



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+YELU+ I +OIEIE+ A +O.OXO+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° : 153/18

LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

EXPERIENCE DU CENTRE REGIONNAL D'ONCOLOGIE HASSAN II D'OUJDA

(A PROPOS DE 32 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/06/2018

PAR

M. KENNAB Fouad

Né le 15/08/1983 à Ain Taoujdate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLEFS

TTG-EPIDEMIOLOGIE-DIAGNOSTIC-TRAITEMENT-PRONOSTIC

JURY

- | | | |
|------|---|------------|
| M. | MELLAS Nawfel..... | PRESIDENT |
| | Professeur d'oncologie médicale | |
| M. | BRAHMI Sami Aziz..... | RAPPORTEUR |
| | Professeur agrégé d'oncologie médicale | |
| Mme. | MAMOUNI Nisrine..... | JUGES |
| | Professeur agrégée de gynécologie obstétrique | |
| M. | ALAOUI LAMRANI My Youssef..... | |
| | Professeur agrégé de radiologie | |



ADMINISTRATION



LISTE DES ENSEIGNANTS

AALOUANE RACHID

Psychiatrie, Enseignant

AARAB CHADYA

Psychiatrie, Enseignant

AATIF TAOUFIQ

Néphrologie, Enseignant

ABDELLAOUI MERIEM

Ophtalmologie, Enseignant

ABOURAZZAK SANA

Pédiatrie, Enseignant

ACHOUR SANAE

Toxicologie, Enseignant

AFIFI MY ABDERRAHMANE

Chirurgie Pédiatrique, Enseignant

AFRICHA TAOUFIK

Radiologie, Enseignant

AIT TALEB KHALID

Chirurgie Générale, Enseignant

AJJA ASSOU

Neurochirurgie, Enseignant

AKASBI NESSRINE

Rhumatologie, Enseignant

AKOUDAD HAFID

Cardiologie, Enseignant

ALAMI BADRE EDDINE

Biophysique, Enseignant

ALAMI MOHAMMED

Urologie, Enseignant

ALAOUI LAMRANI MOULAY YOUSSEF

Radiologie, Enseignant

ALAOUI SLIMANI KHAOULA

Oncologie Médicale, Enseignant

ALJALIL ABDELFATTAH

ORL, Enseignant

AMARA BOUCHRA

Pneumo-Phtisiologie, Enseignant

AMMANI ABDELGHANI

Urologie, Enseignant

AMRANI HASSANI MONCEF

Hématologie, Enseignant

AQODAD NOURDIN

Gastro-Entérologie, Enseignant

ARIFI SAMIA

Biologie Cellulaire, Enseignant

ATARRAF KARIMA

Chirurgie Pédiatrique, Enseignant

ATMANI SAMIR

Pédiatrie, Enseignant

ATOINI FOUAD

Chirurgie Thoracique, Enseignant

ATTIFI HICHAM

ORL, Enseignant

BABA HABIB MOULAY ABDELLAH

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

BADIDI MOULAY EL MEHDI

Cardiologie, Enseignant

BANANI ABDELAZIZ

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

BAY BAY HANANE

Dermatologie, Enseignant

BAZINE AZIZ

Oncologie Médicale, Enseignant

BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI

Neurologie, Enseignant

BEN MANSOUR NAJIB

ORL, Enseignant

BENAJAH DAFR-ALLAH

Gastro-Entérologie, Enseignant

BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS

Ophtalmologie, Enseignant

BENBRAHIM ZINEB

Oncologie Médicale, Enseignant

BENJELLOUN EL BACHIR

Chirurgie Générale, Enseignant

BENJELLOUN MOHAMED CHAKIB

Pneumo-Phtisiologie, Enseignant

BENMILOUD SARRA

Pédiatrie, Enseignant

BENNANI BAHIA

Microbiologie – Virologie, Enseignant

BENNIS SANAE

Biologie Cellulaire, Enseignant

BENZAGMOUT MOHAMMED

Neurochirurgie, Enseignant

BERDAI MOHAMED ADNANE

Anesthésie Réanimation, Enseignant

BERRADA EL MALKI NABIL

Cardiologie, Enseignant

BERRADY RHIZLANE

Médecine Interne, Enseignant

BERRAHO MOHAMED

Epidémiologie Clinique, Enseignant

BHALLIL OUAHIBA

Immunologie, Enseignant

BOUABDALLAH YOUSSEF

Chirurgie Pédiatrique, Enseignant

BOUARHROUM ABDELLATIF

Chirurgie Vasculaire Périphérique, Enseignant

BOUBBOU MERYEM

Radiologie, Enseignant

BOUCHIKHI CHAHRAZED

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

BOUGUENOUCHE LAILA

Génétique, Enseignant

BOUHAFI TOURIA

Radiothérapie, Enseignant

BOUJRAF SAID

Biophysique, Enseignant

BOUKAIDI LAGHZAOUI OMAR

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

BOUKATTA BRAHIM

Anesthésie Réanimation, Enseignant

BOULAHROUD OMAR
Neurochirurgie, Enseignant

BOUTAYEB FAWZI
Traumatologie-Orthopédie, Enseignant

BOUZELMAT HICHAM
Cardiologie, Enseignant

BOUZIDI ADIL
Ophtalmologie, Enseignant

CHAARA HEKMAT
Gynécologie Obstétrique, Enseignant

CHABIR RACHIDA
Physiologie, Enseignant

CHAFIKI JAOUAD
Urologie, Enseignant

CHAHDI HAFSA
Anatomie Pathologique, Enseignant

CHAKOUR KHALID

Anatomie, Enseignant

CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED

Neurochirurgie, Enseignant

CHAOUKI SANA

Pédiatrie, Enseignant

CHATER LAMIAE

Chirurgie Pédiatrique, Enseignant

CHBANI LAILA

Anatomie Pathologique, Enseignant

CHERIF EL ASRI ABAD

Neurochirurgie, Enseignant

CHIKRI MOHAMED

Biochimie, Enseignant

CHOUMI FAIÇAL

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale, Enseignant

CHRAIBI FOUAD

Ophtalmologie, Enseignant

CHTAOU NAIMA

Neurologie, Enseignant

DERKAOUI ALI

Anesthésie Réanimation, Enseignant

EDDERAI MERYEM

Radiologie, Enseignant

EDDOU HICHAM

Hématologie Clinique, Enseignant

EL ABKARI Mohammed

Gastro-Entérologie, Enseignant

EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE

ORL, Enseignant

EL AMMARI JALAL EDDINE

Urologie, Enseignant

EL AZAMI EL IDRISI MOHAMMED

Immunologie, Enseignant

EL BAAJ MOHAMED

Médecine Interne, Enseignant

EL BENAYE JALAL

Dermatologie, Enseignant

EL BIAZE MOHAMMED

Pneumo-Phtisiologie, Enseignant

EL BOUAZZAOUI ABDERRAHIM

Anesthésie Réanimation, Enseignant

EL BOUHADDOUTI HICHAM

Chirurgie Générale, Enseignant

EL BOUKHARI ALI

ORL, Enseignant

EL BOUKHRISSI FATIMA

Biochimie, Enseignant

EL FAHSSI MOHAMMED

Chirurgie Générale, Enseignant

EL FAKIR SAMIRA

Epidémiologie Clinique, Enseignant

EL FASSI MOHAMMED JAMAL

Urologie, Enseignant

EL FATEMI HINDE

Anatomie Pathologique, Enseignant

EL HASSANI MOULAY EL MEHDI

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

EL HJOUJI ABDERRAHMAN

Chirurgie Générale, Enseignant

EL IBRAHIMI ABDELHALIM

Traumatologie-Orthopédie, Enseignant

EL IDRISI MOHAMMED

Traumatologie-Orthopédie, Enseignant

EL KAOUI HAKIM

Chirurgie Générale, Enseignant

EL KARTOUTI ABDESLAM

Pharmacie Clinique , Enseignant

EL KOUACHE MUSTAPHA

Anatomie, Enseignant

EL KTAIBI ABDERRAHIM

Anatomie Pathologique, Enseignant

EL MAZGHI SI ABDERRAHMAN

Radiothérapie, Enseignant

EL MELLAOUI MOHAMMED

Ophtalmologie, Enseignant

EL MIDAOUI AOUATEF

Physiologie, Enseignant

EL MOQADDEM AMINE

Anesthésie Réanimation, Enseignant

EL MRINI ABDELMAJID

Traumatologie–Orthopédie,Enseignant

EL OMRI NAOUAL

Médecine Interne,Enseignant

EL OUAFI AZIZ

Ophtalmologie,Enseignant

EL OUAHABI HANAN

Endocrinologie et Maladies Métaboliques,Enseignant

EL RHAZI KARIMA

Médecine Communautaire (Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène),Enseignant

EL WALI ABDERRAHMAN

Anesthésie Réanimation,Enseignant

EL YOUSFI MOUNIA

Gastro–Entérologie,Enseignant

EN–NAFAA ISSAM

Radiologie,Enseignant

ENNOUHI MOHAMED AMINE

Chirurgie Réparatrice et Plastique, Enseignant

ER-RAMI MOHAMMED

Parasitologie – Mycologie, Enseignant

ER-RASFA MOURAD

Pharmacologie, Enseignant

ERRARHAY SANAA

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

FARIH MOULAY HASSAN

Urologie, Enseignant

FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

FETOHI MOHAMED

Oncologie Médicale, Enseignant

FRIKH MOHAMMED

Microbiologie – Virologie, Enseignant

GUELZIM KHALID

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

HACHIMI MOULAY AHMED

Anesthésie Réanimation, Enseignant

HAJJIOUI ABDERRAZAK

Médecine Physique et Réadaptation Fonctionnelle, Enseignant

HAKIMI IHSSANE

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

HAMMAS NAWAL

Anatomie Pathologique, Enseignant

HARANDOU MUSTAPHA

Anesthésie Réanimation, Enseignant

HARMOUCH TAOUFIQ

Histologie Embryologie Cyto Génétique, Enseignant

HARZY TAOUFIK

Rhumatologie, Enseignant

HASBI SAMIR

Chirurgie Générale, Enseignant

HASSANI MOHAMED

Néphrologie, Enseignant

HASSOUNI KHALID

Radiothérapie, Enseignant

HBIBI MOHAMED

Pédiatrie, Enseignant

HIDA MOUSTAPHA

Pédiatrie, Enseignant

HMAMI FOUZIA

Pédiatrie, Enseignant

HMIDI MOUNIR

ORL, Enseignant

HOMMADI ABDELAZIZ

Radiologie, Enseignant

HOUARI NAWFAL

Anesthésie Réanimation, Enseignant

IBN MAJDOUB HASSANI KARIM

Chirurgie Générale, Enseignant

IBRAHIMI SIDI ADIL

Gastro-Entérologie, Enseignant

IFERKHASS SAID

Ophtalmologie, Enseignant

ISMAILI ALAOUI NADIA

Médecine Nucléaire, Enseignant

JAYI SOFIA

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

JIBER HAMID

Chirurgie Vasculaire Périphérique, Enseignant

JIRA MOHAMED

Médecine Interne, Enseignant

KABBALI NADIA

Néphrologie, Enseignant

KAMAL DOUNIA

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale, Enseignant

KANJAA NABIL

Anesthésie Réanimation, Enseignant

KARROURI RABIE

Psychiatrie, Enseignant

KASMAOUI EL HOUSSINE

Traumatologie-Orthopédie, Enseignant

KECHNA HICHAM

Anesthésie Réanimation, Enseignant

KHALFI LAHCEN

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale, Enseignant

KHALLOUFI ABDELAZIZ

Hématologie, Enseignant

KHAMMAR ZINEB

Médecine Interne, Enseignant

KHATOUF MOHAMMED

Anesthésie Réanimation, Enseignant

KHATTALA KHALID

Chirurgie Pédiatrique, Enseignant

KOJMANE WIDADE

Pédiatrie, Enseignant

LAHLOU IKRAM

Cardiologie, Enseignant

LAHMADI KHALID

Immunologie, Enseignant

LAHRACH KAMAL

Traumatologie-Orthopédie, Enseignant

LAHRICHI ANISSA

Chimie, Enseignant

LAKHDAR IDRISSE MOUNIA

Pédiatrie, Enseignant

LAKTAOUI ABDELKADER

Ophtalmologie, Enseignant

LAMSIAH TAOUFIK

Gastro-Entérologie, Enseignant

LAOUTID JAOUAD

Anesthésie Réanimation, Enseignant

LARAQUI HICHAM

Chirurgie Générale, Enseignant

LOUASTE JAMAL

Traumatologie-Orthopédie, Enseignant

MAAROUFI MUSTAPHA

Radiologie, Enseignant

MAHMOUD MUSTAPHA

Microbiologie – Virologie, Enseignant

MAHMOUDI ABDELHALIM

Chirurgie Pédiatrique, Enseignant

MAMOUNI NISRINE

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

MARZOUKI ZEROUALI AMINE

Traumatologie-Orthopédie, Enseignant

MAZAZ KHALID

Chirurgie Générale, Enseignant

MELHOUF MOULAY ABDELILAH

Gynécologie Obstétrique, Enseignant

MELLAS NAWFEL

Oncologie Médicale, Enseignant

MELLAS SOUFIANE

Anatomie, Enseignant

MENFAA MOHAMMED

Chirurgie Générale, Enseignant

MERNISSI FATIMA ZAHRA

Dermatologie,Enseignant

MESSOUAK MOHAMMED

Chirurgie Cardio-Vasculaire,Enseignant

MOUAQIT OUADII

Chirurgie Générale,Enseignant

MOUDDEN MOHAMMED KARIM

Médecine Interne,Enseignant

MOUMINE MOHAMMED

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale,Enseignant

MOUNACH JAMAL

Neurologie,Enseignant

MOUNIR KHALIL

Anesthésie Réanimation,Enseignant

MOUSSAOUI ABDENACER

Chirurgie Réparatrice et Plastique,Enseignant

NAAMA OKACHA

Neurochirurgie, Enseignant

NEJJARI CHAKIB

Epidémiologie Clinique, Enseignant

OTHEMANE YASSINE

Psychiatrie, Enseignant

OUADNOUNI YASSINE

Chirurgie Thoracique, Enseignant

OUAHA LATIFA

Cardiologie, Enseignant

OUARSSANI AZIZ

Pneumo-Phtisiologie, Enseignant

OUDIDI ABDELLATIF

ORL, Enseignant

OUFKIR AYAT ALLAH

Chirurgie Réparatrice et Plastique, Enseignant

OULDIM KARIM

Génétique, Enseignant

OULEGHZAL HASSAN

Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Enseignant

OUMOKHTAR BOUCHRA

Microbiologie – Virologie, Enseignant

OUSADDEN ABDELMALEK

Chirurgie Générale, Enseignant

QARRO ABDELMOUNAIM

Urologie, Enseignant

RABHI SAMIRA

Médecine Interne, Enseignant

RAFIK REDDA

Neurologie, Enseignant

RIDAL MOHAMMED

ORL, Enseignant

SALHI HOUDA

Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Enseignant

SBITI MOHAMMED

Microbiologie – Virologie, Enseignant

SBITTI YASSIR

Oncologie Médicale, Enseignant

SEKAL MOHAMMED

Histologie Embryologie Cyto Génétique, Enseignant

SERRAJ MOUNIA

Pneumo–Phtisiologie, Enseignant

SHIMI ABDELKARIM

Anésthésie Réanimation, Enseignant

SINAA MOHAMED

Anatomie Pathologique, Enseignant

SMAHI MOHAMED

Chirurgie Thoracique, Enseignant

SOUHAIL HASSANE

Ophtalmologie, Enseignant

SOUILMI FATIMA ZOHRA

Pédiatrie, Enseignant

SOUIRTI ZOUHAYR

Neurologie, Enseignant

SQALLI HOUSSAINI TARIK

Néphrologie, Enseignant

TACHFOUTI NABIL

Epidémiologie Clinique, Enseignant

TAGAJDID MOHAMED RIDA

Microbiologie – Virologie, Enseignant

TARCHOULI MOHAMED

Chirurgie Générale, Enseignant

TAZI MOHAMMED FADL

Urologie, Enseignant

TLAMCANI IMANE

Hématologie, Enseignant

TLAMCANI ZINEB

Parasitologie – Mycologie, Enseignant

TOUGHRAI IMANE

Chirurgie Générale, Enseignant

TOUIHEME NABIL

ORL, Enseignant

TRAIBI AKRAM

Chirurgie Thoracique, Enseignant

YAHYAOUI ANASS

Hématologie, Enseignant

YAHYAOUI GHITA

Microbiologie – Virologie, Enseignant

YASSARI MOHSINE

Psychiatrie, Enseignant

ZAINOUN BRAHIM

Radiologie, Enseignant

ZAJJARI YASSIR

Néphrologie, Enseignant

ZAKI ZOUHEIR

ORL, Enseignant

ZEJJARI HASSANE

Traumatologie-Orthopédie, Enseignant

ZIADI TARIK

Radiologie, Enseignant

ZINEBI ALI

Médecine Interne, Enseignant

REMERCIEMENTS

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR MELLAS NAOUFAL*

*Professeur de l'Enseignement Supérieur d'oncologie médicale
CHU Hassan II -Fès*

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR BRAHMI SAMI AZIZ*

Professeur agrégé d'oncologie médicale

CHU Mohamed VI-Oujda

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail. Les conseils fructueux que vous nous avez prodigués ont été très précieux, nous vous en remercions.

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond respect.

Veillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et notre profonde admiration.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME LE PROFESSEUR
MAMOUNI NISRINE*

Professeur agrégée de Gynécologie-Obstétrique

CHU Hassan II - Fès

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous êtes une femme de science et un médecin attentif au bien être de ses patients.

C'est avec sincérité que nous vous exprimons notre admiration pour le professeur, mais aussi pour la personne que vous êtes.

Nous avons pu, au cours du stage d'externe passé sous votre direction, apprécier vos qualités humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques.

Veillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime et de notre considération.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE PROFESSEUR
ALAOUI LAMRANI MY YOUSSEF*

Professeur agrégé de radiologie

CHU Hassan II-Fès

*Nous vous remercions de la spontanéité et de la simplicité avec
lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction et avons
trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous a reçu en toutes
circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de
responsabilité nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à
atteindre.*

*Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous prions, cher
Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute
considération.*

*A TOUS MES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE
PHARMACIE DE FES*

*A TOUS MES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE
PHARMACIE D'OUJDA*

*Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais
oublier dans mes dédicaces l'ensemble de mes professeurs et maîtres qui ont
contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.*

DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...✍

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

le respect, la reconnaissance...✍

Aussi, c'est tout simplement que...✍



Je dédie cette thèse

A LA MEMOIRE DE MON PERE LHAJ KENNAB AHMED

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE MAIMOUNA

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés.

Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais encore besoin de ton amour. Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime maman...

A MA CHÈRE EPOUSE NAOUAL

A la fleur de ma vie.

Ton amour est un don du dieu.

Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi.

Dans tes yeux, j'ai toujours pu lire de la tendresse, tu es une étoile dans ma vie.

Tu m'as toujours soutenu, compris et réconforté tu es et restera toujours ma source d'inspiration.

*Merci pour ta tendresse, ton attention, ta patience et tes encouragements ;
Merci pour tout.*

Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie pour le service de Dieu....

A MON PETIT BIJOU ACHRAF

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour....

Bref, tu es la joie de ma vie.

J'espère que ma thèse sera pour toi source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre.

Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir.

Que Dieu te garde et te protège.



A MES TRÈS CHÈRS BEAUX PARENTS MOHAMED ET AYADA

Parce qu'il est impossible de trouver les mots qui peuvent exprimer mon amour, et ma reconnaissance pour vous.

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert depuis mon mariage, de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour assurer notre vie de couple et notre bien être, de votre tolérance, et de votre bonté exceptionnelle.

Vous restez pour moi le symbole d'un amour original et d'une parenté idéale.

J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez de moi, et ne jamais vous décevoir.

Puisse DIEU le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse un jour vous rendre ne serait-ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour nous.

*A MES TRÈS CHÈRES FRÈRES MOHAMED, ABDELHAFID, ABDELHAMID,
ABDESSALAM ET SŒURS FATIMA, FATIHA ET BOUCHRA L'ÉPOUSE DE MON FRÈRE
ABDESSALAM*

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

*Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore. Je ne pourrais
d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour
tous les sacrifices consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi
une source de courage, de confiance et de patience.*

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer ma profonde et ma grande
reconnaissance.*

*J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur, amour et que vos rêves se
réalisent*

A MES BEAUX FRÈRES NABIL ET JAOUAD ET LEURS EPOUSES HAJAR ET SANAE

Vous qui m'avez toujours soutenu et encouragé.

Voilà le jour que vous avez attendu plus impatiemment que moi et sera l'occasion de partager une joie avec votre complicité habituelle.

J'ai le grand plaisir de dédier à vous ce modeste travail

Que Dieu vous apporte bonheur et satisfaction.

A MA TRÈS CHÈRE BELLE SŒUR FATIMA ZAHRAE ET SON MARI REDOUANE

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous.

Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble.

Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.

Je vous aime très fort...

A TOUTE MA GRANDE FAMILLE

Pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Je suis sûr que vous êtes fières de moi aujourd'hui

Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse.

Il y a tant de chaleur dans la bonté de vos cœurs.

Il n'y a aucun mot qui suffit pour vous dire merci, je vous aime énormément...

J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés...

A MES GRANDS AMIS ET COLLEGUES

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	55
GENERALITES	56
I.INTRODUCTION.....	57
II.DEFINITIONS.....	59
1. La môle invasive.....	59
2. Le choriocarcinome	59
3. La tumeur du site d'implantation placentaire.	60
4. La tumeur trophoblastique épithélioïde.....	60
III.RAPPEL HISTOLOGIQUE ET EMBRYOLOGIQUE.	61
1. Aspects morphologiques.	62
2. Caractères immunohistochimiques.	64
3. En conclusion.....	67
IV. ANATOMOPATHOLOGIE.....	69
1. Môle Invasive.	69
2. le choriocarcinome gestationnel.	71
3. Tumeur du site d'implantation placentaire.....	73
4-La tumeur trophoblastique épithélioïde.....	76
V. CYTOGENETIQUE.....	79
1. Môle invasive.	79
2. Choriocarcinome.....	79
3. Tumeur du site d'implantation placentaire :	79
VI. PATHOGENIE.	81
1. Etiologie de la môle.....	81
2. Vers l'invasion et vers le cancer.	82
VII.EPIDEMIOLOGIE.	85
1. Fréquence.	85
2. Facteurs de risque.....	87

VIII. LES CRITERES DIAGNOSTIC.....	91
1. Clinique.	91
2. Radiologie.....	94
4. Les critères diagnostiques.	100
1. Echographie endovaginale avec doppler couleur.	103
2. Radiographie pulmonaire.....	103
3. Scanner thoracique.....	104
4. Scanner abdominal.....	104
5. IRM cérébral ou le scanner cérébral.	104
6. Autres.....	105
7. Cas métastatiques.....	106
X. CLASSIFICATION ET SCORES PRONOSTIQUES.	108
XI. TRAITEMENTS.....	112
1. Objectifs.	112
2. Moyens.	112
XII. TRAITEMENT PREVENTIF.	136
1. Chimio prophylaxie.	136
2. Hystérectomie préventive.	137
XIII. SURVEILLANCE.....	138
XIV. PRONOSTIC.	140
1. Mortalité.	140
2. Morbidité.	141
3. Fertilité et devenir obstétrical.	142
OBJECTIFS	144
MATERIELS ET METHODES.....	146
I. TYPE D'ETUDE.	147
II. POPULATION ETUDIEE.....	147

III.RECUEIL DES INFORMATIONS.	147
IV.ANALYSE STATISTIQUE.	147
RESULTATS	149
I. Epidémiologie.	150
1. Fréquence.	150
2. Age.....	151
3. Niveau socioéconomique.....	152
II. Les antécédents.	154
1. Gestité.	154
2. Parité.	155
3. Les antécédents pathologiques.....	156
III. Circonstances de diagnostic.	157
IV. Le traitement initial.	158
V. Grossesse causale.	159
VI. Le diagnostic positif.	160
VII. Bilan d'extension.....	161
VIII. Profil métastatique.	162
IX. Score pronostic.	164
X. Prise en charge thérapeutique.	165
1. La chimiothérapie.....	165
2. Chirurgie.....	169
3. Radiothérapie.....	169
XI. La surveillance.	170
1. Au cours du traitement.....	170
2. Surveillance après la fin du traitement.	175
XII. Evolution globale des patientes admise pour TTG.	177
XIII. Fertilité.	178

DISCUSSION	179
I.EPIDEMIOLOGIE.	180
1. Fréquence.	180
2. Facteurs de risque.	182
II. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION.	185
1. Diagnostic.	185
2. Bilan d'extension.	185
III. THERAPEUTIQUE.	188
1. Objectifs.	188
2. Modalités.	188
IV. PRONOSTIC.	191
1. Mortalité.	191
2. Morbidité.	191
3. Fertilité et devenir obstétrical.	191
RECOMMANDATIONS.....	193
CONCLUSION	198
RESUME.....	200
ANNEXE	206
BIBLIOGRAPHIE.....	212

ABREVIATIONS

- AG : Age gestationnel.
- CNGOF : Collège National de Gynécologie obstétrique de France.
- CO : contraception orale.
- DIU : dispositif intra-utérin.
- EMA : antigène membranaire épithéliale ;
- FIGO : fédération internationale des gynécologues et obstétriciens
- HLP : l'hormone lactogène placentaire.
- IRM : Imagerie par résonance magnétique.
- MHC : Mole hydatiforme complète.
- MHP : Mole hydatiforme partielle.
- MI : Mole invasive.
- MTG : maladies trophoblastiques gestationnelles.
- MTX : Méthotrexate.
- NFS : numération formule sanguine.
- OMS : organisation mondiale de la Santé.
- Plap : phosphatase alcaline placentaire
- RP : Radiographie pulmonaire.
- Sp1 : fraction 1 des glycoprotéines spécifique de grossesse.
- β hCG : fraction β - de l'hormone chorionique gonadotrope.
- TDM : Tomodensitométrie.
- TSIP : tumeur du site d'implantation placentaire.
- TTG : tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
- ECR : Essais contrôlés randomisés.
- CTAP : cérébro-thoraco-abdomino-pelvienne.

GENERALITES

I.INTRODUCTION.

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles. Il existe quatre types histologiques différents : la môle invasive, le choriocarcinome gestationnel, la tumeur du site d'implantation et la tumeur trophoblastique épithélioïde.

L'incidence annuelle exacte est inconnue mais elle serait de l'ordre de 1 /1 000 000 de femmes.

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

Les signes révélateurs sont une absence de normalisation ou une ré-ascension des taux sériques de choriogonadotrophine (β hCG) totale après évacuation d'une môle hydatiforme, des métrorragies persistantes inexplicables après un avortement spontané ou une interruption volontaire de grossesse (IVG) et très occasionnellement, des métrorragies inexplicables dans les semaines ou mois suivant un accouchement normal ou une grossesse ectopique. Exceptionnellement, des métastases sont révélatrices chez une femme en période d'activité génitale.

L'étiologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles n'est pas connue.

Le diagnostic de TTG post-molaire repose sur l'un des quatre critères suivants : des valeurs d'hCG en plateau (variation inférieure à 10 %) sur au moins quatre dosages hebdomadaires pendant au moins trois semaines (jours 1, 7, 14, 21), l'augmentation d'au moins 10 % des valeurs d' β hCG sur au moins trois dosages hebdomadaires pendant au moins deux semaines (jours 1, 7, 14), la persistance d' β hCG détectable plus de six mois après évacuation de la môle ou sur le diagnostic histologique d'un choriocarcinome.

Dès le diagnostic porté, un bilan d'extension doit être réalisé à pour calculer le score FIGO 2000. Ce score permet de distinguer les TTG à bas risque (score inférieur ou égal à 6), des TTG à haut risque (score supérieur ou égal à 7).

La prise en charge thérapeutique doit se faire en lien avec un centre expert et discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire dans ce centre expert. Les tumeurs à bas risque sont traitées par une mono chimiothérapie systémique, et les tumeurs à haut risque sont traitées par une poly chimiothérapie systémique.

Le taux de guérison global est de l'ordre de 99%. Ce pronostic est intimement lié à la précocité du diagnostic, au niveau de risque de la tumeur (bas ou haut) et à l'adéquation du traitement.

Nous rapportons une série rétrospective de 32 cas de TTG colligés au centre régional d'oncologie HASSAN II d'Oujda durant une période de 12 ans allant de 01 septembre 2005 à 31 aout 2017.

Les objectifs de notre étude sont :

- ✓ Reporter et analyser les particularités des résultats de notre étude en ce qui concerne les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques.
- ✓ Confronter nos résultats avec les données de la littérature.

II. DEFINITIONS.

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

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

Il existe principalement quatre types [1] :

1. La môle invasive.

Môle hydatiforme infiltrante se définit par la pénétration des vésicules molaire dans le myomètre et/ou les vaisseaux intramyométriaux [2]. Elle fait suite à une môle hydatiforme, le plus souvent complète [3].

La môle infiltrante peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine [4].

2. Le choriocarcinome

C'est la tumeur trophoblastique la plus fréquente, représente 12,8 % des maladies trophoblastiques gestationnelles [1].

Il s'agit d'une tumeur épithéliale, de haute malignité, provenant du trophoblaste à tout stade de développement placentaire [5].

Elle peut se développer chez toutes les femmes en période d'activité génitale mais surtout au-delà de 40 ans. Des cas survenus après la ménopause ont été également rapportés.

Elle peut compliquer tout état gravidique : grossesse normale [6], fausse couche, grossesse molaire et grossesse ectopique [7].

D'exceptionnels choriocarcinomes intra placentaires ont été diagnostiqués de façon fortuite après analyse histopathologique de placentas matures ou immatures, parfois associés à une transfusion fœto-maternelle ou à des métastases fœtales [8].

3. La tumeur du site d'implantation placentaire.

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

La majorité des patientes sont jeunes, en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur. La plupart des TSIP se développe après une grossesse normale, une fausse couche ou une môle hydatiforme [9].

4. La tumeur trophoblastique épithélioïde.

C'est une tumeur rare, composée de cellules intermédiaires trophoblastiques de type chorionique [10,11]. Historiquement dénommée «choriocarcinome atypique» [12].

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

Les métrorragies représentent le signe clinique révélateur dans la plupart des cas. Lors du diagnostic, les taux sériques anormaux de β hCG sont fréquents. Mais ils restent inférieurs à ceux associés aux choriocarcinomes (2500 UI/ml) [10,11].

Les TTE peuvent être asymptomatiques ou se manifestent par une maladie extra-utérine. Elles ont un mauvais pronostic, et une chimio résistance, même avec une poly chimiothérapie [13].

III.RAPPEL HISTOLOGIQUE ET EMBRYOLOGIQUE.

La placentation débute une semaine après la fécondation, le blastocyste a épuisé ses réserves nutritives, sa vie libre ne peut donc être que de courte durée. Il définit alors avec l'organisme maternel, par un processus d'implantation, une structure qui lui permettra de se développer au cours de la gestation : le placenta [14].

