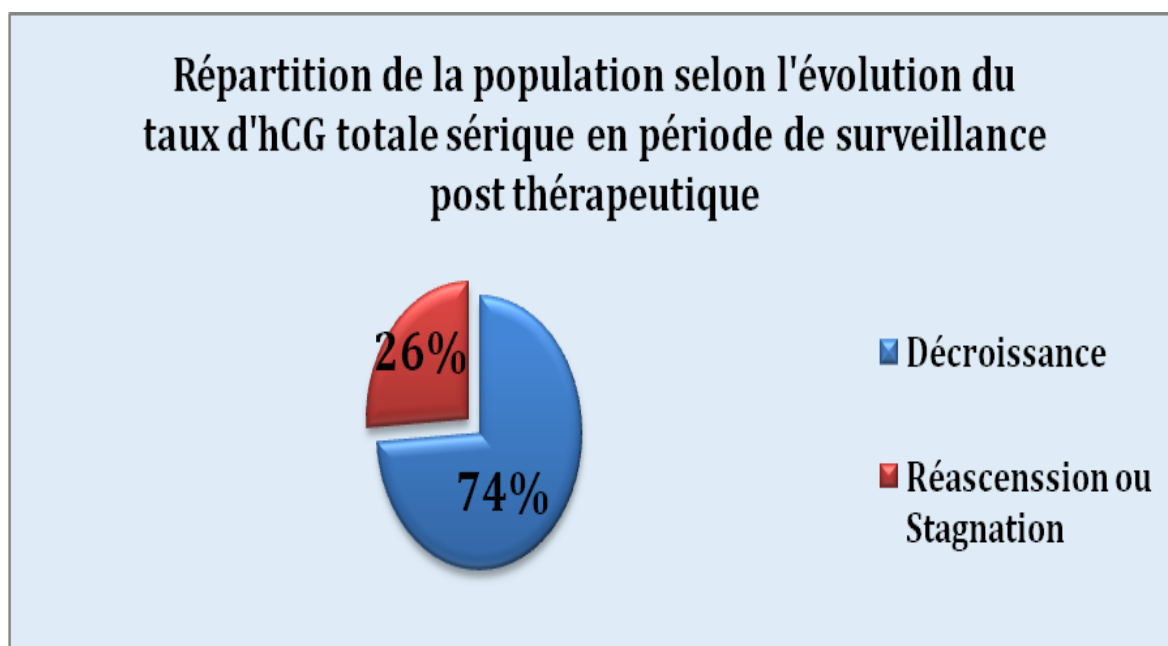


Figure 33 : Répartition de la population d'étude selon le profil du taux d'hCG sérique en période de surveillance post-thérapeutique.

Tableau XV: Répartition des patientes guéries après l'aspiration selon le nombre de semaines nécessaire à la négativation du taux sérique d'hCG totale.

Nombre de semaines au bout duquel on obtient la négativation de l'hCG totale	Effectif (n)	Pourcentage (%)
< 7	6	24
Compris entre 7 et 10	17	68
> 10	2	8
Total	25	100

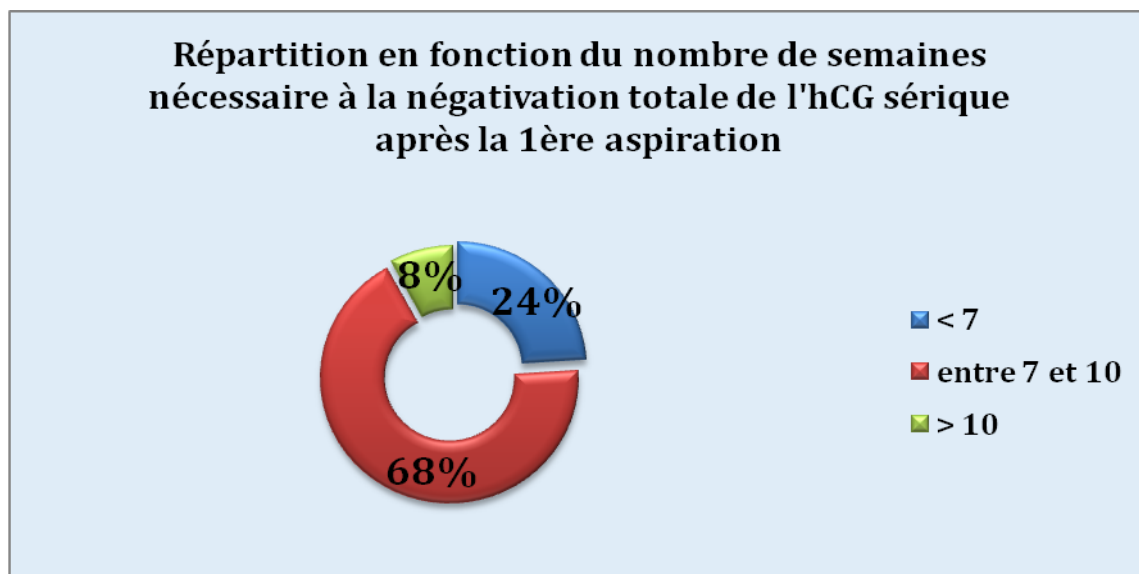
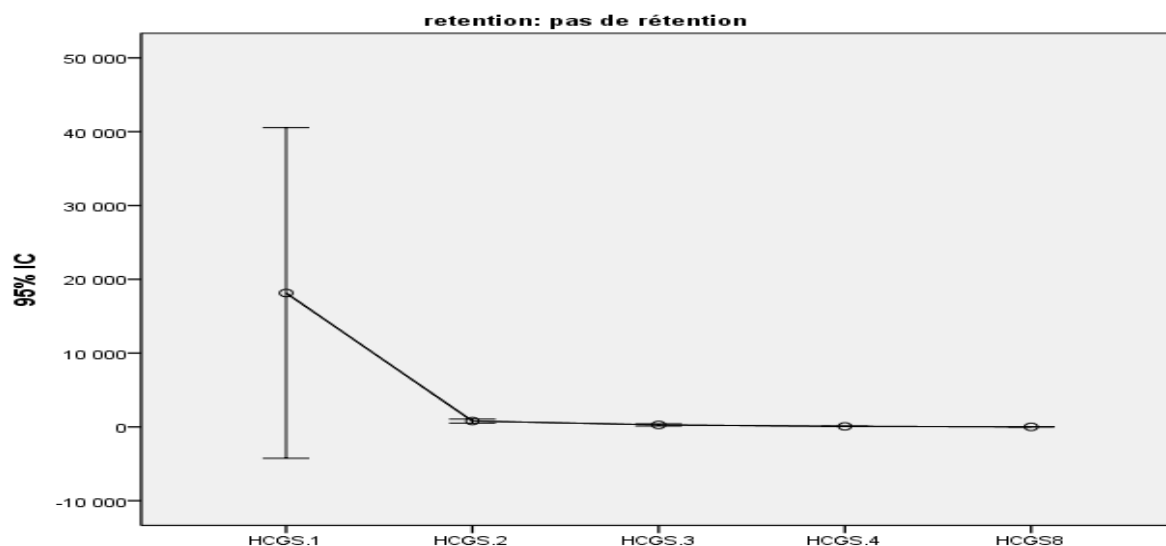
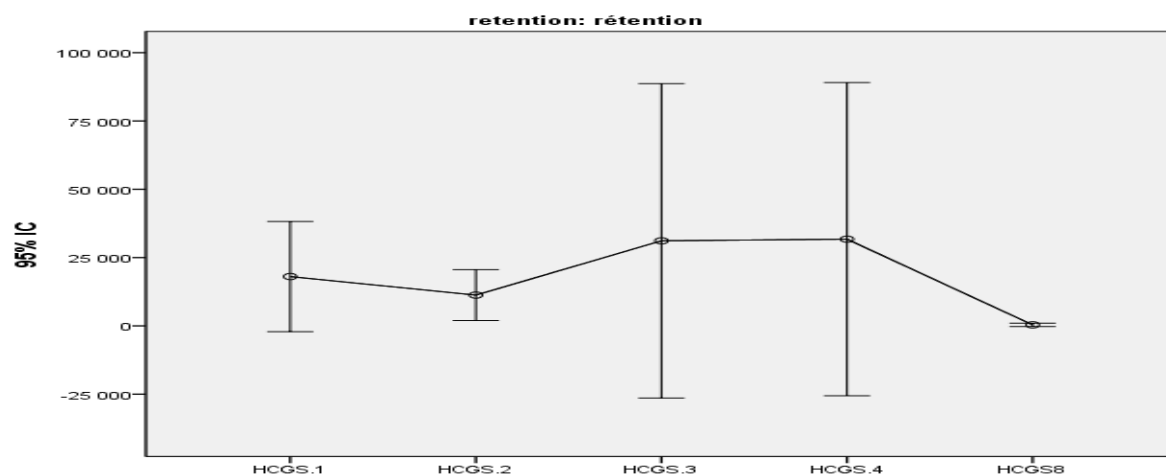


Figure 34: Répartition selon le temps nécessaire à la normalisation du taux d'hCG totale sérique des patientes guéries après la 1^{ère} aspiration.



***Figure 35 :** Profil de l'hCG totale sérique (mUI/mL) en fonction du temps (semaines) dans les cas d'une évolution normale après la 1^{ère} aspiration.*



***Figure 36 :** Profil de l'hCG totale sérique (mUI/mL) en fonction du temps (semaines) dans les cas d'évolution pathologique*

2 - Surveillance échographique

La surveillance échographique consiste à effectuer l'échographie de vacuité utérine dans les deux semaines qui suivent l'aspiration pour chacune des 35 patientes, y compris la patiente qui a été directement mise sous chimiothérapie. La répartition se présente comme suit : 25 patientes ont une échographie de vacuité normale, soit 71% de la population ; 10 patientes, soit 29% présentent une échographie pathologique (figure 37) dont 3 cas de simples rétentions molaïres ; 2 cas de rétentions molaïres associées à une invasion du myomètre ; 4 cas de MI et 1 cas de CC (voir tableau XVI, figure 38).

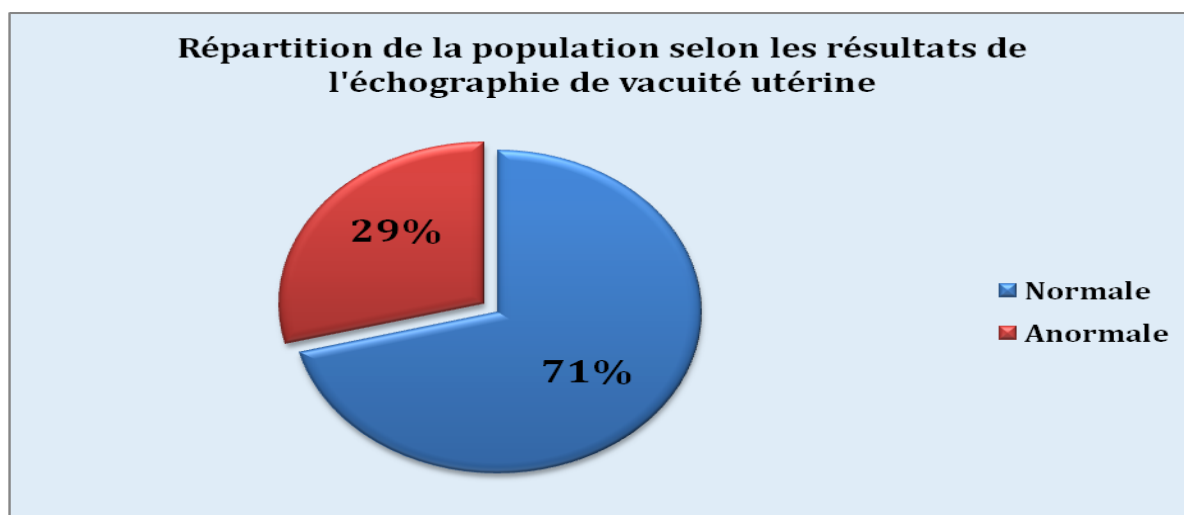


Figure 37: Répartition de la population d'étude selon les résultats de l'échographie de vacuité utérine.

Tableau XVI : Répartition des patientes ayant une échographie de vacuité utérine pathologique selon le type de pathologie.

Résultat de l'échographie de vacuité utérine	Effectif (n)	Pourcentage (%)
<i>Rétention molaire</i>	3	30
<i>Rétention molaire à caractère invasive</i>	2	20
<i>Invasion du myomètre</i>	4	40
<i>Utérus choriocarcinomateux</i>	1	10
<i>Total</i>	10	100

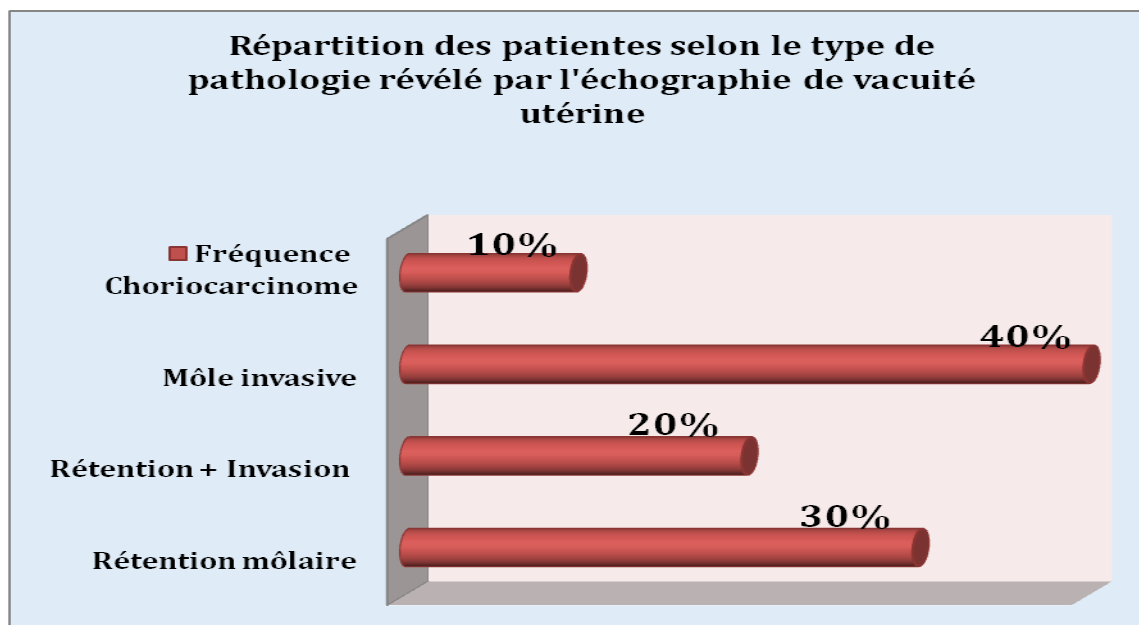


Figure 38 : Répartition de la population d'étude selon le type de pathologie .

VI – PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

1 – Résidu molaire

Nous avons connu durant notre étude 10 cas de complications dont 6 ont nécessité une deuxième aspiration, soit 17% sur toute la population et 60% des cas de complication. Parmi elles, 3 patientes ont connu plus tard une évolution favorable. Les 3 restantes ont développé une TTG et ont été traitées par chimiothérapie (figure 39 et 40).