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

Au moment de la nidation, une décidualisation intense de toute la cavité utérine caractérise la grossesse humaine [14].

Sous l'effet de l'imprégnation oestro-progestative maternelle, les cellules stromales de l'endomètre utérin se différencient en volumineuses cellules déciduales. Celles-ci jouent un rôle majeur dans le contrôle de l'invasion du trophoblaste et un rôle immunomodulateur. Après la nidation, le trophoblaste se différencie suivant deux voies récemment résumées : le syncytiotrophoblaste villositaire (ST) et le trophoblaste extra-villositaire. Le ST est le tissu des échanges fœto-maternels et le tissu endocrine du placenta humain. Bordant directement la villosité chorionale (Fig. 1), il baigne dans le sang maternel de la chambre intervillieuse. Ce syncytiotrophoblaste, cellule plurinucléée qui se forme par fusion des cytotrophoblastes sous-jacents, présente à sa surface de nombreuses microvillosités qui favorisent sa fonction d'échange. Le ST est de plus une cellule à activité endocrine, fortement polarisée, qui sécrète plus de 99 % de ses hormones polypeptidiques dans la circulation maternelle [14].

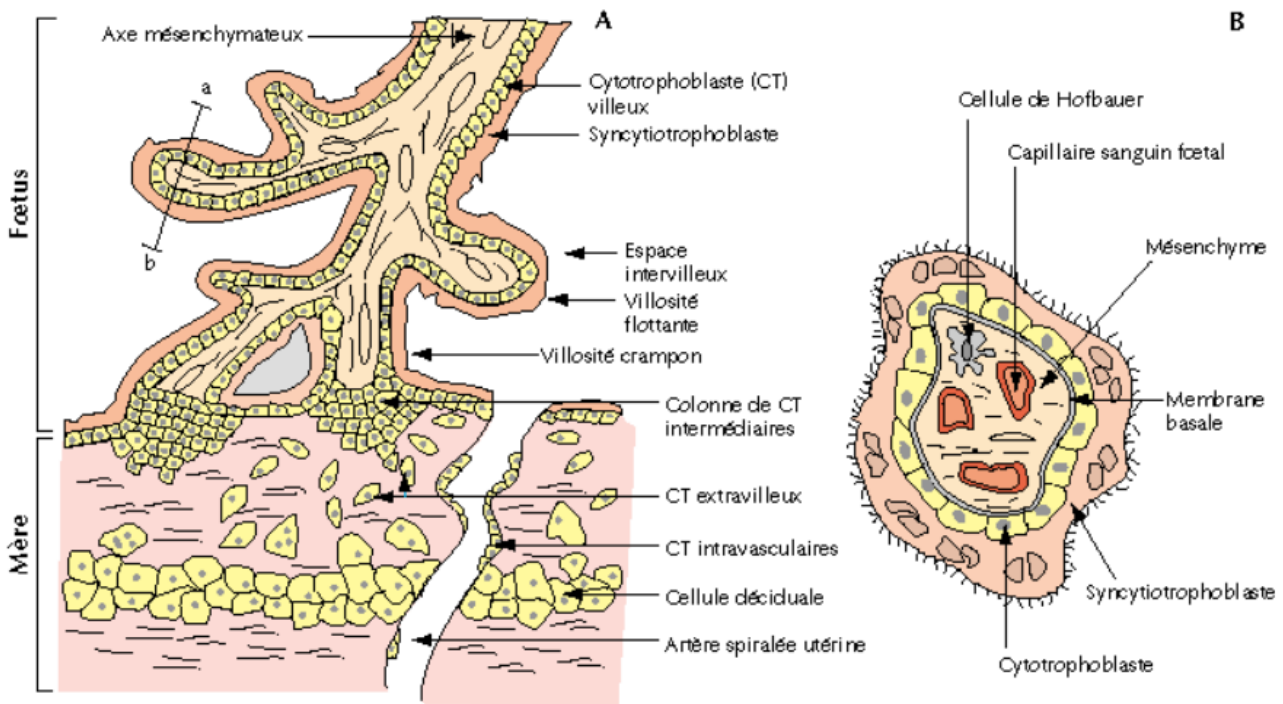


Figure 1 : Structure du placenta humain. A : coupe longitudinale et B : coupe transversale (a/b) d'une villosité chorale [14].

1. Aspects morphologiques. (Tableau 1)

Les cytotrophoblastes sont monomorphes avec un cytoplasme peu abondant et un fort potentiel prolifératif.

Le syncytiotrophoblaste forme une couche continue de cellules plurinucléées, à cytoplasme bondant bordé au pôle apical de microvillosités. Ces cellules assurent les fonctions de cellules endothéliales en bordure des lacs sanguins maternels de la chambre intervillouse.

Les trophoblastes intermédiaires villositaires « mûrissent » comme un épithélium stratifié avec des éléments éosinophiles qui subissent progressivement une augmentation et une clarification de leur cytoplasme. Les noyaux deviennent polyédriques. Ils perdent progressivement leur potentiel prolifératif.

Les trophoblastes intermédiaires du site d'implantation possèdent un cytoplasme abondant et éosinophile. Ils présentent des noyaux polymorphes, hyperchromatiques et sont parfois plurinucléés. Ils ont perdu leur potentiel prolifératif.

Les trophoblastes intermédiaires de type chorionique réalisent une couche cohésive de cellules présentant les caractéristiques des trophoblastes intermédiaires vilieux incomplètement différenciés avec un cytoplasme clair ou éosinophile et des noyaux ronds ou polyédriques [15 ; 16].

Tableau 1 : Caractères morphologiques des constituants cellulaires du trophoblaste [17].

	Cytotrophoblaste	TI vilieux	TI du site D'implantation	TI Chorionique	Syncytiotrophoblaste
Noyau	petit et rond uniforme	Polyédrique Uniforme	volumineux, hyperchromatique rarement multinucléé pléomorphe	rond/ polyédrique contour régulier	Multinucléé Arrangement Linéaire
Cytoplasme	contour cellulaire net, cytoplasme peu abondant, clair à granulaire	contour cellulaire net	abondant éosinophile	abondant éosinophile	abondant, dense, avec des vacuoles multiples et des lacunes
Structure de la Prolifération	Cohésive	Cohésive	infiltrante	cohésive	Syncytiale

2. Caractères immunohistochimiques. (Tableau 2)

a- Marqueurs épithéliaux.

Ils sont exprimés par les trophoblastes intermédiaires et extravilleux.

Les cytokératines constituent une famille de 20 polypeptides différents qui sont exprimés en fonction du type épithélial et du degré de maturation cellulaire.

AE1 / AE3 est un ensemble de deux anticorps monoclonaux contre les kératines cornées humaines qui identifie la majorité des cytokératines des cellules épithéliales mais ne reconnaît pas la cytokératine 18.

La cytokératine 18 est exprimée par de nombreux épithéliums glandulaires mais elle est absente des épithéliums stratifiés et de la majorité des carcinomes épidermoïdes.

L'EMA (Epithelial Membrane Antigen) appartient à un groupe hétérogène de protéines fortement glycosylées qui sont présentes dans de nombreux épithéliums normaux particulièrement glandulaires et néoplasiques.

Contrairement à des marqueurs habituels de néoplasie trophoblastique gestationnelle (p63, gonadotrophine chorionique humaine et lactogène placentaire humaine), une étude récente a objectivé que SALL4 a été exprimé dans 100% des choriocarcinomes et il n'a pas été détecté dans aucune tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire ou tumeur trophoblastique épithélioïde. Toutefois, la proportion des cellules positives varie dans une large gamme, allant de 10% à 70%, ce qui reflète le fait que SALL4 était spécifiquement présent dans les cellules mononuclées compatibles avec cytotrophoblaste néoplasique. Donc, SALL4 est très utile dans le diagnostic différentiel des néoplasies trophoblastiques gestationnelles [18].

L'axe PD-1 / PD-Ls : (Programmed cell death 1/programmed cell death ligand) joue un rôle important pour la modulation et l'auto-tolérance des réponses immunitaires. En outre, l'expression aberrante de PD-L1 sur les cellules tumorales ou des cellules inflammatoires associées à la tumeur accélère l'évasion immunitaire des cellules tumorales. Une nouvelle étude immunohistochimique approfondie de

5536 tumeurs a révélé que PD-L1 est constitutivement et fortement exprimé dans les trophoblastes du placenta, ainsi que les choriocarcinomes et les composants trophoblastiques des cellules des tumeurs germinales. L'immunohistochimie du PDL1 peut avoir un certain rôle dans le diagnostic différentiel des tumeurs immunophénotypiques et l'identification des candidats potentiels pour l'anti-PD-1 / PD-L thérapie de point de contrôle immunitaire [19].

b-Marqueurs fonctionnels. Les facteurs hormonaux.

L' β hCG est une glycoprotéine synthétisée exclusivement par les syncytiotrophoblastes. Elle intervient sur la croissance placentaire par voie humorale et elle est donc naturellement exprimée par les cellules qui bordent les lacs sanguins maternels.

L'hLP (hormone Lactogène Placentaire) est également exprimée par les cellules en contact avec le sang maternel : syncytiotrophoblastes et trophoblastes intermédiaires du site d'implantation.

La PLAP (Phosphatase Alcaline Placentaire) apparaît spécifiquement exprimée par les trophoblastes intermédiaires villositaires de type chorionique.

L' α -inhibine est une glycoprotéine hormonale produite par les cellules de la granulosa des follicules ovariens et par les cellules de Sertoli des tubes séminifères du testicule. Elle agit en combinaison avec l'activine pour réguler la sécrétion de FSH (follicule stimulating hormone), mais sa présence dans des tissus non gonadiques indique que ses peptides possèdent d'autres fonctions. Elle a été associée à l'ensemble des cellules trophoblastiques de type intermédiaire. Elle est fortement exprimée par les cellules syncytiales des choriocarcinomes [20].

Le facteur endocrine angiogénique placentaire "EG-VEGF" est aussi décrit dans la littérature par son rôle potentiel des expressions différenciées dans l'évolutivité de mole hydatiforme vers une reprise ou au développement de la tumeur trophoblastique gestationnelle. L'augmentation des données dans la littérature suggère une association étroite entre le développement de TTG et une mauvaise vascularisation placentaire au cours du premier trimestre de la grossesse. Une perturbation de l'expression de facteurs angiogéniques pourrait contribuer à

l'invasion de l'utérus ou des tissus extra-utérine par le trophoblaste extravilleux, ce qui contribue au développement de TTG. Décrypter les mécanismes par lesquels le facteur angiogénique influe sur ces processus aidera à comprendre la physiopathologie de MGT et de créer des opportunités pour le diagnostic et le traitement de celui-ci au début [21].

c-Marqueur de l'activité prolifératrice.

Le Ki 67 identifie les cellules en phase de synthèse et apparaît positif dans 25 à 50% des cytotrophoblastes, et dans plus de 90% des trophoblastes extravilleux prolifératifs des villosités d'ancrage. Ce marquage reste négatif dans les cellules différenciées que représentent les syncytiotrophoblastes et les trophoblastes intermédiaires du site d'implantation. Il ne marque qu'un faible pourcentage (3 à 5%) de cellules intermédiaires de type chorionique observées dans l'épaisseur des membranes libres [17].

d-Marqueur de la transformation cellulaire.

L'EGF-R (Epidermal Growth Factor Receptor), est un facteur de croissance qui a été associé au développement de TTG post-môlares. Il est normalement exprimé dans le trophoblaste intermédiaire proximal et disparaît dans les éléments distaux au niveau des villosités crampons. La distribution du C-erb-B2 est inverse [22].

e-Marqueurs de l'adhésion cellulaire.

Le Mel-CAM (Melanoma Cell Adhesion Molecule) est une molécule d'adhésion de la superfamille des gènes d'immunoglobuline. Elle est fortement exprimée par les trophoblastes intermédiaires extravilleux, incluant les cellules plurinucléées, au niveau du site d'implantation normal [23]. Il marque également les cellules envahissant les artérioles spiralées de la caduque maternelle. Son expression est constamment corrélée à l'absence du marqueur de prolifération : le Ki 67, ce qui témoigne d'une association avec les cellules en G0. Son ligand est observé sur les myocytes utérins ce qui suggère un effet anti-invasif [24].

La fibronectine oncofoetale est une forme spécifique de fibronectine à distribution limitée dans les tissus humains et qui est exprimée dans les trophoblastes du site d'implantation.

La Cadhérine E est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des molécules d'adhésion. Elle intervient dans les liaisons intercellulaires des cellules épithéliales. Elle concentre le récepteur de l'EGF au niveau des zones de contact cellulaire. La diminution de son expression dans les processus carcinomateux est associée à une évolution métastatique. Elle est exprimée par les trophoblastes intermédiaires et elle est remplacée par la VE-Cadhérine lors de l'invasion vasculaire [24].

f- Marqueur de la réactivité antigénique.

La tolérance de l'organisme maternel vis à vis du produit de conception, qui représente une greffe semi-allogène a longtemps été attribuée à une absence d'expression des molécules du système majeur d'histocompatibilité au niveau des cellules trophoblastiques. Il est actuellement démontré que les cellules trophoblastiques de type intermédiaire expriment une molécule non classique de classe I, l'HLA-G, et faiblement les HLA-E et F. Son expression est restreinte aux types intermédiaires, ces cellules étant destinées à entrer en contact avec les tissus maternels. Elle est observée dans toutes les MTG [25].

3. En conclusion.

L' α -inhibine, la cytokératine 18 et le prolyl 4-hydroxylase identifient tous les types de trophoblastes intermédiaires.

Le Mel-CAM, l'hPL et l'oncofoeto-fibronectine apparaissent comme des marqueurs de la différenciation des trophoblastes intermédiaires à cytoplasme éosinophile du site d'implantation avec une expression qui augmente de la base des villosités crampons vers la partie distale infiltrant la caduque maternelle et qui persiste au niveau des éléments invasifs.

Ils ne sont pas ou peu exprimés par les cellules du chorion des membranes libres.

La PLAP est spécifique des trophoblastes intermédiaires à cytoplasme clair, chargé en glycogène, de type chorionique individualisés dans les membranes libres.

L'intérêt d'identifier ces caractères immunohistochimiques, réside dans le diagnostic différentiel des différents types de TTG.

Tableau 2 : Caractères immunohistochimiques des constituants cellulaires du trophoblaste [17].

caractères Immunohistochimiques	Cytotrophoblaste	TI Villeux	TI du site d'implantation	TI chorionique	Syncytiotrophoblaste
HLA-G	-	++++	++++	+++	-
βhCG	-	-	-/+	-	++++
Hlp	-	-/+++	++++	-/+	++++
Mel-CAM	-	-/++++	++++	-/+	-
PLAP	-	-	-	+++	-
Ki-67	25-50%	>90%	0	3-10%	0

IV. ANATOMOPATHOLOGIE.

1. Môle Invasive.

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

1.1. Macroscopie.

La môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine [4], elle peut rompre l'utérus, déborder sur les paramètres, et envahir le péritoine. Les métastases à distance sont rares, essentiellement poumon, vagin, vulve, et cerveau [26].



Image1 : aspect macroscopique présence au sein du myomètre de villosités molaires [27].



image 2 : Aspect macroscopique de la MI (une de MI masse hémorragique infiltrant la moitié de l'épaisseur de la paroi du myomètre) [28, 29].

1.2 Microscopie.

La masse tumorale comporte des vésicules molaires infiltrant le myomètre (image3). La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin [30].

La confirmation anatomopathologique de la môle invasive ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie, ou sur métastase [31].

La môle invasive doit être distinguée de la môle complète, du placenta accreta et percreta, du site placentaire exubérant et ses variantes (nodule ou plaque du site placentaire), de la tumeur du site d'implantation et du choriocarcinome [30].

En effet, la présence de villosités au sein du myomètre dans la lumière des vaisseaux permet d'éliminer une môle hydatiforme complète [31].

Le placenta accreta ou percreta et le site placentaire exubérant sont caractérisés par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre [32]. La tumeur du site d'implantation placentaire et le choriocarcinome ne comporte ni villosités ni vésicules molaires [30].

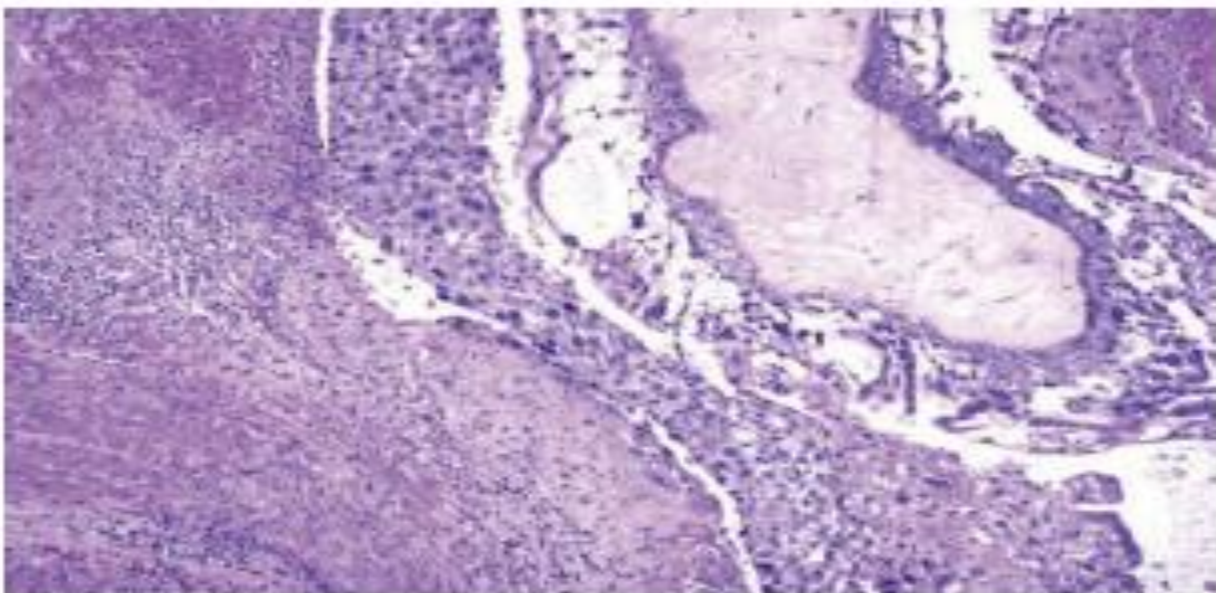


Image3 : invasion directe du myomètre par le tissu molaire incluant des villosités hydropiques recouvertes de trophoblaste hyperplasique [33].

2. le choriocarcinome gestationnel.

2.1 Macroscopie. (Image 4)

Le choriocarcinome gestationnel est représenté par des lésions nodulaires habituellement bien circonscrites [16], à développement intracavitaire et/ou intramural, extrêmement hémorragiques et souvent nécrotiques. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine [30].



Image 4 : Aspect macroscopique d'un choriocarcinome utérin en stade précoce (a) et avancé avec l'aspect très hémorragique typique (b) [34].

2.2 Microscopie. (Image 5)

Cette prolifération tumorale est décrite comme biphasique, incluant des cellules mononuclées identifiées comme étant des trophoblastes intermédiaires et des cellules multi nucléées de type syncytiotrophoblastes en proportion variable. Ces différents éléments conservent leurs caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques propres mais avec des atypies nucléaires plus ou moins marquées. Ces éléments bordent des lacs sanguins et détruisent les parois vasculaires, ce qui rend compte des remaniements hémorragiques et nécrotiques majeurs, essentiellement centraux [16]. Il est classiquement admis qu'il ne doit pas exister de villosités placentaires résiduelles identifiables lors du diagnostic sauf dans les choriocarcinomes survenant au niveau d'un placenta mature [35 ; 36 ; 37].

L'activité mitotique et l'indice de prolifération sont élevés mais n'apparaissent pas comme des facteurs pronostiques [16].

Le choriocarcinome pose le problème de diagnostic différentiel surtout avec les retentions persistantes après aspiration molaire, tumeur de site d'implantation placentaire, ainsi que la tumeur trophoblastique épithélioïde et le carcinome indifférencié dont l'étude immunohistochimique permet de typer la tumeur à l'aide des anticorps appropriés. Le choriocarcinome non gestationnel au niveau d'une métastase présente également un diagnostic différentiel du choriocarcinome. Son origine gestationnelle sera étayée par l'anamnèse et éventuellement par la mise en évidence du génome paternel au niveau des cellules tumorales. Les éléments syncytiotrophoblastiques infiltrent le myomètre colonisent les vaisseaux et migrent à distance. Les sites métastatiques sont par ordre décroissant, le poumon (80%), le vagin (30%), le pelvis (20%), le cerveau (20%) et le foie (10%) les autres localisations (gastro-intestinales, rénales, médiastinales et spléniques) sont exceptionnelles [30].

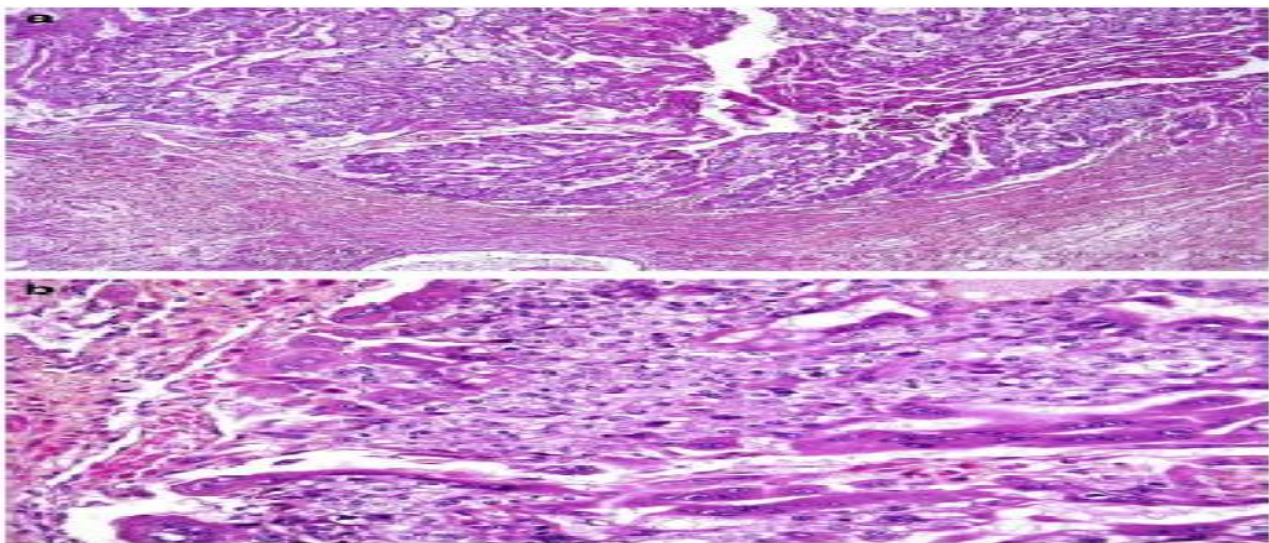


Image 5 : Aspect microscopique du choriocarcinome : Prolifération biphasique sans villosité placentaire infiltrant le myomètre (a : HES \times 20), composée de cellules mononucléées entourées de cellules syncytiotrophoblastiques (b : HES \times 200) [1].

3. Tumeur du site d'implantation placentaire.

3.1 Macroscopie. (Image 6)

Elle peut se présenter comme un polype endocavitaire ou une volumineuse tumeur nodulaire intra-myométriale, parfois mal limitée [38 ; 39 ; 40 ; 41] et pouvant infiltrer la totalité de la paroi utérine avec extension au niveau du ligament large ou des annexes. Elle apparaît blanc-jaunâtre avec de petits foyers de remaniements essentiellement nécrotiques ou plus rarement hémorragiques [42].



Image 6 : pièce d'hystérectomie totale : volumineuse tumeur à développement intramural et intracavitaire, de couleur jaunâtre, relativement bien limitée [27].

3.2 Microscopie. (Image 7)

Elles sont caractérisées par la présence d'une substance fibrinoïde éosinophile extracellulaire et par une invasion vasculaire très particulière se rapprochant de celle observée dans l'implantation normale [43 ; 44 ; 45] et peu d'invasion vasculaire [42].

Les cellules sont groupées en nids ou travées qui infiltrent le myomètre en périphérie, en dissociant les fibres musculaires. Elles possèdent les particularités morpho-fonctionnelles des trophoblastes intermédiaires du site d'implantation mais elles n'en partagent pas les caractéristiques immunohistochimiques. Le cytoplasme

est abondant, faiblement éosinophile, à contours polyédriques, arrondis ou occasionnellement fusiformes. Elles sont le plus souvent mononuclées avec des noyaux polymorphes ponctués d'un nucléole proéminent, mais il peut exister quelques cellules plurinuclées. Les mitoses sont peu nombreuses, moins de 5/10 champs x 400. Certaines lésions apparaissent histologiquement plus agressives avec des atypies cytonucléaires et une activité mitotique marquée et s'accompagnent de nécrose. Une activité mitotique supérieure à 5/10 champs x 400 a été associée à un risque plus élevé de récurrence [43]. Pour d'autres auteurs une activité mitotique importante ou une nécrose extensive ne semblent pas devoir être associées avec un plus mauvais pronostic [46 ; 47 ; 48].

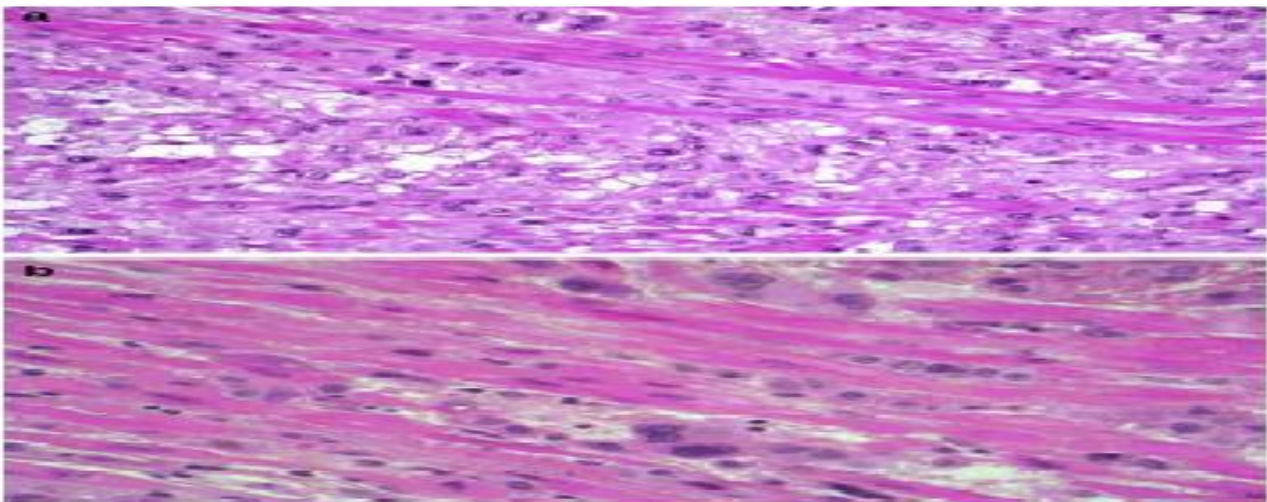


Image 7 : Lésions trophoblastiques de la zone de nidation. Tumeur trophoblastique du site d'implantation (a : HES x 200) composée de cellules polygonales à cytoplasme éosinophile ou clarifié dotées d'un noyau central et atypique, qui infiltrent le myomètre sous forme d'amas, dissociant les faisceaux musculaires lisses sans engendrer de stroma-réaction desmoplastique. Réaction exagérée du site d'implantation (b : HES x 400) avec des cellules trophoblastique intermédiaire atypiques infiltrant le myomètre de façon individuelle sans formation d'amas [1]. La coexistence de la composante mixte associant TSIP et choriocarcinome ou TTE, aussi l'association choriocarcinome et TTE ont été rapporté dans la littérature [49 ; 50 ; 51 ; 52].

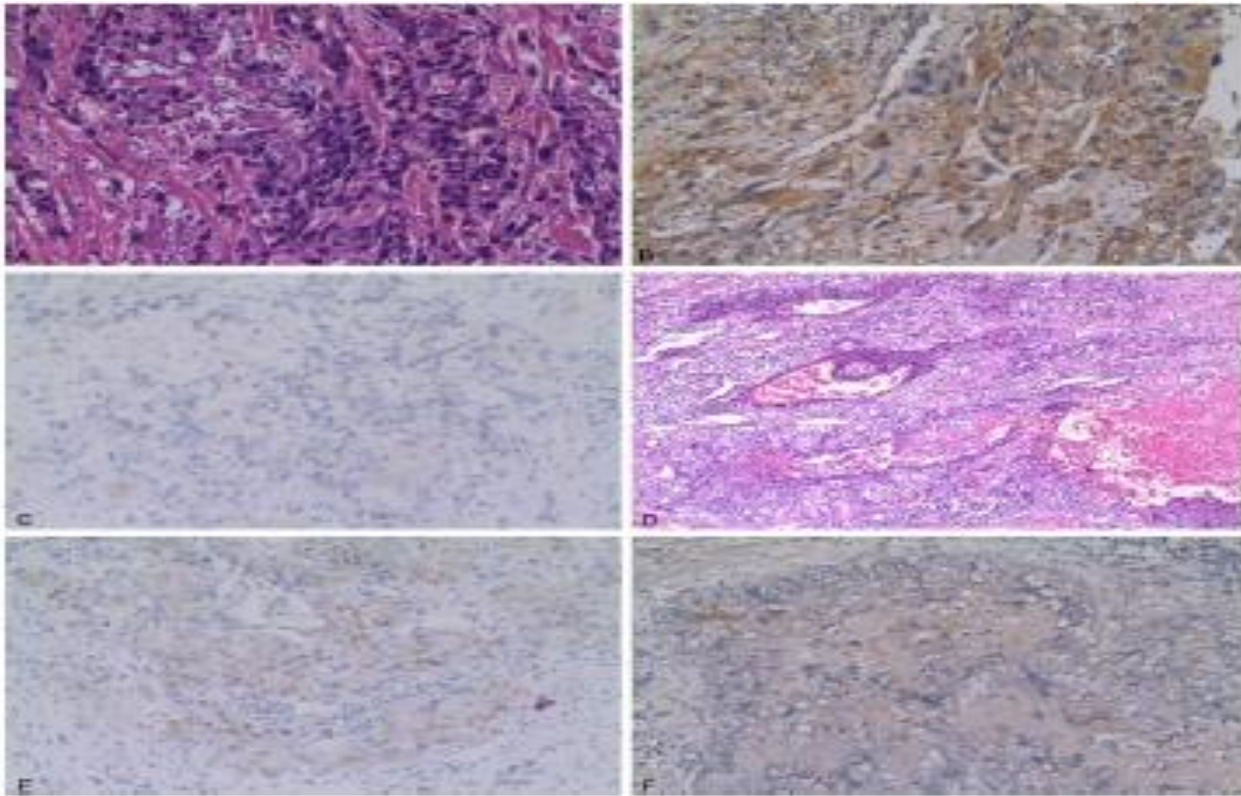


Image 8 : coexistence de TTSIP et TTE [52].

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

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

C : négatif pour p63.

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

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

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

4-La tumeur trophoblastique épithélioïde.

4.1 –macroscopie. (Image 9)

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



Image 9 : aspect macroscopique de la tumeur épithélioïde situé dans le segment inférieur de l'utérus, extension vers l'endocol, et envahissant la paroi utérine entière [53].

4.2– Microscopie. (Image 10)

Elle est généralement bien circonscrite mais peut présenter une tendance infiltrative en périphérie [11]. Les plages cellulaires sont organisées en travées ou

massifs à contours découpés de façon caractéristique « en cartes de géographie » au sein d'une matrice hyaline, et fibrinonécrotique éosinophile [54] qui peut en imposer pour de la kératine. Ces amas tumoraux florides s'organisent autour de vaisseaux occasionnellement modifiés par des dépôts fibrinoïdes mais non envahis. Les éléments tumoraux sont monomorphes et mononuclées, au cytoplasme éosinophile ou clarifié car chargé en glycogène. Les contours cellulaires sont très nets. Les noyaux restent petits, arrondis. La chromatine est dispersée et rarement pourvue de nucléoles proéminents.

Morphologiquement ces cellules sont proches des trophoblastes intermédiaires de type chorionique avec des membranes libres et des nodules du site placentaire. L'activité mitotique est très variable, en moyenne deux mitoses par champ au grossissement x 400 et le Ki 67 marque 5 à 25% des cellules [54 ; 55].

Des aspects, morphologiquement et immunohistologiquement typiques, de choriocarcinome ont été associés dans les suites d'une MHC [54]. La composante épithélioïde pourrait être responsable d'une chimiorésistance lors d'un diagnostic de choriocarcinome, d'où la nécessité de caractériser cette lésion.

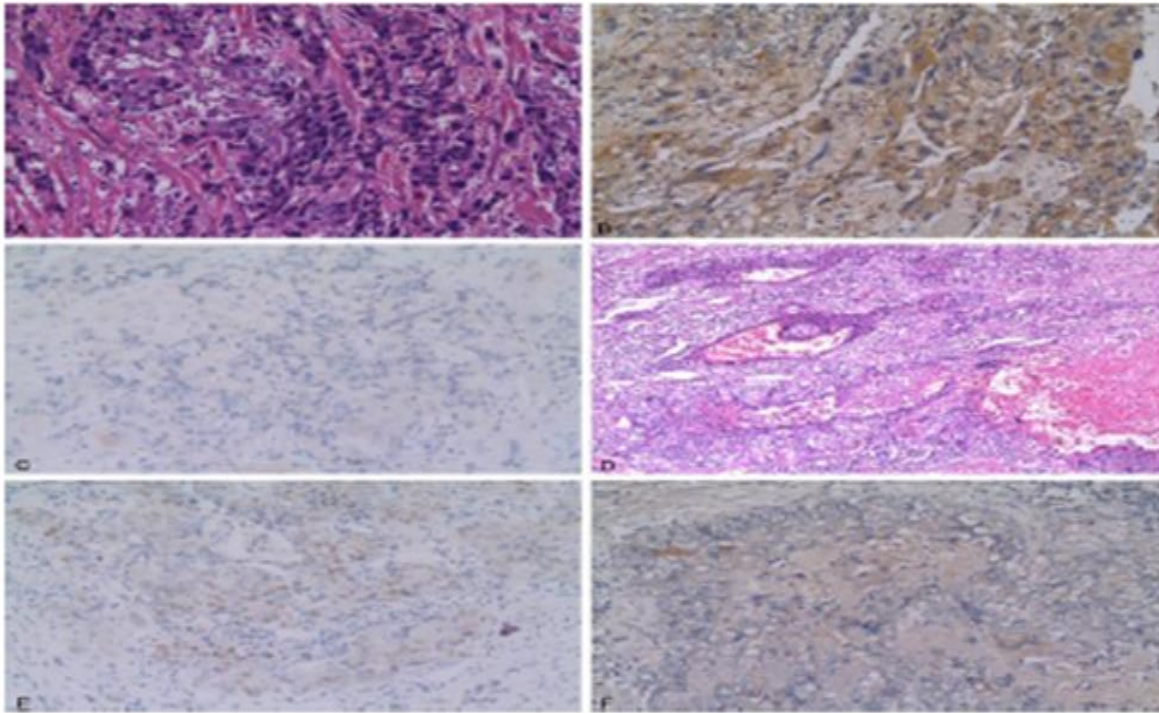


Image 10 : tumeur trophoblastique épithélioïde (ETT).

- (A) Les affichages de tumeur mononuclées cellules trophoblastiques intermédiaires, une répartition géographique de la nécrose entourant les nids de cellules néoplasiques,
- (B) matériel hyalin éosinophiles Dense et débris nécrotique kératine ressemblait vaguement. Les cellules néoplasiques sont diffuses et fort positives pour CK18.
- (C) la réactivité focal pour β -hCG.
- (D) p63 nucléaire.
- (E) exprimé dans 58% des cellules tumorales.
- (F) Ki-67 index de prolifération est de 77% [53].

V. CYTOGENETIQUE.

Les techniques d'étude utilisées sont multiples : analyse cytogénétique en métaphase, utilisation de sonde en génétique moléculaire, cytométrie de flux, hybridation in situ et actuellement la CGH (hybridation génomique comparative) [31]. Elles permettent d'étudier la ploidie, homozygotie et hétérozygotie, l'origine parentale ainsi que différentes transformations chromosomiques et épichromosomiques.

1. Môle invasive.

La môle invasive est observée essentiellement dans les suites d'une môle complète, dont elle a les mêmes caractéristiques génétiques. Cependant, certains cas d'aneuploïdie sont rapportés [56].

2. Choriocarcinome.

Sa carte génétique est très polymorphe [56]. Il est surtout diploïde d'origine biparentale et il porte une hétéroploïdie habituelle aux carcinomes sans stigmates particuliers permettant d'établir sa filière paternelle exclusive comme le voudrait l'opinion courante d'une filiation d'une môle complète au carcinome trophoblastique [56].

Le carcinome trophoblastique diploïde n'est pas forcément précédé d'une grossesse diploïde : un cas après môle complète tétraploïde et trois autres après môles partielles triploïdes ont été rapportés [56].

On a également souligné des gains et des pertes chromosomiques divers dont certains sont récurrents [56].

Certains choriocarcinomes ont un taux d'ADN aneuploïde, d'autres un taux polyploïde [57].

3. Tumeur du site d'implantation placentaire.

Les études portent toutes sur des séries limitées (2 à 10 lésions) mais elles apparaissent concordantes montrant le caractère en règle diploïde de ces tumeurs

[58 ; 59 ; 60 ; 61] y compris dans deux cas de tumeurs malignes avec métastases pulmonaires et extension ovarienne [62]. Un seul cas de tétraploïde a été rapporté [61]. Il apparaît que la contribution génomique parentale au niveau de la tumeur est comparable à celle observée au niveau de la grossesse qui a précédé : les grossesses normales sont suivies d'une tumeur du site avec expression des deux génomes paternel et maternel et les tumeurs survenues après une MHC sont d'origine exclusivement androgénique [63 ; 64 ; 41]. L'évolution d'une môle partielle vers une tumeur du site placentaire n'a pas été décrite [41].

VI. PATHOGENIE.

1. Etiologie de la môle : Phénomène d’empreinte parentale.

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

La comparaison de l’évolution des môles complètes suggèrent assez clairement que les génomes provenant du père et de la mère jouent un rôle différent dans les premières phases du développement d’un conceptus. Le premier apparaît plus spécifiquement dédié au développement des annexes et le second à celui de l’embryon [56].

Les MHC sont essentiellement associées à un œuf diploïde [16 ; 65 ; 66 ; 67] qui ne possède que le génome paternel [68 ; 69]. L’origine exclusivement paternelle de l’ADN ovulaire a été démontrée par l’analyse de marqueurs chromosomiques polymorphes comme l’hétéromorphisme des bandes chromosomiques [70] et l’analyse des séquences d’ADN hypervariables [71]. 75 à 85% des MHC sont homozygotes pour tous les marqueurs polymorphes [45 ; 68 ; 72 ; 73]. Elles résulteraient de la fertilisation d’un ovule qui a perdu la totalité de son patrimoine génétique nucléaire par un spermatozoïde haploïde qui va secondairement dupliquer ses propres chromosomes. En théorie, elles peuvent être 46, XX ou 46, YY. 11 à 15 % des môles complètes sont hétérozygotes pour les marqueurs polymorphes et les deux allèles de certains loci proviennent de deux allèles d’origine paternelle [68 ; 69]. Elles sont donc compatibles avec la fertilisation d’un ovule vide par deux spermatozoïdes. Elles devraient se présenter 46, XX ; 46, XY ; 46, YY.

Les MHP sont essentiellement associées à un œuf triploïde [49 ; 65 ; 66 ; 67 ; 71 ; 74 ; 75 ; 76] qui conserve un jeu normal de chromosomes maternels mais avec deux jeux de chromosomes paternels (triploïdie diandrique), et résultent de la fertilisation d’un ovule apparemment normal par deux spermatozoïdes [74]. L’ADN mitochondrial reste d’origine maternelle. La formule chromosomique est donc 69, XXX, 69, XXY ou 69, XYY avec une probabilité également plus faible d’un double YY : 70% de 69, XXY ; 27% de 69, XXX ; 3% de 69, XYY [77].

Parmi la soixantaine des gènes actuellement connus pour être soumis à cette empreinte une large majorité présente une fonction importante dans le développement placentaire et fœtal dont les plus classiques sont H19 et IGF2. Très schématiquement, le déséquilibre génomique en faveur du génome paternel, implique le développement anarchique des annexes. Celles-ci prennent l'aspect molaire caractéristique au détriment de l'embryon. Ce dernier disparaît totalement dans le cas des môles complètes diploïdes où les deux jeux sont d'origine paternel [8].

2. Vers l'invasion et vers le cancer.

Les môles hydatiformes peuvent devenir invasives, ou dégénérer en un choriocarcinome.

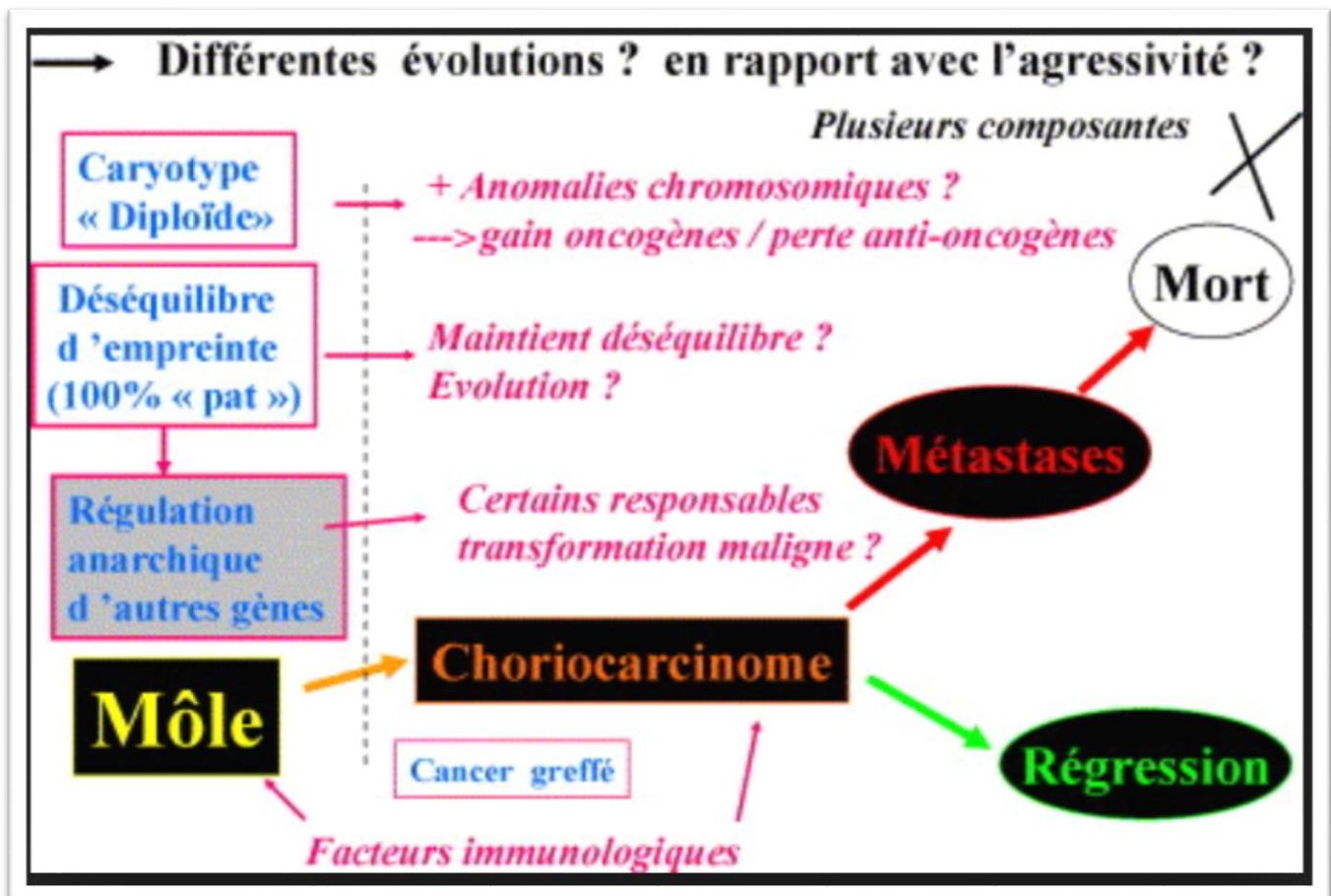


Figure 2 : Représentation schématique de l'évolution des môles vers le choriocarcinome [56].

Plusieurs facteurs sont impliqués dans cette transformation :

2.1 Facteurs génétiques.

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

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

L'ensemble des résultats significatifs obtenus tant par la cytogénétique que par l'étude des gènes, a été résumé schématiquement sur le tableau 3.

Tableau 3 : récapitulatif schématique des gènes et des anomalies chromosomiques récurrentes des môles et des choriocarcinomes [79].

Chromosomes	gènes	Moles	Choriocarcinomes
1q32	Kiss1		---
5q13	Doc-2	---	---
5q33	c-fms	+++ trophoblaste invasif	
7p15	HOX A11	++	---
12q13	HOXC6	++	---
17q13	HC1	--	--
17q21	HOX B6	++	--
17qter	C-erb-b2	+++	
19q13	Kiss ir		---

En ce qui concerne les gènes oncogènes un nombre limites est identifié jusqu'à présent, essentiellement le c-myc ; c-erb-b-2 ; bcl-2 ; et le mdm-2 [79].

D'autres mécanismes étaient également suggérés dans la pathogénie de la transformation maligne essentiellement le rôle de la télomerase, l'activité et l'expression de certaines molécules d'adhésion et des métalloprotéinases [83]. Les résultats divergents témoignent de la complexité de la pathogénie, et impliquent

l'identification d'autres mécanismes et molécules pour mieux éclaircir la pathogénie, déterminer le pronostic et même guider la thérapeutique.

2.2 Facteurs immunologiques.

Ils ont également leur importance dans la pathogénie.

a. Effet immunosuppresseur : Les travaux de Markert et al ont suggéré une activité immunosuppressive des choriocarcinomes car les surnagants de leur culture in vitro, inhibent l'expression des motifs antigéniques CD25, 69, 71, 134, Cd/HLA-Dr sur des lymphocytes stimulés à la PHA [56].

b. Le rôle d'HLA-G : 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 môles. Cette propriété leur semble bien spécifique car aucune expression HLA G n'a été retrouvée chez 75 lignées de tumeurs diverses [56].

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

d. La facilité de la double fécondation de l'ovocyte

e. Le développement de la mole et du choriocarcinome en minimisant les rejets immunologiques. Mais jusqu'à présent le rôle des antigènes HLA, en particulier A et B, n'est pas encore clarifié [78].

f. Le rôle d'une éventuelle immunodépression : Une étude sénégalaise a essayé de trouver une corrélation entre les TTG et les virus endémique à cette zone essentiellement le VIH. Elle a conclu qu'il n'y a pas d'évidence pour une prévalence augmentée de choriocarcinome chez les sujets porteurs de VIH, mais en revanche que cet état influence sur le pronostic et le traitement [80].

VII.EPIDEMIOLOGIE.

1. Fréquence.

La fréquence des TTG est extrêmement variable car la définition des populations à risque est particulièrement hétérogène.

Le nombre de TTG peut être rapporté au nombre de grossesses, d'accouchements ou de naissances vivantes.

En effet, l'incidence des tumeurs trophoblastiques gestationnelles est maximale en Asie du sud-est (Chine, Japon et Indonésie) à raison de 1 cas pour 2000 à 5000 accouchement, moyenne en Amérique du sud (Mexique et Brésil) estimée à 1 pour 5000 à 10000 accouchement, minime aux Etats unis et en Europe, 1 cas pour 25000 accouchement. [31]

En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays, nous rapportons les résultats du CHU de Tunis, où l'incidence a été évaluée récemment à 1/9180 accouchement [81]. Au Sénégal, cette incidence a été estimée à 1/6600 accouchement [80].

Au CHU de Rabat une étude récente en 2012 la fréquence a été évaluée à 1/3000 accouchement [82].

Deux études ont été faites au CHU de Fès en 2012 et 2015, ont retrouvé une fréquence de 1/1120 et 1/1700 respectivement [83 ; 84].

Dans une étude brésilienne récente, l'incidence des TTG était de 1/2280 accouchement [85].

Tableau 4 : incidence des TTG dans différents pays.

Pays	Incidence/nombre d'accouchement
Indonésie	1 / 850
China	1 / 2400
USA	1 / 170000
France	1 / 10000
Pays bas	1 / 599
Arabie saoudite	1 / 793
Suède	1 / 15800
Nigeria	1 / 1840
Tunisie	1 / 9160
Turquie	1 / 260000
Casablanca	1 / 2340
Rabat	1 / 3000

Tableau 5 : pourcentage de la transformation maligne dans différents pays.

Pays	Fréquence en %
Chine	10-20
USA	20
UC	16
France	16
Canada	8-15
Turquie	22
Arabie saoudite	26
Rabat	19
Fès	15

Dans la littérature, l'incidence du choriocarcinome varie largement suivant les pays.

Tableau 6 : Incidence du choriocarcinome dans les différents pays.

Région	Incidence/grossesse
République slovaque	1 / 76273
USA	1 / 40000
France	1 / 40000
Asie	1 / 1400
Rabat	1 / 3044

L'incidence de la môle invasive et de le TTSIP n'était évaluée dans la littérature que récemment en république slovaque, et qui correspond à 1/ 101569 et 1/372422 accouchement respectivement [86].

La TTE est une entité rare, 100 cas rapportés dans la littérature

2. Facteurs de risque.

Les facteurs de risque identifiés des TTG sont l'âge maternel inférieur à 20 ans ou supérieur à 40 ans. Un antécédent de grossesse molaire représente un risque de récurrence de 1%, et de 25% si plus d'un antécédent de grossesse molaire [73].

La MH augmente le risque de choriocarcinome avec un risque relatif De 2500 après MH par rapport à une grossesse normale. Il existe 10 à 20% de TTG après évacuation d'une MHC, contre seulement 0,5% après une MHP [87]. Après une grossesse molaire, le délai moyen de survenue d'une TTG est de six mois. Le groupe sanguin de la patiente serait également un facteur de risque [88].

a-Age maternel.

Une mise au point épidémiologique [89] à partir d'une analyse de 18 études internationales incrimine l'âge maternel avancé comme facteur de risque majeur de TTG. Le risque relatif se multiplie par 7.8 après 40 ans, ceci peut être expliqué par des facteurs génétiques, notamment par vieillissement de l'ovocyte, par déficit en carotène et en vitamine A, qui favorisent les anomalies de fécondation et par une moindre réaction immunologique maternelle [89].

Le risque relatif de choriocarcinome est multiplié par 1.4 chez les femmes de plus de 25 ans, il passe à 10.8 au-delà de 39 ans [89]. Selon deux études Sénégalaise et Tunisienne, le risque de choriocarcinome est augmenté respectivement au-delà de 35 ans et de 40 ans [80 ; 81].

b-Age paternel.

Dans la littérature l'incrimination de l'âge paternel comme facteur de risque reste controversé.

Si pour la plupart des études, l'âge paternel ne semble pas avoir d'influence, Parazzini et al trouvaient une incidence élevée chez les hommes de plus de 45ans [90].

c-Niveau socioéconomique et origine géographique.

Un faible niveau socioéconomique associé à une malnutrition, essentiellement carences en vitamines A et B9 ont été suspectés. Cependant il est évidemment difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces facteurs [31].

d-Groupe sanguin.

Seule la prédominance du groupe A qui était rapporté dans la littérature :

Tableau 7 : Fréquence des patientes de groupe sanguin A dans différentes séries.

Pays	Fréquence des patientes de groupe A
Norvège	70%
Japon	55%
Tunisie	45%
Rabat	60%
Fès	57%

Pour certains auteurs, c'est plutôt l'incompatibilité sanguine ABO entre la mère et le père qui est incriminée, par le biais des facteurs immunologiques [31].

e-Antécédents gynéco-obstétricaux.

✓ Gestité-Parité.

Les données de la littérature rapportent presque constamment l'augmentation du risque de grossesse molaire avec la parité.

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 quatre. Cependant, 20% de la population ont un nombre supérieur ou égal à 5 enfants. La littérature l'explique par leur âge maternel et leurs antécédents [91 ; 92].

Selon l'étude de TCHÉGNIKIN [93] les TTG s'attaquent de préférence à une population au profil plus jeune du point de vue de la gestité et de la parité.

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

Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de mole, et que deux antécédents de mole augmentent le risque de 15 à 28% [31].

Un antécédent d'avortement multiplie par trois le risque de mole hydatiforme mais ce facteur est discuté.

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

Une étude récente comparative de deux cohortes non-simultanées (1988-1993 par rapport à 1994-2013) des patients du New England Trophoblastic Disease Center (NetDC), conclue que malgré la détection précoce de la môle complète, le risque de développement de TTG n'a pas été affecté. Les fréquences de TTG post molaire dans les deux cohortes (1994-2013) et (1988-1993) étaient de 19% et 23%, pour un âge moyen de gestation qui était de 9 semaines et 12 semaines respectivement [94].

f- La grossesse causale.

Les TTG peuvent faire suite à n'importe quel état gravidique 50% après grossesse molaire (10 à 20% des môles hydatiformes complètes, et 0.5% des môles partielles [26 ; 95]), 25% après avortement et 25% après grossesse menée à terme [26,31].

Tableau 8 : grossesse causale de TTG dans la littérature.

<i>Région</i>	<i>Antcd mole</i>	<i>Antcd FC</i>	<i>Antcd d'accouchement</i>	<i>Antcd GEU</i>	<i>de Grossesse causale inconnu</i>
<i>France</i>	<i>79%</i>	<i>11%</i>	<i>8.5%</i>	<i>1%</i>	<i>0.5%</i>
<i>Norvège</i>	<i>75%</i>	<i>14%</i>	<i>17%</i>	<i>-</i>	<i>-</i>

g-Autres facteurs de risques.

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

Pour Stone et Baghawe [96], 25% des patientes utilisant une contraception orale oestroprogestative à la suite d'une môle ont développé un choriocarcinome.

Ils conseillent donc d'utiliser une contraception locale ou des progestatifs seuls après une grossesse molaire.

Par la suite, de nombreuses autres études se sont intéressées à cette question, la plupart ont conclu que la contraception ne semble pas avoir de rôle dans l'incidence du choriocarcinome, sauf pour une étude Américaine, qui a estimé que le risque du choriocarcinome passe de 2.2 à 6.4 chez les patientes qui ont déjà pris de contraception par rapport à celle qui ne l'ont jamais prise [31].

Certains autres facteurs ont été décrits (tabac, infection, radiations), mais aucune conclusion n'était tirée.

Une cohorte américaine multicentrique récente concernant la pente de régression linéaire de β hCG plasmatique (au moins 4 mesures) post aspiration molaire en tant que facteur de risque indépendant de TTG. Le niveau initial de cette hormone dans la première mesure était plus élevé dans le groupe de TTG par rapport au groupe de guérison spontanée. En plus de la pente de régression linéaire de β -hCG, l'histoire d'avortement et une grande hauteur utérine par rapport à l'âge gestationnel ont eu le maximum d'effets sur les résultats de TTG, respectivement [97 ; 98].

VIII. LES CRITERES DIAGNOSTIC.

1. Clinique.

a-circonstances de découverte.

Sur le plan clinique la symptomatologie est très polymorphe [31]. Le signe le plus fréquent est les métrorragies. Généralement c'est au cours de la surveillance clinique d'une môle hydatiforme, où on peut noter la persistance ou la réapparition des métrorragies, accompagnées parfois d'une altération progressive de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement. La rétention molaire est facilement éliminée par l'échographie pelvienne de vacuité après 10 jours d'aspiration.

Dans le cadre des symptômes paranéoplasiques, dans la littérature, une hyperthyroïdie est notée dans 3 à 5% des cas. Elle est sans doute en rapport avec l'effet thyrotrope du B-hCG [99].

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

Si l'hémorragie utérine est le signe le plus fréquent dans le choriocarcinome, une aménorrhée sans signes de grossesse, pouvant aller jusqu'à 2 ans est signalée dans au moins 50% des cas des TSIP [32].

La découverte fortuite est exceptionnelle [37]. Des pathologies associées, sont signalées dans quelques cas : syndrome néphrotique, trouble de la crase sanguine [100]. Ces pathologies régressent après hystérectomie ou chimiothérapie.

Un cas de TTE était publié récemment dans un article turc, qui s'est manifestée par une distension et douleurs abdominales chez une femme (G5P5) ménopausée depuis 11 ans, et sans antécédent de maladie trophoblastique ou plainte gynécologique, avec un taux de β HCG négatif, l'examen histologique révèle une extension endocervical. La patiente a préféré un traitement chirurgical seul. Au cours du suivi, récurrences et métastases ont eu lieu (4 ans et 5 ans plus tard, respectivement) [101].

Le choriocarcinome peut se manifester par des métastases pulmonaires sous forme d'un pneumothorax spontanée et récurrent, d'où l'intérêt d'évoquer les néoplasies trophoblastiques gestationnelles devant tout pneumothorax spontanée chez une femme en âge de procréer avec une grossesse antérieure et des taux élevés de BHCG [100].



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



Image 12 : Une petite lésion bulleuse a été identifiée lors de la thoracoscopie vidéoassistée [100].

Ces circonstances se retrouvent aussi en Europe et en Amérique du nord, les formes asymptomatiques prédominent car le diagnostic est posé précocement sur l'évolution biologique perturbée [26].

Par contre c'est l'apparition des métrorragies, qui prédomine dans les différentes séries africaines et asiatiques [80], qui est peut être attribuée essentiellement, dans les pays sous-développés, d'une part au nombre important des patientes perdues de vue après avortement molaire, et ne consultant qu'aux stades de complications. D'autre part au contexte économique et le faible revenu des patientes qui empêchent une surveillance biologique adéquate.

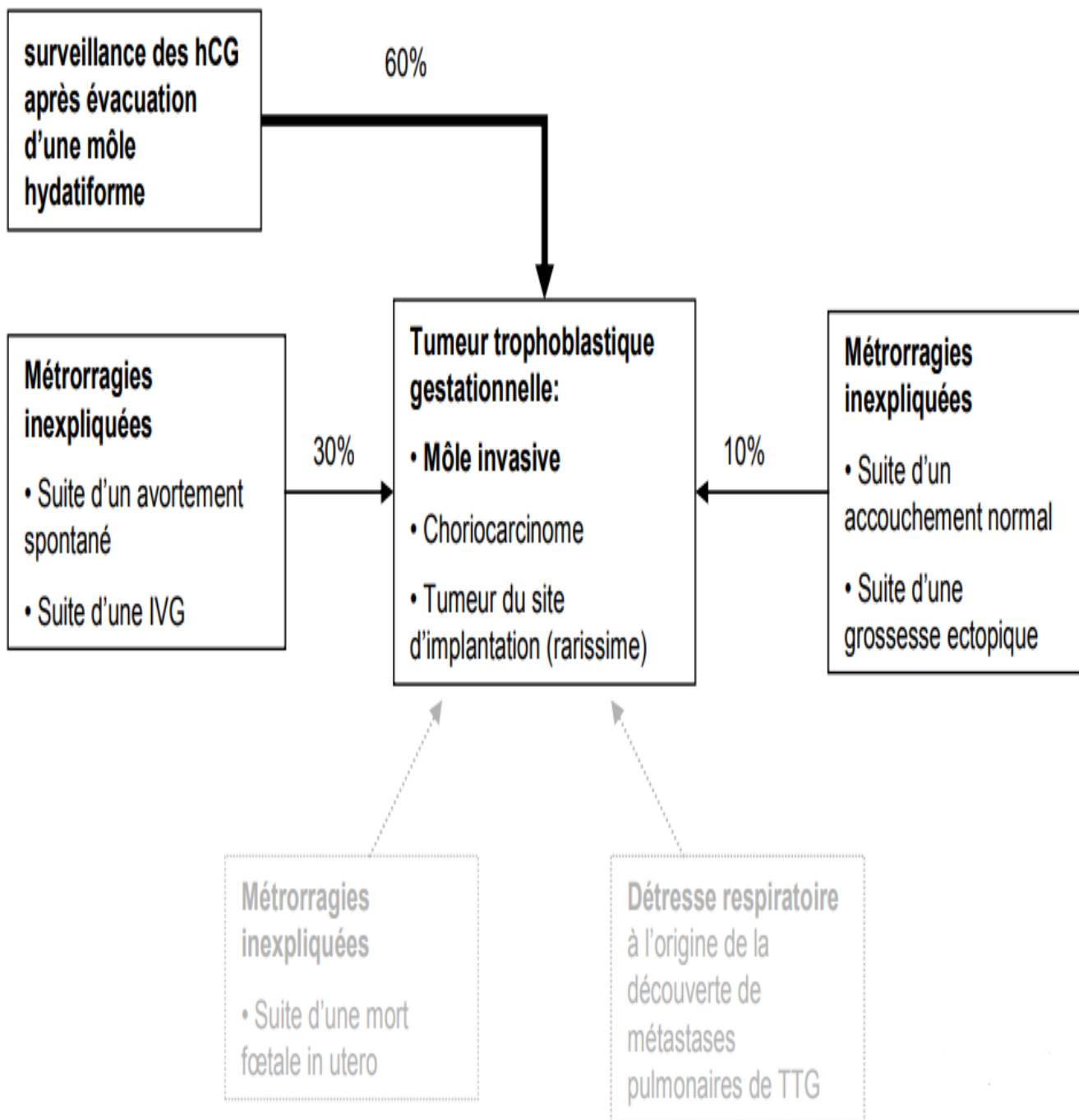


Figure 3 : circonstances de découverte d'une TTG [102].

b-Délai entre grossesse causale et diagnostic de TTG.