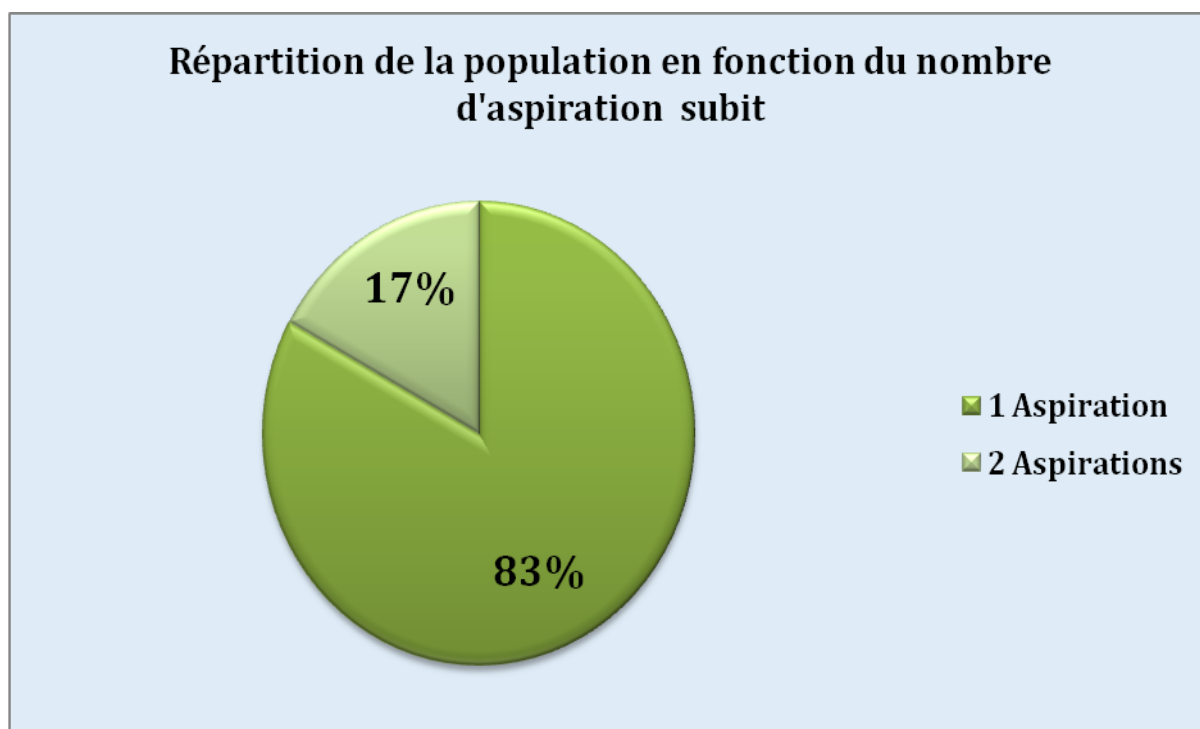


Figure 39: Répartition de la population d'étude en fonction du nombre d'aspiration.

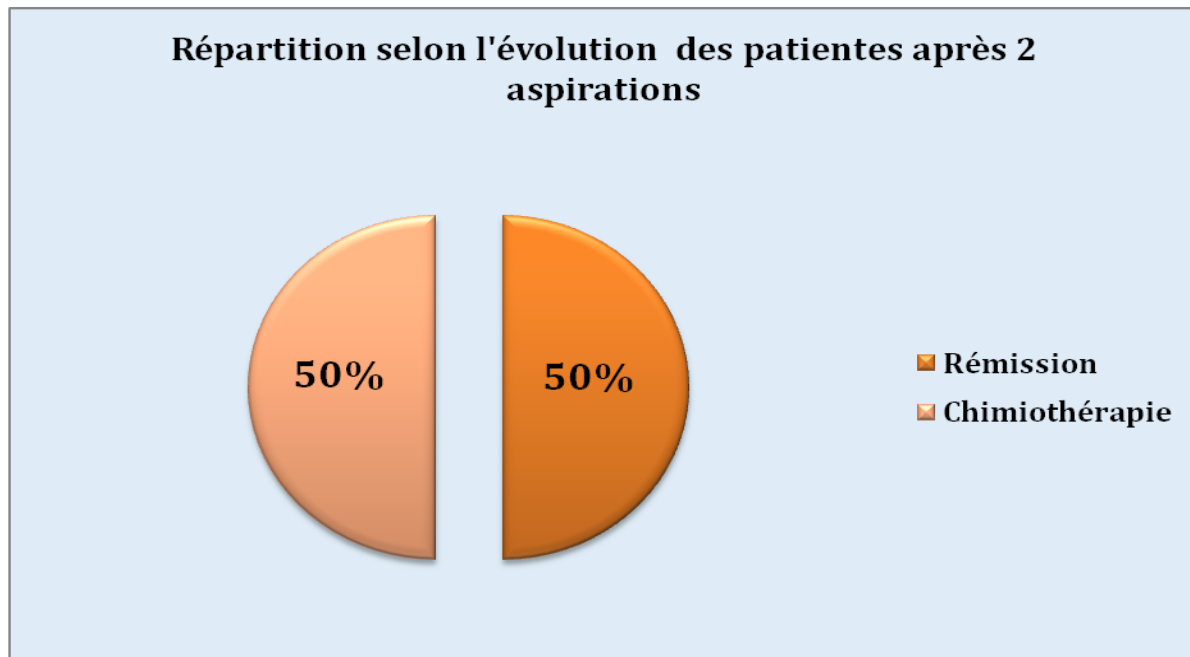


Figure 40 : Répartition des patientes deux fois aspirées selon leur évolution.

2 – Chimiothérapie

Durant notre étude, 7 patientes ont nécessité une chimiothérapie, soit 20% de la population (figure 41). Parmi elles, on note 4 cas de môles invasives soit 57% des patientes ayant eu recours à la chimiothérapie ; 2 cas de môles persistantes à caractère invasif soit 29% de la population et 1 cas de CC (voir figure 42 et 43). La majorité des patientes mises sous chimiothérapie ont subi 2 cures, soit 5 patientes. Par contre, une patiente a suivi 3 cures et une autre en a suivi 5. Toutes les patientes ont été classées selon FIGO à un

score inférieur à 6, justifiant ainsi l'application d'une monochimiothérapie composée d'une cure de méthotrexate en alternance avec l'acide folinique pendant 8 jours. Chaque cure est séparée de 6 jours avec une surveillance permanente du taux sérique d'hCG totale jusqu'à négativation complète, signe d'un pronostic favorable au traitement des patientes.

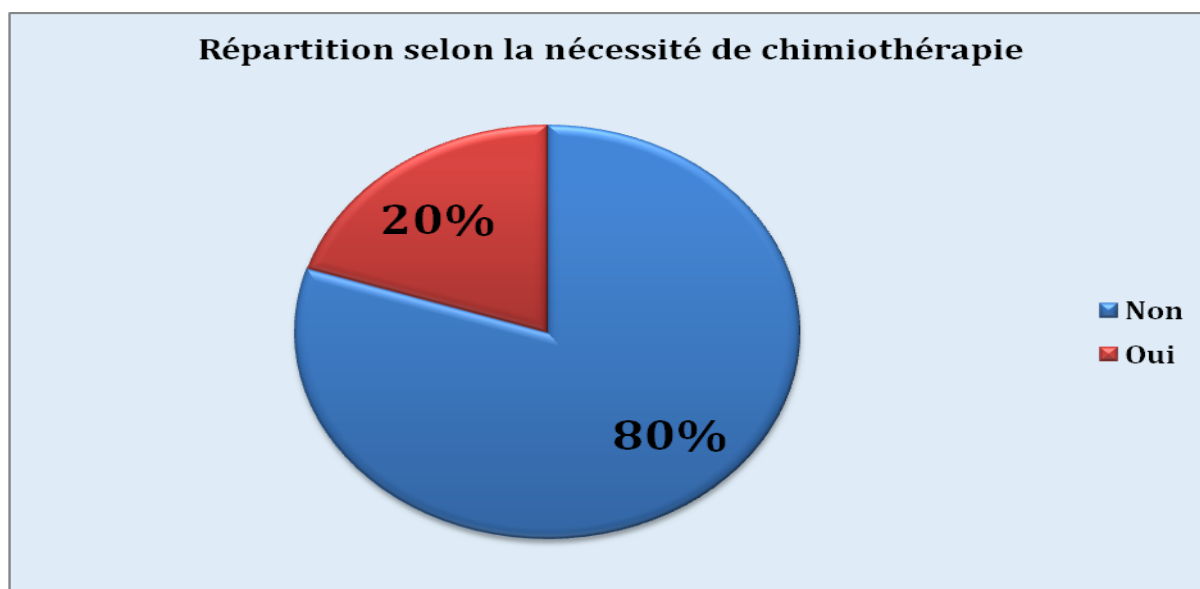


Figure 41: Répartition des patientes selon la nécessité de la chimiothérapie.

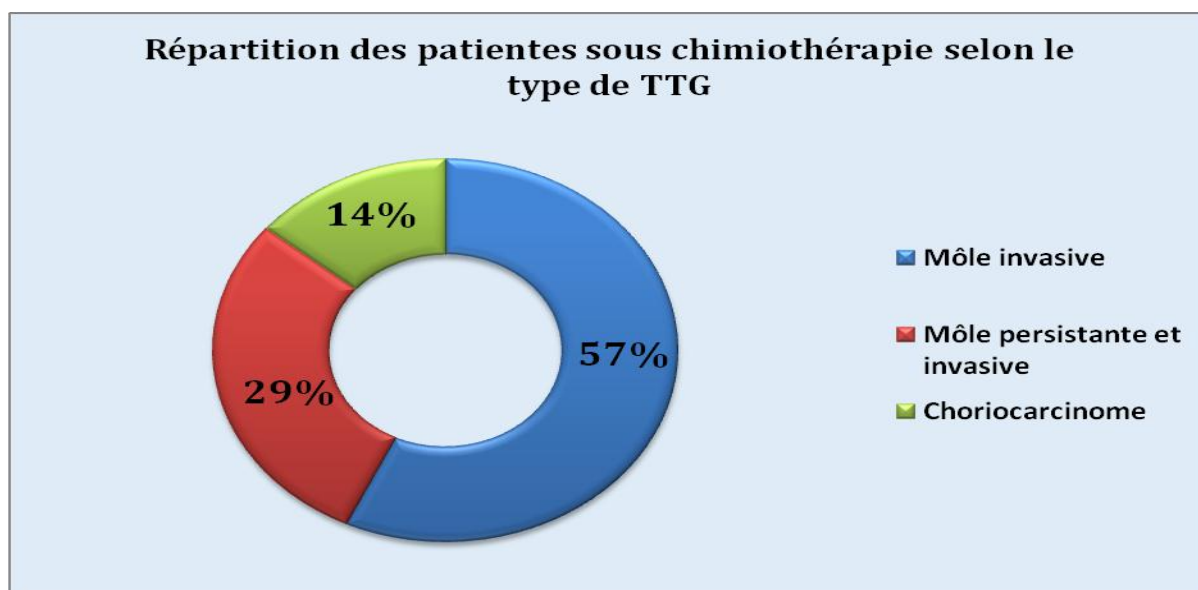


Figure 42 : Répartition selon le type de TTG des patientes sous chimiothérapie.

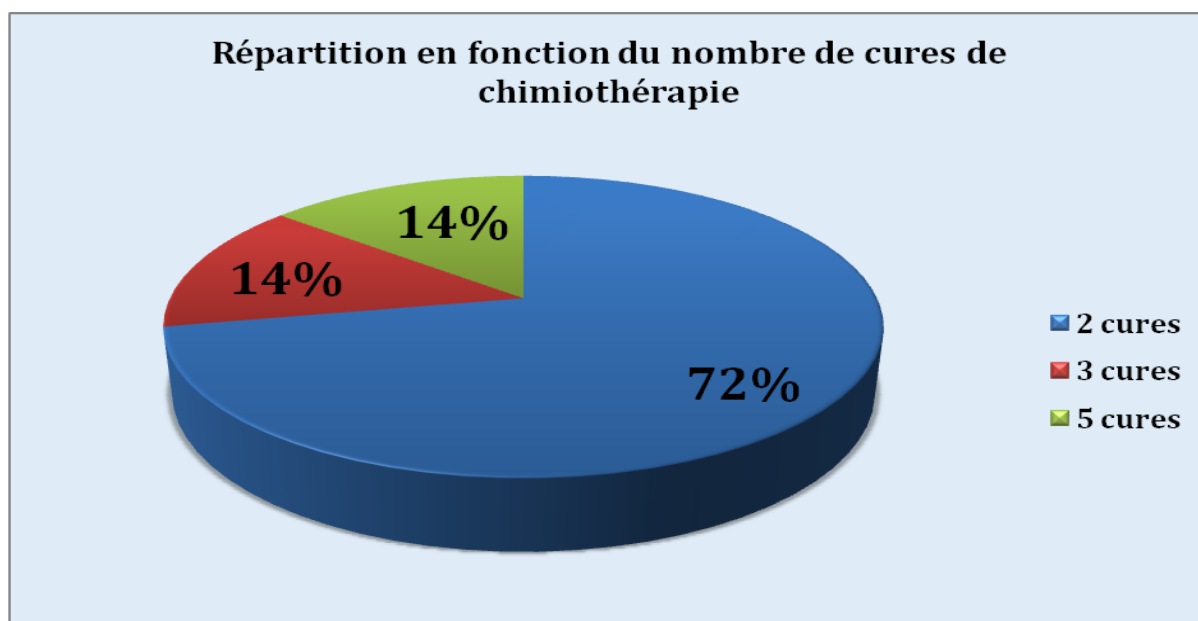


Figure 43 : Répartition de la population selon le nombre de cures nécessaire.

3 – Profil du taux d'hCG totale sérique lors de la prise en charge des cas de complications

3.1 - Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes ayant nécessité une 2^{ème} aspiration

Le taux d'hCG totale sérique a augmenté ou a stagné sur 3 ou 4 dosages consécutifs chez les 6 patientes concernées. Le tableau XVII résume le profil de l'hormone dans le temps. Il est illustré par la figure 44.

Tableau XVII : Profil du taux d'hCG totale sérique après la 1^{ère} aspiration chez les patientes ayant nécessité une 2^{ème} aspiration.

<i>Temps en semaines</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<i>Moyenne des taux d'hCG totale sérique en mUI/ml</i>	22777	13485	39664	40424

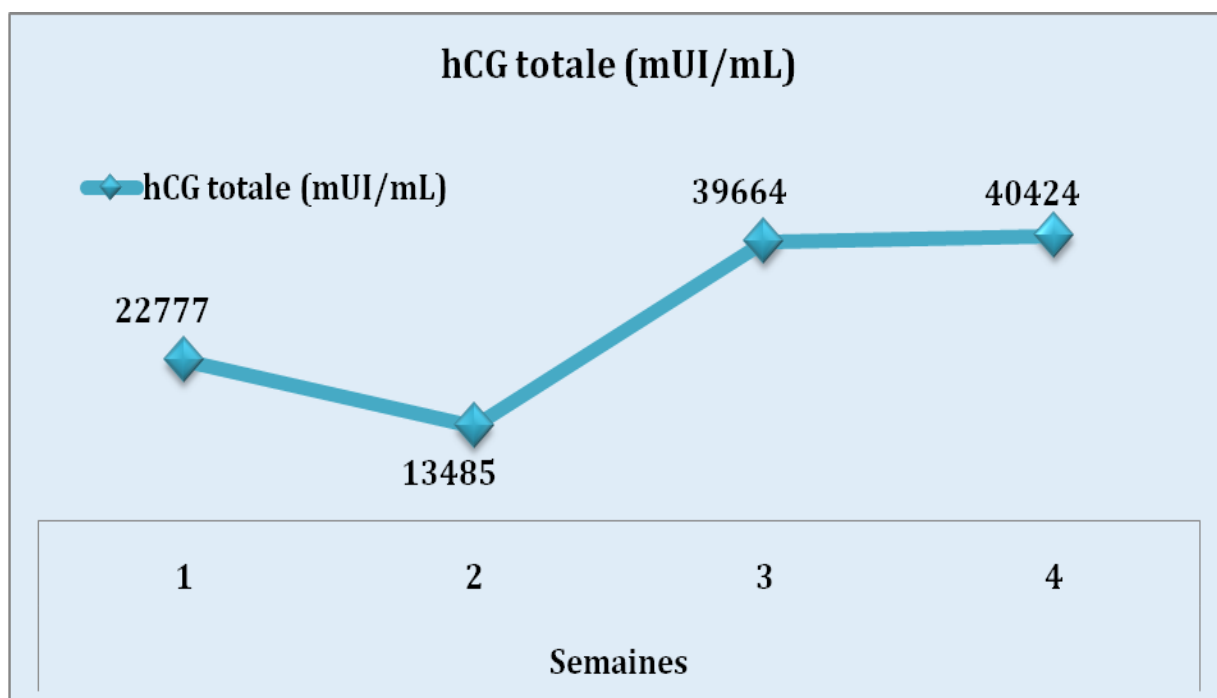


Figure 44: Profil du taux d'hCG totale sérique après la 1^{ère} aspiration chez les patientes ayant nécessité une 2^{ème} aspiration.