Dans la littérature le délai moyen retrouvé est de six mois [80 ; 103]. Cette convergence, justifie une surveillance intensive des patientes par les BHCG et la recherche de métrorragies, suivant l'avortement molaire. Le risque de TTG étant beaucoup plus faible au-delà de 12 mois [26 ; 80].

Tableau 9 : délai entre grossesse molaire et diagnostic de TTG.

Région	Délai en mois
Sénégal	7
Norvège	4
China	6
France	6

La survenue de TTG après fausse couche spontanée, grossesse extra utérine ou un accouchement normale, est extrêmement faible de l'ordre de 1/40000. Cette rareté exclue la surveillance biologique des grossesses normales [32].

2. Radiologie.

a-Echographie.

L'échographie endovaginale est plus performante que l'échographie abdominale pour détecter l'invasion myométriale [104].

Mangili [105] décrit avec l'échographie endovaginale des zones hypoéchogènes et nodules intramyométriaux [106].

Jauniaux montre des images avec des zones hypoéchogènes dans l'endomètre (lacunes vasculaires) entourées de zones hyperéchogènes (nodules trophoblastiques), et y ajoute la présence de nombreux signaux intramyométriaux (shunts vasculaires) [107].

Les images de môle invasive sont en général diffuses et hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques [108].

La taille initiale de la tumeur utérine mesurée par échographie est un facteur pronostique, Nevin retrouve ce facteur comme prédictif de l'échec au MTX [109].

Ce paramètre est inclus dans le score FIGO sous la forme de « taille de la plus grosse localisation, utérus compris » [110].

b-Doppler.

Le doppler permet de visualiser l'hypervascularisation des tumeurs trophoblastiques et l'étude des spectres des artères utérines retrouve des pics systoliques élevés avec des index de résistance bas [106]. Cependant, les TTSIP peuvent être hypo- ou hypervascularisés [111].

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

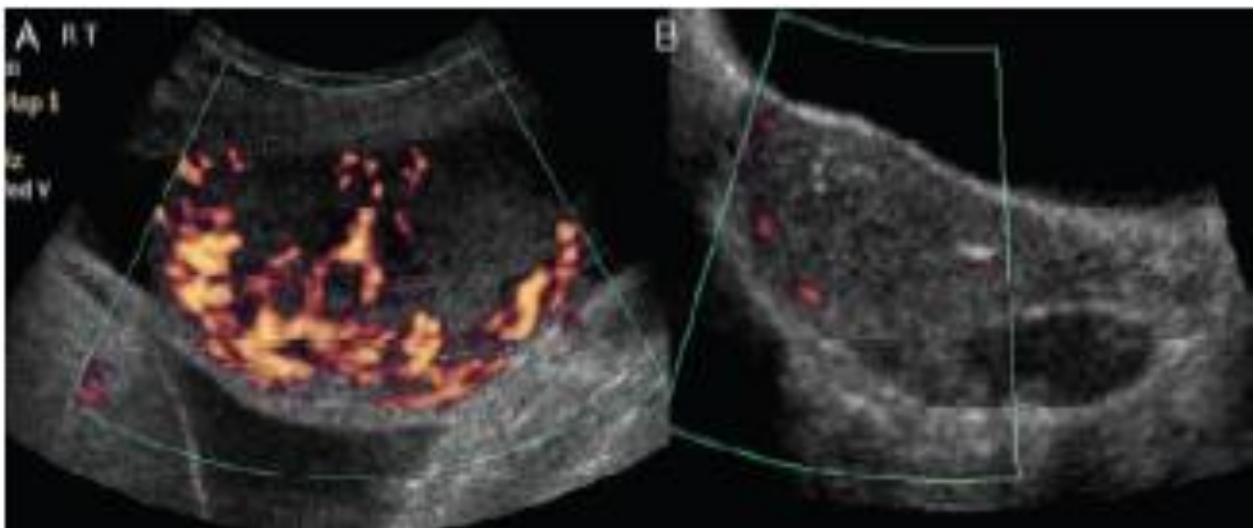


Image 13 : Écho doppler pelvien d'une image persistante après aspiration d'une môle hydatiforme. (A) pré chimiothérapie. (B) post chimiothérapie [112].

Une étude chinoise cas-témoin a démontré récemment l'utilisation de Doppler de puissance en trois dimensions comme méthode quantitative pour évaluer sa fiabilité dans la détection et l'évaluation de la maladie trophoblastique

gestationnelle. Il a indiqué qu'il y avait des différences significatives ($P < 0,01$) dans l'indice de résistance (RI), l'indice de vascularisation (VI), indice de fluidité (FI), et l'indice de flux -vascularisation (VFI) entre les individus en bonne santé et chaque sous-groupe de patientes (môle hydatiforme, môle invasive, choriocarcinome). En outre, dans la combinaison des groupes moles hydatiforme et choriocarcinome invasives, il y avait aussi une différence significative ($P < 0,01$). Et les résultats anormaux de l'échographie et du Doppler de puissance dans les TTG ont été résolus lorsque la chimiothérapie a été faite avec succès [113].

c-Scanner.

Plusieurs publications ont étudié les performances du scanner et comme pour les autres affections pelviennes, l'IRM semble supérieure.

Les images de TDM décrites correspondent à une zone hypodense, ne prenant pas le contraste, entourées d'une zone prenant largement le contraste. Elles mettent aussi en évidence des nodules avec l'aspect de villosités intramyométriales.

En 1992 Takeuchi a comparé l'IRM et le scanner pour la détection de lésions intramurales de mole invasive et de choriocarcinome [114]. Les résultats observés sont en faveur de l'IRM avec respectivement 83% et 50% de détection.

d- IRM.

Devant la suspicion de TTG, L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale [102]. L'invasion est suspectée si :

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

- ✓ Présentent des zones de nécrose et d'hémorragie extensives, rendant leur signal très hétérogène et variable tant en T1 que T2.
- ✓ Leurs contours sont souvent nodulaires et bien définis par rapport aux môles invasives.
- ✓ Leurs rehaussement est beaucoup moins important que dans les moles invasives.

Le protocole d'examen est le même que dans l'évaluation des autres tumeurs malignes gynécologiques.

L'IRM peut également être proposée dans la surveillance sous traitement, sans que l'on dispose de données réelles consensuelles dans la littérature puisqu' une seule étude (Green CL) fait état de l'intérêt de cet examen de contrôle réalisé à 1 mois et 2 mois [31].

Un article de 2006 résume la place de chaque type d'imagerie dans les maladies trophoblastiques [106]. Par « assimilation » au cancer de l'endomètre, l'IRM pelvienne est utile à l'évaluation de l'extension myométriale de la TTG. En 2005, le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale publié par la Haute autorité de santé a évalué l'IRM comme étant la technique d'imagerie optimale pour identifier la tumeur et évaluer son extension locorégionale [Bilan d'extension pré thérapeutique] [115].

L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes [116].

La dilatation des artères utérines et des vaisseaux des paramètres semble être un signe constant [117].

L'IRM permet aussi la localisation précise de la tumeur, comme les rares cas de choriocarcinomes cervicaux [118].

e- L'hystéroggraphie.

Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude chinoise qui publie une série de 194 hystéroggraphies réalisées entre 1963 et 1988. Les signes retrouvés sont une image d'addition dans la cavité, une infiltration du produit de contraste dans le myomètre et une extravasation de celui-ci dans les veines utérines. Les auteurs concluent que l'hystéroggraphie montre de meilleures images que l'artériographie [119].

Actuellement aucune équipe ne réalise l'hystéroggraphie.

f- L'hystéroscopie.

Une seule publication [120] montre l'intérêt de l'hystéroscopie lorsque l'échographie est négative et le taux d'hCG douteux. Elle permet alors d'effectuer une biopsie et trois fois sur quatre de faire le diagnostic de choriocarcinome.

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

g- L'artériographie.

Deux études asiatiques [121 ; 122] ont comparé l'échographie doppler et l'artériographie. Les auteurs ont retrouvé des résultats similaires pour les deux techniques.

Seule une localisation au niveau du paramètre avait pu être suspectée par l'artériographie sans image échographique chez une patiente traitée par 2 à 5 cycles de chimiothérapie et avait obtenu une rémission complète.

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

3. Biologie.

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

L'expression des β hCG est moins forte dans la mole infiltrante que dans le choriocarcinome, par contre celle de l'hormone lactogène placentaire (hPL) et de la glycoprotéine 1-spécifique de la grossesse est plus marquée [30].

Après une grossesse non molaire, une tumeur utérine persistante sécrétant de l'HCG correspond presque toujours à un carcinome trophoblastique. Mais le diagnostic se base souvent sur les perturbations biologiques [31].

Le choriocarcinome est en effet l'un des rares cas de tumeur dans lequel l'histologie n'est pas nécessaire car l'association d'une pathologie métastatique pelvienne ou pulmonaire avec un taux élevé de β hCG et un antécédent obstétrical suffit à poser le diagnostic [33].

Pour la tumeur du site d'implantation, L'immunohistochimie permet un marquage des anticorps anti HpL, phosphatase alcaline placentaire et cytokératine.

Quelques tumeurs du site d'implantation sont marquées par l'anticorps anti CA 125. Le marquage de la fraction β HCG est souvent focal et limité.

Une étude brésilienne récente a rapporté des cas de TTG post molaire survenues après normalisation du β hCG. Le risque était faible de 0,4% (10 cas/2284). Le délai médian de diagnostic de TTG était de 18 mois, et aucun cas n'a été observé avant six mois de surveillance post molaire. Les patientes qui avaient besoin de plus de 8 semaines pour atteindre une valeur de β hCG normale ont dix fois plus de risque d'avoir une TTG (9/1074 ; 0,8%; IC 95%=0,4% -1,6%) par rapport à ceux qui ont atteint une normalisation des β hCG de moins de 8 semaines (1/1210 ; 0,08%; IC à 95% <0,01% -0,5%; p = 0,008). Toutes les patientes présentaient des symptômes au moment du diagnostic de TTG [90].

L'hormone de croissance placentaire humaine (hGH-V) est un nouveau biomarqueur sérique potentiel dans les MTG. Sa demi-vie courte serait une avancée clinique majeure pour surveiller le traitement chirurgical et médical en réduisant le fardeau socio-économique des visites de contrôle multiples, ainsi que l'anxiété des patientes. L'hGH-V joue un rôle important dans la régulation de la croissance placentaire normale et a montré des effets angiogéniques. Une étude récente de 16 cas a retrouvé l'hGH-V localisée au syncytiotrophoblaste par immunohistochimie dans toutes les entités des MTG, et le sérum de hGH-V a été détecté pour la première fois dans les MTG, et était présente avec un pourcentage élevé dans toutes les entités analysés. Son utilité clinique dans le diagnostic, suivi et traitement doit être déterminé dans des études ultérieures [123].

4. Les critères diagnostiques.

Les critères diagnostiques retenus sont ceux proposés en 2000 par le FIGO (FIGO, 2000). Ils reposent sur un consensus d'experts [102].

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

- ✓ existence d'un plateau (variation inférieure à 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (jours 1, 7, 14 et 21) (cf. figure 4).
- ✓ existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14) (cf. figure 5).
- ✓ persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation ;
- ✓ diagnostic histologique de choriocarcinome.

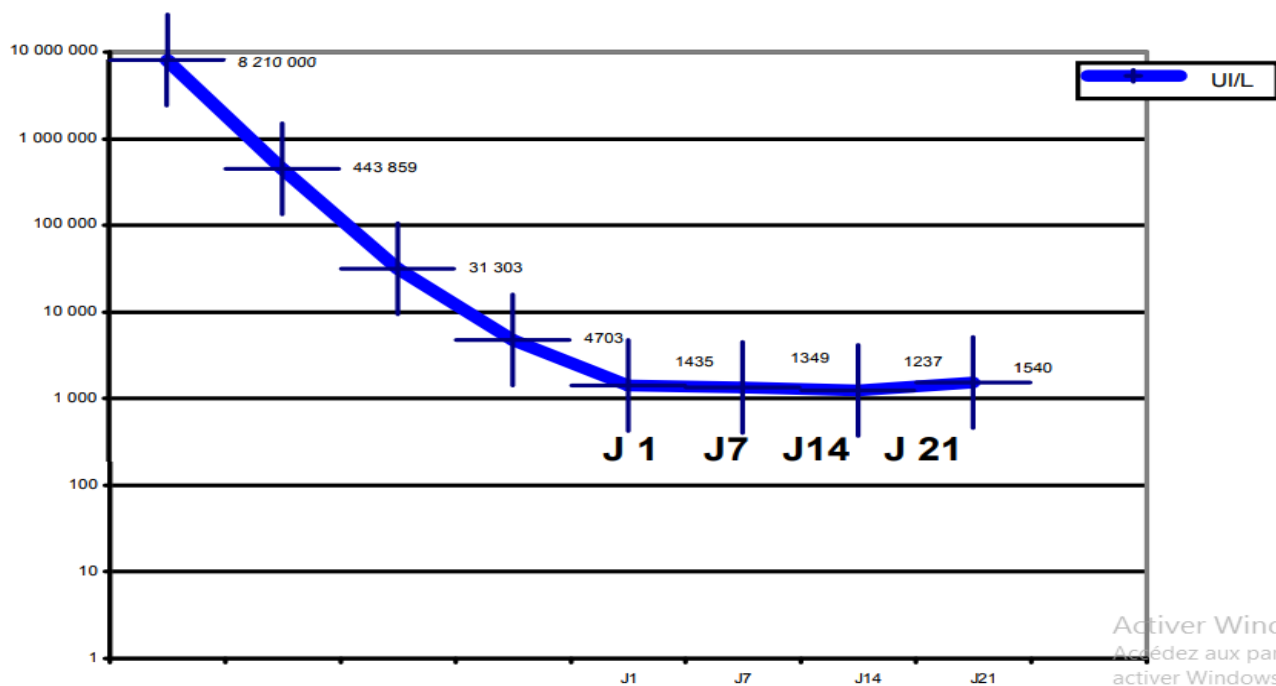


Figure 4 : Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTTG après évacuation d’une môle [128].

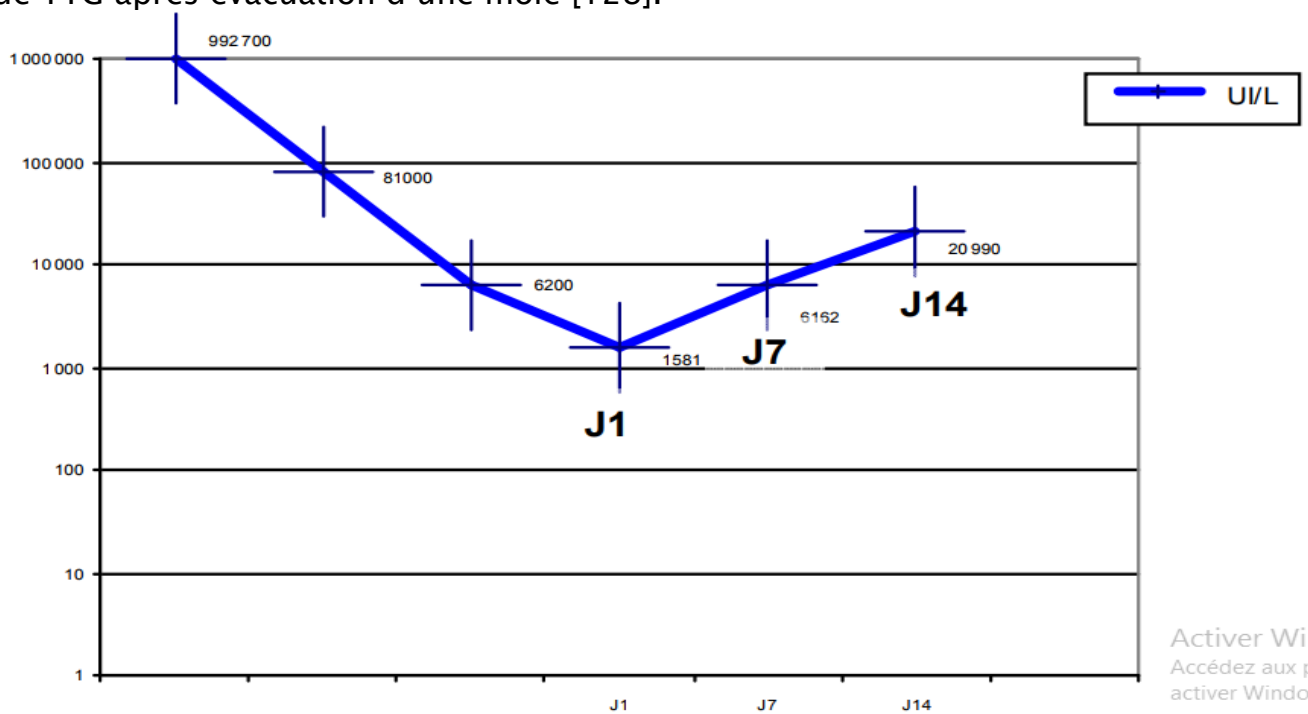


Figure 5 : Critère minimal d’augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTTG après évacuation d’une môle [128].

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association [102] :

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

IX. BILAN D'EXTENSION.

Les centres de référence français préconisent une harmonisation du bilan d'extension [102] :

1. Echographie endovaginale avec doppler couleur.

Elle évalue la localisation utérine et l'extension locorégionale dans l'épaisseur du myomètre, une infiltration jusqu'à la séreuse peut être à l'origine d'un hémopéritoine cataclysmique, secondaire à la perforation, mettant en jeu le pronostic vital [108].

2. Radiographie pulmonaire.

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé [124 ; 125 ; 126 ; 127 ; 128].

Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes, 30 à 70% selon les séries. Les métastases pulmonaires des TTG sont réparties dans l'ensemble du champ pulmonaire, et souvent à l'apex du poumon, contrairement aux métastases pulmonaires des autres cancers. Il y a couramment de nombreux nodules.

Une série de 131 cas de TTG publiée par une équipe saoudienne montre que 71 patientes présentaient une atteinte pulmonaire à la RP au moment du diagnostic, dont 32 (43%) avaient plus de 10 nodules et 45 (60%) des métastases mesurant plus de 5cm [129]. L'atteinte pulmonaire pouvait être sévère, avec épanchement pleural et atteinte médiastinale. Dix pour cent des patientes ont présenté des signes d'insuffisance pulmonaire inaugurale.

En 1984, Hendin montrait une corrélation entre le taux d'hCG et le nombre et le volume des nodules [130].

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

3. Scanner thoracique.

Sur le plan pulmonaire, la tomodensitométrie examen complémentaire utile, permet de déceler les métastases pulmonaires occultes à la radiologie ; présentes dans 40% des cas [131].Cependant le dénombrement se fait sur radiographie pulmonaire.

4. Scanner abdominal.

94% des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires [131]. La présence des métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif, même en l'absence de métastases pulmonaires.

5. IRM cérébral ou le scanner cérébral.

L'IRM cérébrale remplace avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport HCG sérique sur HCG du liquide céphalo-rachidien, l'IRM serait supérieure au scanner [26].

Le scanner cérébral est recommandé par certains auteurs, en présence de métastases pulmonaires ou lors de la suspicion d'un choriocarcinome. L'IRM cérébrale a montré une grande sensibilité pour le diagnostic de métastases cérébrales, mais les différences avec le scanner sont faibles, les patientes sont peu nombreuses (3 patientes seulement) et présentent des types de cancers différents [102].

Les métastases de l'hypophyse secondaires au choriocarcinome sont extrêmement rares. Elles ont été rapportées dans la littérature à propos d'un cas, chez une jeune femme qui a présenté des symptômes neurologiques 3mois après retrait de chimiothérapie. L'IRM cérébrale a bien décrit les lésions, aussi demandée pour le contrôle qui a montré une rémission radiologique complète après l'arrêt de la chimiothérapie [132].

6. Autres.

Des examens orientés sur des signes spécifiques peuvent être utiles pour localiser d'autres métastases. Ainsi une fibroscopie gastrique ou une colonoscopie peuvent se justifier et révéler des métastases gastriques ou intestinales [133]. Ce qui pose problème de diagnostic différentiel avec le choriocarcinome primitif, pathologie rare dont le traitement par chimiothérapie est différent [134].

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

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

✓ Pour la société canadienne des gynéco-obstétrique :

Si la radiographie pulmonaire est claire on pose un diagnostic présomptif de tumeur non métastatique [131].

En présence de métastases pulmonaires les TDM du cerveau et de l'abdomen sont indiqués [131].

En l'absence de métastases pulmonaires à la tomодensitométrie pulmonaire, le SCGO trouve qu'il n'est pas nécessaire de procéder à d'autre recherches, le risque de métastases extra pulmonaire étant très faible (<1 %) [131].

En présence d'un saignement gastro-intestinal, une endoscopie gastro-intestinale supérieure et inférieure est indiquée. En présence d'une hématurie, une UIV et une cystoscopie sont indiquées [131].

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

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

*Une radiographie du thorax.

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

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

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

✓ Pour le CNGOF 2010 :

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

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

*Extension locorégionale : l'IRM pelvienne est recommandée ;

*Extension à distance :

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

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

7. Cas métastatiques.

Selon la littérature dans la localisation secondaire la plus fréquente est pulmonaire.

Les localisations cérébrales et hépatiques sont les plus graves [135].

L'importance de formes métastatiques est également notée dans d'autres séries africaines [80], contrairement aux pays développés où les formes non métastatiques sont les plus fréquentes [26].

Tableau 10 : pourcentage des formes métastatiques.

Pays	Fréquence des formes métastatiques
Sénégal	38%
Norvège	31%
France	8%
Rabat	14.5%

Tableau 11 : pourcentage des différents sites métastatiques.

Pays	Poumon	Foie	Vagin	Cerveau	Autres
Norvège	77%	6%	-	12%	3%
Sénégal	70%	5%	25%	18%	5%
France	80%	10%	30%	20%	20%
Rabat	65%	12%	35%	-	-

X. CLASSIFICATION ET SCORES PRONOSTIQUES.

Plusieurs stigmates morphologiques et biologiques ont été recommandés dans l'évaluation du pronostic des TTG, ce qui explique la diversité des classifications qui ont connu une évolution au fil des années [136].

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

*HCG > 100000 MUI/L

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

*Présence de MTS hépatiques et /ou du SNC.

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

Tableau 12 : classification de Led hammond et COWERKERS [136].

- | |
|--|
| <p>1-TTG non métastatique</p> <p>2-TTG métastatique :</p> <p>Quelque soit la localisation</p> <p>A-TTG M de bon pronostic :</p> <ol style="list-style-type: none">1. courte durée (<4 mois) depuis la dernière grossesse.2. b-hCG < 40000 mUI/ml.3. pas de localisation hépatique ou cérébrale.4. pas d'antécédent de grossesse mené à terme.5. pas de chimiothérapie préalable. <p>B-TTG M de mauvais pronostic :</p> <ol style="list-style-type: none">1. durée > 4 mous depuis la dernière grossesse.2. B-hCG > 40000mui/ml.3. localisation hépatique ou cérébrale.4. antécédent de grossesse menée à terme. |
|--|

- ✓ En 1976 bashawe a formulé un système de score pronostic basé sur l'accumulation d'expériences cliniques sur 1300 patientes traitées depuis 1953 jusqu'à 1973.
- ✓ En 1982 : la FIGO a adopté une classification anatomique, mais bien que commode pour une clinique uniforme, elle est incapable de prédire sensiblement le devenir de la maladie.
- ✓ En 1983 l'OMS a procédé à des modifications du système de Bagshawe, elle a établi un score où il y a corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie.
- ✓ En 1992 : la FIGO a procédé à une révision et a inclus deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie :
 - HCG<100 000 MUI/ml.
 - Durée de la maladie <6 mois depuis la dernière grossesse.
- ✓ En 2000 : La classification OMS a servi à la constitution de la classification FIGO adoptée en septembre 2000, suite au congrès de la FIGO de Washington [104]. Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO [137].

Tableau 13 : stade anatomique de la FIGO 2000 [137].

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

Tableau 14 : score FIGO 2000 [137].

Score	0	1	2	4
Age	< 40 ans	> 40 ans		
Grossesse précédente	mole	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle grossesse/début CMT en mois	< 4	4-7	7-12	> 12
bhCG plasmatique avant traitement	< 10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Plus grande taille de la tumeur		3-5 cm	> 5 cm	
Site métastatique	Poumon	Rate-rein	Tube digestif	Cerveau-foie
Nombre de métastases pulmonaires	0	1-4	5-8	> 8
CMT antérieure	non	Echec de MCMT	Echec de MCMT	Echec de PCMT
SCORE TOTAL : < 6 + bas risque > 7 + haut risque				

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

- Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.
- L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie.
- Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomographie.

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

Si un score est inférieur ou égal à 6, la patiente est à faible risque d'échec du traitement et une mono chimiothérapie 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 poly chimiothérapie sera instaurée d'emblée.

XI. TRAITEMENTS.

1. Objectifs.

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

2. Moyens.

L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformé le pronostic des TTG [137]. Le taux de survie est passé de 18% lorsque le traitement n'était que chirurgical à plus de 90% depuis la chimiothérapie [137 ; 99].

Cependant les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les uns des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas [137].

2.1. Chimiothérapie.

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les TTG furent le méthotrexate et l'Actinomycine D [137 ; 99], utilisée en monothérapie.

Depuis, plusieurs poly chimiothérapies se sont développées à base de méthotrexate, d'Actinomycine D, d'Etoposide, de Cisplatine, de Cyclophosphamide, de Vincristine et de Bléomycine [137].

Un bilan est systématiquement demandé avant de commencer le traitement [26] après un examen clinique et gynécologique complet :

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

a-Descriptif des différentes molécules utilisées.

- ✓ Méthotrexate : C'est un anti métabolite, analogue de l'acide folique agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

La toxicité est très réduite [138].

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets hématopoïétiques : apparition de thrombopénie, leucopénie, anémie et aplasie médullaire.
 - Troubles digestifs avec ulcérations réparties sur l'ensemble du tube digestif accompagnées de nausées, vomissements et de douleurs abdominales.
 - Troubles hépatorénaux.
 - Trouble infectieux secondaire à la leucopénie.
 - Le méthotrexate peut exceptionnellement provoquer des pneumopathies interstitielles ou une hépatite toxique.
- ✓ Actinomycine-D : L'actinomycine D (ou Dactinomycine™) est constituée de deux chaînes identiques polypeptidiques rattachées par un noyau phénoxazone, dont la structure plane permet une intercalation au niveau de DNA [138]. Cet antimitotique se lie spécifiquement au DNA, notamment la séquence DatgCAT, inhibant ainsi fortement la synthèse de l'ARN.

Les effets secondaires sont représentés par :

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

-
- ✓ L'étoposide : Aussi appelé VP16, ce médicament, isolé en 1965, a été longtemps négligé parce qu'il n'était pas administré de la meilleure manière : son usage s'est développé à partir du moment où on a commencé à le donner plusieurs jours de suite, ce qui améliore beaucoup les résultats par rapport à une injection unique [138]. C'est un dérivé d'hémisynthèse des podophyllines extraites de racines de plantes herbacées voisines de la mandragore. Il inhibe une enzyme indispensable à la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la topo-isomérase II et bloque ainsi les reproductions cellulaires.

Les effets secondaires de l'étoposide sont essentiellement l'alopécie. Le VP16 est actuellement peu utilisé en raison d'un risque accru de tumeurs secondaires [137].

- ✓ Cis platine : Chef de file d'une des plus récentes familles de médicaments anticancéreux, la seule fondée sur un métal lourd, il a entraîné de nets progrès de la chimiothérapie [138]. C'est un médicament voisin des alkylants qui se lie à l'ADN et empêche sa transcription en ARN puis la synthèse de protéines.

Les effets secondaires sont nombreux [138] :

- Toxicité rénale : nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines, et aussi l'insuffisance rénale chronique dose dépendante.
- Des troubles hydro-électrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie.
- Toxicité auditive : chez certains sujets traités par une seule dose de 50mg/m² de cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz).
- Toxicité hématologique : une myélodépression dose dépendante cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine : elle se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie, dont le maximum se situe généralement vers la 3ème semaine. La récupération s'effectue le plus souvent vers la 4ème ou la 6ème semaine. L'anémie chronique est plus fréquente,

dose dépendante et cumulative : elle est notée dans 50% des cas après 300 mg/m² et semble liée à un déficit en érythropoïétine.

- Toxicité gastro-intestinale : des troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements sont fréquents : ils sont dose-dépendants et surviennent une à quatre heures après l'administration du produit. Ils doivent être prévenus par un traitement antiémétique efficace mais peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement en particulier sont les nausées et les vomissements retardés, de contrôle difficile et associés à des risques de néphrotoxicité retardée.
 - Toxicité neurologique : des neuropathies périphériques (surtout sensibles) sont observées : cette toxicité est cumulative et dose dépendante. Elle débute vers 300mg/m² et est fréquente vers 600 mg/m², avec une intensité variable. Elle récupère lentement et incomplètement dans 30 à 50% des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement.
 - Il faut se méfier des associations du cis platine avec d'autres produits neurotoxiques et des neuropathies préexistantes. De rares atteintes neurologiques centrales ont pu être observées avec le cis platine, en particulier des crises convulsives et une cécité transitoire.
 - Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit : œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension.
 - Plus rarement, ont été signalés une élévation des transaminases.
- ✓ Bléomycine : La bléomycine est un agent anticancéreux. C'est un peptide non ribosomal produit par la bactérie *Streptomyces verticillus*. Elle agit comme antibiotique glycosylélinéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort de la cellule [138]. Contrairement aux autres cytotoxiques, la bléomycine n'est pas toxique pour les cellules de la moelle osseuse et du sang.
- Son injection s'accompagne souvent d'une fièvre et de frissons violents qui doivent être évités par une préparation médicamenteuse. La prolongation du traitement se traduit par des troubles de la peau et des muqueuses ; épaisissements et pigmentation aux coudes, aux genoux et sur les paumes des mains et les plantes des pieds, rougeurs diffuses, irritation de la bouche (stomatite) et des muqueuses digestives gênant l'alimentation [138].

b. Les différents protocoles.

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

Plusieurs molécules ont prouvé leur efficacité en monothérapie dans cette indication : le Méthotrexate [139], l'actinomycine D et le VP16 [140].

- ✓ Le méthotrexate : Plusieurs protocoles sont proposés :
- Protocole d'Hertz : Une injection de MTX en IM de 0.4 mg/kg/j pendant cinq jours, en fonction de la tolérance. Le rythme est hebdomadaire ou bimensuel [164]. La tolérance est souvent médiocre surtout sur le plan hématologique.
- Protocole de Holland : Une injection de MTX en IM de 0.5 à 0.7mg/kg au rythme de deux injections par semaine [141]. La toxicité serait moindre que pour le premier protocole.
- Protocole de Goldstein : C'est le protocole de référence [141] ; Le MTX est administré à la dose de 1 à 1.5/kg/j à j1, j3, j5, j7 en alternance avec l'acide folinique à la dose de 0.1 à 0.15mg/kg/j à j2, j4, J6, j8. Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG suivi d'une consolidation par deux cures du même schéma thérapeutique.

Sekharan et al. retrouve un taux de réponse complète de 93 % sur une série de 321 patientes [142]. La toxicité est très réduite.

Une étude récente menée par Lybol et coll. [143] a trouvé un taux de récurrence plus élevé chez les patients suivis pour TTG à faible risque traités par deux au lieu de trois cures de consolidation [143]. Cependant, leurs données sont rétrospectives, et d'autres études prospectives randomisées devraient être menées pour confirmer leurs conclusions.

✓ L'Actinomycine D :

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

L'actinomycine constitue le traitement primaire des patientes souffrant de maladie hépatique ou rénale ou dans les circonstances où le méthotrexate est contre indiqué. Ces cures sont répétées tant que la toxicité le permet toutes les deux semaines.

✓ L'étoposide :

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

Tableau 15 : principaux protocoles utilisés en monochimiothérapie [4].

Méthotrexate	0.4mg/kg (max 25mg) par voie IV ou IM, chaque jour (pendant 5 jours) Les traitements sont répétés tous les 14 jours
Méthotrexate + acide folinique	1 mg/Kg (voie IM) J1, J3, J5, J7 0.1 mg /Kg de j2, J4, J6, J8 Les traitements sont répétés tous les 14jours
Méthotrexate	30 mg/m ² , voie IM, en administration hebdomadaire
Actinomycine D	9-13µg/kg par voie IV pendant 5 jours aux deux semaines (maximum 500µg/j)
le méthotrexate et l'actinomycine D en traitement séquentiel	
L'étoposide	200 mg/m ² , VO tous les jours pendant cinq jours, tous les 12 à 14 jours

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

Le méthotrexate en monochimiothérapie constitue le traitement de première intention des formes à bas risque (score FIGO<6). [2 ; 80 ; 137 ; 103].

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

Le méthotrexate demeure le traitement de référence grâce à son taux d'activité, associé à sa faible toxicité. [80 ; 144 ; 145 ; 137].

Cependant l'adjonction de l'acide folinique au méthotrexate réduit le nombre nécessaire de cures pour induire une réponse complète par rapport au méthotrexate seul [137].

Tous les protocoles utilisés en rattrapage ont abouti à une réponse complète. Dans la plupart des études, il s'agissait de poly chimiothérapie. L'actinomycine D seule a permis d'obtenir une réponse complète après échec du méthotrexate sans recours à une poly chimiothérapie, mais une autre étude a rapporté une efficacité moins nette [137].

Une vaste expérience a été accumulée dans le traitement de TTG à faible risque au fil du temps, et plus de 14 différents types de protocoles de chimiothérapie ont été décrits, mais aucun consensus n'a été atteint sur le traitement de première ligne préféré. Comme il n'y a pas de preuves solides pour confirmer la supériorité d'un protocole à l'autre, plusieurs traitements ont été arbitrairement utilisés dans différents centres. Cependant, un consensus a été atteint sur l'utilisation d'une monochimiothérapie, comme le MTX ou ACTD, pour les patients à faible risque [146]. Ces médicaments ont induit des taux de rémission de 50 à 90% [112].

Les trois régimes les plus courants sont les suivants : (1) MTX (IM) à faible dose hebdomadaire ; (2) ACT-D doses pulsées toutes les deux semaines ; et (3) d'autres régimes de dosage de MTX avec ou sans acide folinique (FA). Le tableau 25 montre les taux de rémission primaire selon le protocole de chimiothérapie.

Tableau 16 : Taux de rémission primaire de TTG faible risque selon le schéma utilisé

Protocole de CMT	Taux de rémission primaire en %
1) MTX 0,4 mg / kg (maximum 25 mg) IV ou IM/j pendant 5 jours, répéter tous les 14 jours	87-93
2) MTX 30-50 mg / m ² IM hebdomadaire	49-74
3) MTX 1 mg / kg IM j 1, 3, 5, 7 ; acide folinique 0,1 mg / kg IM j 2, 4, 6, 8 ; répéter tous les 15-18 j, ou au besoin	74-90
4) MTX 100 mg / m ² IVD, puis 200 mg / m ² dans 500 ml D5W plus de 12 h ; acide folinique 15 mg IM ou PO toutes les 12 h pour 4 doses commençant 24 h après le début du MTX ; répéter tous les 18 d, ou au besoin	69-90
5) Act-D 10-13 mg / kg IV qd pendant 5 jours ; répéter tous les 14 jours	77-94
6) Act-D 1,25 mg / m ² IV toutes les 2 semaines	69-90
7) Alternance MTX / Act-D schémas 1 et 5	100

La variabilité de réponse primaire dépend des différences de doses des molécules, les temps et les modes d'administration, ainsi que la sélection des patientes. En général, l'injection hebdomadaire IM ou IV intermittente de MTX et l'ACTD toutes les deux semaines sont moins efficaces que le MTX et ACTD pendant cinq jours ou MTX / FA pendant huit jours. Cependant, presque tous les patients sont guéris et ont préservé leur fertilité malgré les différences en rémission initiale après la chimiothérapie primaire [146 ; 147].

Le protocole MTX 30-50 mg / m² hebdomadaire est plus convenable, moins cher et moins toxique [146].

L'actinomycine D a été utilisé en 1^{ère} intention en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ou une contre-indication au MTX, et comme traitement secondaire lorsque le patient développe une résistance au MTX. Il a plus d'effets secondaires (nausées, alopecie) que le MTX, et un risque de lésion tissulaire locale en cas d'extravasation pendant la perfusion IV.

Les protocoles les plus efficaces sont ACT-D 10-12 mg / kg IV par jour pendant cinq jours toutes les deux semaines, ou une seule dose intraveineuse de 1,25 mg / m² toutes les deux semaines [87 ; 148].

Plusieurs études, dont les plupart rétrospectives et non randomisées, ont étudié l'efficacité du MTX en comparaison avec ACT-D dans le traitement de TTG à faible risque.

Une étude prospective randomisée récente menée par le Gynecologic Oncology Group a constaté que ACT-D 1,25 mg / m² IV toutes les deux semaines était significativement supérieur au MTX 30 mg / m² IM chaque semaine, avec des taux de réponse complète de 70 et 53% (p = 0,01). Cependant, les deux régimes ont été moins efficaces lorsque le score de TTG était cinq ou six, ou quand il y avait un diagnostic histologique de choriocarcinome [149].

D'autres études ont également constaté des taux plus élevés de rémission primaire pour ACT-D pulsée que le MTX une fois par semaine [150 ; 151], MTX pour cinq jours [152] et MTX / FA pour huit jours [153].

Une étude sur le traitement des TTG au John I. Brewer Trophoblastic Disease Center à Chicago inclut 359 patientes traitées de 1979 à 2006, a trouvé un taux de rémission complète de 79% après traitement (78% pour MTX et 86% pour ACT-D) et 92% de réponse complète après traitement par mono chimiothérapie séquentielle.

Les 8% qui restent ont atteint une rémission après l'instauration d'une poly chimiothérapie ou chirurgie adjuvante [154].

Une étude brésilienne par rapport à trois schémas de chimiothérapie pour TTG à faible risque : MTX pendant cinq jours, ACT-D pendant cinq jours et l'association MTX avec ACT-D (MACT). Les taux de rémission primaire étaient de 69%, 71,4% et 79,1% respectivement, et les différences ne sont pas significatives. Les effets secondaires étaient significativement plus fréquents dans le groupe MACT que dans les groupes mono-agent. Les auteurs ont constaté que les régimes en monothérapie sont aussi efficaces que la combinaison de médicaments, et ont suggéré que l'ACTD est moins toxique avec un meilleur rapport coût-efficacité pour le traitement de TTG à faible risque. Cependant, en raison de sa facilité d'administration, MTX peut être le premier choix dans les zones où les ressources sont limitées [155].

Une étude récente sur la gestion optimale des TTG faible risque rapporte que l'utilisation séquentielle de méthotrexate et d'actinomycine D est associée à un taux

de rémission complète de 80%. Et le schéma le plus couramment utilisé pour le traitement des patientes résistantes à la monochimiothérapie est l'EMA-CO [156].

Une étude rétrospective au Royaume-Uni pour évaluer l'efficacité du méthotrexate dans le choriocarcinome gestationnel bas risque a retrouvé que le protocole hebdomadaire MTX / FA (50mg/15mg) IM doit être reçu initialement en raison de sa faible toxicité, son administration ambulatoire et son efficacité raisonnable. Pour les patientes avec score FIGO à 6 ou avec des métastases pulmonaires devraient faire un choix éclairé entre MTX / FA IM et la chimiothérapie d'association [157].

La classification FIGO 2000 définit le type de chimiothérapie à utiliser, plusieurs auteurs ont suggéré que quelques points doivent être clarifiés, tels que les chiffres attribués en fonction de la concentration en β hCG avant le traitement [158].

Une étude récente a montré que la résistance à la première ligne de chimiothérapie peut se développer lorsque le score FIGO est de six ou lorsque β hCG est supérieure à 100 000 UI / L. En fonction de ces résultats, les auteurs ont suggéré un changement dans le point de coupure pour les maladies à faible risque de six à cinq, ou l'attribution d'un score de six, et non de quatre, pour les patients avec β hCG supérieur à 100 000 UI / L avant traitement [159].

Les preuves suggèrent que les patientes avec un taux de β hCG > 400 000 UI/L devraient commencer une poly chimiothérapie en raison d'une plus grande résistance à la mono chimiothérapie de manière significative [158].

Une étude menée par le Charing Cross Trophoblastic Disease Center a également constaté que l'efficacité du traitement MTX / FA diminue en fonction que le score pronostique augmente. Le taux de réponse complète dans le groupe de patientes avec des scores de 0 et 1 était de 75%, mais ce taux a diminué <50% pour un score de 3 à 5 et 31% pour un score à 6 [160]. Quel que soit la mono chimiothérapie utilisée, le protocole devrait se poursuivre jusqu'à négativation des β hCG, et au moins trois cycles de consolidation doivent être administrés. La molécule en cours d'utilisation doit être remplacée par une autre lorsque β hCG en plateau ou lorsque la toxicité empêche l'utilisation des doses appropriées ou la fréquence de traitement. La poly chimiothérapie devrait être utilisée quand il y a une

élévation significative des concentrations de β hCG, l'apparition de métastases ou de la résistance séquentielle à la mono chimiothérapie [146].

En Poly chimiothérapie : Plusieurs protocoles dont les plus utilisés sont :

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

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

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

Les effets secondaires de la poly chimiothérapie ne sont pas négligeables. Ils doivent intégrer dans la discussion autour du choix thérapeutique retenu. Certains décès des patientes sont imputable non pas à l'évolution de la TTG elle-même mais à la toxicité directe de la chimiothérapie [137].

Le méthotrexate a été également utilisé en matière de TTG à haut risque, en 1987, Lurain expliquait que les facteurs responsables des échecs de traitement sont le manque de thérapeutiques initiales agressives appropriées [137].

De 1962 à 1985, série de 28 femmes de centre de maladie trophoblastique John Brewer, sont décédées d'une tumeur trophoblastique à haut risque traitées par méthotrexate [137].

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

Ainsi, il est reconnu que les tumeurs trophoblastiques à haut risque (score ≥ 7) nécessitent la mise en place d'une poly chimiothérapie [137].

Une étude récente à Hongrie étalé sur 35 ans a évalué l'efficacité des chimiothérapies de combinaison primaire de la MAC et EMA-CO pour les TGG à haut risque a retrouvé une rémission complète dans 95,7%. Et au cours des 6 dernières années, l'utilisation de l'EMA-CO a augmenté chez ces patientes, ce qui a entraîné une augmentation de l'efficacité et moins d'effets secondaires [161].

Dans la littérature, et depuis 1979, l'EMA-CO est le traitement de référence des TTG à haut risque du Charing Cross Hospital .Lurain et al. retrouvent un taux de guérison de 83% lorsque ce protocole est administré en première ligne, il a énuméré en 2002 les bénéfices de l'EMA-CO : meilleur taux de réponse, meilleure survie à long terme, minimum toxicité à court et à long terme [137].

Le taux de rémission est respectivement de 73% et 95% pour Escobar et Bolis et al. [137 ; 162].

En cas d'échec de ce protocole : réponse incomplète ou rechute (plateau de β hCG, taux bas persistant, ré élévation de β hCG après négativation), Newlands rapporte alors 88% de guérison avec l'EP-EMA [137].

Les résultats du protocole BEP dans une cohorte sur 45 patientes suivies pour TGG à haut risque montrent une rémission complète de 88,89%. Cinq patientes ont développé une résistance aux médicaments après la moyenne 4,8 cures de BEP et le protocole de seconde ligne était l'EMA-CO. En fin de compte, quatre cas atteint une rémission complète et un cas décédé. Une patiente a développé une myélosupression et aucun cas n'a développé une tumeur secondaire au cours du suivi [163].

L'induction d'une chimiothérapie avec l'EP (étoposide 100 mg / m² et le cis platine 20 mg / m²) pour un ou deux cures avant le début de l'EMA-CO pour les patientes à haut risque (hCG > 100 000 UI / L et FIGO > 12) semble augmenter la survie globale et de diminuer le décès précoce [164].

On retrouve malheureusement peu d'études concernant l'utilisation de l'APE : (actinomycine D, cisplatine, étoposide) dans le traitement de première ligne des TTG de haut risque. Une étude publiée en 1989 par Theolore et al. Trouvait 100% de remissions quand le score de L'OMS est >8 [137]. Mais l'étude portant sur un effectif global de 8 patientes ne nous permet pas de conclure à la supériorité de ce traitement sur l'EMA-CO.

Pour les patientes résistantes à une chimiothérapie à base de cisplatine, une chimiothérapie intensive avec greffe de moelle osseuse de type ICE (ifosfamide, carboplatine, etoposide) a été étudiée. 5 patientes suivies pour maladies trophoblastiques métastatiques résistantes ont été traitées, il a été observé une réponse complète sur 5 [137 ; 165].

Une étude chinoise actuelle a analysé les effets thérapeutiques et les effets secondaires de tégafor+ actinomycine D (Act-D) par rapport à 5 fluorouracil (5-Fu) + Act-D, montre que les taux de réponse global n'étaient pas significativement différents : 90,63% dans le groupe tégafor et 92,37% dans le groupe 5-Fu.

Cependant, l'incidence des effets secondaires tels que : myélosuppression, réactions gastro-intestinaux, lésions cutanées et phlébite étaient plus faibles dans le groupe tégafor que dans le groupe 5-Fu. Les résultats de cette étude peuvent fournir des données utiles pour l'application clinique de tégafor dans le traitement des TTG [166].

Pour les tumeurs de site d'implantation qui reste une entité rare, le traitement de référence reste l'hystérectomie. Cependant le caractère complet de la résection est incertain, les auteurs proposent une chimiothérapie adjuvante à base EP-EMA, car pour cette tumeur l'EMA-CO est inefficace [137]. L'équipe de Charing Cross Hospital réalise 4 à 6 cures d'EP-EMA en post opératoire débutant 2 à 3 semaines après la chirurgie [137 ; 103]. Pour les formes locorégionales ou métastatiques toujours pour les TSIP, on réalise une chimiothérapie initiale de type EP-EMA puis une chirurgie en cas de réponse [137].

Le nombre de ces cures dépend de l'évolution de la courbe de β hCG, et l'ensemble des études conseillent de donner 2 à 3 cures après négativation. [137 ; 131].

Tableau 17 : Protocole CHAMO-CA (WEED, 1984) [167].

J1	-Hydroxyurée 500mg per os a 6h, 18h ,00h -Actinomycine D 0.2 mg IV à 19h.
J2	-vincristine 1 mg /m2 IVD à 7h. -Méthotrexate 100mg /m2 IVD à 19h + 200mg/m2 perfusion sur 12 h.
J3	-Actinomycine D 0.2 IV à 19h. -Cyclophosphamide 500mg/m2 IV à 19h. -acide folinique 14mgIMa19h.
J4	-acide folinique 14mgIMa 1h, 7h, 13h, 19h -Actinomycine D 0.5 IV à 19h
J5	-acide folinique 14mgIMa 1h -Actinomycine D 0.5 IV à 19h
J6-J7	-rien
J8	-Cyclophosphamide 500mg/m2 IV à 19h -Doxuribicine 30mg/m2 IV à 19h. -Toxicité vérifiée quotidiennement, repérable après 10 j.

Tableau 18 : Protocole EMA-CO (Newland et al ,1986) [137].

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

Tableau 19 : Protocole EP/EMA [137].

EP	J1	Etoposide Cisplatine	150 mg/m ² en perfusion de 30 min 75mg/m ² en perfusion de 12h
EMA	J1	Etoposide Méthotrexate Actinomycine D	100 mg/m ² en perfusion de 30 min 300 mg/m ² en perfusion de 12h 0,5 mg DT IV bolus
	J2	Acide folinique	15 mg PO ou IM 2 fois/j pendant 2 jours débiter 24 h après le début du Méthotrexate.

Tableau 20 : Protocole BEP [137].

Bléomycine 30mg 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
Espacement des cures : 21 jours.

✓ Maladie résistante ou récurrente :

La TTG est résistante à la chimiothérapie lorsqu'on a une stagnation ou réascension des niveaux de β hCG, indépendamment du fait que de nouvelles métastases se développent, alors que la patiente est en cours de traitement. En revanche, un diagnostic de récurrence est fait quand il y a deux élévations des concentrations de β hCG en l'absence de grossesse après un résultat de β hCG normal [188]. Les deux conditions sont difficiles dans le traitement de TTG.

Des données récentes indiquent que le nombre de cures de consolidation administré, le diagnostic clinique et histologique de choriocarcinome, la concentration élevée de β hCG avant le traitement, la dissémination de la maladie (le cerveau, le foie et les métastases gastro-intestinales) et le score FIGO élevée, sont associés à une augmentation des taux de résistance de la maladie [150 ; 168].

Une étude sur la chimiothérapie des néoplasies trophoblastiques résistantes ou récurrentes, retrouve que la pratique courante après méthotrexate pour les bas risque consiste à utiliser l'actinomycine D cinq jours séquentielle, suivi par MAC ou

EMA / CO, si d'autres thérapies de sauvetage sont nécessaires. Cependant, l'actinomycineD de cinq jours est associé à plus d'effets secondaires que l'actinomycineD pulsée, d'où la nécessité d'un ECR comparant l'efficacité relative et la tolérance de ces deux régimes. Pour TTG à haut risque, EMA / CO est la thérapie de première ligne le plus couramment utilisée, avec des combinaisons de platine-étoposide, en particulier EMA / EP (étoposide, le méthotrexate, l'actinomycineD / étoposide, cisplatine), étant favorisée en tant que thérapie de sauvetage.

Alternatives, y compris TP / TE (paclitaxel, cisplatine / paclitaxel, l'étoposide), BEP (bléomycine, l'étoposide, le cisplatine), FAEV (floxuridine, l'actinomycineD, l'étoposide, la vincristine) et 5 FA (5-fluoro-uracile (5-FU), l'actinomycineD), peut être aussi efficace que EMA / EP et associée à moins d'effets secondaires [169].

Une étude récente cas-témoins et rapports de côtes de 10 ans à Iran sur 168 patientes suivies de TTG faible risque à évaluer l'association entre la résistance à la monochimiothérapie et les différentes variables personnelles et cliniques. La résistance était de 19%. Le calcul du risque relatif des différents facteurs de risque est détaillé dans le tableau 29. L'étude n'a trouvé aucune priorité pour les différents protocoles de chimiothérapie [170]. Les essais cliniques et les études coût-efficacité sont nécessaires pour suggérer un meilleur programme de traitement pour le groupe à risque intermédiaire.

Tableau 21 : Facteurs de risque prédictifs à la résistance au MTX.

Facteur de risque	Mousavi (OR)
Age < 20 ans	-
Score FIGO à 5 ou 6	14,28 (IC à 95% = 5,54-36,81)
Présence de métastases	8,42 (IC à 95% = 2,44 à 29,07)
bhCG > 10 ⁵ UI/L	5,86 (IC à 95% = 1,07 à 32,02)
Taille tumoral > 3cm	7,73 (IC à 95% = 1,93 à 30,91)
Diagnostic de TTG > 4 mois/grossesse causale	3,30 (IC à 95% = 1,08 à 10,02)

Le tableau 21 montre que les patientes avec un score FIGO à 5 ou 6 ont 14 fois plus de risque, de résistance à la MTX. Ce risque est multiplié par 8,4 ; 5,8 ; 7,7 et 3,3 correspondant à la présence de métastase, β HCG $\geq 10 \times 5$ UI/L, taille tumoral > 3cm, et diagnostic de TTG ≥ 4 mois/ grossesse causale respectivement.

En analyse univariée des facteurs importants de l'échec au MTX, une étude rétrospective thaïlandaise sur douze ans d'expérience n'a pas retrouvé de résultats significatifs, en raison de nombre limité de patientes [171].

Tableau 22 : Comparaison de la valeur de p en analyse univariée des facteurs liés à la réponse au MTX [171].

Facteur de risque	Prapaporn (p)
Age : <40 ans ≥ 40 ans	0.67
Grossesse causale : Môle Avortement	0.44
B βhCG avant traitement : < 10*5 ≥ 10*5	1

Environ 5% des patientes atteintes de TTG faible risque sans métastases et 10 à 15% de ceux qui ont des métastases développent une résistance à la chimiothérapie primaire [172]. Et particulièrement, la présence de métastases pulmonaires n'influaient pas sur la résistance au méthotrexate dans une cohorte observationnelle Néerlandaise récente, par contre le taux de décès et de récurrence de la maladie était significativement augmenté chez les patientes avec métastases pulmonaires par rapport à ceux qui n'ont pas [173].

Une autre monochimiothérapie (par exemple, ACTD après MTX) est généralement suffisante lorsque les βhCG en plateau [147 ; 194]. Quand il n'y a pas de réponse à la monothérapie séquentielle, la polychimiothérapie doit être initiée, et le protocole EMA-CO est le plus couramment utilisé [147].

La résistance ou la récurrence à la chimiothérapie sont plus fréquentes chez les patientes atteintes de TTG à haut risque [167]. Environ 20 à 30% des patientes à haut risque ont une réponse incomplète à la première ligne de chimiothérapie ou une récurrence après la rémission et la nécessité d'une éventuelle chimiothérapie de sauvetage. Le traitement avec d'autres molécules, en particulier ceux contenant du cisplatine, sont habituellement nécessaires après l'échec de la première polychimiothérapie [174].

En raison des quelques cas de résistance à la chimiothérapie, la plupart des études de ce type de patientes sont rétrospectives et fondées sur des séries de cas.

Plusieurs schémas de récupération (tableau 23) sont utilisés partout dans le monde, et il est difficile de savoir quels traitements sont plus efficaces et moins toxiques [175], mais le protocole EP-EMA est préférable et recommandé par la FIGO. Le taux de réponse complète à ce protocole est plus élevé chez les patientes qui développent une résistance (81,8%) que chez ceux avec récurrence de la maladie (42,9%). Les effets indésirables les plus courants sont la myélosuppression, les nausées, les vomissements et les hépatotoxicités [176]. Avec des résultats divergents. Le taux de survie globale à 5 ans de 93% pour les patientes ayant une maladie récurrente et 43% pour ceux qui ont une chimiorésistance [177].

Tableau 23 : Chimiothérapie de sauvetage pour les tumeurs trophoblastiques gestationnelles résistantes ou récidivantes [178].

Protocoles de chimiothérapie
EMA-EP : étoposide, Méthotrexate, actinomycine-D, étoposide, cisplatine
MPE : bléomycine, étoposide, cisplatine
TP / TE : Paclitaxel, Cisplatine / Paclitaxel, étoposide
FA : 5-fluorouracile, actinomycine-D
FAEV : Floxuridine, actinomycine-D, étoposide, vincristine
MBE : méthotrexate, bléomycine, étoposide
VIP / ICE : ifosfamide, cisplatine, étoposide

Les autres moyens thérapeutiques telles que l'hystérectomie, la résection chirurgicale des sites de la maladie résistante, les techniques de radiothérapie et de chimio-embolisation, font partis du traitement adjuvant associé à la chimiothérapie de sauvetage [174 ; 179].

2.2. Chirurgie.

En 1963, Brewer a montré que la survie des patientes ayant eu une hystérectomie pour choriocarcinome avant toute chimiothérapie était de 40% en cas de maladie non métastatique contre 19% en cas de métastases [180]. La plupart des patientes décèdent dans les deux ans après la chirurgie. Actuellement, l'émergence

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

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

Actuellement, l'excellente chimiosensibilité de ces tumeurs, réduit la place de chirurgie mutilante surtout chez les jeunes femmes. Cependant quelques indications chirurgicales persistent [181].

Les complications propres de TTG induisent parfois à une chirurgie de sauvetage en urgence [182]. Cependant la radiologie interventionnelle en embolisant les artères à l'origine de l'hémorragie peut avantageusement remplacer la chirurgie d'hémostase généralement difficile à réaliser, mais peu de centres disposent de cette possibilité et le transfert vers ces centres est parfois impossible vu l'importance de cette hémorragie [181 ; 183].

L'embolisation artérielle nécessite une équipe de radiologie entraînée, disponible et un état hémodynamique stable. Elle préserve la fertilité [184], ce qui était le souhait de cette patiente nullipare.

Une équipe du centre hospitalier du Mans en France, a publié un cas d'embolisation d'un choriocarcinome utérin survenant à J15 du post-partum d'une grossesse à terme, accouchement par voie haute, issue de nouveau-né de sexe masculin bien portant [184]. Wan X et coll en 2002, rapportent également une série de 31 cas d'embolisation de TTG, dont 24 choriocarcinomes entre 1990 et 2001. Le contrôle de l'hémorragie utérine est obtenu dans 22 cas (90,3% des cas), 3 hystérectomies sont réalisées, liées à des perforations utérines. Une chimiothérapie est toujours réalisée. 4 grossesses à terme sont observées dans le suivi de ces patientes [184].

Un autre cas d'embolisation en urgence des vaisseaux hépatiques été rapporté récemment en Pologne chez une patiente de 23 ans suivi pour choriocarcinome avec métastases hépatiques, qui a présenté une hémorragie abdominale en post

chimiothérapie. Le saignement a été contrôlé, mais la patiente est décédée le 15^{ème} jour après l'admission [185].

Dans les TTG, la chirurgie se justifie encore en cas de survenue d'une chimiorésistance, cette dernière est d'autant plus fréquente que le traitement aurait été institué avec retard ou qu'il s'agissait de TTG à haut risque métastatique [181].

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

L'hystérectomie est moins active sur la maladie quand elle est pratiquée, non pas en première intention, mais secondairement après échec de la chimiothérapie [181].

Sur une série de 68 patientes avec une TTG ayant conduit à une hystérectomie, Xiang et al. relèvent un taux de rémission de 95% lorsque l'hystérectomie a été réalisée de principe. Ce taux n'est que de 71 % lorsque l'hystérectomie intervient après l'échec de la chimiothérapie [181].

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

Cependant en dehors de toutes complications ou chimiorésistance, nombreuses études s'accordent que l'hystérectomie garde une indication de principe dans les TTG, en particulier chez les femmes de plus de 40 ans non désireuses de préserver leur fertilité [181]. Dans cette situation précise, en présence d'une tumeur isolée et localisée à l'utérus, l'hystérectomie offre une alternative à la chimiothérapie, avec une efficacité équivalente sans en comporter les risques.

L'hystérectomie limite aussi les récurrences en particulier pour les TTG à haut risque métastatique [181].

En cas de TSIP, seule l'hystérectomie parfois associée à une chimiothérapie permet d'obtenir une rémission [181].

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

Les TTG n'étant pas hormono-dépendante et les métastases ovariennes étant rares, les ovaires pourront être conservés selon l'âge des patientes [181].

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une hystérectomie abdominale passant au large de la lésion, de préférence extra fasciale en minimisant la manipulation de l'utérus afin d'éviter les embolies tumorales vasculaires. L'hystérectomie dans ce contexte de tumeur hyper vascularisée, pouvant s'étendre aux paramètres ou aux organes adjacents, n'est pas forcément simple [181].

Pour les patientes avec un petit utérus et une TTG réduite, certains n'excluent pas l'hystérectomie vaginale ou laparoscopie. La coelioscopie, contrairement à la voie vaginale, permet une exploration complète de la cavité abdominale à la recherche de métastases occultes [181].

La chirurgie ne dispense en aucun cas de la surveillance des β hCG chez les femmes jeunes même lorsque l'exérèse de la tumeur est devenue licite, l'option chirurgicale radicale demeure difficilement acceptable. Quelques équipes ont donc proposé des résections myométriales limitées à la lésion avec des résultats satisfaisants vis-à-vis du contrôle de la maladie et de la fertilité des patientes [54].

Un repérage précis de la tumeur en per opératoire avec notamment une sonde d'échographie stérile est nécessaire.

Du fait du caractère vasculaire des TTG, les moyens pour minimiser le risque hémorragique lors de la résection myométriales sont à rechercher. Certains ont recours à l'injection locale de substances vasopressives [186]. D'autres appliquent un garrot au niveau de l'isthme utérin pour occlure les artères utérines associé à des clamps vasculaires placés sur les ligaments lombo-ovariens [181 ; 183]. Pour d'autres, comme pour les myomectomies réputées difficiles, une embolisation artérielle radiologique peut aider.

En ce qui concerne la chirurgie de sites métastatiques, une résection des masses tumorales est indiquée s'il y a saignement important ou en cas de résistance à la chimiothérapie [181].

2.3. Radiothérapie.

Elle garde une place limitée dans la prise en charge des TTG surtout comme traitement palliatif en cas des cas métastatiques [187].