3.2 - Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes après la 2^{ème} aspiration

3.2.a) Patientes guéries après la 2^{ème} aspiration

Le taux d'hCG totale sérique s'est négativé environ une à deux semaines après la 2^{ème} aspiration chez les 3 patientes au pronostic favorable. Le tableau XVIII résume le profil de l'hormone dans le temps et s'illustre par la figure 45.

Tableau XVIII: Profil du taux d'hCG totale sérique après la 2^{ème} aspiration chez les patientes au pronostic favorable.

Temps en semaines	1	2	3	4
<i>Moyenne des taux d'hCGtotale sérique en mUI/mL</i>	159	14	5	0,1

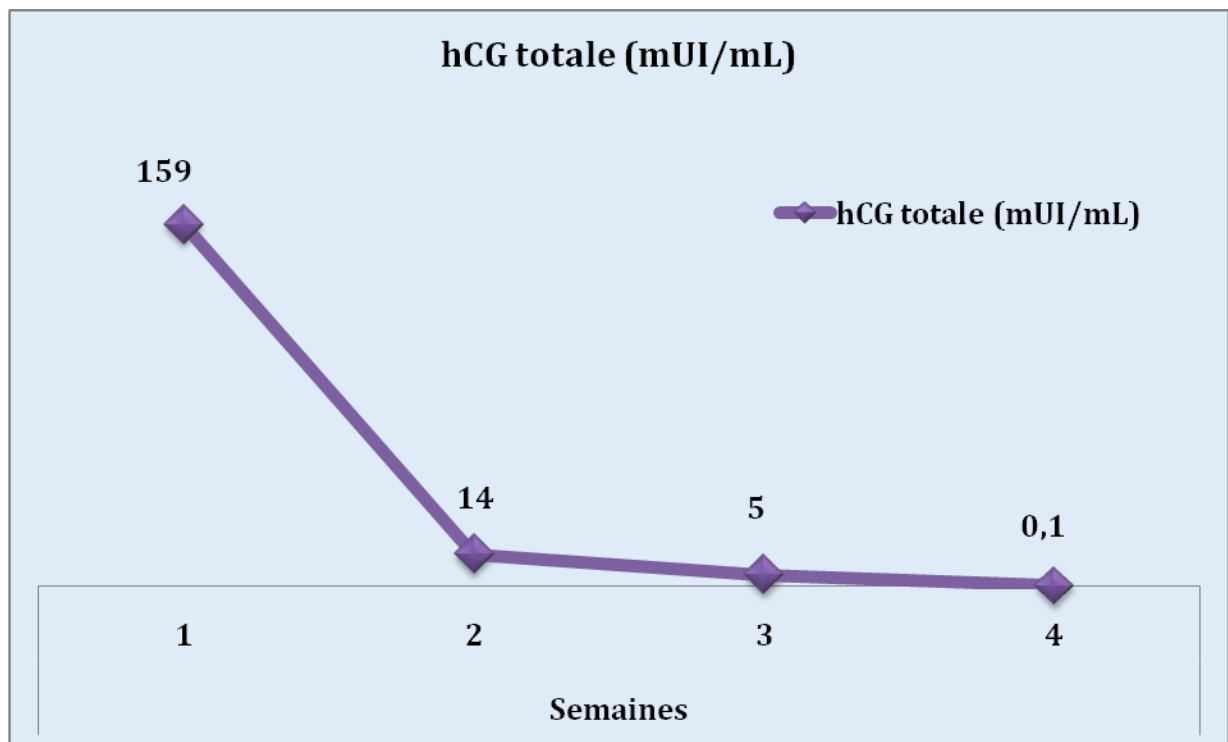


Figure 45 : Profil du taux d'hCG totale sérique après la 2^{ème} aspiration chez les patientes au pronostic favorable.

3.2.b) Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes au pronostic défavorable après la 2^{ème} aspiration

La moitié des patientes aspirées 2 fois de suite, soit 3 patientes, ont connu une réascention du taux sérique d'hCG totale sur 3 semaines consécutives, confirmant ainsi le diagnostic de TTG. Le profil du taux d'hCG en fonction du temps figure dans le tableau XIX et s'illustre par la figure 46.

Tableau XIX : Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes au pronostic défavorable après la 2^{ème} aspiration.

<i>Temps en semaines</i>	<i>Avant Aspiration</i>	<i>Après aspiration</i>		
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
<i>Moyenne des taux d'hCG totale mUI/mL</i>	<i>12725</i>	<i>1373</i>	<i>1576</i>	<i>1673</i>

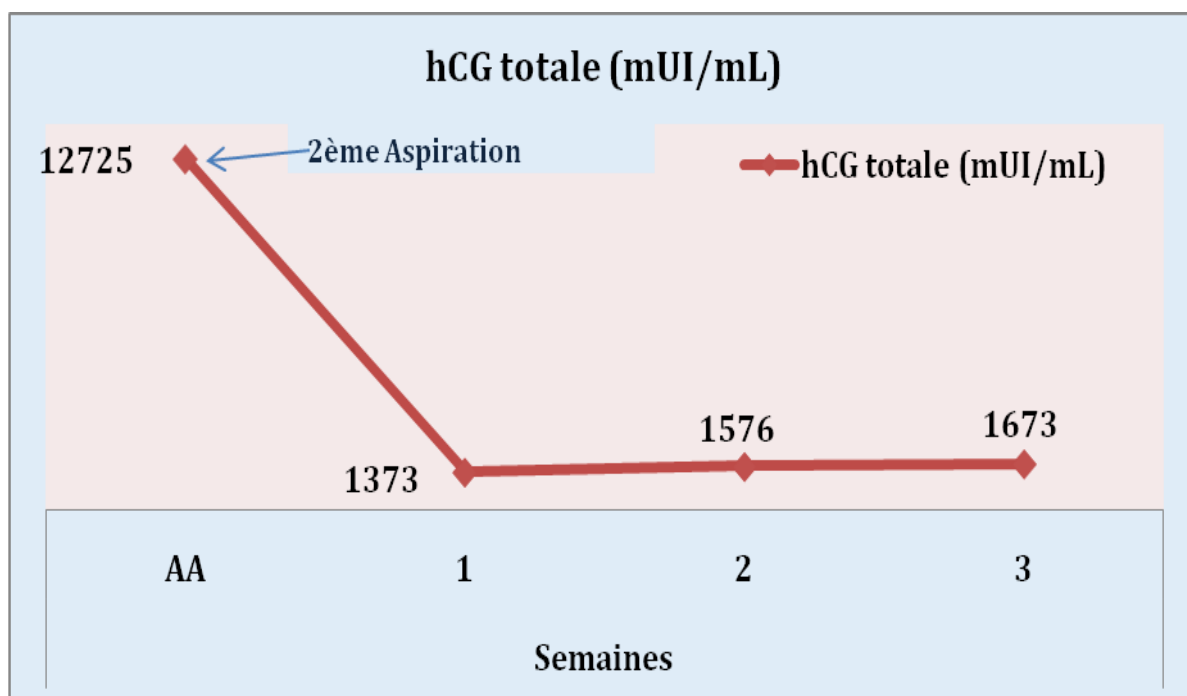


Figure 46 : Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes au pronostic défavorable après la 2^{ème} aspiration.

3.3 - Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes soumises à une chimiothérapie après la 1^{ère} aspiration

Toutes les 3 patientes soumises à une chimiothérapie après leur première aspiration ont été diagnostiquées par l'échographie de vacuité comme développant une môle invasive qui selon les critères FIGO, sont des tumeurs locales, non métastatiques, de score inférieur à 6 et de pronostic favorable à la réussite de la chimiothérapie. Les patientes ont été soumises au méthotrexate, soit 1mg/Kg (voie IM) à J1, J3, J5, J7 et à l'acide folinique,

soit 0,1mg /Kg à j2, J4, J6, J8. Le tableau XX et la figure 47 retracent le profil de l'hCG totale sérique au cours de la chimiothérapie des patientes.

Tableau XX: Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes traitées par chimiothérapie après la 1^{ère} aspiration.

<i>Période en jour (J)</i>	<i>J avant chimio (JAC)</i>	<i>J après chimiothérapie</i>				
		<i>J 1</i>	<i>J 8</i>	<i>J 14</i>	<i>J 22</i>	<i>J 28</i>
<i>Moyenne des taux d'hCG totale (mUI/mL)</i>	1514	<i>Début de la chimio</i>	109	4	0,1	0,1

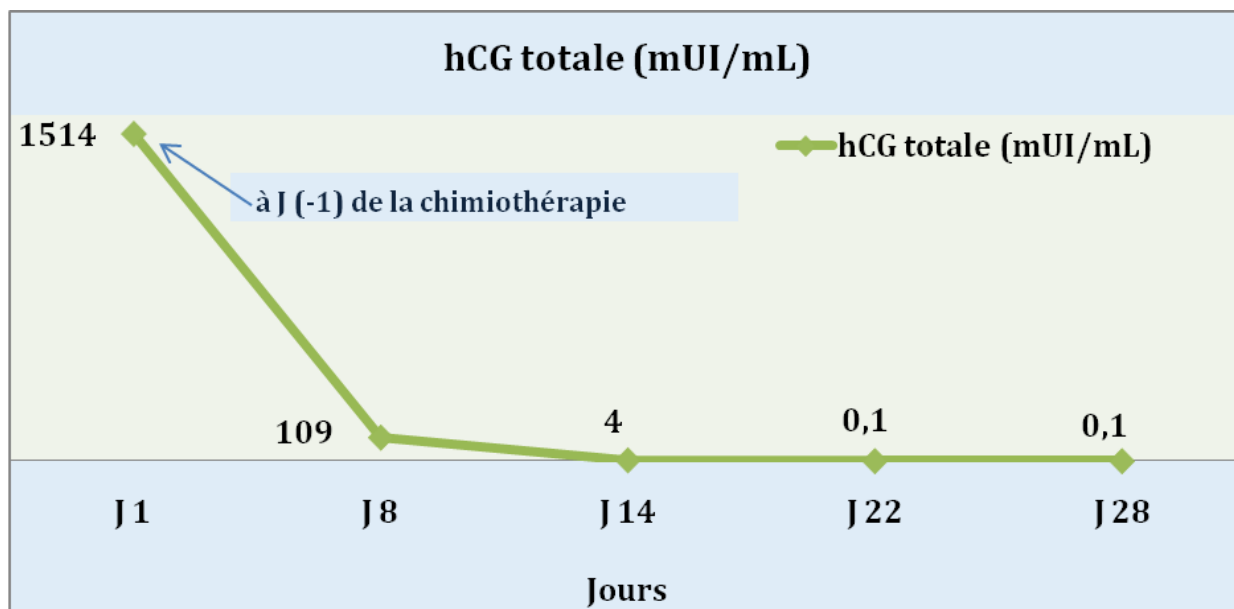


Figure 47: Profil de l'hCG totale sérique des patientes traitées par chimiothérapie après 1^{ère} aspiration.

3. 4 - Profil du taux d'hCG totale sérique des patientes soumises à une chimiothérapie après la 2^{ème} aspiration

Nous avons eu dans ce groupe 3 cas de TTG dont 2 cas de patientes ayant présenté une rétention molaire avec une invasion du myomètre et 1 cas de rétention devenue un choriocarcinome après la deuxième aspiration. Les patientes ont été classées selon FIGO à un score inférieur à 6 et ont donc été soumises au traitement qui alterne le methotrexate à l'acide folinique à raison de 8 jours par cure. La première patiente a suivi 2 cures ; la seconde en a suivi 5 au bout desquelles l'hystérectomie a été effectuée pour cause d'évolution non favorable du profil hormonal, justifiée par un examen échographique. La dernière patiente qui souffrait d'un choriocarcinome a connu une évolution favorable suite au suivi des 3 cures de chimiothérapie.

3.4.a) Evolution du taux d'hCG totale sérique dans le 1^{er} cas de TTG

Le tableau XXI résume le profil général de l'hCG totale sérique depuis le début de la prise en charge thérapeutique jusqu' à évolution favorable du taux sérique de l'hCG totale de la patiente (figure 48).

Tableau XXI : Profil du taux d'hCG totale sérique de la patiente traitée par 2 cures de chimiothérapie après la 2^{ème} aspiration.

Période en semaine	S 1	S 4	S 8	S 10	S 12
Taux d'hCG totale sérique en mUI/mL	30000	28200	200	73	2
Type de traitement	1 ^{ère} Aspiration	2 ^{ème} Aspiration	1 ^{ère} Cure de chimio	2 ^{ème} Cure de chimio	

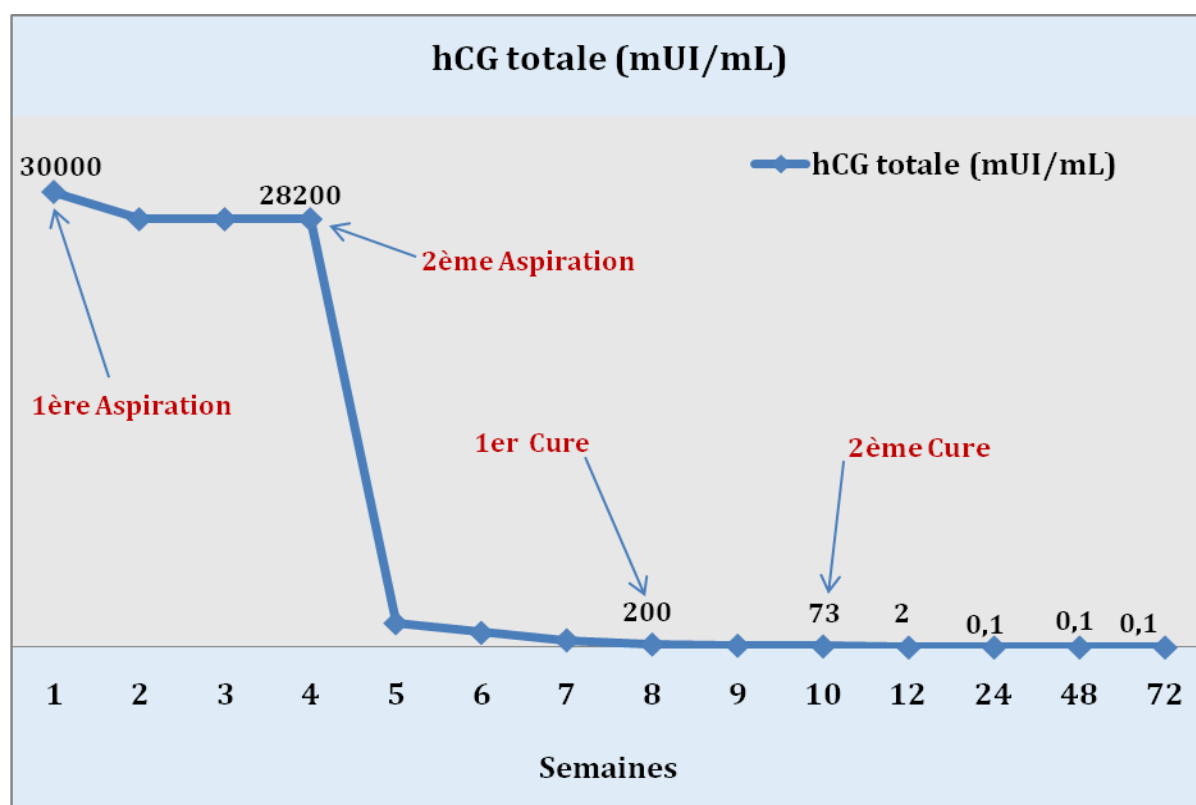


Figure 48 : Profil général du taux d'hCG totale sérique de la patiente traitée par 2 cures de chimiothérapie après une 2^{ème} aspiration.