Elle trouve une place actuellement, en cas de [181] :

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

Arbres décisionnels (CNGOF) :

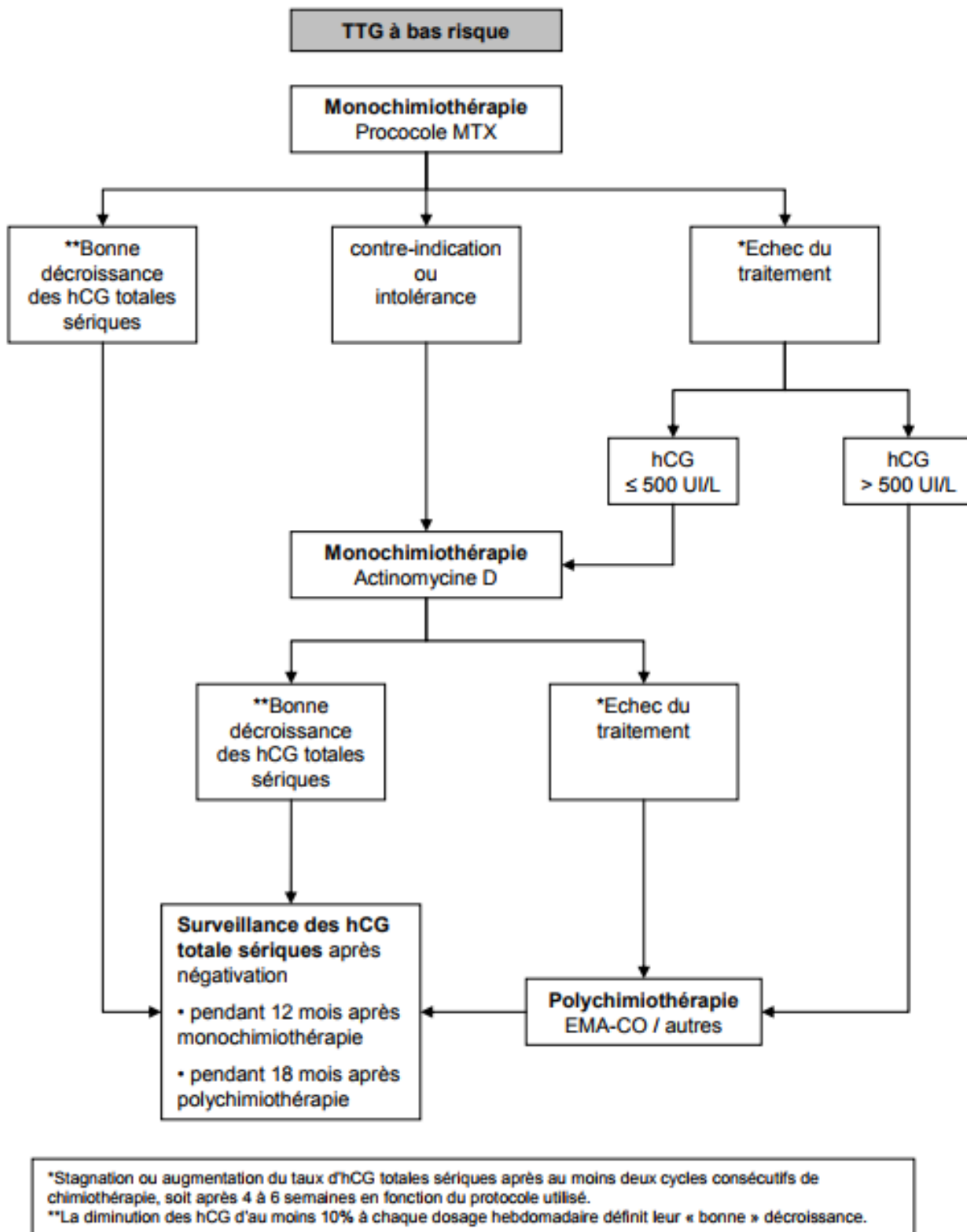
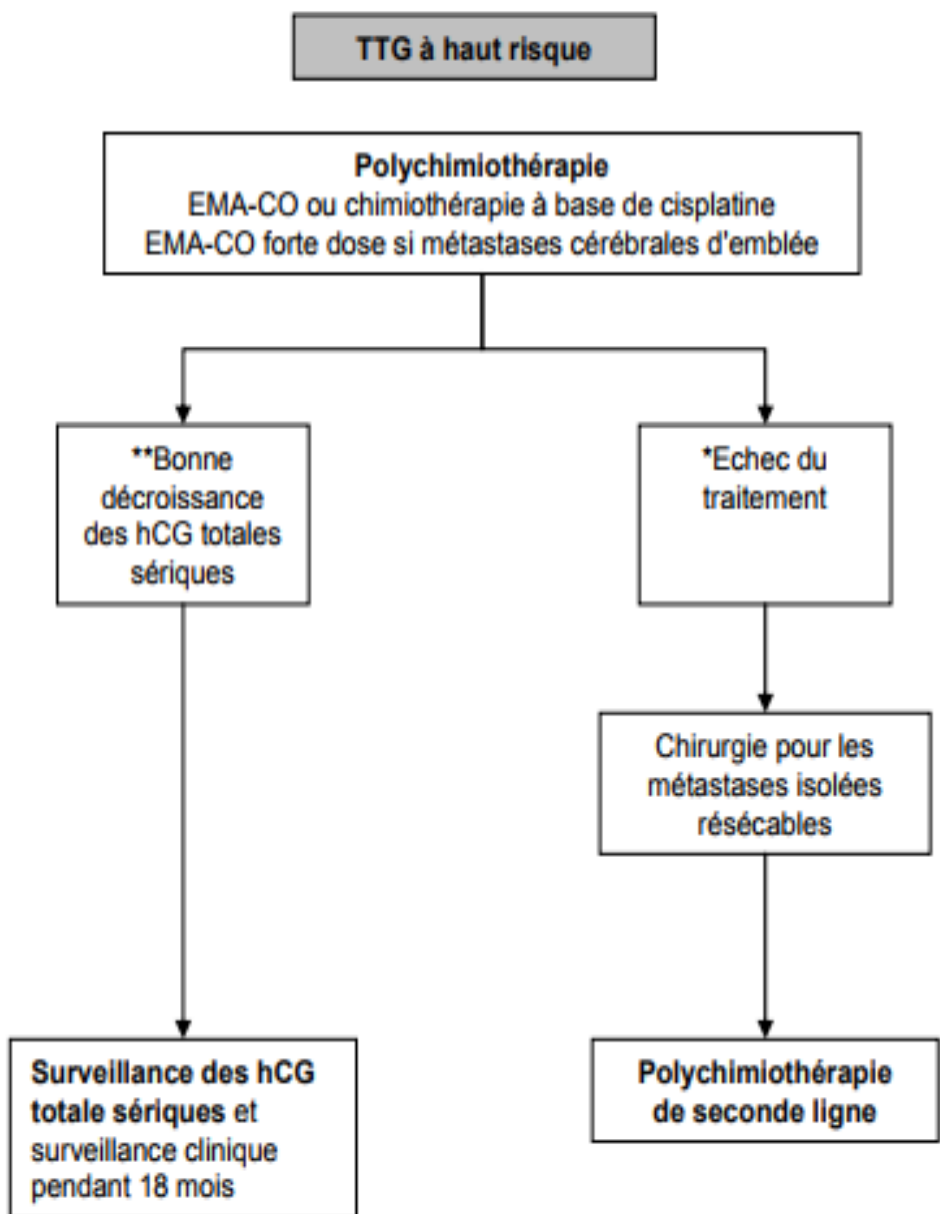


Figure 6 : Traitement par chimiothérapie des TTG à bas risque [102].



*Stagnation ou augmentation du taux d'hCG sériques après au moins deux cycles consécutifs de chimiothérapie, soit après 4 à 6 semaines en fonction du protocole utilisé.
**La diminution des hCG d'au moins 10% à chaque dosage hebdomadaire définit leur « bonne » décroissance.

Figure 7 : Traitement par chimiothérapie des TTT à haut risque [102].

XII. TRAITEMENT PREVENTIF.

1. Chimio prophylaxie.

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

L'équipe de Kim en 1986 [188] a conduit une étude prospective randomisée sur 71 patientes présentant une môle complète et traitées soit par aspiration puis méthotrexate avec acide folinique (39 patientes) soit par aspiration seule (32 patientes). L'auteur a classé ces patientes en groupes à faible ou haut risque de tumeurs post molaire. Parmi les patientes à haut risque, la chimiothérapie prophylactique a réduit l'incidence des tumeurs post molaire de 47% à 14%. Parmi les patientes à faible risque, la chimiothérapie prophylactique n'a pas eu d'influence sur l'incidence des maladies persistantes (7,7% versus 5,6%). Cependant, les patientes qui ont développé une tumeur persistante après chimio prophylaxie par méthotrexate ont nécessité par la suite de plus de cures de méthotrexate pour atteindre la rémission.

Le second essai randomisé identifié est celui Limpong sanurak [189] qui a publié un essai, prospectif, randomisé en double aveugle évaluant l'administration d'actinomycine D prophylactique versus un groupe contrôle. Les 60 patientes incluses dans l'essai présentaient toutes une môle complète à haut risque. La fréquence des tumeurs post molaire était de 13,8% dans le groupe chimio prophylaxie et de 50% dans le groupe contrôle.

La chimio prophylaxie est préconisée, soit systématiquement après tout avortement molaire, soit de manière sélective après évaluation des facteurs de risque, et analyse de la courbe d'évolution des taux de β -HCG. Les protocoles de chimio prophylaxie utilisés sont nombreux, Essentiellement à base de méthotrexate et d'Actinomycine D. Nous rapportant celui le plus proposé actuellement : [80 ; 138]

Tableau 24 : chimioprophylaxie dans la littérature [80 ; 138].

Patiente a bas risque	Patiente à haut risque
-Méthotrexate 50 mg en 200 ml 5% dextrose I.V a J1, J3, J5, J7, J9 -Acide follinique 12 mg oral 24 à 30h après chaque cure de Méthotrexate -Cure répétée après 7 a 10 jours	-Méthotrexate 50 mg en 200 ml 5% dextrose I.V a J1, J3, J5, J7, J9 -Acide follinique 12 mg oral 24 à 30h après chaque cure de Méthotrexate -Actinomycine D 0.5 mg I.V a J2, J4, J6, J8, J10 -Cure répétée après 7 a 10 jours

2. Hystérectomie préventive.

Réalisée par voie abdominale ou vaginale coelio-assistée, l'hystérectomie totale interannexielle de principe peut être évoquée et discutée avec certaines patientes après accomplissement du projet parental. Dans ces circonstances l'hystérectomie diminue, mais n'annule pas le risque de TTG [190]. Son intérêt est d'autant plus marqué chez la femme plus âgée que le risque de TTG est augmenté.

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

L'annexectomie de principe ne devrait pas être associée à l'hystérectomie compte tenu de la rareté des métastases annexielles. L'hystérectomie peut être nécessaire du fait de complications hémorragiques de la môle hydatiforme [190]. Dans la plupart des études, la pratique de cette hystérectomie préventive est encore peu courante, mais l'analyse a montré que toutes les patientes ayant bénéficié de cette méthode ont actuellement des suites favorables après un recul de 1 à 5 ans [80 ; 138].

XIII. SURVEILLANCE.

- ✓ Sur le plan clinique : L'anamnèse et l'examen clinique complet est systématique

à chaque consultation, notamment l'examen gynécologique qui permet d'évaluer dans certains cas : la régression du volume utérin et/ou l'apparition de métastases locorégionales.

Dans les suites d'une tumeur trophoblastique gestationnelle, on peut retrouver une malformation artérioveineuse utérine (MAV) qui est une maladie rare, peut être associée à des saignements vaginaux inexplicables récidivant après TTG, chroniques ou aigus avec mise en jeu du pronostic vital, même après la résolution complète de la tumeur après une chimiothérapie. Une analyse canadienne récente visait à effectuer une revue systématique approfondie sur 50 patientes mettant en évidence les symptômes cliniques, l'imagerie, la gestion et le pronostic de cette complication rare de TTG. Elle a retrouvé que l'âge médian était de 29 ans (extrêmes 5-49). La gestité médiane était de 2 (gamme 1-8) et 50% des femmes étaient nullipare. La grossesse causale était une MHC (48%). Dans l'ensemble, 44 patientes (88%) étaient symptomatiques et présentent des saignements vaginaux anormaux chronique ou aiguë. Seulement 3 patientes avaient un niveau de β hCG indétectable au moment de diagnostic. L'espace Hypo-échogène dans le myomètre est le résultat le plus pertinent dans l'échographie, mais le diagnostic de certitude de la MAV est confirmé par angiographie. L'embolisation des artères utérines est l'option de traitement la plus fréquemment réalisée dans 82% des patientes et a réussi à contrôler le saignement dans 85% des cas. Vingt grossesses ont été identifiées après embolisation réussie et 90% d'entre eux ont abouti [191].

- ✓ Sur le plan biologique : Après l'obtention de la rémission complète, le taux de β hCG totale sérique des patientes doit être surveillé : C'est l'examen clé du suivi. Pour le CNGOF, la surveillance d'une tumeur trophoblastique gestationnelle après traitement par chimiothérapie repose sur des dosages répétés de β hCG totale sérique, au rythme suivant [102] :

- Une fois par semaine pendant la durée de la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes.

- Tous les 15 jours les 8 semaines suivantes.
- Puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bas risque et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de haut risque.

L'équipe du Charing Cross Hospital propose un suivi basé sur la surveillance exclusive du taux de β hCG urinaire au-delà du 6ème mois de suivi [192].

- La première année : suivi hebdomadaire des taux de β hCG totales sériques et urinaire durant 6 semaines, puis tous les 15 jours jusqu'à 6 mois après le traitement, puis suivi uniquement urinaire tous les 15 jours jusqu'à 1an après le traitement.
- Suivi du taux de β hCG urinaires tous les mois pendant la deuxième année.
- Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 2 mois pendant la troisième année.
- Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 3 mois pendant la quatrième année.
- Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 4 mois pendant la cinquième année.
- Et enfin, suivi du taux de β hCG urinaires tous les 6 mois à vie au-delà de la cinquième année.

Lors des grossesses ultérieures, aucune surveillance particulière n'est recommandée, hormis un dosage de β hCG trois mois après chaque accouchement [192].

Dans les cas où une grossesse survient après négativation des β hCG mais avant la fin de la surveillance, la grossesse peut être poursuivie, mais une surveillance attentive doit être mise en œuvre afin de ne pas méconnaître une récurrence [193].

- ✓ Sur le plan radiologique : une échographie pelvienne et endovaginale est réalisée après négativation des β hCG puis trois, six et 12 mois plus tard. Un bilan d'imagerie portant sur tous les sites pathologiques du bilan initial est réalisé deux semaines après la normalisation des β hCG. Ce bilan peut mettre en évidence la persistance de masses résiduelles. Ces masses peuvent régresser spontanément et ne doivent pas faire l'objet d'une chirurgie car la négativation des β hCG signe la guérison [192].

XIV. PRONOSTIC.

1. Mortalité.

Le pronostic des TTG s'est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie [137].

Une étude comparative faite au ETAT-UNIS (Chicago) 2012 sur 483 patientes durant une période de 33 ans rapporte que le taux de survie globale chez les patientes présentant une néoplasie trophoblastique gestationnelle est amélioré de 89% en 1962-1978 à 96% en 1979-2012. Aussi que les causes les plus fréquentes de décès de 1979-2012 et 1962-1978 ont été une hémorragie d'un ou plusieurs sites métastatiques (11% contre 42%), insuffisance respiratoire (37% contre 31%), et de défaillance multiviscérale due à une maladie de chimiorésistance généralisée (42% contre 8%), respectivement [194].

Une étude cohorte récente (2015), faite au centre français des maladies trophoblastiques gestationnelles sur 974 patientes suivies pour TTG, durant une période de 15 ans, conclue que le score FIGO ≥ 13 des TGG devient un critère consensuel de risque accru de décès, en particulier la mort précoce. Car le taux de mortalité à 5ans, était de 52% chez les 29 patientes qui présentaient une TTG avec score FIGO ≥ 13 , 6 patientes entre eux étaient décédées dans les 4 semaines après le début de chimiothérapie, ainsi que l'étoposide à faible dose et la chimiothérapie d'induction de cisplatine a récemment montré la réduction du taux de mortalité précoce [195].

Dans la littérature les taux rapportés ne concernent que le choriocarcinome seul, dans les pays sous-développés, le taux de létalité apparente reste très élevé, largement supérieur au taux rapporte en Europe et en Amérique du nord [137]. Au Sénégal, le taux de mortalité apparente reste très élevé, même s'il a fortement baissé par rapport à la période 1960-1974 où il a été chiffré à 85% [137].

Iloki rapporte que le choriocarcinome traité exclusivement par radiothérapie et chirurgie était fatale dans 80% des cas, actuellement l'espérance de vie à 5 ans est de 72% et atteint 92% dans les formes localisées [196].

Tableau 25 : taux de mortalité du choriocarcinome dans les différentes études.

Série	Létalité
France	5%
Sénégal	32%
Rabat	14%

2. Morbidité.

✓ A cours terme ; Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro-intestinaux [14], à la mortalité.

Pour Lurain, 11% des décès de TTG seraient dus à la toxicité des drogues responsables, entre autres, d'accidents septiques et hémorragiques [14].

La comparaison des effets secondaires entre les études est difficile en raison des différences entre les patientes. Les effets secondaires les plus communs pour les deux molécules (MTX et ACT-D) sont : les nausées, l'anémie et la fatigue [197], similaires dans les deux schémas ACT-D pulsée et MTX à faible dose. Cependant, Lertkhachonsuk et coll. [153] ont trouvé des effets secondaires plus graves, telles que l'alopécie et la mucite, dans le groupe traité avec ACT-D.

✓ A long terme ; L'apparition de tumeurs secondaires est augmentées surtout en ce qui concerne les leucémies myéloïdes, les cancers coliques les mélanomes et les tumeurs du sein avec un délai moyens variant entre 5 et 25ans [137]. L'Etoposide essentiellement augmente le risque de cancer secondaire [3 ; 137], cependant ces données n'ont pas encore été confirmées.

L'équipe de Gadducci en Italie (2015), rapporte un risque accru de leucémie myéloïde chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie, lié essentiellement à l'accumulation de l'étoposide [198].

Une grande cohorte récente du charing cross hospital à Londres a retrouvé que les risques de cancer secondaire pour les patientes guéries de TTG après chimiothérapie semble similaire à celui de la population normale, le risque global de

malignité était faible après MTX-FA ou EMA-CO. Cependant, les risques de cancer de la bouche, le mélanome, le méningiome, et la leucémie ont augmenté de manière significative. Le risque de ménopause précoce était faible après MTX-FA, mais était importante après EMA-CO, 13% à l'âge de 40 ans et 36% à 45 ans [199].

3. Fertilité et devenir obstétrical.

Les patientes traitées pour TTG sont généralement jeunes d'où l'importance de préserver au maximum les possibilités de grossesse. Une grossesse est autorisée un an après la fin du traitement pour permettre une surveillance correcte des β -HCG et éviter un effet tératogène, éventuel effet secondaire de la chimiothérapie [137].

Cependant au cas où une grossesse survient en moins de ce délai, l'interruption ne doit pas être proposée mais la grossesse est étroitement surveillée [137].

D'après les recommandations de l'INCa-HAS 2010 : Après une TTG, une grossesse est habituellement envisageable :

- Après 12 mois de dosages négatifs d' β hCG totale sérique, en cas de TTG à bas risque,
- Après 18 mois de dosages négatifs d' β hCG totale sérique, en cas de TTG à haut risque (accord professionnel).

Si une grossesse survient avant cette période, le diagnostic de récurrence de la TTG peut être gêné par la survenue de cette grossesse. Il est recommandé d'explorer tout saignement anormal ou signe systémique lors de cette grossesse pour éliminer une récurrence de la TTG (accord professionnel).

L'avenir obstétrical après TTG était bien étudié, le New England Trophoblaste disease center (NETDC) [200] a édité une revue de littérature, collectant ainsi 1291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie, plus de 77% des grossesses ont abouti à la naissance d'un enfant normal, des avortements spontanés ont eu lieu dans 13% des cas, une malformation congénitale dans 2 à 3 % des cas.

Les issues des grossesses obtenues après une TTG traitée par chimiothérapie sont comparables à celles de la population générale exceptée pour les taux de mortinatalité qui sont supérieurs [201 ; 202].

De juin 1965 à novembre 2001, Garner [201] a recensé l'ensemble des patientes ayant eu une grossesse après la survenue d'une TTG. L'ensemble des résultats des issues de ces grossesses est résumé dans le tableau 26 :

Tableau 26 : Résumé des issues des grossesses ultérieures après TTG [201].

	Après une TTG secondaire (n=581)
Naissance à terme d'un enfant vivant	393 (67.6%)
Accouchement prématuré d'un enfant vivant	35 (6%)
*Mort fœtale in utéro	-
*Mort-né	35 (6%)
Avortement spontané	99 (17%)
Grossesse extra-utérine	7 (1.2%)
Avortement thérapeutique	28 (4.8%)

Une étude brésilienne au sujet de la première grossesse après une mono chimiothérapie a trouvé que 68,2% des naissances étaient des nouveau-nés à terme normaux et sains. Les avortements et les effets indésirables maternels étaient significativement plus élevés lorsque la conception est survenue six mois après la fin de chimiothérapie [203].

Une étude comparative sur 26ans concernant la fertilité après chimiothérapie pour les TTG bas risque et haut risque a retrouvé que la poly chimiothérapie à base d'EMA-CO n'a pas modifiée de façon significative les résultats de reprise de menstruation ou la reproduction par rapport à la mono chimiothérapie à base de méthotrexate [204].

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

OBJECTIFS

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

Les objectifs de notre travail :

- ✓ De faire une revue de littérature récente.

- ✓ De préciser les particularités de nos patientes sur le plan épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique, pronostique et de comparer nos résultats à ceux d'autres séries. (Eventuellement de proposer un ajustement de notre protocole selon les données récentes de la littérature).

- ✓ De mettre le point sur l'hétérogénéité des pratiques.

- ✓ De donner des suggestions permettant l'amélioration de la prise en charge à la lumière de cette revue récente de la littérature.

MATERIELS ET METHODES

I. TYPE D'ETUDE.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique étalée sur une période de 12 ans, allant du 01 septembre 2005 au 31 août 2017, et portant sur 32 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles traitées et suivies au service d'oncologie médicale au centre régional d'oncologie Hassan II d'Oujda.

II. POPULATION ETUDIEE.

Elle est constituée de toutes les patientes ayant été référées au CRO :

✓ Chez qui le diagnostic de tumeurs trophoblastique a été porté sur l'évolution perturbée des β hCG.

✓ Chez qui le diagnostic de TTG a été porté sur les résultats d'un examen anatomopathologique.

III. RECUEIL DES INFORMATIONS.

Notre collecte de données a eu lieu à partir de dossiers de consultation et grâce à une fiche d'exploitation (voir annexe).

IV. ANALYSE STATISTIQUE.

Notre étude consiste en une analyse :

✓ Du profil épidémiologique : l'âge moyen, origine, niveau socioéconomique.

✓ Du profil gynéco obstétrical : géstité, parité, antécédents.

✓ Des critères diagnostiques utilisés : clinique et para clinique.

✓ Du bilan d'extension.

- ✓ Du traitement instauré.
- ✓ Des moyens de surveillance.
- ✓ De l'évolution ainsi que du pronostic.

La saisie de données et les calculs ont été faits sur un tableau Excel.

RESULTATS

I. Epidémiologie.

1. Fréquence.

Tableau 27 : effectif des admissions des cancers et TTG au CRO.

ANNEE	NOMBRE DES ADMISSIONS DES CANCERS	NOMBRE DES ADMISSIONS TTG
2005	261	4
2006	1445	2
2007	1137	0
2008	1204	3
2009	1093	1
2010	1290	3
2011	1393	2
2012	1453	1
2013	1544	2
2014	1584	4
2015	1622	0
2016	1683	5
2017	1200	5

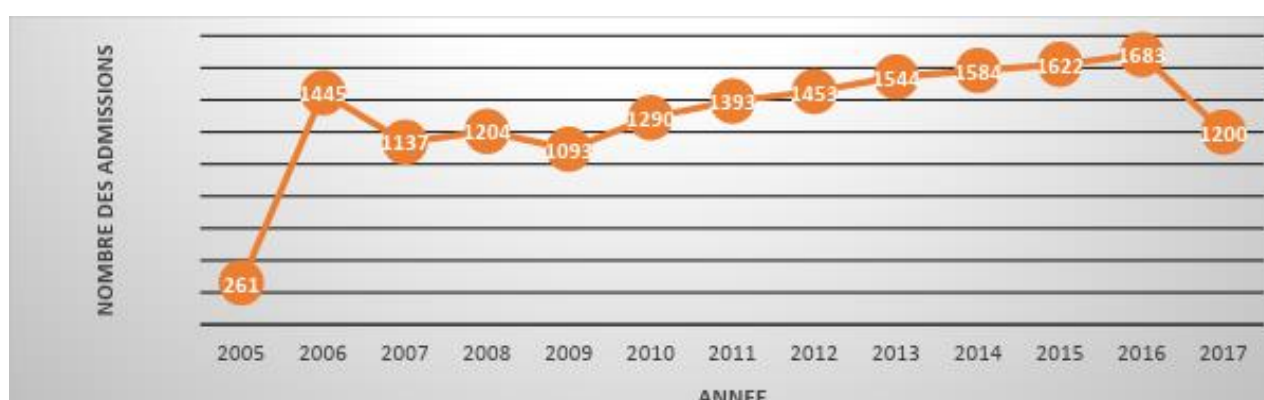


Figure 8 : évolution effectif des admissions des cancers au CRO selon les années.



Figure 9 : évolution du nombre des TTG selon les années.

Durant la période allant de 01 septembre 2005 au 31 août 2017 le centre d'oncologie Hassan II d'Oujda a connu l'admission de 16909 cas de cancer dont 32 cas de tumeur trophoblastique gestationnelle.

Pour la région de l'oriental et pour la même période le nombre des accouchements a atteint 336000.

De ces faits la fréquence des TTG est de l'ordre de 1 cas pour 10500 accouchements.

Durant la même période 4 cas de choriocarcinome ont été diagnostiqués avec une fréquence de 1 cas pour 84000 accouchements

2. Age.

Tableau 28 : répartition des patientes selon l'âge.

AGE	EFFECTIF	FREQUENCE
≤ 20	1	3,13%
21-25	3	9,38%
26-30	5	15,63%
31-35	3	9,38%
36-40	5	15,63%
> 40	15	46,88%
TOTAL	32	100,00%

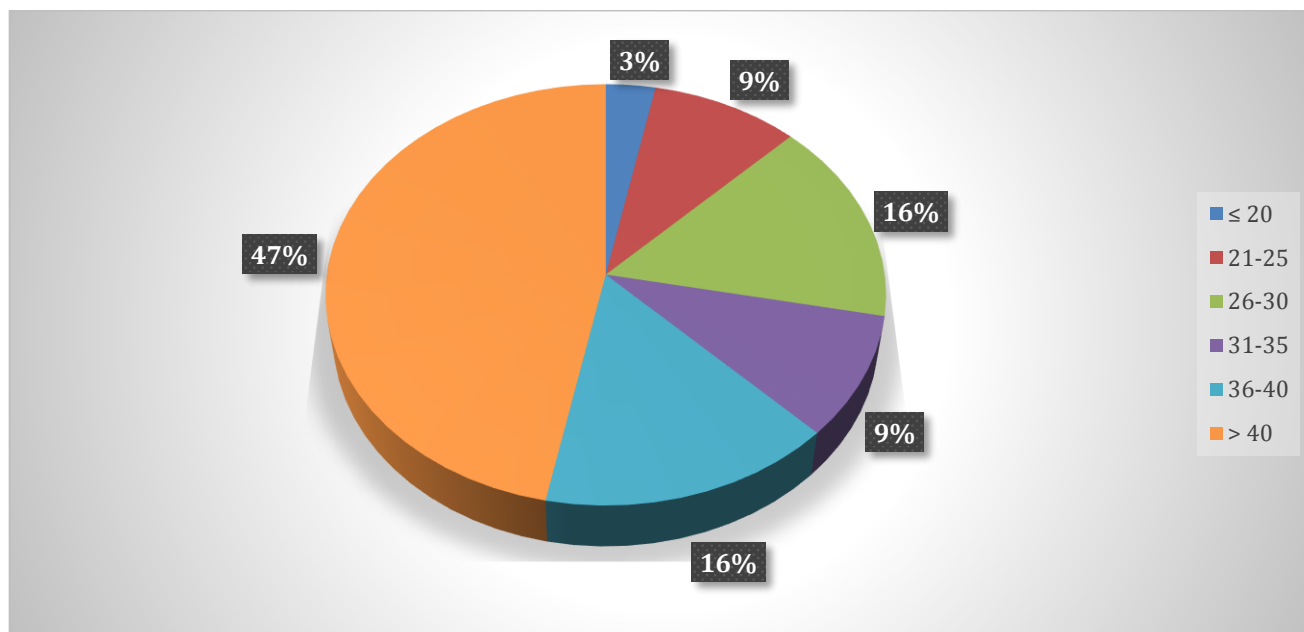


Figure 10 : répartition des patientes en fonction de l'âge.

L'incidence des TTG est la plus élevée chez les patientes dont la tranche d'âge se situe au-delà de 40 ans avec une moyenne d'âge de 37,38 ans et des extrêmes d'âge entre 18 ans et 53 ans.

3. Niveau socioéconomique.

Tableau 29 : répartition des patientes en fonction du niveau socioéconomique.

NSE	EFFECTIF	FREQUENCE
BAS	27	84,38%
MOYEN	5	15,63%
TOTAL	32	100,00%

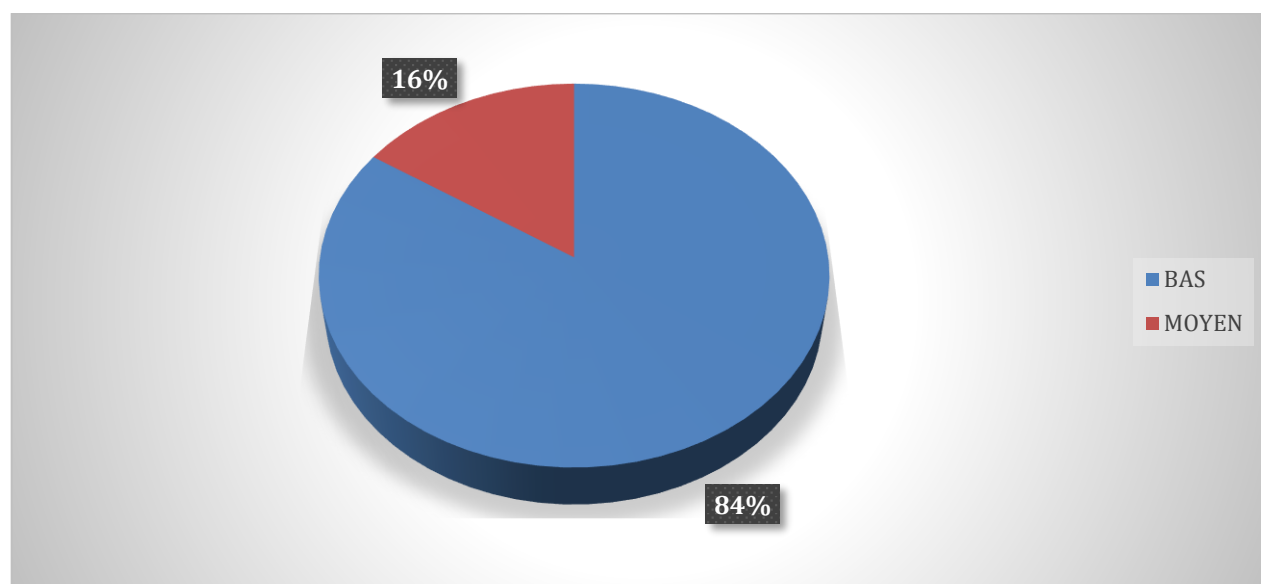


Figure 11 : répartition des patientes en fonction du niveau socioéconomique.

Le niveau socioéconomique était défavorable chez 84 % de nos patientes et moyen chez 16 %.

II. Les antécédents.

1. Gésité.

Tableau 30 : répartition des patientes en fonction de la gésité.