3.4.b) Evolution du taux d'hCG totale sérique dans le 2^{ème} cas de TTG

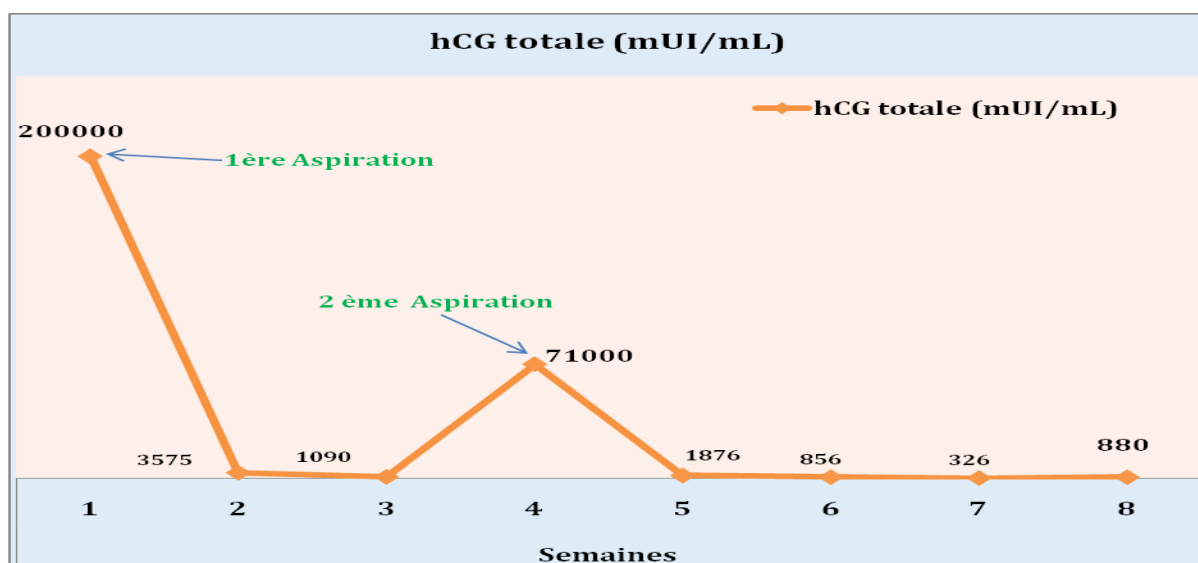
Le tableau XXII résume le profil général de l'hCG totale sérique du début de la prise en charge thérapeutique jusqu' à l'hysterectomie décidée à cause du taux sérique élevé de l'hCG totale de la patiente. Les figures 49 a et b illustrent le profil d'hCG totale sérique de la patiente lors du traitement.

Tableau XXII : Profil du taux d'hCG totale sérique de la patiente ayant suivi 5 cures de chimiothérapie après la 2^{ème} aspiration.

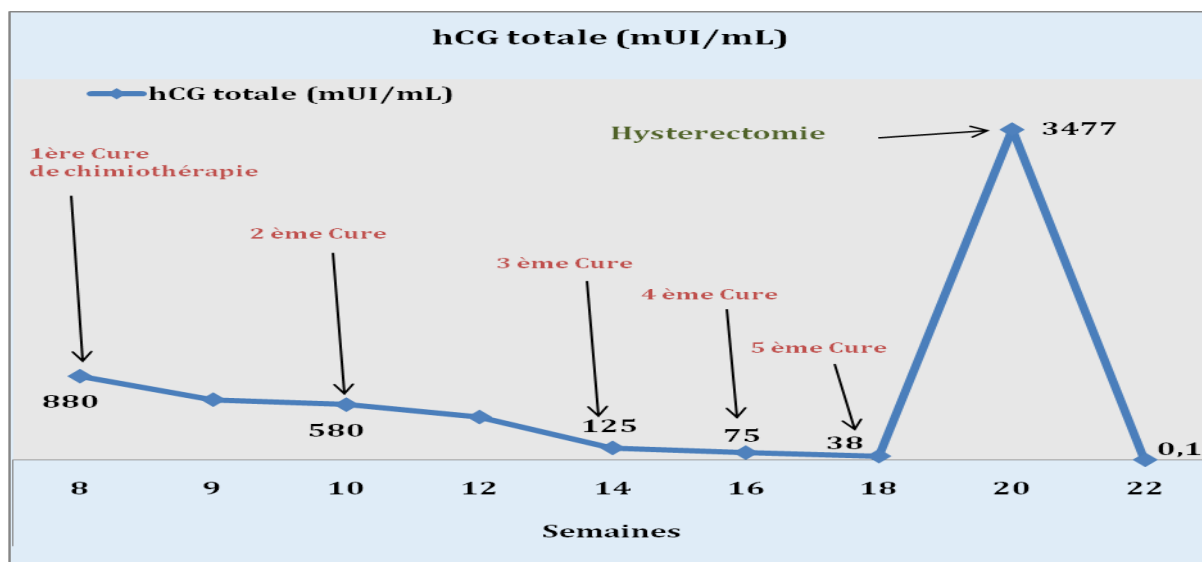
<i>Période en semaine</i>	<i>S 1</i>	<i>S 4</i>	<i>S 8</i>	<i>S 10</i>	<i>S 12</i>
<i>Taux d'hCG en mUI/mL</i>	<i>200000</i>	<i>71000</i>	<i>880</i>	<i>580</i>	<i>450</i>
<i>Type de traitement</i>	<i>ASP</i>	<i>ASP</i>	<i>CHT</i>	<i>CHT</i>	<i>CHT</i>

<i>Période en semaine</i>	<i>S 14</i>	<i>S 16</i>	<i>S 18</i>	<i>S 20</i>	<i>S 22</i>
<i>Taux d'hCG mUI/mL</i>	<i>125</i>	<i>75</i>	<i>38</i>	<i>3477</i>	<i>0,1</i>
<i>Type de traitement</i>	<i>CHT</i>	<i>CHT</i>	<i>CHT</i>	<i>HST</i>	

ASP : Aspiration ; CHT : Chimiothérapie ; HST : Hysterectomie



*Figure 49 : (a) : Profil de l'hCG totale sérique des patientes ayant suivi 5 cures de chimiothérapie après la 2^{ème} aspiration (**phase d'aspiration**).*



*Figure 49: (b) : Profil de l'hCG totale sérique des patientes ayant suivi 5 cures de chimiothérapie après la 2^{ème} aspiration (**phase de cures**).*

3.4.c) Evolution du taux d'hCG totale sérique dans le 3^{ème} cas de TTG

Le tableau XXIII résume le profil général de l'hCG totale sérique du début de la prise en charge thérapeutique jusqu'à la guérison de la patiente. La figure 50 montre l'allure du taux d'hCG totale sérique de la patiente lors du traitement.

Tableau XXIII : Profil du taux d'hCG totale sérique de la patiente qui a suivi 3 cures de chimiothérapie après la 2^{ème} aspiration.

Période en semaine	S 1	S 4	S 8	S 10	S 12
Taux d'hCG de diagnostic (mUI/mL)	246370	9870	1050	728	3
Type de traitement	Aspiration	Aspiration	Chimio	Chimio	Chimio

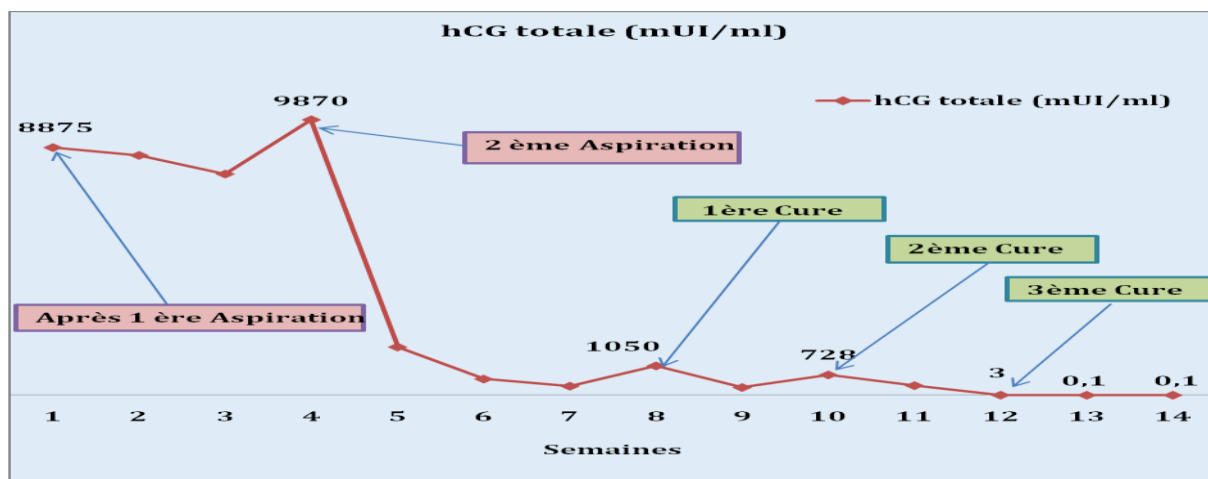


Figure 50 : Profil de l'hCG totale sérique de la patiente qui a suivi 3 cures de chimiothérapie après la 2^{ème} aspiration.

DISCUSSION

I – EPIDEMIOLOGIE

1 – Fréquence

La fréquence peut être donnée en fonction du nombre d'accouchements, du nombre de grossesses, de naissances vivantes ou même d'avortements. La fréquence des MTG dans notre travail a été obtenue en fonction du nombre d'accouchements enregistrés durant la période de recrutement. Au cours des 17 mois d'étude, la fréquence des MTG est de 1/290 accouchements soit 0,34% accouchements ou 7,4% avortements. Lorsqu'on fait recours aux résultats de GHANAM rapporté en 2006, la fréquence des MTG s'estime à 1/962 accouchements [18]. On remarque que ce chiffre a triplé en 5 ans. Cette fréquence concorde avec celle fournie par une étude rétrospective menée au service de gynécologie obstétrique du CHU Hassan II de Fès en 2007 où la fréquence de MTG était de 1/219 accouchements avec 5% avortements [142]. KHABOUZE et al ont évalué en 2002 le taux de MTG à 1,9 pour 1000 grossesses, soit 68,6% de MHC, 4,8% de MHP, 3,8% de MI et 22,9% de CC [20]. Dans notre série, la fréquence est de 3,3 pour 1000 grossesses, soit 45,7% de MHC, 51,4% de MHP, 17% de MI et 2,9% de CC. On constate ainsi une nette augmentation de la fréquence des MTG avec une répartition équitable des types de MH et une prédominance des MI dans les cas de TTG. Par ailleurs, ABDYOU et MANSOUR ont évalué à 20% le taux de transformation maligne des MTG dans leur publication de 2003 [19] ; tandis que notre série rapporte 9 cas de transformations malignes,

soit 26% des MTG. Le résultat obtenu dépasse ceux de la littérature puisque l'incidence de TTG dans les différentes études est de 10 à 20% des MTG (voir tableau XXIV). De même, GHANAM a évalué la fréquence de CC à 1/3044 accouchements, et notre étude a révélé 1/10167 accouchements ou 1/10638 grossesses. En premier lieu, ce résultat classe le Maroc dans le groupe à risque puisqu'en Europe et en Amérique du Nord, le CC affecte environ une grossesse sur 40000. En second lieu, il confirme l'état épidémiologique moins critique du Maroc par rapport aux pays de l'Afrique sub-saharienne (Nigéria : 1/184 accouchements en 2005) et en Asie (1/1400 grossesses en 2003) [19 ; 32]. La MI est la TTG la plus fréquente, soit 6 à 10 fois plus que le CC [27]. Elle complique 8 à 15 % des MHC ; 1,5 à 6% des MHP; et survient généralement dans un intervalle de 6 mois [26]. Au Maroc, dans une série étudiée à Rabat, la MI représentait 15 % des MTG [12]. Dans notre étude, elle représente 1/1695 accouchements soit 17% des MTG. La TSIP est une variante rare, soit 100 cas rapportés dans la littérature. Dans notre population d'étude, nous n'avons reçu aucun cas.

Tableau XXIV : Fréquence des MTG dans certains pays.

<i>Pays</i>	<i>Fréquence en %</i>
<i>Indonésie [20]</i>	<i>1/85</i>
<i>Chine [28]</i>	<i>1/240</i>
<i>USA [29]</i>	<i>1/1700</i>
<i>France [28]</i>	<i>1/1000</i>
<i>Suède [28]</i>	<i>1/1580</i>
<i>Nigeria [19]</i>	<i>1/184</i>
<i>Tunisie [14]</i>	<i>1/918</i>
<i>Maroc (Fès) [142]</i>	<i>1/219</i>
<i>Maroc (notre série)</i>	<i>1/290</i>

2 – Facteurs de risque

a) Age maternel

Dans notre série, l'incidence des MTG est plus élevée chez les femmes dont l'âge est supérieur ou égale à 35ans. Nos résultats rejoignent en partie ceux de la littérature. En effet, selon Altieri et al., le risque est plus élevé chez les femmes après l'âge de 40 ans (risque relatif = 5 - 10) comparativement aux femmes entre 20 et 35 ans [33]. Toutefois, au vue de notre résultat, la tranche d'âge à haut risque a régressé de 5ans, incluant des patientes beaucoup plus jeunes. Elle est en voie de devenir celle où la population est

plus fertile avec un souhait de grossesses ultérieures. De même, les femmes avant l'âge de 20 ans sont exposées à un risque de survenu de MTG (risque relatif = 1,5 - 2) et le fait que 8% environ de notre population d'étude ont leur âge compris entre 16 et 19 ans nous confirme cet état de fait. Cependant, les patientes d'âge compris entre 20-24 et 30-34 sont fortement représentatives, soit plus de la moitié de la population. Ce résultat renforce l'hypothèse du rajeunissement de la population à haut risque de MTG. Il concorde avec l'interprétation de GHANAM pour qui le risque de MTG est plus important chez la tranche d'âge entre 20 et 30 ans [18].

b) Conditions socio-économiques

Un faible niveau social et économique associé à une malnutrition, notamment une carence en vitamines A et B9 ont été suspectés sans détermination concrète de leur impact respectif comme risque de MTG. La majorité de nos patientes proviennent de Salé et habitent majoritairement dans la promiscuité et à côté d'une décharge publique. Ces remarques nous font penser à l'implication des facteurs environnementaux comme paramètres favorisant la prolifération des mûles d'autant plus que l'influence du milieu est fortement suspectée par certains auteurs [143].

c) Groupe sanguin ABO et rhésus

La relation entre groupe sanguin et MTG reste encore un domaine de recherche. Malgré que les statistiques concordent vers l'incrimination du groupe sanguin A, aucune explication n'est défendable jusqu'à présent. Nos résultats concordent en partie avec ceux de la littérature, dans le sens où le groupe sanguin A Rh + est co-majoritaire avec le groupe O Rh+ puis vient ensuite le groupe AB Rh+. En outre, une série rétrospective de 105 observations de MTG colligées à la clinique universitaire de gynécologie obstétrique I de la maternité SOUISSI-Rabat en 2002 montre que 53 % des patientes ayant un choriocarcinome sont du groupe sanguin A+ , 40 % sont O+ et 7 % sont du groupe AB+. La répartition selon le groupe sanguin des époux de nos patientes montre une prédominance des mêmes groupes à savoir O Rh+, A Rh+ et AB Rh+. Cette remarque nous a permis de répartir les différents types de croisements du système ABO et rhésus qui ont abouti aux cas de MTG. Le résultat montre que les croisements majoritaires sont respectivement A+/A+, O+/O+, AB+/O+ et A+/O+. Selon la littérature, les couples dont la femme est du groupe A et l'homme du groupe O ou A ont un risque plus élevé de mûles comparativement aux autres combinaisons possibles (risque relatif = 1,1-2,8) [33; 38]. Ceci nous permet de confirmer l'hypothèse d'un risque évident de survenue de MTG lorsque les groupes sanguins des parents font parti de ceux soupçonnés. Cependant pour

certain auteurs, c'est plutôt l'incompatibilité sanguine ABO entre la mère et le père qui est incriminée, par le biais des facteurs immunologiques [143].

Tableau XXV : Répartition de notre population en fonction du groupage

<i>Groupes sanguins majoritaires des patientes</i>	<i>Groupes sanguins majoritaires des époux des patientes</i>	<i>Croisements majoritaires retrouvés lors des MTG</i>
<i>ORH+ (40%)</i>	<i>ORH+ (31%)</i>	<i>A+/A+ (24%)</i>
<i>ARH+ (34%)</i>	<i>ARH+ (31%)</i>	<i>O+/O+ (20%)</i>
<i>ABRH+ (11%)</i>	<i>ABRH+ (20%)</i>	<i>AB+/O+ (14%)</i>
		<i>A+/O+ (12%)</i>
<i>Total = 85% de notre série d'étude</i>	<i>Total = 82% de notre série d'étude</i>	<i>Total = 70% de notre série d'étude</i>

d) Profil gynéco-obstétrical

Notre série est prédominée par des patientes ayant eu au moins une grossesse antérieure ou plus, soit 85% de la population. Toutefois, 15% des femmes sont des primigestes. Cet état de fait montre que le risque de

développer une MTG est élevé chez les multigestes et présent chez les primigestes. La répartition en fonction de la parité montre un pic de fréquence de 46% chez les nullipares de notre population. Ce résultat nous interpelle sur les données de la littérature qui rapportent presque constamment l'augmentation du risque de grossesse molaire avec la parité. Les nullipares sont classées dans notre étude comme population à haut risque. Un regard comparatif sur les résultats de la gestité et de la parité nous permet de dire que l'on est en face d'une prédominance des femmes multigestes mais nullipares ou de parité inférieure ou égale à trois. Cependant, 17% de la population ont un nombre égal ou supérieur à 3 enfants. La littérature l'explique par leur âge maternel et leurs antécédents [144, 145]. Compte tenu des résultats, nous sommes amenés à nous supposer être en phase d'une ère où les MTG s'attaquent de préférence à une population au profil plus jeune du point de vue de la gestité et de la parité.

e) Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale

Dans notre série, plus de la moitié de la population était sans antécédents gravidiques. Nous avons relevé comme antécédents 9 AVS soit 26% des cas, deux antécédents de MH. D'après la littérature, l'existence d'une MH dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de MH, et deux

antécédents de MH augmentent le risque de 15 à 28% [143]. Depuis lors, aucune étude n'a encore abouti à une notion sur l'influence de ces antécédents gravidiques sur la transformation maligne des MTG.

f) Autres facteurs de risque

De nombreuses études se sont intéressées au rôle de la contraception dans la survenue des MTG ou dans la complication des MH après prise en charge sans arriver à une hypothèse concluante. Cependant, pour Stone et Baghawe, 25% des patientes ayant utilisé une contraception oestro-progestative à la suite d'une môle ont développé un CC. Ils ont ainsi conseillé l'usage d'une contraception locale ou des progestatifs seuls après une MH. Durant notre étude, 54% des femmes étaient sous contraception de nature œstro-progestatif avant la grossesse causale. Après diagnostic de MTG, toutes ont été mises sous contraception à l'aide d'un contraceptif de nature œstro-progestative durant la période de traitement et de surveillance post- thérapeutique. L'étude de notre série n'a ressorti aucune conclusion sur certains facteurs de risque retrouvés dans la littérature comme le tabac, les infections et les radiations.

II – LA GROSSESSE CAUSALE

Nous avons diagnostiqué dans notre série 51% de cas de MHP, 46% de cas de MHC et un cas de MTG persistante. Les complications issues du traitement de MHC sont au nombre de 5, soit 3 rétentions dont 2 à caractère invasif, une MI et un CC. Les complications rencontrées après traitement des MHP sont au nombre de 4, soit 2 rétentions post aspiratoire et 2 môles invasives.

III – CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES

Le diagnostic de grossesse molaire est le plus souvent évoqué devant une grossesse anormale, avec des métrorragies dans 90 à 97 % des cas, soit 95% des cas dans notre série, associées à des douleurs pelviennes dans 12 à 27% des cas, soit 51% des cas dans notre série et les manifestations sympathiques dans 20 à 25 % des cas, soit 12% de notre population. Cependant, il est rare de voir ces signes cliniques de façon isolée. En effet, l'association métrorragies, douleurs pelviennes avec ou sans signes sympathiques constituent le critère de diagnostic clinique le plus rencontré en matière de grossesse molaire. A l'examen échographique chez nos patientes, l'utérus était trop développé pour l'âge théorique dans 40 à 50 % des cas, soit 60% avec ou sans masse latéro-utérine. On retrouve 35% des

cas avec une masse utérine. Avant toute échographie le diagnostic est assuré par le dosage de l'hCG plasmatique. Environ 76% de notre population a présenté un taux d'hCG totale sérique supérieur à la normale (taux > 200 000 mUI/mL, très évocateur de môle); cependant ce taux élevé peut être rencontré même en cas de grossesse normale (vers la fin du 1er trimestre). En effet, une répartition des patientes dont les valeurs d'hCG de diagnostic sont normales par rapport aux semaines d'aménorrhées nous permet de conclure qu'environ 20% des MH diagnostiquées au premier trimestre ont un taux normale d'hCG totale sérique, de même que 6% des MH diagnostiquées au 2ème trimestre. On pourrait donc déduire qu'un diagnostic juste basé sur les valeurs d'hCG totale sérique nécessite de faire recours aux normes d'hCG qui correspondent à la SA où le diagnostic a eu lieu. De même on peut conclure que le taux sérique d'hCG totale est plus révélateur dans les cas de MTG diagnostiquées au 2ème trimestre que celles diagnostiquées au 1er trimestre. Somme toute, la triade diagnostic clinique, biologique et échographique permet de différencier aisément une MTG de toutes autres pathologies analogues. Cependant, Pour Lindholm [61], l'association échographie et macroscopie a permis le diagnostic positif de môle complète dans 94 % et de môle partielle dans 30 % : il conclut que lorsque le produit d'AVS n'est pas adressé à l'examen anatomo-pathologique, 16 % de môle complète et 70 % de môle partielle sont ignorées.

IV – TRAITEMENT

Le traitement de la MH repose sur l'aspiration systématique, complétée par un curetage à la curette mousse pour s'assurer de la vacuité utérine, souvent associée à une perfusion ocytotique pour permettre la bonne contractilité utérine [144, 146]. En cas de rétention post-aspiratoire, on procède à une deuxième aspiration qui constitue la limite indiquée par l'OMS et la FIGO. En cas de complications vers une TTG, marquées par une réascension des taux sériques d'hCG ou une persistance de taux élevés ; une chimiothérapie est indiquée. Lorsqu'on se trouve en situation de chimiorésistance, une hystérectomie est indiquée. L'hystérectomie prophylactique reste indiquée chez les femmes âgées multipares ne se permettant pas une surveillance biologique de leur maladie. Tous les auteurs convergent à l'unanimité sur le traitement chimio-chirurgical de la MI [144, 147]. Le traitement du CC quant à lui, repose sur la chimiothérapie. A cet effet, plusieurs protocoles sont établis selon le score FIGO ; quand il est inférieur ou égale à 6, le traitement est une mono-chimiothérapie et quand il est supérieur à 7, le traitement est une poly-chimiothérapie. Dans notre série, tous les cas de TTG avaient un score inférieur à 6 et donc ont été soumis avec succès au protocole de méthotrexate en alternance avec l'acide folinique (*1mg/Kg de méthotrexate (voie IM) J1, J3, J5, J7 alterné par 0.1mg/Kg d'acide folinique le j2, J4, J6, J8 et répétés tous les 14 jours.*). La plupart des auteurs proposent une mono-chimiothérapie en cas de

tumeur trophoblastique non métastatique et une poly-chimiothérapie d'emblée pour les tumeurs métastatiques. Lurain et Brewer [148] ont observé 81 % de guérison de CC traité d'emblée par une poly-chimiothérapie contre 38 % de ceux traités par une mono-chimiothérapie suivie d'une poly-chimiothérapie secondaire. La chimiothérapie est suivie jusqu'à rémission complète, caractérisée par la négativité complète des taux sériques d'hCG totale. Les cures de consolidation ainsi que la chimioprophylaxie sont d'indication discutable. La radiothérapie reste indiquée en cas de métastase cérébrale toujours en association avec la chimiothérapie. Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'une radiothérapie. L'hystérectomie de principe garde sa place en cas de chimiorésistance (1 cas de chimiorésistance dans notre série), devant des tableaux cliniques compliqués, d'hémorragie de péritonite par perforation ou d'occlusion. L'hystérectomie est faite de principe par voie haute ou percoelioscopique [149]. Nous avons eu dans notre série un cas d'hystérectomie. Il s'agit d'une patiente de 40 ans, mère de 5 enfants et de bas niveau socio-économique qui a présenté une chimiorésistance issue de 5 cures de chimiothérapie par methotrexate et l'acide folinique. Pour la plupart des auteurs [144, 150] cette intervention réduit le nombre de cures de chimiothérapie ainsi que le risque non négligeable d'accidents septiques et hémorragiques.

V – SURVEILLANCE

La surveillance était clinique, radiologique et essentiellement biologique.

1- Evolution de l'hCG totale sérique de la population

La surveillance de l'hCG totale sérique hebdomadaire a permis de distinguer deux groupes à savoir celui dans lequel le taux d'hCG a connu dans le temps une diminution normale jusqu'à négativation complète et celui dans lequel le taux d'hCG a connu une ascension ou une stagnation dans le temps, ayant conduit à une deuxième aspiration ou à une chimiothérapie.

1.1- Profil hormonal du 1^{er} groupe

Le taux d'hCG totale sérique évalué en fonction du temps dans le premier groupe concerne 74% de la population. Il a suivi une allure de décroissance linéaire de la première à la deuxième semaine avec une différence sur les moyennes très statistiquement significative (p value = 0,001) (figure 33). Cette régression traduit la réussite de l'aspiration qui normalement devrait permettre d'obtenir ce profil de taux d'hCG obtenu, signe de rémission des MTG. Les semaines et les mois suivants, ont prouvé l'évolution favorable grâce à la négativation complète et constante du taux d'hCG totale dans le

sang et dans le temps. Ce résultat correspond parfaitement aux recommandations de la FIGO et de l'OMS selon lesquelles la négativation du taux d'hCG totale sanguin après aspiration d'une MH ne doit pas dépasser 24 semaines [106].

1.2- Profil hormonal du 2^{ème} groupe

Le deuxième groupe concerne 26% de la population dont la courbe d'évolution du taux sérique d'hCG totale en fonction du temps à suivi une allure de décroissance linéaire de S1 à S2 puis une grande ascendance linéaire de S2 à S3 où il est resté constant jusqu'à S4 avant de décroître de façon linéaire vers les valeurs minimales requises à S8. Les différences sur les moyennes sont très statistiquement significatives (p value = 0,006) (figure 34). Cette courbe traduit le profil sérique de l'hCG totale dans les différents cas de complications et interpelle sur une diminution préalable du taux sérique de l'hormone évidemment due à l'aspiration puis un regain en valeur de l'hormone soit du à une aspiration incomplète entraînant une rétention ou une invasion myométrale ou un CC. L'état stagnant remarqué de S3 à S4 est du à une variation négligeable du taux d'hCG qui correspond à la période échographique devant précéder toute décision thérapeutique. Une fois le type de traitement choisi et appliqué, on note une diminution considérable des taux sériques d'hCG signifiant la réussite du traitement.

Le résultat obtenu correspond parfaitement aux recommandations de la FIGO et de l'OMS selon les quelles la négativation du taux d'hCG totale sanguin après une chimiothérapie ne devrait pas dépasser 24 semaines [106].

2- Bilan d'extension

a) Echographie de vacuité utérine

L'échographie de vacuité utérine de notre population s'est fait entre l'intervalle de 15 à 20 jours après la première aspiration pour toutes les patientes afin de s'assurer de leur guérison ou de la nature exacte d'une éventuelle TTG. L'examen échographique est toujours recommandé mais ne se fait souvent que lorsqu'on soupçonne une complication chez une femme, ceci par faute de moyens financiers. Dans notre série, l'échographie de vacuité a confirmé à 100% l'existence d'une complication en face de toute ascension ou stagnation du taux sérique d'hCG totale. On a ainsi diagnostiqué 4 MI soit 40% des TTG, 5 rétentions molaire dont 2 à caractère invasif, soit 50% et 1 CC soit 10%.

b) Les autres examens

Dans le but d'harmoniser la prise en charge, la Maternité des Orangers adopte le bilan de la FIGO, chez toutes ses patientes. On demande

systématiquement en plus de l'échographie pelvienne, une échographie endovaginale, un scanner thoracique et abdominopelvien, cependant on ne demande pas systématiquement d'écho-doppler qui fait partie intégrante de ce bilan initial puisqu'elle peut orienter vers l'invasion du myomètre [151], ainsi que la TDM cérébrale qui doit aussi être demandée selon la FIGO même en absence de symptômes cliniques [147].

c) Métastase

D'après la littérature, la localisation secondaire la plus fréquente est pulmonaire. Nous n'avons enregistré aucun cas de métastase dans notre série d'étude.

3- Profil du taux d'hCG totale sérique dans les différents cas de complications

a) Patientes ayant nécessité une chimiothérapie après la 1^{ère} aspiration

Il s'agit dans ce cadre de 3 cas de môles invasives. En effet, le 4^{ème} cas de môle invasive a été admis dans l'étude pour cause de môles à répétition qui s'est avérée être une môle invasive après diagnostic radiologique. La patiente était dès son admission placée sous chimiothérapie. Le profil du

taux d'hCG totale sérique dans son cas a été normal et n'a nécessité que 2 cures avant négativation complète des taux sérique d'hCG totale. Le profil hormonal des 3 autres a fortement diminué de façon linéaire de J1 à J8 (J correspondant au jour de chimiothérapie) et lentement de J8 à J14 (période de repos entre 2 cures), puis s'est négativé à J22 tout en demeurant tel jusqu'à l'arrêt de la surveillance post-négativation. La différence sur les moyennes demeure très statistiquement significative ($p \text{ value} < 0,001$) (figure 42). Nos résultats nous permettent de dire que dans un cas de môle invasive de score inférieur ou égal à 6 et soumis à une monochimiothérapie de type méthotrexate/acide folinique, on obtient satisfaction au bout de 2 cures de chimiothérapie. Le résultat correspond aux recommandations de la FIGO et de l'OMS selon lesquelles la négativation du taux d'hCG totale sanguin après chimiothérapie ne devrait pas dépasser 24 semaines [106].

b) Patientes ayant nécessité une 2^{ème} aspiration

Profil hormonal des patientes guéries après la 2^{ème} aspiration

Le taux d'hCG totale sérique présente une décroissance linéaire rapide de la 1^{ère} semaine post-aspiratoire à la 2^{ème} puis cette décroissance linéaire diminue énormément sa pente de la 2^{ème} semaine à la 4^{ème} semaine où le taux hormonal se négative et demeure tel durant toute la période de

surveillance post- négativation. Le p value = 0,003 (figure 40) nous permet de dire que notre résultat est statistiquement significatif. Notre étude permet de dire qu'une simple rétention molaire réaspirée nécessite en moyenne 4 semaines avant de se négativer totalement. Ce résultat correspond parfaitement aux recommandations de la FIGO et de l'OMS selon lesquelles le temps de négativation du taux d'hCG totale sanguin après aspiration d'une MH ne doit pas dépasser 24 semaines [106].