GESTITE	EFFECTIF	FREQUENCE
1	2	6%
2—4	16	50%
5—6	11	34%
≥7	3	9,38%
TOTAL	32	100%

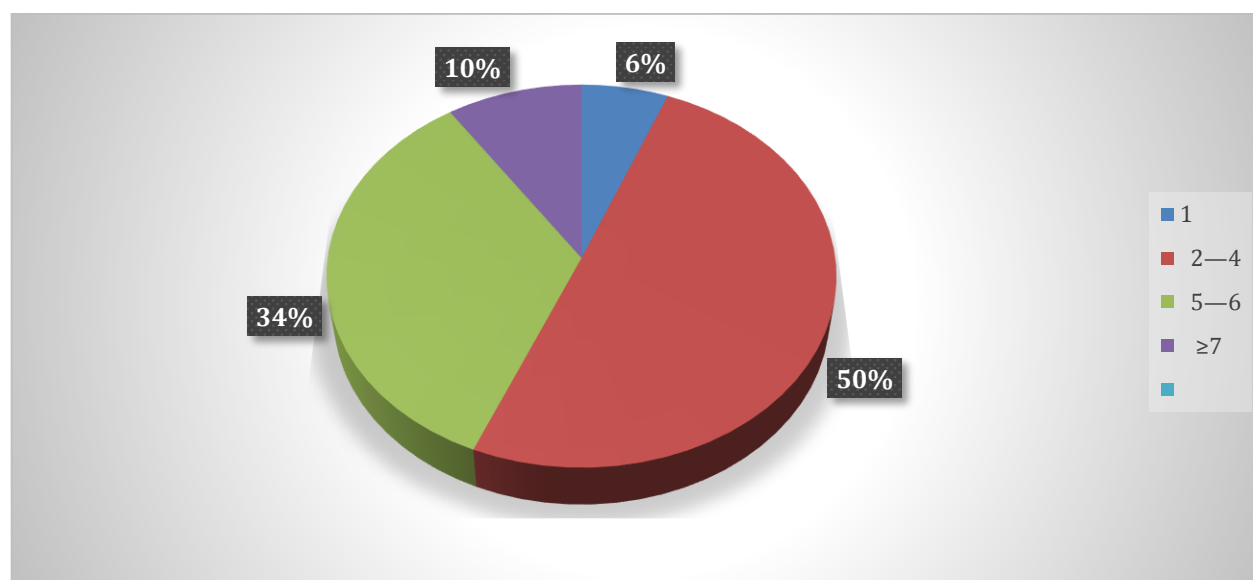


Figure 11 : répartition des patientes en fonction de la gésité.

Dans notre série 50 % des patientes étaient pauci gesses (2 à 4 grossesses).

2. Parité.

Tableau 31 : répartition des patientes en fonction de la parité.

PARITE	EFFECTIF	FREQUENCE
0	4	13%
1	2	6%
2—4	20	63%
5—6	4	13%
≥7	2	6%
TOTAL	32	100%

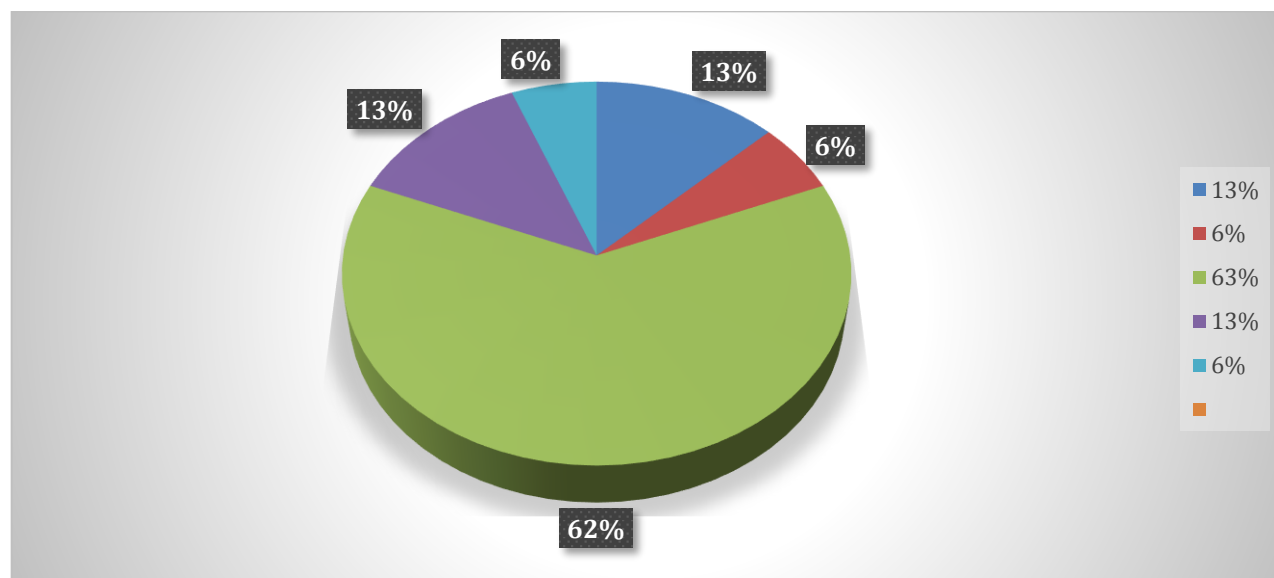


Figure 12 : répartition des patientes en fonction de la parité.

Dans notre série 63 % des patientes étaient pauci pares (2 à 4 accouchement).

3. Les antécédents pathologiques.

Tableau 32 : répartition des patientes en fonction des antécédents pathologiques.

ANTECEDENT	EFFECTIF	FREQUENCE
AUCUN	23	72%
AVORTEMENT	8	25%
GROSSESSE MOLAIRE	1	3%
TOTAL	32	100%

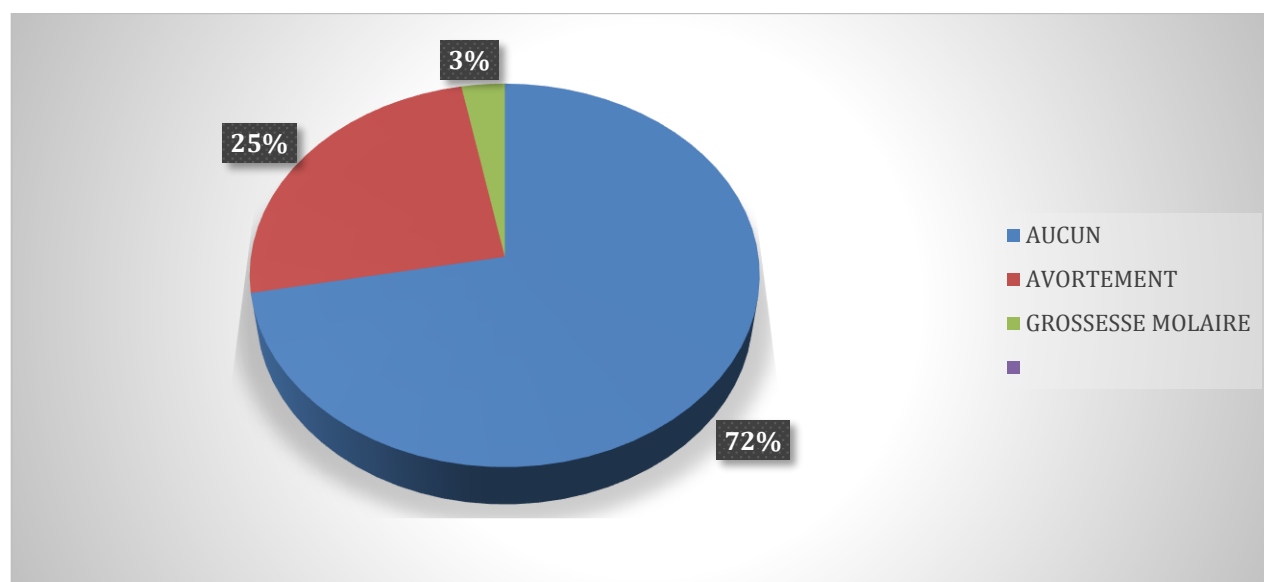


Figure 13 : répartition des patientes en fonction des antécédents pathologiques.

Dans notre étude 72% des patientes étaient sans antécédents, 25 % des patientes ont eu au moins un antécédent d'avortement et 3% une grossesse molaire.

III. Circonstances de diagnostic.

Tableau 33 : répartition des patientes en fonction des circonstances de diagnostic.

CIRCONSTANCE	EFFECTIF	FREQUENCE
METRORAGIE	32	100%
EXAGERATION DES SIGNES SYMPATHIQUES	0	0%
SIGNES D'HYPERTHYROIDIE	0	0%
SIGNES DE METASTASES	0	0%

La métrorragie est le maître symptôme révélateur et était présent chez toutes les patientes.

IV. Le traitement initial.

Tableau 34 : répartition des patientes en fonction du traitement initial.

TRAITEMENT	EFFECTIF	FREQUENCE
CURETAGE	9	28%
ASPIRATION	16	50%
HYSTERECTOMIE D'HEMOSTASE	7	22%
TOTAL	32	100%

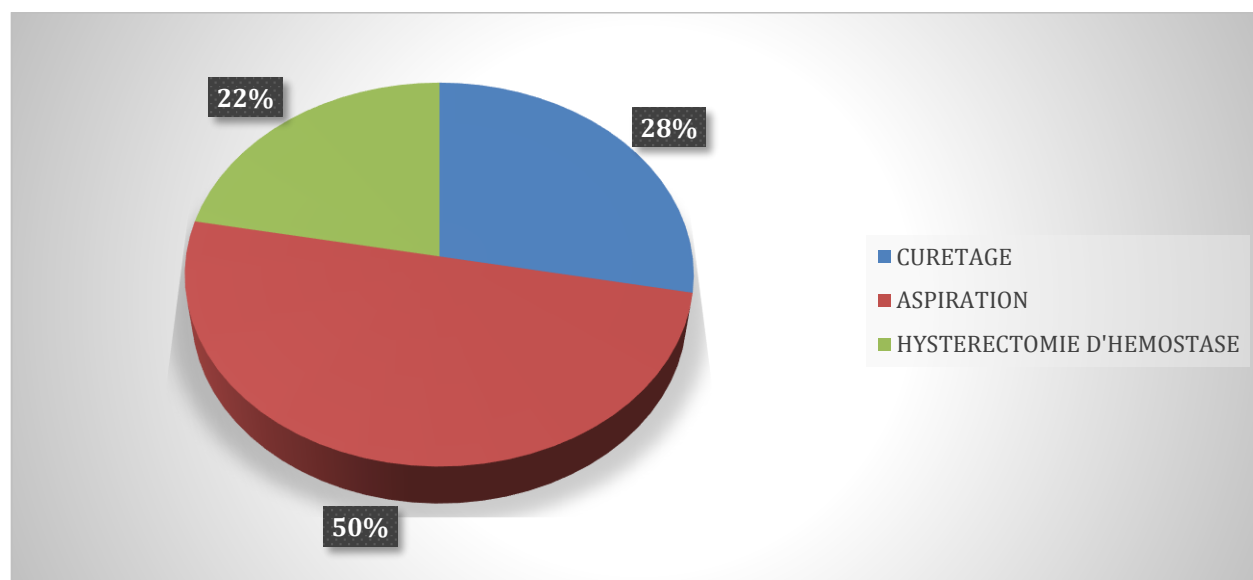


Figure 14 : répartition des patientes en fonction du traitement initial.

L'aspiration a été réalisée chez 50% des patientes, le curetage chez 28% et l'hystérectomie d'hémostase chez 22%.

V. Grossesse causale.

Tableau 35 : répartition des patientes en fonction de la grossesse causale.

GROSSESSE CAUSALE	EFFECTIF	FREQUENCE
MOLE COMPLETE	18	56%
MOLE PARTIELLE	8	25%
AVORTEMENT	6	19%
GROSSESSE A TERME	0	0%
TOTAL	32	100%

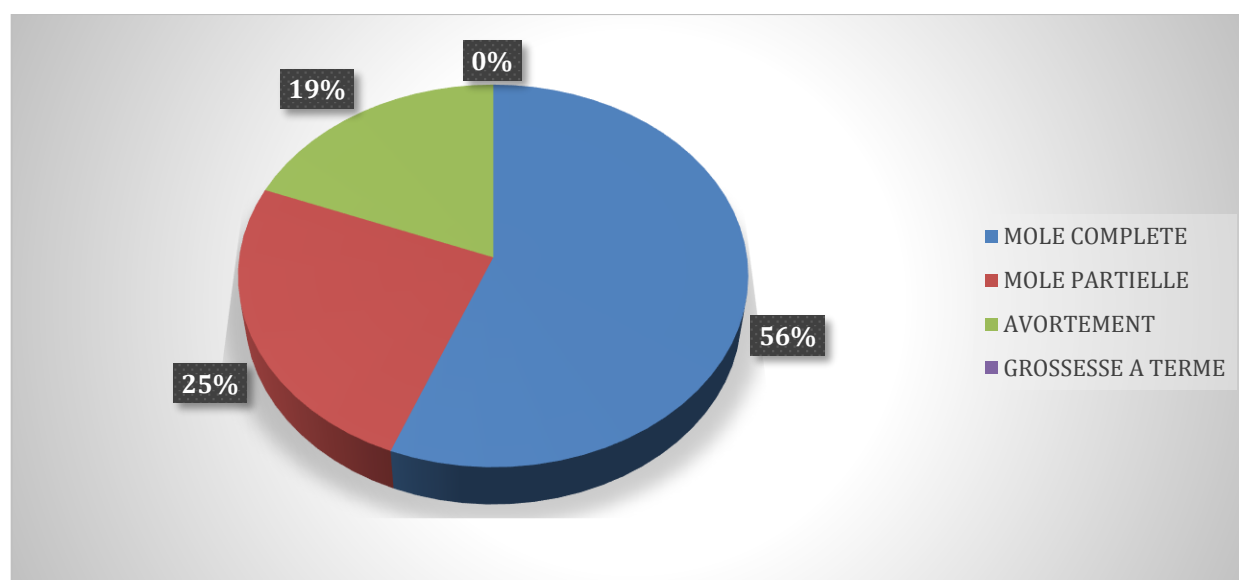


Figure 15 : répartition des patientes en fonction de la grossesse causale.

La majorité des TTG était à la suite d'une mole complète soit 56 % des cas. la mole partielle a été signalée dans 25%. l'avortement dans 19% et aucun cas de grossesse normale.

VI. Le diagnostic positif.

Tableau 36 : répartition des patientes en fonction du critère diagnostic.

CRITERE FIGO	EFFECTIF	FREQUENCE
BIOLOGIE : CINETIQUE BHCG	22	69%
HISTOLOGIE : MOLE INVASIVE	6	19%
HISTOLOGIE : CHORIOCARCINOME	4	13%
TOTAL	32	100%

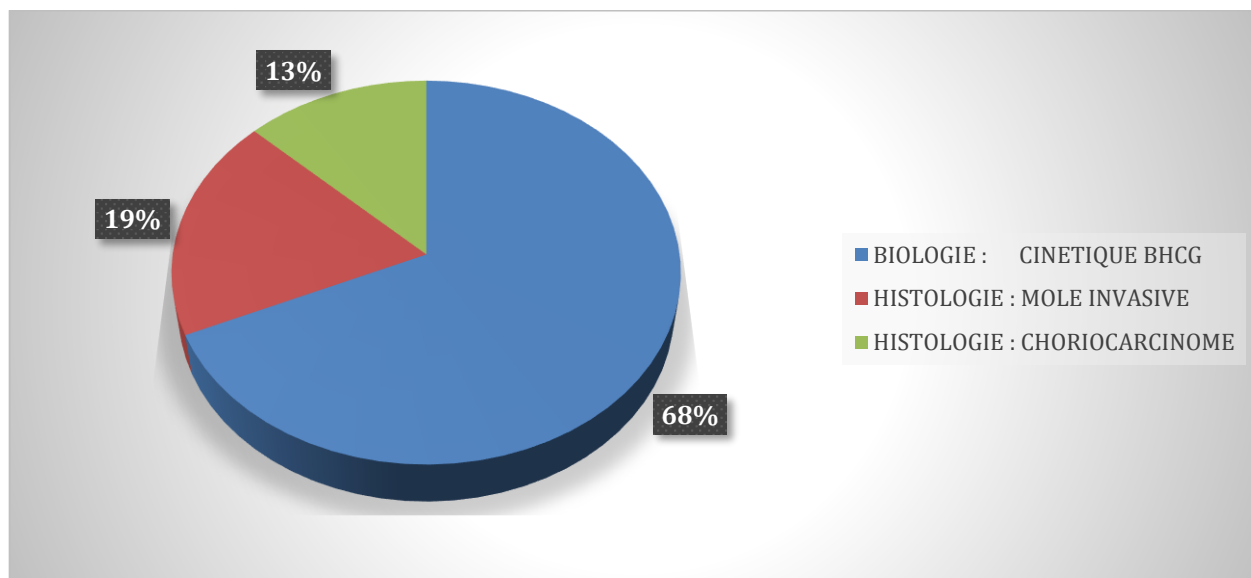


Figure 16 : répartition des patientes en fonction du critère diagnostic.

Dans notre centre le diagnostic positif repose sur les critères FIGO. Ceci donne que ce diagnostic a été retenu sur l'évolution perturbée des β hCG après l'évacuation complète de l'utérus chez 69% des patientes, sur examen histologique chez 32% des patientes avec 19 % de mole invasive et 12% de choriocarcinome.

VII. Bilan d'extension.

Tableau 37 : répartition des patientes en fonction du bilan d'extension.

BILAN D'EXTENSION	EFFECTIF	FREQUENCE
ECHO ENDOVAGINALE+ECHO ABD+RX THORAX	5	16%
ECHO ENDOVAGINALE+TDM THORAX+ECHO ABD+RX THORAX	3	9%
ECHO ENDOVAGINALE+TDM TAP+RX THORAX	20	63%
ECHO ENDOVAGINALE+RX THORAX+TDM ABD	2	6%
ECHO ENDOVAGINALE+TDM THORAX+ECHO ABD+TDM CEREBRALE+RX THORAX	2	6%
TOTAL	32	100%

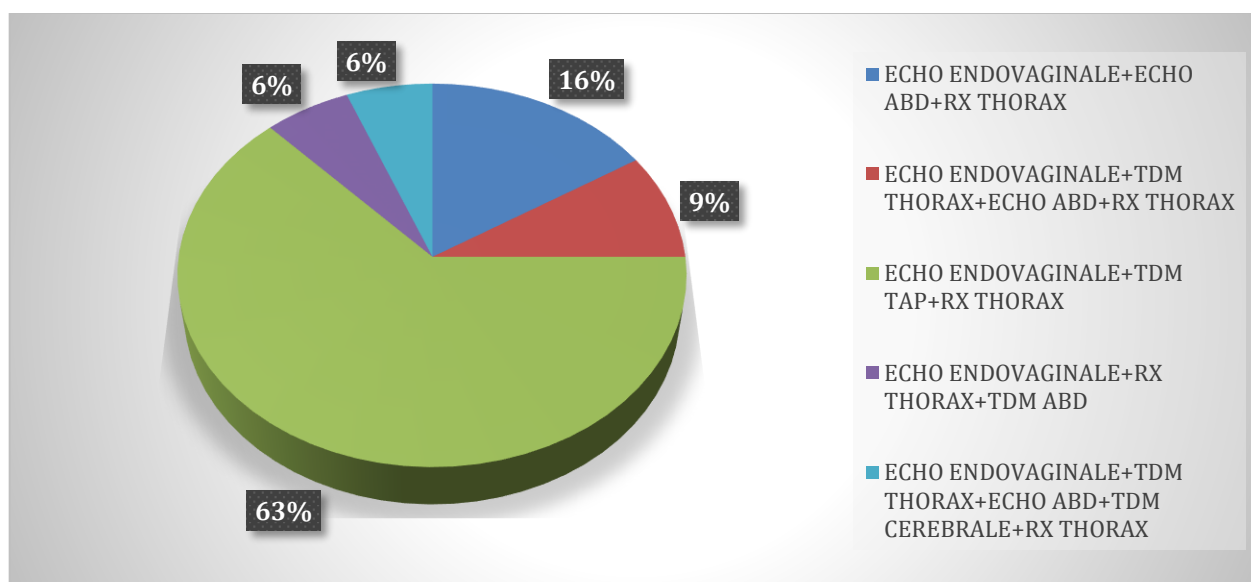


Figure 17 : répartition des patientes en fonction du bilan d'extension.

Dans ce cadre, l'échographie pelvienne endovaginale et la radiographie thoracique de face ont été réalisées chez toutes les patientes.

En plus, la TDM TAP est le bilan d'extension de référence réalisé chez 63% des patientes suivie de l'échographie abdominale chez 16% des patientes.

VIII. Profil métastatique.

Tableau 38 : répartition des patientes en fonction du profil métastatique.

PROFIL METASTATIQUE	EFFECTIF	FREQUENCE
PRESENCE DE METASTASE	9	28%
ABSENCE DE METASTASE	23	72%
TOTAL	32	100%

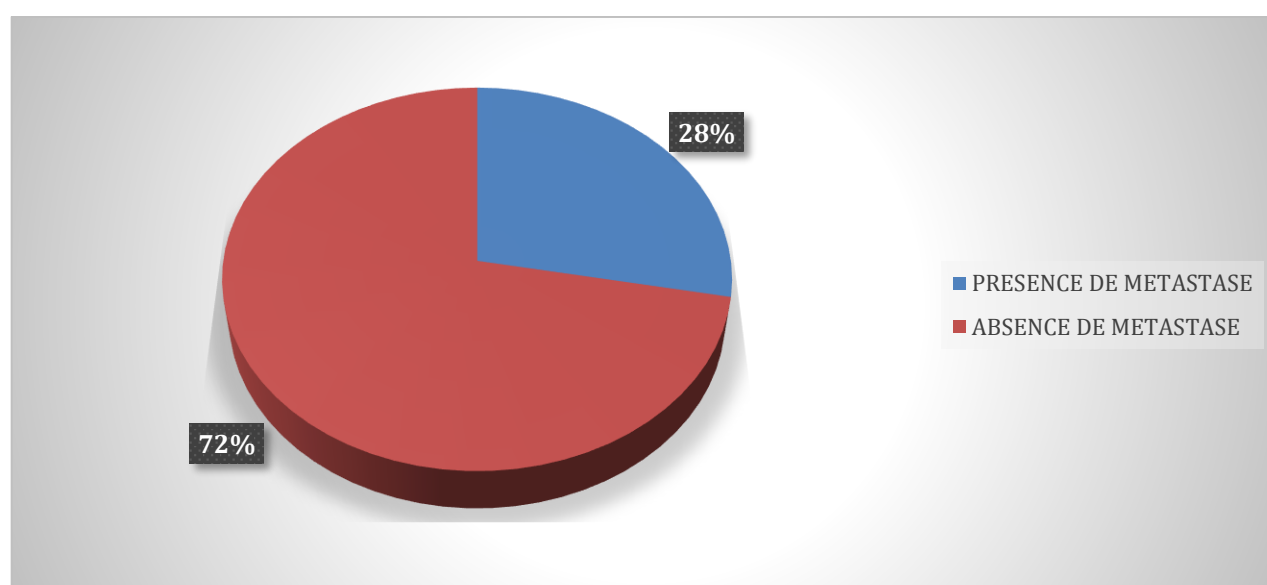


Figure 18 : répartition des patientes en fonction du profil métastatique.

Tableau 39 : répartition des patientes en fonction du site métastatique.

SITE METASTATIQUE	EFFECTIF	FREQUENCE
POUMON	6	67%
POUMON+RATE	1	8,33%
POUMON+CERVEAU	1	8,33%
SIGMOIDE	1	8,33%
TOTAL	9	100%

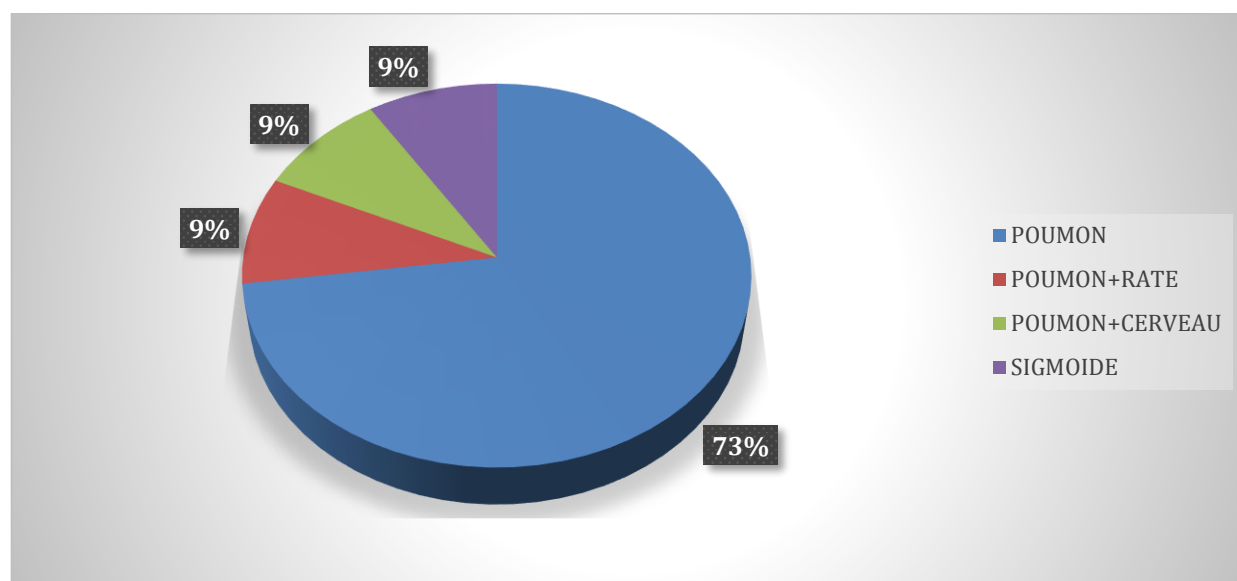


Figure 19 : répartition des patientes en fonction du site métastatique.

La présence de métastase a été révélée chez 28% des patientes avec le poumon comme principal site métastatique (67% des cas de métastases).

IX. Score pronostic.

Tableau 40 : répartition des patientes en fonction du score pronostic FIGO 2000.

SCORE PRONOSTIQUE	EFFECTIF	FREQUENCE
BAS RISQUE (≤ 6)	24	75%
HAUT RISQUE (> 6)	8	25%
TOTAL	32	100%

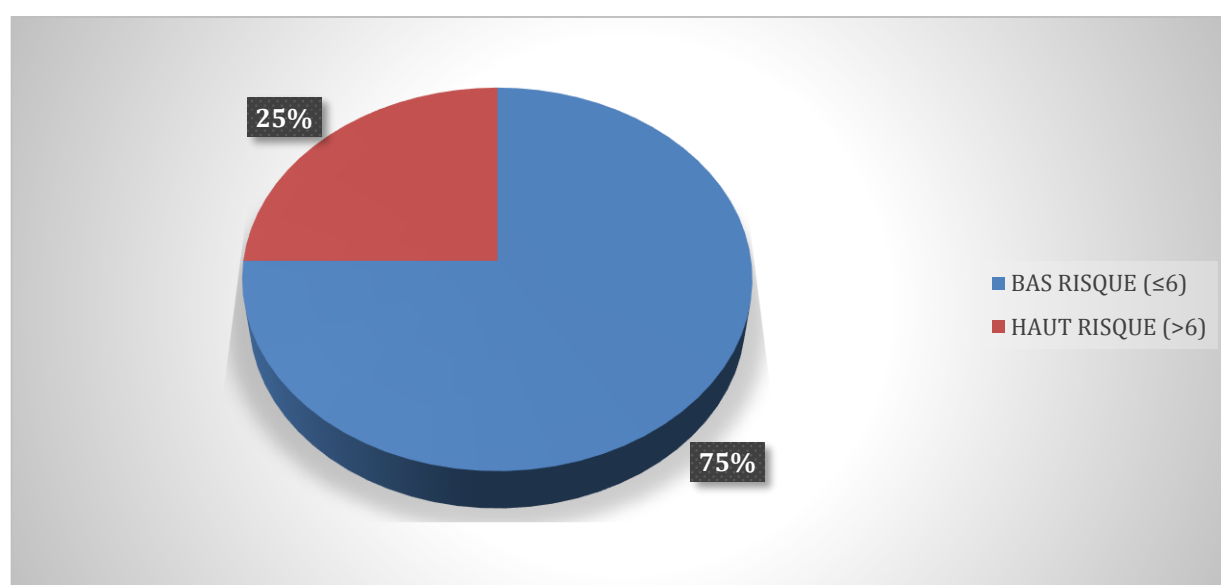


Figure 20 : répartition des patientes en fonction du score pronostic FIGO 2000.

Le score pronostic est le principal élément orienteur de la décision thérapeutique.

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

Selon ce score 75% de nos patientes étaient classées bas risque et 25% haut risque.

X. Prise en charge thérapeutique.

1. La chimiothérapie.

a. Bilan pré-chimiothérapie.

Avant de démarrer toute thérapeutique basée sur les drogues cytotoxiques dans le cadre de TTG un bilan pré-thérapeutique est recommandé et comprend :

➤ Un bilan biologique :

-NFS

-Fonction rénale : UREE- CREATININE.

-Bilan d'hémostase : TP/TCK.

-Bilan hépatique : ASAT/ALAT-BILIRUBINE TOTALE-BILIRUBINE CONJUGEE-GGT-PAL.

➤ UNE RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE FACE.

➤ UN AVIS CARDIOLOGIQUE/ comprenant un ECG et ETT.

➤ β hCG de référence.

b. Protocole de chimiothérapie.

Le choix du protocole se base principalement sur le SCORE FIGO

✓ Première ligne thérapeutique

● Bas risque

Méthotrexate hebdomadaire

40mg/m²/sem. en IM jusqu'à négativation de β hCG puis rajouter 2 cures supplémentaires.

Tableau 41 : répartition des patientes bas risque en fonction du protocole de chimiothérapie en première ligne.

PROTOCOLE	EFFECTIF	FREQUENCE
MTX HEBDO	24	100%
TOTAL	24	100%

Dans notre série toutes les patientes classées bas risque ont bénéficiée de ce régime.

- Haut risque

- Schéma de base : EMA-CO

- EMA j1-j2

-Etoposide 100mg/m² à j1 et j2

-Méthotrexate bolus 100mg/m² puis 200 mg/m² en perfusion de 12 h à j1

Avec injection 12 h de la fin de la perfusion de méthotrexate de deux doses (15 mg chacune) de l'acide folique avec un intervalle de 12 h.

-Actinomycine D 0.5mg IV j1-j2 (non disponible)

- CO J8

-Vincristine 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg.

-Endoxan 600 mg/m²

- Schéma alternatif : BEP

-Bléomycine 30 UI j1-j8-j15

-Etoposide 100mg/m² de j1 à j5

-Cis platine 20 mg/m² de j1 à j5

J1=j21

Tableau 42 : répartition des patientes haut risque en fonction du protocole de chimiothérapie en première ligne.