Profil hormonal des patientes ayant nécessité une chimiothérapie après la 2^{ème} aspiration

➤ *Avant chimiothérapie*

Il s'agit dans ce groupe de 3 patientes qui ont connu une réascension linéaire de pente faible après une forte décroissance linéaire du taux sérique d'hCG totale sur 3 semaines consécutives, confirmant ainsi le diagnostic de TTG. La courbe traduisant la variation du taux d'hCG en fonction du temps illustrée dans la figure 41 présente des différences de moyennes très significatives statistiquement d'autant plus que le p value = 0,001. De même le diagnostic de TTG et plus précisément 2 mûles invasives associées à une rétention molaire et un choriocarcinome répond parfaitement aux critères de la FIGO et de la SGC0.

➤ *Après chimiothérapie*

Les patientes ont été classées selon FIGO à un score inférieur à 6 et ont donc été soumises au traitement qui alterne le methotrexate à l'acide folinique à raison de 8 jours par cure. La première patiente a suivi 2 cures ; la seconde en a suivi 5 au bout desquelles l'hystérectomie a été effectuée pour cause d'évolution non favorable du profil hormonal, justifiée par un examen échographique. La dernière patiente qui souffrait d'un choriocarcinome a connu une évolution favorable suite au suivi des 3 cures de chimiothérapie.

- La courbe de la figure 42, illustre la variation du taux sérique d'hCG totale en fonction du temps de la première patiente. Elle présente des différences de moyennes très significatives statistiquement, soit un $p \text{ value} = 0,002$. La pente de décroissance après la 2^{ème} aspiration est nettement plus grande que celle après la première aspiration. Toutefois, la négativation complète n'intervient qu'après 2 cures de chimiothérapie soit 12 semaines avant négativation totale. Ce résultat convient aux recommandations du score FIGO selon lesquelles le temps de négativation du taux d'hCG totale sanguin après une TTG devrait être inférieur à 4 mois [106].
- La courbe de la figure 43 et 44, illustrent la variation du taux sérique d'hCG totale en fonction du temps de la deuxième patiente. Elle présente

des différences de moyennes significatives statistiquement, avec un p value = 0,005. La pente de décroissance après la 1^{ère} aspiration est très grande, suivi d'une réascention à la 4^{ème} semaine, de pente moyenne qui décroît après la 2^{ème} aspiration. La réascention ultérieure qui en a suivi a nécessité 5 cures de chimiothérapies inefficaces car à 20 SA, on note une réascention d'une très haute pente. En effet, ce résultat ne convient pas aux recommandations du score FIGO selon lesquelles le temps de négativation du taux d'hCG totale sanguin après une TTG devrait être inférieur à 4 mois [106]. Ainsi, la décision thérapeutique consiste soit à passer à une polychimiothérapie ou à une hystérectomie en tenant compte du rapport bénéfice et risque de chaque décision thérapeutique. La décision d'hystérectomie était plus raisonnable dans la mesure où la patiente est multipare et âgée. La négativation complète ultérieure du taux d'hCG prouve que le traitement a été une réussite.

- La courbe de la figure 45, illustre la variation du taux sérique d'hCG totale en fonction du temps de la 3^{ème} patiente. Elle présente des différences de moyennes significatives statistiquement, soit un p value < 0,001. La pente de décroissance après la 2^{ème} aspiration est nettement plus grande que celle après la première aspiration. Toutefois, la négativation complète n'intervient qu'après 3 cures de chimiothérapie soit 16 semaines avant négativation totale. Ce résultat convient aux recommandations du score FIGO selon lesquelles le temps de

négativation du taux d'hCG totale sanguin après une TTG devrait être inférieur à 4 mois [106].

*Les limites de notre
étude*

- Une étude sur les MTG menée durant une période de 18 mois ne permet pas la surveillance complète de toutes les patientes, vu qu'elles étaient diagnostiquées à des dates différentes durant notre période d'étude ;
- Une étude menée dans un seul centre hospitalier ne permet pas l'obtention de résultats statistiques extrapolables à l'échelle nationale ;
- L'absence d'outils de diagnostic génétique devant identifier les ploidies, l'homo ou l'hétérozygotie et l'origine parentale des MTG ;
- Les produits d'AVS non orientés en examen d'anatomopathologie, par faute de moyens tout en sachant que bon nombres d'AVS peuvent être des MHP.

Nos recommandations

Au terme de notre étude, nous recommandons :

1- Au personnel sanitaire :

- Avoir à l'esprit la possibilité de grossesse molaire chez toute femme en aménorrhée se présentant pour douleur pelvienne, hémorragie et hauteur utérine plus élevée que l'âge de la grossesse, en vue d'un diagnostic précoce et d'un traitement adéquat ;
- Connaitre et informer les femmes sur les types de MTG et les différents modes et durée de surveillance qui en découlent, afin d'obtenir leur collaboration active pour une surveillance adéquate ;
- Respecter les conditions et le principe de l'évacuation molaire car le risque de dégénérescence est important ;
- Pratiquer l'examen histologique de tous les produits d'avortement avec persistance de métrorragie ;
- sensibiliser toutes les femmes sur l'importance de consulter tôt dès les premiers signes de grossesse.

2- Aux populations :

- Suivi hormonal régulier de la surveillance post évacuation molaire ;

- Mettre en place une association de lutte contre les MTG pour permettre les campagnes de sensibilisation et d'information de la population.

3- Aux autorités sanitaires : création d'un centre national de référence des MTG

La création de ce centre uniquement spécialisé dans la prise en charge des MTG devrait permettre de :

- renforcer les campagnes de sensibilisation pour inciter les femmes à consulter dès l'aménorrhée dans le but de rendre le diagnostic plus précoce ;
- S'équiper en infrastructures devant assurer la réalisation de tout genre d'échographie, une bonne aspiration sous contrôle, d'un bon suivi hormonal et d'un examen anatomopathologique concluant. Ceci dans le but d'améliorer la prise en charge et la surveillance des MTG ;
- Former et recycler le personnel sanitaire pour une conduite à tenir uniforme bien codifiée et spécifique ;
- subventionner le coût de la chimiothérapie pour qu'elle soit accessible à la population de bas niveau socio-économique ;

- avoir une base de donnée épidémiologique nationale afin de déterminer les régions de prédominance et par conséquent les facteurs de risque réels de la population marocaine ;
- Promouvoir la recherche dans le domaine des MTG et expérimenter les nouvelles méthodes de prise en charge thérapeutique ;
- mettre en place un programme national de lutte contre les TTG.

Conclusion

Les MTG qui pendant longtemps, ont fait réfléchir gynécologues et pathologistes de part leur diagnostic trop tardif et des nombreux échecs d'appréciation de la gravité et de la thérapeutique, semblent être actuellement, bien connues et mieux prises en charge. Elles ont le plus souvent une évolution favorable, elles n'interfèrent pas dans l'avenir obstétrical de la femme, quoi qu'elles exposent à des complications. Notre travail représente sur le plan national, une étude prospective portant sur 35 cas de MTG colligés au service des grossesses à risque de la maternité des Orangers sur une période de 18 mois. On retient essentiellement :

- Une fréquence très élevée des MTG au Maroc, le classant à côté des pays Asiatique ;
- Les facteurs de risque de la majorité de nos patientes étaient : l'âge >35 ans, la multiparité, l'appartenance aux groupes sanguins A+ et O+ et le bas niveau socio-économique, ce qui rejoint la littérature ;
- L'absence d'un système devant optimiser le traitement, rendre rigoureuse la surveillance et établir une stratégie codifiée de prévention.

Somme toute, l'imminence de la création d'un centre de référence des MTG au Maroc, à l'image de la France et le royaume uni se fait ressentir. Ce centre sera destiné à conseiller les équipes médicales confrontées à cette

pathologie et constituera une condition indispensable pour une meilleure prise en charge.

Titre : Intérêt du dosage de l'hormone chorionique gonadotrope dans les maladies trophoblastiques gestationnelles : Etude prospective à propos de 35 patientes réalisée à la maternité des Orangers de Rabat.

Auteur : Tchégnikin Messédé karl Muriel Christel HOUNMENOU

Rapporteur : Professeur Saïda TELLAL

Mots clés : maladies trophoblastiques gestationnelles, hCG totale sérique.

Année : 2011

Résumé :

Introduction : Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) correspondent à une prolifération et maturation anormale du trophoblaste et à ses dérivés cancéreux. Les formes bénignes sont les môles hydatiformes (MH) complètes (MHC) ou partielles (MHP) et les formes malignes sont les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG).

Patientes et Méthodes : Nous rapportons une série prospective de 35 cas de MTG pris en charge à la maternité des Orangers durant une période allant de Septembre 2009 à Mars 2011. Nous avons surveillé le profil d'hCG sérique conformément aux recommandations de la fédération internationale des gynécologues et obstétriciens (FIGO).

Résultats et Discussion : Nous avons recensé 35 cas de MTG dont 16 MHC et 18 MHP. La môle invasive (MI) est retrouvée dans 6 cas et le choriocarcinome (CC) dans un cas. La fréquence des MTG est de 1/290 grossesses. La moyenne d'âge est de 30 ans, avec une multiparité dans 43 % des cas. 95 % ont consulté pour des métrorragies, associées à des douleurs pelviennes 48,6 %). L'échographie a révélé à 60% un utérus de grande taille avec une masse latéro-utérine chez 34 % des patientes. Le dosage d'hCG est à 74% révélateur. Le traitement consiste à l'aspiration (97%) ou la chimiothérapie (29 %). L'évolution de la MH après aspiration est favorable chez 83 % des patientes. Le cas de CC et 5 cas de MI ont évolué favorablement. Un cas de MI a subi une hystérectomie due à une chimiorésistance. La surveillance est essentiellement biologique pendant et après le traitement.

Conclusion : Ce travail souligne l'importance du dosage sérique de l'hCG totale dans le diagnostic et la surveillance des MTG et espère améliorer leur pronostic et rendre le diagnostic plus précoce. En outre, il rappelle les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques des MTG à travers le monde.

Title: The importance of dosing gonadotrophic chorionic hormone in the gestational trophoblastic disease: Prospective analysis concerning 35 patients carried out at the Orangers maternity in Rabat.

Author : Tchégnikin Messedé karl Muriel Christel HOUNMENOU

Supervisor : Professeur Saïda TELLAL

Key Words: gestational trophoblastic disease, totale serumal hCG

Year : 2011

Abstract:

Introduction: Gestational trophoblastic diseases (GTD) correspond to an abnormal proliferation and maturation of trophoblasts and their cancerous by-products.

The benign forms are the complete (CMH) or partial moles hydatiforms (PMH) and the malign forms are the gestational trophoblastic tumours (GTT).

Patients and methods: We produced a prospective series of 35 cases of the GTD taken care of at the Orangers maternity for a time period from September 2009 to March 2011. We did monitor the serumal hCG profile on the terms and conditions specified by the International Federation of gynecologists and obstetricians (IFGO).

Results and Discussion: We did take a census of 35 cases of the GTD with 16 CMH and 18 PMH. The invasive mole (IM) was found in 6 cases and the choriocarcinome (CC) in a single case. The frequency of the GTD was 1 out of 290 pregnancies. The average age was 30 years, with a multiparity of 43% .95 % consulted for reasons of metrorrhagia, and 48,8% associated with pelvic pains. The echography revealed 60% had big sized uterus with 34% showing a mass latero-uterine. The serumal hCG dose was a revealing 74%. The treatment included aspiration(97%) or chemotherapy(29%).The evolution of the IM after the aspiration was favorable with 83% of the patients. The CC case and 5 of that of IM evolved favourably. One of the IM underwent hysterectomy due to chemo resistance. The monitoring was essentially biological in both per and post treatment.

Conclusion: This research underscores the importance of the total serumal hCG dose in the diagnosis and monitoring of GTD and hopes to improve their prognosis and render the diagnosis more precocious. Besides, it recalls the epidemiological characteristics, diagnostics and prognosis of GTD in the world

العنوان : فائدة تقديرات الهرمون المشيمي في أمراض الأرومة وقت الحمل : دراسة تقريبية بخصوص 35 مريضة (أجريت في مستشفى الولادة "الليمون" بالرباط)

المؤلف : تشيجيكين ميسيدي كارل ميريل كريستيل هونمينو

المشرف : الأستاذة سعيدة طلال

الكلمات الأساسية : أمراض الحمل hCG المصل

السنة الجامعية : 2011

الملخص :

مقدمة : أمراض الحمل الارومة تتعلق بانتشار ونسوج غير طبيعي للارومة الغازية ومشتقاتها السرطانية. الأنواع كاملة أو جزئية من الشامات عذاري الشكل والاورام الجنسية هي أرومة الحمل.

مرضى وطرق : نستعرض سلسلة استباقية من 53 حالة متكفل بها في قسم الولادات خلال الفترة من سبتمبر الى مارس. رصدن تطور هرمون المصلي على النحو الموصى به من قبل تاتحاد الدولي لأمراض النساء والتوليد.

النتائج والمناقشة : حدد 35 حالة MTG منها 16 MHC و 18 MHP تم العثور على الغازية عذاري الشكل الخلد في 6 حالات وسرطانة مشيمائية (CC) في حالة واحدة. وتردد MTG بقيمة 1/290 حمل. متوسط العمر هو 30 عاما مع تكرار الولادات في 43% من الحالات من بينهن 95% قمن باستشارة فيها فيض النزيف المرتبط بالأم الحوض (48,6%). السنوغرافي (echographie) كشف في 60 % من الحالات رحم كبير الحجم مع كتلة جانبية في 34 % من المريضات. معايرة HCG إجابية في 74% من الحالات.

يتكون العلاج في (97%) من الطموح (aspiration) موات في 83% من المريضات .

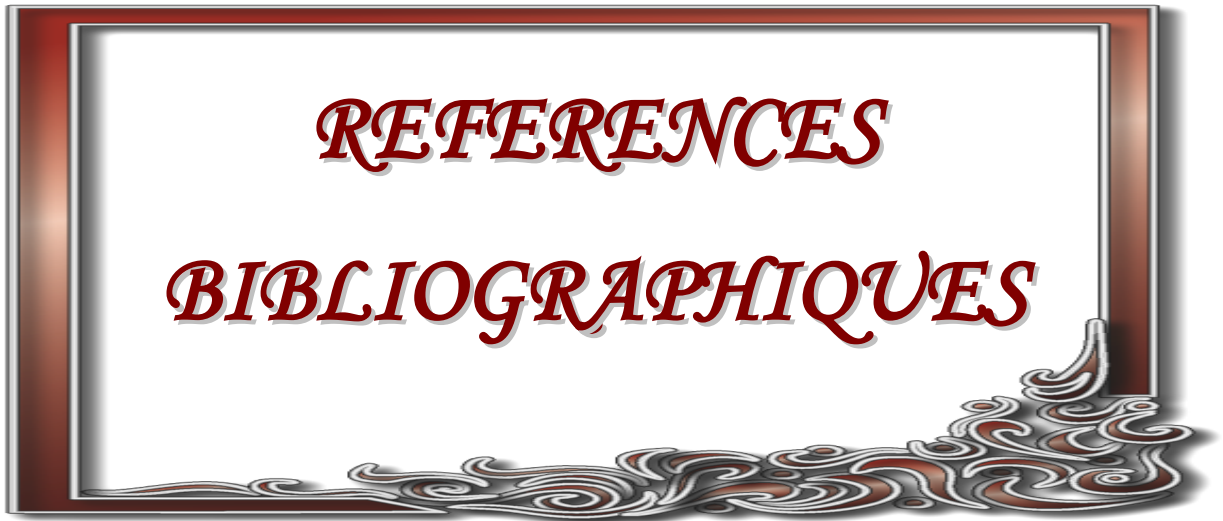
حالة ال « CC » و 5 حالات ال « MI » تطورت بشكل إيجابي. في حين أن حالة من ال « MI » استؤصلت بسبب مقاومة العلاج الكيميائي.

من الضروري القيام بالرصد البيولوجي أثناء وبعد العلاج.

خاتمة : هذا العمل يسلط الضوء على أهمية المعايرة المصلية (HCG) الكلية في تشخيص ورصد MTG والأمل في تحسين الفحص والتشخيص المبكر. بالإضافة إلى ذلك نذكر أهمية خصائص HCG الوبائية والتشخيصية والنظرية في جميع أنحاء العالم.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES



1- KAJJII T, OHAMA K.

Androgenic origin of hydatidiform mole. Nature 1977; 268: 633-4.

2- HERTIG AT, MANSELL H.

Tumor of the female sex organs. Part 1. Hydatidiform mole and choriocarcinoma. In: Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1956.

3- MISEJEWSKY GJ, GUINONES J, BARON J.

Localisation de la radioglobuline et immunospecificité dans le choriocarcinome transplanté. AM. J. Obst. Gyn. 1971 ; 111 : 413 - 418.

4- TIAMBA C.

Maladies Trophoblastiques ; Thèse médecine ; Hôpital Gabriel Touré et du Point « G ». 2004 ; 5-6.

5- PHILLIPE E, DREYFUS M.

Maladies trophoblastiques gestationnelle EMC 1998 ; 5-070-C-10.

6- SANDRITTER W, THOMAS C.

Manuel et Atlas d'anatomie pathologique macroscopique. (Schéma grossesse molaire)

7- COULLIN P.

Des andro et parthénogénètes humains (môles hydatiformes et tératomes ovariens) au cancer : Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 469–482.

8- MAZUR MT, KURMAN RJ.

Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ ed. Blaumenstein's pathologic of the female genital tract. Berlin: Springer-Verlag, 1994.

9- PHILIPPE E.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Ann Pathol 1994 ; 14 : 11-4.

10- THAM KF, RATNAM SS.

The classification of gestational trophoblastic disease: a critical review. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1998; 60 Suppl. 1: S39-S49.

11- WHO.

Scientific Groupe on Gestationnal Trphoblastic Diseases: Gestationnal Trophoblastic Diseases. Geneva, WHO, 1983 et 2003.

12- MANSON-BAHR PE, BELL DR.

Leeches and leech infestation. Manson's tropical diseases. 19th eds, London 1987, 1557 p.

13- RAUDRANT D et al.

Recommandations de bonnes pratiques : Maladies trophoblastiques Gestationnelles, diagnostic et prise en charge, avril 2010.

14- BEN ZINEB N, MOURALI M, BOUSSEN H.

Rapport national présenté au 5^{ème} Congrès Magrébin de Gynécologie obstétrique. Casablanca, 4 octobre 2003.

15- CISSE CT, LO N, MORCEAU JC, DIADHIOU F.

Choriocarcinome au Sénégal: épidémiologie, pronostic et prévention. Gynécologie Obstétrique & fertilité (2002) : 826-869.

16- FAYE O.

Etude ultrastructurale de la môle hydatiforme au Sénégal : données préliminaires. Rev fr Gyn Obs 1999 ; p : 94.

17- JUNAID TA.

Epidemiologic aspects of gestational trophoblastic diseases in Ibadan, Nigeria. Adv. Exp. Med. Biol. 1984; 176 : 177-185.

18- GHANAM A.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Propos de 140 cas. Thèse de médecine de la faculté de médecine de Rabat 2006.

19- ABOUD P, BROHET A, MANSOUR G et al.

Maladies trophoblastiques gestationnelles : étude rétrospective de 1997 à 2003. J. Gyneco. Obstet. Reprod 2005; 34 :148-153.

20- KHABOUZE S, ERCHIDI IE, BOUCHIKHI C, CHAHTANE A, KHARBACH A, CHAOUI A.

Les maladies gestationnelles trophoblastiques À propos de 105 cas, Gynécol Obstét Fertil 2002 ; 30 : 42-9.

21- CHAHTANE A, RHRAB R, BRAHMI R, CHAOUI A.

La môle hydatiforme et ses évolutions perturbées ; J gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 1992 ; 21 :221-226.

22- SMITH HO, QUALLS CR, PRAIRIE BA, et al.

Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective. Obstet Gynecol 2003; 102: 978-87.

23- DROZ JP, LHOMME C.

Choriocarcinome placentaire Cancers : évaluation, traitement et surveillance. ESTEM, PARIS 1997.

24- REGIS C, TAIEB S, LESOIN A, BARANZELLI MC, BLEHAUT T, LEBLANC E.

Présentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel. Gynécologie Obstétrique & fertilité 2006 ; 34 : 716-719.

25- TASKIN S, CENGIZ B.

Invasive mole in post menopausal woman. International journal of gynécologie and obstetrics 2006; 93, 156-157.

26- VUONG PN, GUILLET JL, HOUISSA-VUONG S, L'HOMME C.

Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Gynécologie Obstétriques & fertilité 2000; 28 : 913-26.

27- DILBERT N et al.

Prise en charge des tumeurs trophoblastiques. J. Gyneco. Obstet. Reprod 2006; 14 :140-163.

28- HEXTAN YS, NGAN K, CHAN L.

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- BOUTAYEB Y, EDERDOUI M, SETOUANI A.

Influence sur la maladie trophoblastique. J. Gynecol. Obst biol reprod, 1982, 11 : 78-80.

31- DAWALIBI J, DUFOR P, BROK J.

Choriocarcinome métastatique du post partum. Rev fr Gyn Obs 1997; 3:191-198.

32- DESSAU R, RUSTIN G, DENT J, PARADINAS F.

Surgery and chemotherapy in the management of placental site tumor. Gynecol oncol. 1990, 39: 56-59.

33- ALTIERI A, FRANCESCHI S, FERLAY J, SMITH J, La VECCHIA C.

Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases: Lancet Oncol., 2003; 4: 670-8.

34- ANDREA A, FRANCESCHI S, FERLAY J, SMITH J, La VECCHIA C.

Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases The Lancet Oncology Volume 4 November 2003.

35- BAGSHAWE KD, DENT J, WEBB J.

Hydatidiform mole in England and Wales 1973-83: Lancet 1986; (2): 673-7.

36- SMITH H.

Gestational trophoblastic disease: epidemiology and trends. Clin Obstet Gynecol 2003; 46: 541-56.

37- DREFUS M, TISSIER I, PHILIPPE E.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J. Gyneco. Obstet Biol. Reprod 2000; 29 : 125-130.

38- PARAZZINI et al.

Risk factors for gestational trophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles: Obstet Gynecol. 1991; (78):1039-45.

39- HA et al.

Agent orange and the risk of gestational trophoblastic disease in Vietnam: Arch Environ Health. 1996; 51:368-74.

40- TALATI NJ.

The pattern of benign gestational trophoblastic disease in Karachi: J Pak Med Assoc. 1998; 48: 296-300.

42- PALMER et al.

Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors: J Natl Cancer Inst. 1999; 91:635-40.

43- BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP, BERNSTEIN MR.

Natural history of partial molar pregnancy: Obstet Gynecol. 1985; 66: 677-81.

44- BERKOWITZ et al.

Case-control study of risk factors for partial molar pregnancy: Am J Obstet Gynecol. 173: 788-94.

45- SEBIRE NJ, FISHER RA, REES HC. Histopathological diagnosis of partial and complete hydatidiform mole in the first trimester of pregnancy. Pediatr Dev Pathol 2002; 6: 69-77.

46- KEEP D, ZARAGOZA MV, HASSOLD TJ, REDLINE RW.

Very early complete hydatidiform mole. Hum Pathol 1996 ; 27: 708-13.

47- PATRIER S. Pathologie du placenta. Cas n° 1. Môle hydatiforme complète vue précocement. Annales de pathologie 2010 ; 30 : 275-279.

48- GENEST DR.

Partial hydatidiform mole: clinicopathological features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies, and gold standards for diagnosis. Int J Gynecol Pathol 2001; 20:315-22.

49- CHEW SH, PERLMAN EJ, WILLIAMS R, KURMAN RJ.

Morphology and DNA content analysis in the evaluation of first trimester placentas for partial hydatidiform mole. Hum Pathol 2000; 31: 914-24.

50- SEBIRE NJ, MAKRYDIMAS G, AGNATIS NJ, ZAGORIANAKOU N, REES H, FISHER RA.

Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. Anticancer Res 2003; 23(2C): 1723-8.

51- PATRIER S.

Pathologie du placenta. Cas n° 5. Môle hydatiforme partielle. Annales de pathologie 2010 ; 30 : 296-300.

52- 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.

53- BAERGEN RN.

Gestational choriocarcinome Gen Diagn pathol 1997 ; 143: 127, 41.

54- KURMAN RJ.

Pathology of trophoblast. Monogr Pathol. 1991; 33: 195–227.

55- LURAIN JR, BREWER JI.

Invasive mole. Semin Oncol. 1982; 9: 174–180.

56- BENIRSCHKE K, KAUFMANN P.

Pathology of the human placenta. New York: Springer; 2000.

57- REDLINE RW, ABDUL-KARIM FW.

Pathology of gestational trophoblastic disease. Semin Oncol. 1995; 22: 96–108.

58- PHILLIPE E, DREFUS M.

Maladies trophoblastiques gestationnelles. EMC : 5-070-C-10 2004.

59- SILVA EG, TORNOS C, LAGE J, ORDONEZ NG, MORRIS M, KAVANAGH J.

Multiple nodules of intermediate trophoblast following hydatidiform moles. Int J Gynecol Pathol. 1993; 12: 324–332.

60- DUNCAN DA, MAZUR MT.

Trophoblastic tumors. Ultrastructural comparison of choriocarcinoma and placental-site trophoblastic tumor. Hum Pathol. 1989; 20: 370–381.

61- LINDHOLM H, FLAM F.

The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology: Acta Obstet Gynecol Scand. 1999; 78: 6-9.

62- ACOG PRACTICE BULLETIN N°53.

Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: Obstet Gynecol. 2004; 103: 1365-77.

63- DRISCOLL SG.

Gestational trophoblastic néoplasms ; morphologic considerations. Hums-Pathol 1977; 8 : 529.

64- GOLFIER F, MASSARDIER J, et al.

Prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles ; journal de Gynéco-Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39S : F25—F32.

65- WOLF NG, LAGE JM.

Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: a review. Semin Oncol 1995; 22: 113-20.

66- FISHER RA, NEWLANDS ES.

Gestational trophoblastic disease. Molecular and genetic studies. J Reprod Med 1998; 43 : 87-97.

67- CAMERON B, GOWN AM, TAMIMI HK.

Expression of c-erb B-2 oncogene product in persistent gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1616-22.

68- KENIMER JG, HERSHMAN JM, HIGGINS HP.

The thyrotropin in hydatiforme moles in human chorionic gonadotropin. J. Clin Endocrinal Metab 1975 N° 40 482.

69- SZULMAN AE, BUCHSBAUM HJ.

Partial hydatiform mole. In: Gestational trophoblastic disease. Szulman AE Ed, New York, Springer-Verlag Ed, pp 37-44.

70- McFADDEN DE, KWONG LC, YAM IY, LANGLOIS S.

Parental origin of triploidy in human fetuses: evidence for genomic imprinting. Hum Genet 1993; 92: 465-9.

71- VAN DEN VEYVER IB, AI-HUSSAINI TK.

Biparental hydatidiform moles: a maternal effect mutation affecting imprinting in the offspring, Human Reproduction Update, 2006; 12(3): 233–242.

72- COULLIN P.

Des andro-et parthénogènotes humains (môles hydatiformes et teratomes ovariens) au cancer .Gynécologie Obstétrique & fertilité 2005 ; 33 : 469-482.

73- LI HW, TSAO SW, CHEUNG ANY.

Current understandings of molecular genetics of gestational trophoblastic diseases. Placenta 2002; 23: 20-31.

74- CISSE CT, LO N, MORCEAU J C, DIADHIOU F.

Choriocarcinome au Sénégal: épidémiologie, pronostic et prévention. Gynécologie Obstétrique & fertilité. 2002 ; 826-869.

75- RAUDRANT D, et al.

Recommandations de bonnes pratiques : Maladies trophoblastiques Gestationnelles, diagnostic et prise en charge, avril 2010.

76- FAYE O.

Etude ultrastructurale de la môle hydatiforme au Sénégal: données préliminaires. Rev fr Gyné Et Obsté Fra DA 1999; 94p.

77- THAM KF, RATNAM SS.

The classification of gestational trophoblastic disease: a critical review. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1998; 60(1): S39-S49.

78- JUNAID TA.

Epidemiologic aspects of gestational trophoblastic diseases in Ibadan, Nigeria. Adv. Exp. Med. Biol. 1984; 176 : 177-185.

79- PATRIER S.

Pathologie du placenta. Cas n° 1. Môle hydatiforme complète vue précocement; Annales de pathologie 2010 ; 30 : 275-279.

80- JAUNIAUX E, NICOLAIDES H.

Early ultrasound diagnosis and followup of molar pregnancies: Ultrasound Obstet Gynecol., 1997; 9: 17-21.

81- JAUNIAUX E.

Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease: Ultrasound Obstet Gynecol., 1998; 11: 367-77.

82- BRAUNSTEIN GD.

False-positive serum human chorionic gonadotropin results: causes, characteristics, and recognition: Am J Obstet Gynecol. 2002; 187: 217-24.

83- OLSEN TG, HUBERT PR, NYCUM LR.

Falsely elevated human chorionic gonadotropin leading to unnecessary therapy: Obstet Gynecol. 2001; 98: 843-5.

84- NGAN HY, YEUNG WS, CHENG GT, WONG LT, de MADEIROS SF, NORMAN RJ, MA HK.

Problems in the use of urinary hCGbeta- core as a tumor marker in gynecologic cancer: Int J Gynecol Cancer. 1995; 5: 15-19.

85- ROTMENSCH SC, CELENTANO A, ELLIGER N, SADAN O, LEHMAN D, GOLAN A, GLEZERMAN M.

Diurnal variation of human chorionic gonadotropin betacore fragment concentrations in urine during second trimester of pregnancy: Clin Chem. 2001; 47: 1715-7.

86- SOPER JT, MUTCH DG, SCHINK J.

Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53: Gynecol Oncol. 2004; 93: 575-85.

87- FIGO, IGCS.

Staging classifications and clinical practice guidelines for gynecologic cancers. 2006; 23p.

88- SASAKI S.

Management of gestational trophoblastic diseases in Japan a review: Placenta. 2003; 24: S28-32.

89- KOHORN EI.

Is lack of response to single-agent chemotherapy in gestational trophoblastic disease associated with dose scheduling or chemotherapy resistance? Gynecol Oncol. 2002; 85: 36-9.

90- QUERLEU D.

Môle et choriocarcinome. Mise à jour en Gynécologie Obstétrique Paris, Vignot 1986 : 217-248.

91- Cole LA, SUTTON JM.

HCG tests in the management of gestational trophoblastic diseases. Clin Obstet Gynecol. 2003; 46: 523-40.

92- KOHORN EI, COLE L.

Nicked human chorionic gonadotropin in trophoblastic disease. Int J Gynecol Cancer. 2000; 10: 330-335.

93- OKAMOTO T, MATSUO K, NIU R, OSAWA M, SUZUKI H.

Human chorionic gonadotropin (hCG) betacore fragment is produced by degradation of hCG or free hCG beta in gestational trophoblastic tumors: a possible marker for early detection of persistent postmolar gestational trophoblastic disease. J Endocrinol., 171: 435-43.

94- OZTURK M, BELLET D, MANIL L, HENNEN G, FRYDMAN R, WANDS J.

Physiological studies of human chorionic gonadotropin (hCG), alpha hCG, and beta hCG as measured by specific monoclonal immunoradiometric assays. Endocrinology. 1987; 120: 549-58.

95- PAUTIER P, GHIONE S, BRAILLY-TABARD S, LHOMME C, MORICE P, Bidart JM.

Are serum inhibin concentrations new markers of placental tumours in the course of chemotherapy?: Hum Reprod. 2001; 16: 2434-7.

96- DREFUS M, TISSIER I, PHILIPPE E.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J. Gyneco. Obstet Biol. Reprod 2000; 29 : 125-130.

97- REGIS C, TAIEB S, LESOIN A, BARANZELLI MC, BLEHAUT T, LEBLANC E.

Présentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel. Gynécologie Obstétrique & fertilité 2006; 34: 716-719.

98- ALLEN SD, LIM AK, SECKL MJ, MITCHELL AW.

Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. Clinical radiology 2006 ; 61 : 301-313.

99- DILBERT N et al.

Prise en charge des tumeurs trophoblastiques. J. Gyneco. Obstet. Reprod 2006; 14: 140-163.

100- HOPKINS MP, DRESHER CW, KEYSER J, SCHMIDT R.

Malignant placental site trophoblastic tumor associated with placental abruption, foetal distress and elevated CA -125. Gynecol Oncol 1992; 47: 267-271.

101- DENNY LA, DEHAECK K, NEVIN J, BLOCH B.

Placental site trophoblastic tumor :three case reports and literature review. Gynecol Oncol 1995; 59: 300-303.

102- FUKUNAGA M, USHIGOME S.

Alignant trophoblastic tumors immuno-histochemical and flow cytometric tumors. Hum pathol 1993; 24: 1098-1106.

103- BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP, BERNSTEIN MR.

The years experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 1986; 23: 111-181.

104- BETTER COURT E, PINTO E , ABRAUL E, DENIS M.

Placental site trophoblastic tumor:the value of transvaginal colour and pulsed Doppler sonographie in it diagnosis: Case report.Gynecol 1997; 18: 461-464.

105- GERULAT AH.

Maladie trophoblastique gravidique. Directives cliniques de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.

106- GABOR NANDOR T.

Trophoblastic diseases , treatement and follow –up Investigations of the diseases in Hungary
Trophoblast Research 1999; 13: 189-204.

107- GILBERT D.

GTD in developing countries. International journal of gynecology & obstetrics 1994; 53: 63-64.

108- BARTER JF, SOONY S , MATCH D.

Treatement of a metasratic gestational trophoblastic disease with sequentie intramuscularoral méthotrexate. Gynecol.Oncol. 1989 ; 33: 82-84.

109- PHILLIPE E.

Maladies trophoblastiques gestationnelles. J. Rerod Med 1984. ; 29: 813-820.

110- HOW J, SCURRY J, GRAND P, et al.

Placental site trophoblastic tumor. Report of three casese and review of the literature. Int j.gynecol cancer 1995; 5: 241-249.

111-SENSI A, GUALANDI F, PITTALIS MC, CALABRESE O, FALCIANO F, MAESTRI I, et al.

Mole maker phenotype: possible narrowing of the candidate region. Eur J Hum Genet 2000; 8: 641–4.

112- SLIM R, MEHIO A.

The genetics of hydatidiform moles: new lights on an ancient disease. Clin Genet 2007; 71: 25–34.

113- FISHER RA, HODGES MD.

Genomic imprinting in gestational trophoblastic disease A review. Placenta. 2003; 24: S111–8.

114- REUBINOFF BE, LEWIN A, VERNER M, SAFRAN A, SCHENKER JG, ABELIOVICH D.

Intra-cytoplasmic sperm injection combined with preimplantation genetic diagnosis for the prevention of recurrent gestational trophoblastic disease. Hum Reprod 1997; 12(4): 805–8.

115- HELWANI MN, SEOUD M, ZAHED L, ZAATARI G, KHALIL A, SLIM R.

A familial case of recurrent hydatidiform molar pregnancies with biparental genomic contribution. Hum Genet 1999; 105(1–2): 112–5.

116- FISHER RA, KHATOON R, PARADINAS FJ, ROBERTS AP, NEWLANDS ES.

Repetitive complete hydatidiform mole can be biparental in origin and either male or female. Hum Reprod 2000; 15(3): 594–8.

117- PAPADOPOULOS AJ, FOSKETT M, SECKL MJ, McNEISH I, PARADINAS FJ, REES H, NEWLANDS ES. Twentyfive years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors: J Reprod Med. 2002; 47: 460-4.

118- KURMAN RJ, YOUNG RH, NORRIS HJ, MAIN CS, LAWRENCE WD, SCULLY RE.

Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site. trophoblastic tumor: Int J Gynecol Pathol., 3: 101-21.

119- HANCOCK B. PLACENTAL SITE TROPHOBLASTIC TUMOUR (PSTT). An international collaborative project The XIII World Congress on gestational trophoblastic diseases, 8p.

120- HUI P, RIBA A, PEJOVIC T, JOHNSON T, BAERGEN RN, WARD D.

Comparative genomic hybridization study of placental site trophoblastic tumour. A report of four cases: Mod Pathol. 17: 248-51.

121- MONCLAIR T, ABELER VM, KAERN J, WALAAS L, ZELLER B, HILSTROM C.

Placental site trophoblastic tumor (PSTT) in mother and child death of the fetus, missed abortion and hydatidiform mole. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 2002; 81: 146-9.

122- VAISBUCH E, BEN-ARIE A, DGANI R, PERLMAN S, SOKOLOVSKY S, HAGAY Z.

Twin pregnancy consisting of a complete hydatidiform mole and co-existent fetus: report of two cases and review of literature: Gynecol Oncol, 98: 19-23.

123- SEBIRE NJ, FOSKETT F, PARADINAS J, FISHER RA, FRANCIS RJ, SHORT D, NEWLANDS ES, SECKL MJ.

Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. Lancet. 2002; 359: 2165-6.

124- STELLER MA, GENEST DR, BERNSTEIN MR, LAGE JM, GOLDSTEIN DP, BERKOWITZ RS.

Clinical features of multiple conception with partial or complete molar pregnancy and coexisting fetuses. J Reprod Med. 1994; 39: 147-54.

125- MATSUI H, SEKIYA S, HANDO T, WAKE T, TOMODA Y.

Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus. A national collaborative study in Japan: Hum Reprod. 2000 ; 15 : 608 -11.

126- FALLET C, EVAIN BRION D.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010, 39-1.

127- BOUSFIELD GR, PERRY WM, WARD DN.

Gonadotropins chemistry and biosynthesis. In: The physiology of reproduction, second edition (Knobil E, Neil JD, eds). Raven Press, New York 1994; 1749-1792.

128- WU H, LUSTBADER JW, LIU Y, CANFIELD RE, HENDRICKSON WA.

Structure of human chorionic gonadotropin at 2.6 Å resolution from MAD analysis of the selenomethionyl protein. Structure 1994; 2: 545-558.

129- COLE LA.

Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites Clin. Chem. 1997 ; 43 : 2233-2243.

130- BIDART JM.

L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) et ses formes moléculaires Immunoanal Biol Spec 1995 ; 10 : 341-346.

131- COMBARNOUS Y.

Structure et relations structure-activité des hormones folliculo-stimulantes recombinantes humaines. Médecine Sciences 1999 ; 15 : 167-174.

132- HANDSCHUH K, et al.

Human chorionic gonadotropin expression in human trophoblasts from early placenta: comparative study between villous and extravillous trophoblastic cells. Placenta 2007; 28: 175-84.

133- COLE LA, SUTTON JM.

Selecting an appropriate HCG test for managing gestational trophoblastic disease and cancer: J Reprod Med. v. (2004), 49, p. 545-53.

134- KORHONEN J, ALFTHAN H, YLOSTALO P, VELDHUIS J, STENMAN UH.

Disappearance of human chorionic gonadotropin and its alpha- and beta subunits after term pregnancy: Clin Chem. 1997; 43: 2155-63.

135- POUPON C., BURTIN-CURUTCHET ML, CANO Y, GUIBOURDENCHE J, KHALFON D, MERLIN M, et al.

Les techniques de dosage immunologique de l'hCG sérique. Spectra Biol 2005 ; 24 : 60-73.

136- BOIME I.

Human placental hormone production is linked to the stage of trophoblast differentiation. Trophoblast Res 1991; 5: 57-60.

137- KHODR G, SILER-KHODR TM.

The effect of luteinizing hormone-releasing factor on human chorionic gonadotropin secretion Fertil. Steril. 1978 ; 30 : 301-304.

138- LEI ZM, RAO CV.

Gonadotropin receptors in human foetoplacental unit: implication for hCG as an intracrine, paracrine and endocrine regulator of human foetoplacental function Trophoblast Res 1992 ; 6 : 213-224.

139- COLE LA, KARDANA A, PARK SY, BRAUNSTEIN GD.

The desactivation of hCG by nicking and dissociation J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993 ; 76 : 704-710.

140- COLE LA, BUTLER S.

Detection of hCG in trophoblastic disease. The USA hCG reference service experience: J Reprod Med.2002; 47: 433-44.

141- ROCHE DIAGNOSTICS. Notices d'utilisation HCG STAT, HCG STAT CalSet. 2001.

142- COLLECTIF DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS DU CHU HASSAN II, FES.

Livre des maladies trophoblastiques gestationnelles. 2007 ; p.101-102.

143- DREFUS M, TISSIER I, PHILIPPE E.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J.Gyneco.Obstet Biol.Reprod 2000; 29: 125-130.

144- MELLIER G, DARGENT D.

Maladies trophoblastiques gestationnelles. Cancers gynécologiques 1994; 226-49.

145- ZALEL Y, DGANI R.

Gestational trophoblastic disease following the evacuation of partial hydatiform mole. a review of 66 cases. Eur J Obstet Gynecol Biolog 1997 ; 71 : 67-71.

146- CHAPMAN GW Jr.

Characteristics of molar pregnancy in a 12 year old. J Nath Med Assac 1996 ; 88(12): 806-7.

147- GBALA-SAPOULOU MV, KOCKO I.

Choriocarcinome après un accouchement normal. À propos d'un cas observé à Brazzaville. Médecine Tropicale 1996 ; 2 : 170-2.

148- LURAIN JR, BREWER JI, TOROC EE, HELPERN B.

Gestational trophoblastic disease: treatment at the brewer trophoblastic disease - Center. Obstet. Gynecol. 1982; 60: 354-60.

149- LANG JF, CHILDERSJM, SURWIT EA.

Laparoscopic hysterectomy for persistent gestational trophoblastic neoplasia. J am Assoc Gynecol Laparosc 1995; 4: 475-7.

150- GOSWARIEL D, SHARMA K, ZUTISHIV-TEMPO A, NIGAM S.

Non gestational pure ovarian choriocarcinoma with contralateral teratoma. Gynecol. Oncol 2001; 80(2): 262-6.

151- FOURNIER LS, BRISSA M, LEFORT C.

Tumeurs trophoblastiques gestationnelles : cas cliniques et revue de la littérature. Société française de radiologie 2006.

Fiche de suivi

Intérêt du dosage de l' hCG + β dans le diagnostic et le suivi des maladies trophoblastiques Gestationnelles (MTG)

Service de Gynécologie obstétrique (HMIMV) – Service Gynécologie obstétrique de la Maternité ORANGE de RABAT

Date

Nom :

Prénom :

Age :

IPP : code

Adresse :

Téléphone :

Condition Sociale :

Parité/Gestité :

Semaines d'aménorrhées :

Groupe sanguin :

Epoux :

Antécédents :

Signes cliniques :

Aspects échographiques :

Type de maladie trophoblastique :

Intervention

Date de l'intervention :

Type d'intervention

Evolution

Date du 1^{er} dosage post thérapeutique de l'hCG + β hCG libre :

Fréquence de dosage post thérapeutique d'HCG + β

Hebdomadaire jusqu'à négativation totale puis mensuel pendant le temps correspondant aux recommandations de la FIGO, relatives au type de MTG.

Tableau de suivi post thérapeutique de l'HCG + β HCG libre

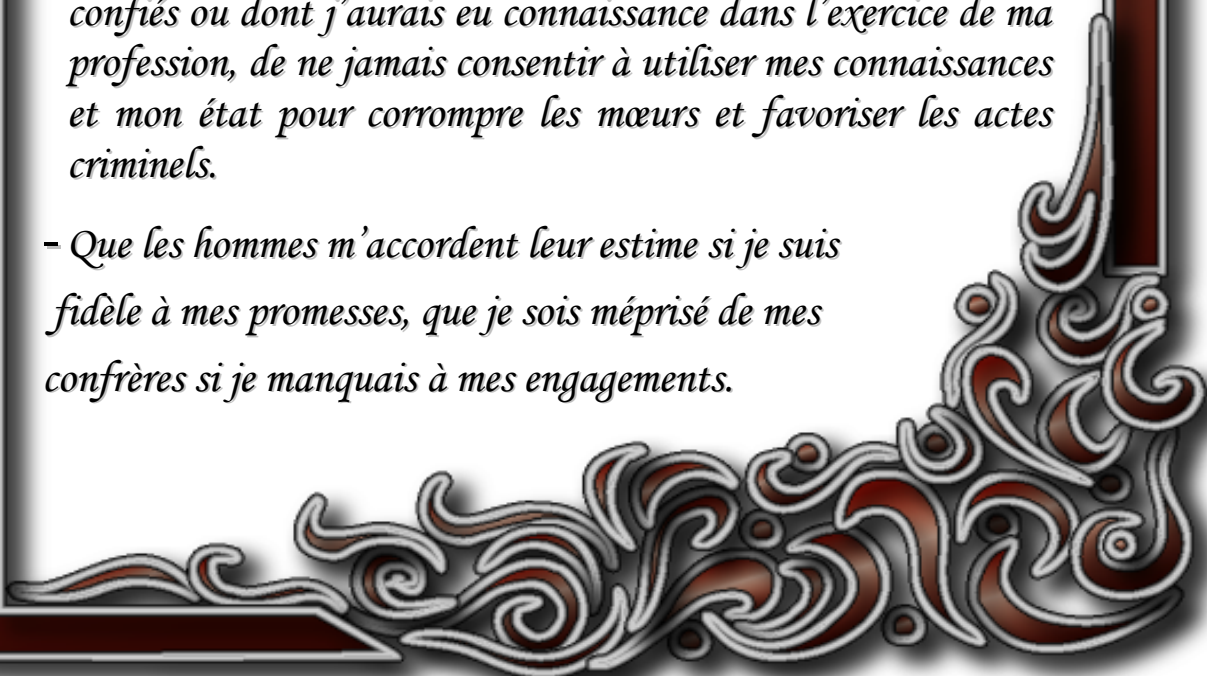
N° du dosage	Date du dosage	Taux d'HCG + β (mUI/ml)	N° du dosage	Date du Dosage	Taux d'HCG + β (UI/l)
1			11		
2			12		
3			13		
4			14		
5			15		
6			16		
7			17		
8			18		
9			19		
10			20		



Courbe traduisant la variation du taux d'HCG + β en fonction du temps

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

العنوان : فائدة تقديرات الهرمون المشيمي في أمراض الأرومة وقت
الحمل : دراسة تقريبيه بخصوص 35 مريضة
(أجريت في مستشفى الولادة "الليمون" بالرباط)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: تشيجيكين ميسيدي كارل ميرييل كريستيل هونمينو

المزدداد (ة) في 31 يناير 1986 في ویده (بنين)

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسا

مشرف

أعضاء

السيد دريس موساوي رحالي

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيد عبدالله فلالي أديب

أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد

السيد عبدالله دامي

أستاذ مبرز في الكيمياء الإحيائية

السيدة منى نزيه

أستاذة مبرزة في علم الدم