PROTOCOLE	EFFECTIF	FREQUENCE
EMA-CO	6	86%
BEP	1	14%
TOTAL	7	100%

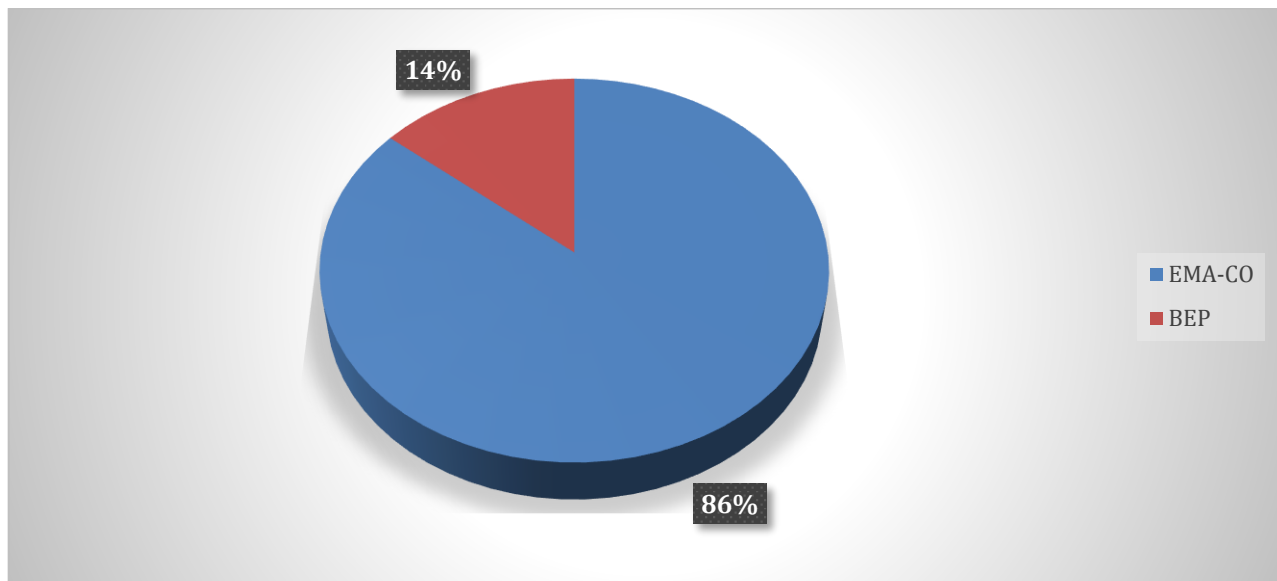


Figure 21 : répartition des patientes haut risque en fonction du protocole de chimiothérapie en première ligne.

Parmi les patientes classées haut risque le schéma EMA-CO a été adopté chez 86% des patientes alors que le BEP chez 14% des patientes.

✓ Deuxième ligne thérapeutique.

● Bas risque

➤ Schéma de base : EMA-CO

▪ EMA j1-j2

-Etoposide 100mg/m² a j1 et j2

-Méthotrexate bolus 100mg/m² puis 200 mg/m² en perfusion de 12 h à j1

Avec injection 12 h de la fin de la perfusion de méthotrexate de deux doses (15 mg chacune) de l'acide folique avec un intervalle de 12 h.

-Actinomycine D (non disponible)

▪ CO J8

-Vincristine 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg.

-Endoxan 600 mg/m²

➤ Schéma alternatif : BEP

-Bléomycine 30 UI a j1-j8-j15

-Etoposide 100mg/m² de j1 a j5

-Cis platine 20 mg/m² de j1 a j5
J1=j21

Tableau 43 : répartition des patientes bas risque en fonction du protocole de chimiothérapie en deuxième ligne.

PROTOCOLE	EFFECTIF	FREQUENCE
EMA-CO	3	60%
BEP	2	40%
TOTAL	5	100%

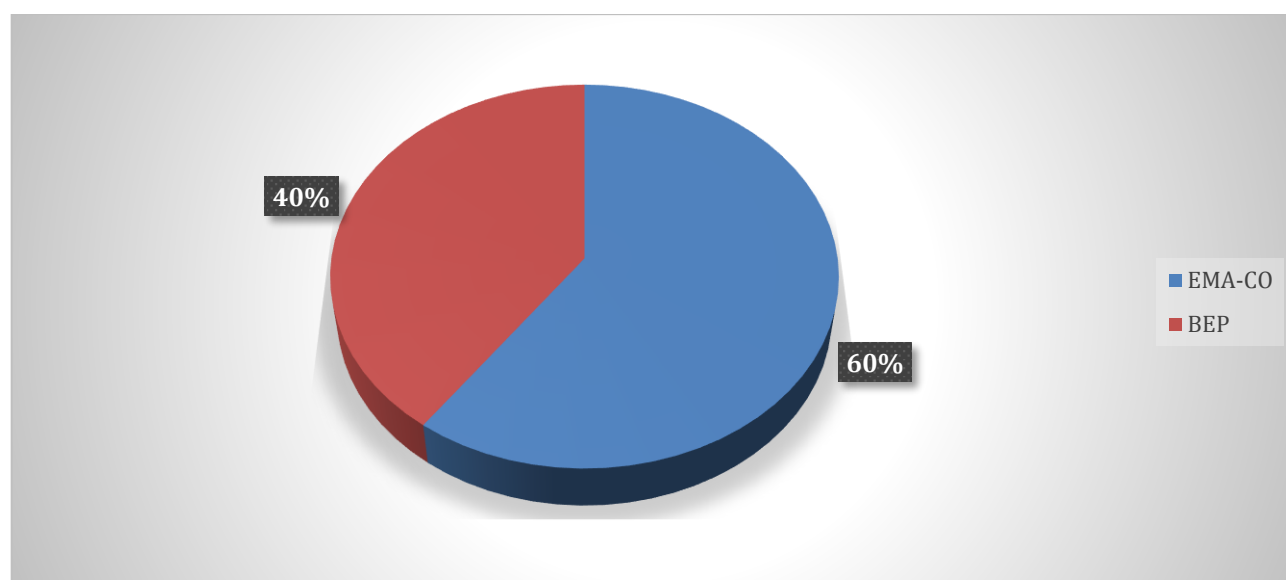


Figure 22 : répartition des patientes bas risque en fonction du protocole de chimiothérapie en deuxième ligne.

60% des patientes bas risque résistantes à la chimiothérapie première ligne ont été soumise au protocole EMA-CO alors que 40 % au protocole BEP.

- Haut risque

- TP/TE

-J1 : Paclitaxel 135 mg/m²/3h

Cis platine 60 mg/m² /3h

-J2 : Paclitaxel 135 mg/m²/3h

Etoposide 150 mg/m²/1h

J1=j28

Parmi les patientes classées haut risque une seule a récidivé sous chimiothérapie première ligne et a été mise sous protocole TP/TE en deuxième ligne

2. Chirurgie.

Dans cette série aucune patiente n'a bénéficié d'une chirurgie après l'instauration d'un traitement à base de chimiothérapie.

3. Radiothérapie.

Nous signalons que dans notre étude, une seule patiente a bénéficié d'une radiothérapie cérébrale.

XI. La surveillance.

1. Au cours du traitement.

Trois objectifs

✓ Evaluer la tolérance au traitement : recherche de toxicité par anamnèse et Examen clinique général et somatique en s'aidant d'examens de laboratoire (NFS/urée/créatinine).

✓ Evaluer la réponse au traitement : par β hCG hebdomadaire (avant chaque cure) et examen général et somatique notamment gynécologique.

✓ Soutien psychologique.

a. Réponse au traitement

✓ Première ligne thérapeutique.

- Bas risque

Pour les 24 patientes classées bas risque et mise sous MTX hebdo 79% ont connu une rémission complète et 21% une résistance au traitement (ce qui a justifié le passage chez les résistantes à la deuxième ligne thérapeutique)

Tableau 44 : répartition des patientes bas risque en fonction de la réponse à la chimiothérapie en première ligne.

REPONSE	EFFECTIF	FREQUENCE
NEGATIVATION	19	79%
RESISTANCE	5	21%
TOTAL	24	100%

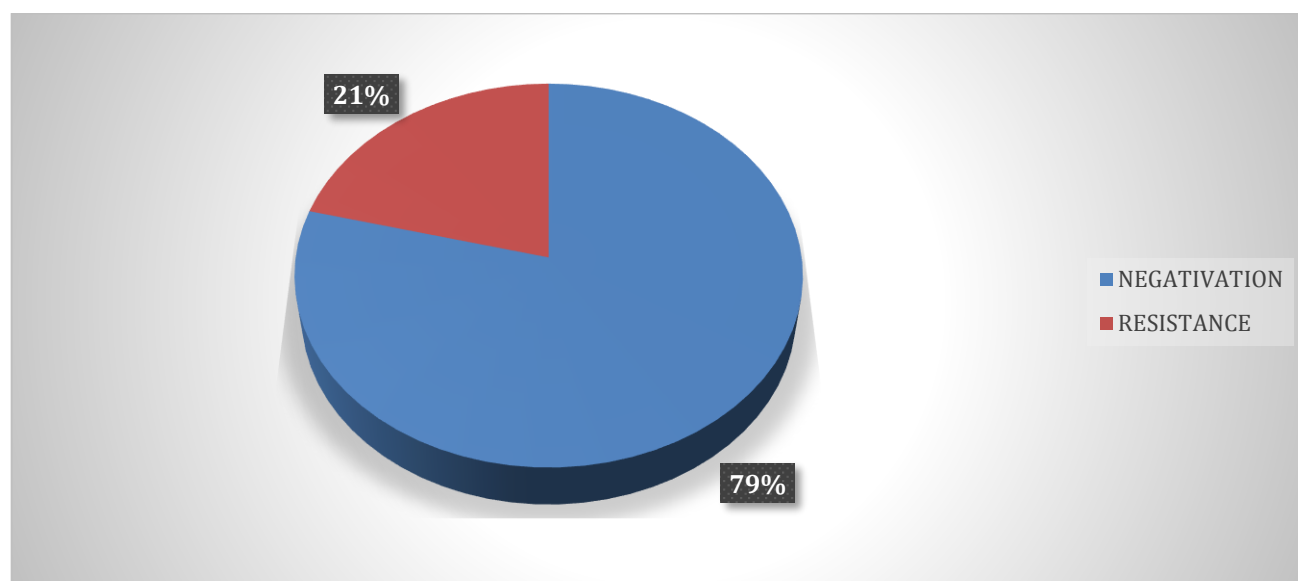


Figure 23 : répartition des patientes bas risque en fonction de la réponse à la chimiothérapie en première ligne

- Haut risque.

Pour les 7 patientes classes haut risque on signale qu'une patiente a été perdue de vue alors que 6 patientes ont terminé le traitement avec 100% de rémission complète.

b. Toxicité.

La toxicité dépend en grande partie du schéma thérapeutique et de la susceptibilité individuelle de chaque patiente.

Tableau 45 : répartition des patientes sous MTX en fonction de la présence de toxicité.

TOXICITE	EFFECTIF	FREQUENCE
ABSENCE	22	92%
PRESENCE	2	8%
TOTAL	24	100%

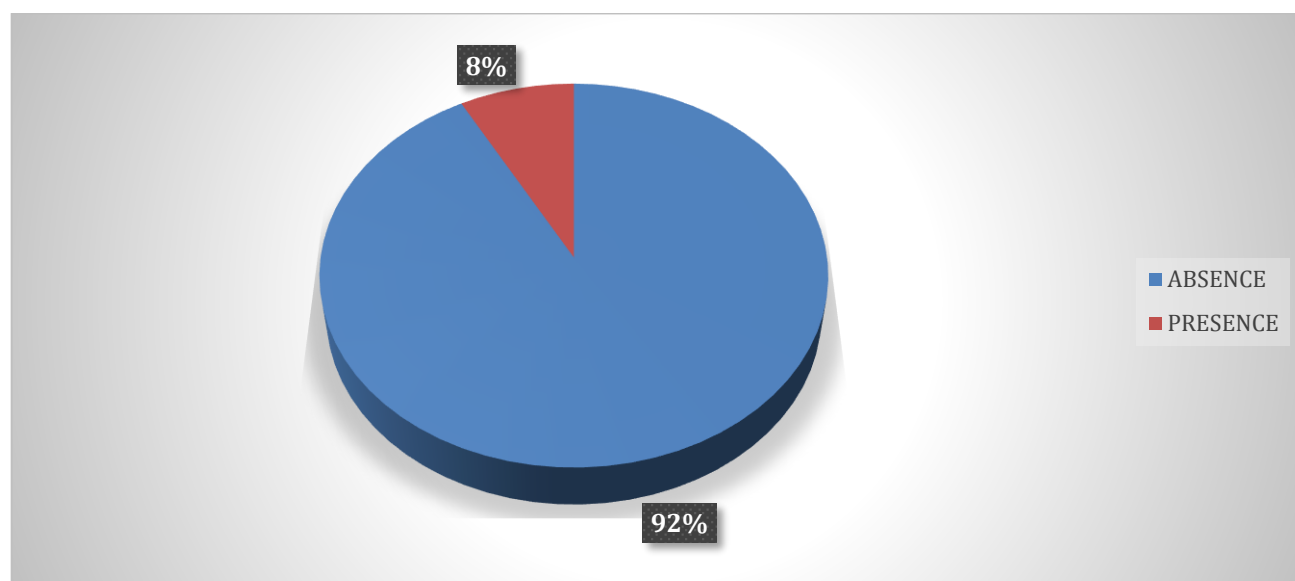


Figure 24 : répartition des patientes sous MTX en fonction de la présence de toxicité.

Tableau 46 : répartition des patientes sous MTX en fonction du type de toxicité.

TOXICITE	EFFECTIF	TOTAL	FREQUENCE
METRORAGIE	1	2	50%
EPISTAXIS	1	2	50%
MUCITE	1	2	50%
EPIGASTRALGIE	1	2	50%

Pour les patientes soumises au schéma MTX hebdo un taux de tolérance excellent avec seulement 2 patientes qui ont présentés des signes de toxicité à savoir métrorragie faible abondance, épistaxis, epigastralgie et mucite traitées symptomatiquement avec rétablissement complet.

Tableau 47 : répartition des patientes sous EMA-CO en fonction de la présence de toxicité.

TOXICITE	EFFECTIF	FREQUENCE
ABSENCE	2	25%
PRESENCE	6	75%
TOTAL	8	100%

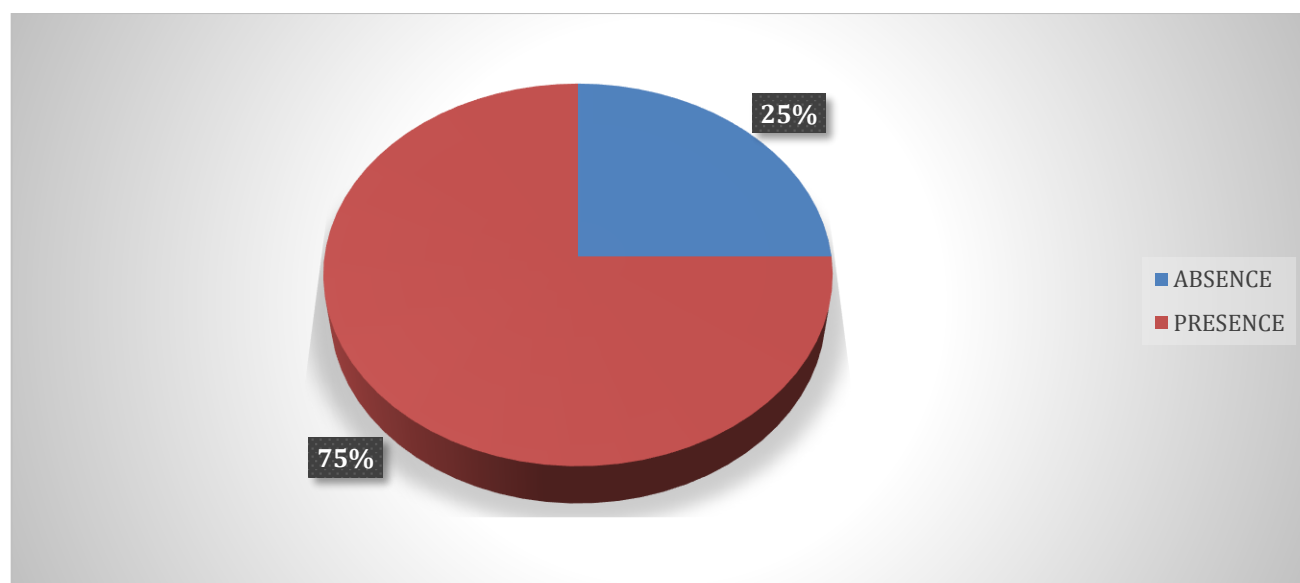


Figure 25 : répartition des patientes sous EMA-CO en fonction de la présence de toxicité.

Tableau 48 : répartition des patientes sous EMA-CO en fonction du type de toxicité.

TOXICITE	EFFECTIF	TOTAL	FREQUENCE
NAUSEE/VOMISSEMENT	3	6	50%
DIARRHEE	1	6	17%
METRORAGIE	1	6	17%
MUCITE	1	6	17%
ALOPECIE	1	6	17%
ANEMIE	1	6	17%
NEUTROPENIE	3	6	50%

Pour le protocole EMA-CO, parmi 8 patientes 6 ont présentes des signes de toxicité à savoir des nausées/vomissement grade 2 chez 3 patientes (traitement antiémétique avec bonne évolution), neutropénie chez 3 patientes (repousser la cure une semaine avec NFS de contrôle avec surveillance de la température).

Tableau 49 : répartition des patientes sous BEP en fonction de la présence de toxicité.

TOXICITE	EFFECTIF	FREQUENCE
PRESENCE	2	100%
ABSENCE	0	0%
TOTAL	2	100%

Tableau 50 : répartition des patientes sous BEP en fonction du type de toxicité.

TOXICITE	EFFECTIF	TOTAL	FREQUENCE
LESION DERMIQUE	1	2	50%
NEUTROPENIE	2	2	100%
ANEMIE	1	2	50%

Pour le BEP les 2 patientes mises sous ce régime ont présenté des signes de toxicité l'une neutropénie avec lésion de dermique l'autre neutropénie avec anémie.

2. Surveillance après la fin du traitement.

A pour objectif de déceler précocement les rechutes, vérifier la maintenance de la contraception et prendre en charge psychologiquement les patientes.

a. Modalités.

Cette surveillance se déroule selon les modalités et le rythme suivant :

- Anamnèse
- Examen général et somatique
- Une échographie pelvienne à la fin du traitement, 3mois, 6 mois et 12 mois après la fin du traitement.
- En cas de métastase une imagerie adaptée à la localisation pour vérifier la réponse.
- β hCG selon le rythme :
 - Chaque semaine pendant les 4 premières semaines puis chaque deux semaine pendant les 4 semaines suivantes puis chaque mois jusqu' à la fin de surveillance.
 - Durée :

12 mois depuis la fin du traitement pour les bas risques

18 mois depuis la fin du traitement pour les hauts risques

b. Devenir des patientes le 31 aout 2017(fin de l'étude).

✓ Bas risque.

Tableau 51 : répartition des patientes bas risque en fonction de l'évolution le 31 aout 2017(fin de l'étude).

EVOLUTION	EFFECTIF	FREQUENCE
GUERISON après fin de surveillance.	18	75%
EN COURS DE SURVEILLANCE	6	25%
TOTAL	24	100

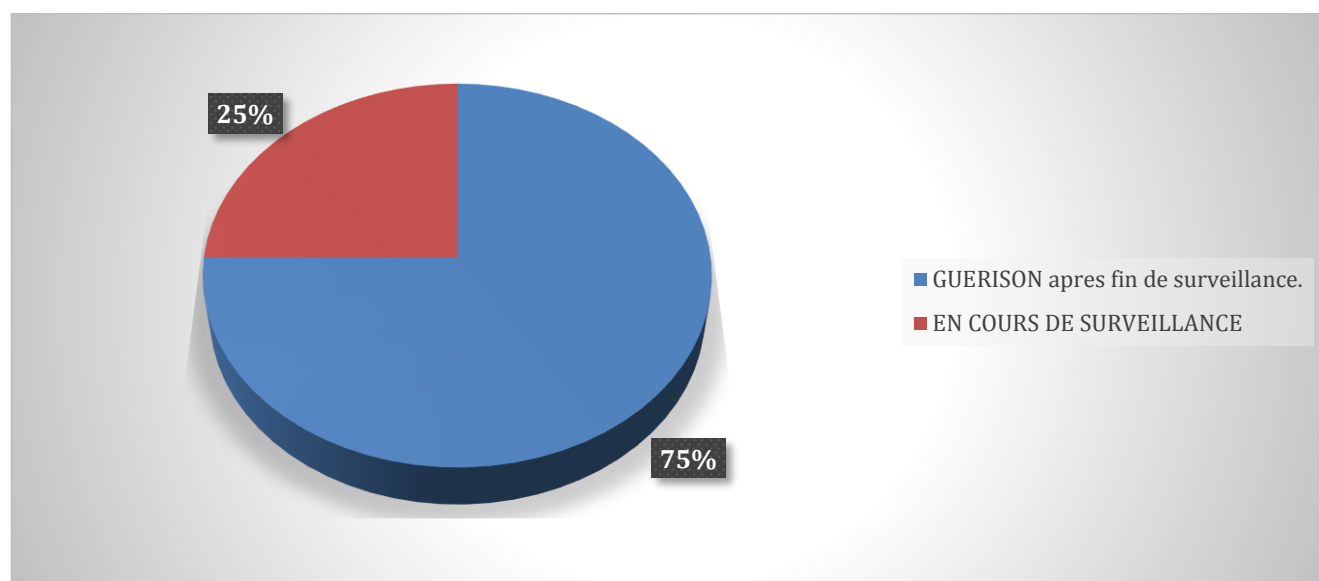


Figure 26 : répartition des patientes bas risque en fonction de l'évolution le 31 aout 2017(fin de l'étude).

Parmi les 24 patientes bas risque on a enregistré un taux de guérison chez 79% ,21 % sont au cours de surveillance après rémission complète.

Ce qui présenté un taux de guérison de 100% chez les patientes ayant achevé leurs surveillance.

✓ Haut risque.

Parmi les 5 patientes qui étaient sous surveillance on a enregistré la guérison chez 2 patientes, un seul cas de rechute après un recul de 16 mois et 2 sont au cours de surveillance. Ce qui présente un taux de guérison de 66%

Pour le cas de rechute, la patiente a été mise dans le cadre de deuxième ligne thérapeutique sous le protocole TP/TE avec rémission complète et elle est sous surveillance.

XII. Evolution globale des patientes admise pour TTG.

Tableau 53 : répartition des patientes en fonction de l'évolution globale.

EVOLUTION	EFFECTIF	FREQUENCE
GUERISON (FIN SURVEILLANCE)	20	63%
FIN CMT (SURVEILLANCE)	8	25%
PDV	3	9%
DECES	1	3%
TOTAL	32	100%

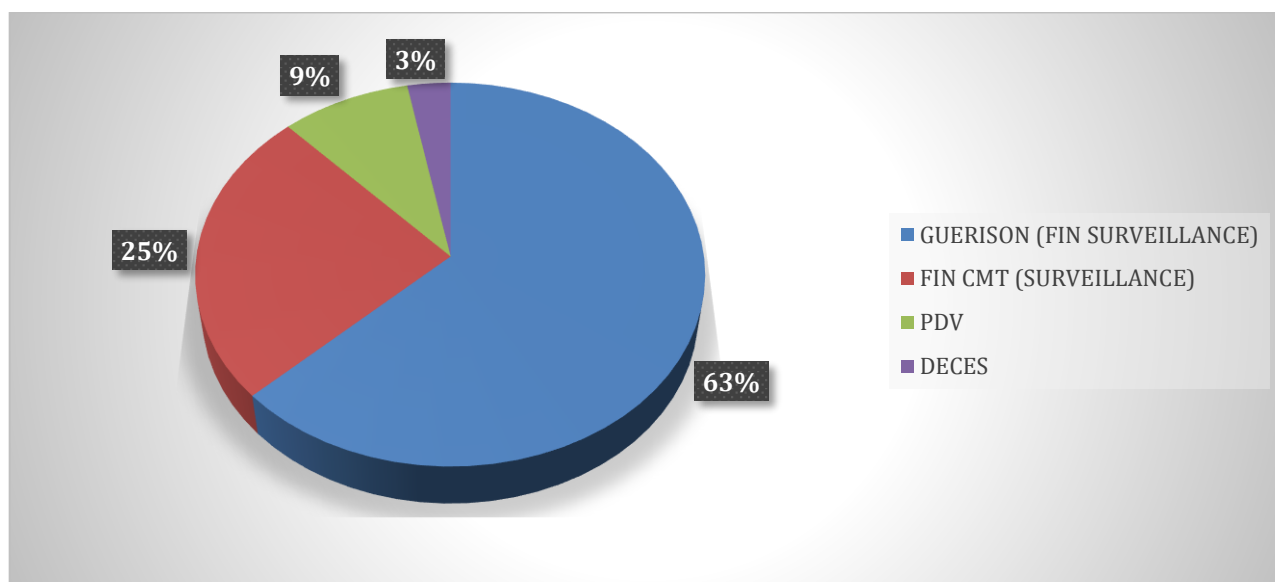


Figure 28 : répartition des patientes en fonction de l'évolution globale.

Pour les 32 patientes incluses dans notre étude la guérison a été déclaré chez 63% des patientes ,25% des patientes sont au cours de surveillance après rémission complète 9% des patientes ont été pdv et un seul cas de décès (avant de démarrer aucune chimiothérapie)

XIII. Fertilité.

Dans notre formation, toute les patientes sont soumises à une contraception orale à base d'oestro-progestatif sauf pour les patientes hystérectomisées et la grossesse n'est autorisée qu'après la fin de la surveillance.

Après la fin de surveillance 3 patientes sont tombées enceintes chez 2 d'entre elle la grossesse et l'accouchement se sont déroulées normalement et la troisième a présenté une grossesse molaire aspirée avec trois dosages négatifs de β hCG.

DISCUSSION

I.EPIDEMIOLOGIE.

1. Fréquence.

La fréquence des TTG est extrêmement variable car la définition des populations à risque est particulièrement hétérogène.

Le nombre de TTG peut être rapporté au nombre de grossesses, d'accouchements ou de naissances vivantes.

En effet, l'incidence des tumeurs trophoblastiques gestationnelles est maximale en Asie du sud-est (Chine, Japon et Indonésie) à raison de 1 cas pour 2000 à 5000 accouchement, moyenne en Amérique du sud (Mexique et Brésil) estimée à 1 pour 5000 à 10000 accouchement, minime aux Etats unis et en Europe, 1 cas pour 25000 accouchements.

En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays, nous rapportons les résultats du CHU de Tunis, où l'incidence a été évaluée récemment à 1/9180 accouchement. Au Sénégal, cette incidence a été estimée à 1/6600 accouchement.

Au CHU de Rabat une étude récente en 2012 la fréquence a été évaluée à 1/3000 accouchement.

Deux études ont été faites au CHU de Fès en 2012 et 2015, ont retrouvé une fréquence de 1/1120 et 1/1700 respectivement.

Dans notre série la fréquence des TTG est de 1/10500 accouchement, ce qui nous classe dans un rang de moyenne prévalence à côté des pays d'Amérique du sud.

Dans une étude brésilienne récente, l'incidence des TTG était de 1/228 accouchement.

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

- ✓ Surestimation dans les populations hospitalières des pays en voie de développement, puisque de nombreux accouchements normaux se déroulent à domicile.
- ✓ Sous-estimation dans les séries qui excluent les avortements spontanés, et en l'absence d'examen systématique des produits d'avortement.

L'incidence de chaque entité histologique (mole invasive, choriocarcinome) est sous-estimée dans notre centre car le diagnostic pour la plupart des cas se basent sur l'évolution des β hCG.

Dans la littérature, l'incidence du choriocarcinome varie largement suivant les pays.

Tableau : Incidence du choriocarcinome dans les différents pays.

Région	Incidence/accouchement
République slovaque	1 / 76 273
USA	1 / 40000
France	1 / 40000
Asie	1 / 1 400
Rabat	1 / 3044
Notre série	1 / 84000

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

2. Facteurs de risque.

Les facteurs de risque identifiés des TTG sont l'âge maternel inférieur à 20 ans ou supérieur à 40 ans. Un antécédent de grossesse molaire représente un risque de récurrence de 1%, et de 25% si plus d'un antécédent de grossesse molaire [33].

La MH augmente le risque de choriocarcinome avec un risque relatif de 2500 après MH par rapport à une grossesse normale. Il existe 10 à 20% de TTG après évacuation d'une MHC, contre seulement 0,5% après une MHP [87]. Après une grossesse molaire, le délai moyen de survenue d'une TTG est de six mois. Le groupe sanguin de la patiente serait également un facteur de risque [88].

a. Age maternel.

Dans notre série, l'incidence des TTG est plus élevée dans la tranche d'âge 40 ans et plus (47 % des cas) ce qui correspond à l'âge de la péri-ménopause et la ménopause.

Une mise au point épidémiologique [89] à partir d'une analyse de 18 études Internationales incrimine l'âge maternel avancé comme facteur de risque majeur de TTG. Le risque relatif se multiplie par 7.8 après 40 ans, ceci peut être expliqué par des facteurs génétiques, notamment par vieillissement de l'ovocyte, par déficit en carotène et en vitamine A, qui favorisent les anomalies de fécondation et par une moindre réaction immunologique maternelle [89].

Ce qui est en concordance parfaite avec notre étude où 47% des patientes sont âgées de plus de 40 ans.

Le risque relatif de choriocarcinome est multiplié par 1.4 chez les femmes de plus de 25 ans, il passe à 10.8 au-delà de 39 ans [89]. Selon deux études Sénégalaise et Tunisienne, le risque de choriocarcinome est augmenté respectivement au-delà de 35 ans et de 40 ans [80 ; 81].

b–Age paternel.

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

Si pour la plupart des études, l'âge paternel ne semble pas avoir d'influence, Parazzini et al trouvaient une incidence élevée chez les hommes de plus de 45ans [90].

c–Niveau socioéconomique.

Un faible niveau socioéconomique associé à une malnutrition, essentiellement carences en vitamines A et B9 ont été suspectés. Cependant il est évidemment difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces facteurs [31].

Dans notre série la majorité de nos patientes sont de bas niveau socioéconomique.

e–Antécédents gynéco–obstétricaux.

✓ Gestité–Parité.

Notre série est prédominée par les pauci gestes soit 50 % de la population. La répartition en fonction de la parité montre une fréquence chez les femmes ayant une parité entre 2 et 4 aussi que soit 63%.

Ce résultat nous interpelle sur les données de la littérature qui rapportent presque constamment l'augmentation du risque de grossesse molaire avec la gestité et la parité.

✓ Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale.

Dans notre série, nous avons relevé comme antécédents 8 avortements soit 25% des cas, un antécédent de mole hydatiforme.

Cependant, il n'y avait pas d'étude systématique de tous les produits d'expulsion antérieurs.

Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de mole, et que deux antécédents de mole augmentent le risque de 15 à 28% [31].

Un antécédent d'avortement multiplie par trois le risque de mole hydatiforme mais ce facteur est discuté.

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

f- La grossesse causale.

Les TTG peuvent faire suite à n'importe quel état gravidique 50% après grossesse molaire (10 à 20% des môles hydatiformes complètes, et 0.5% des môles partielles [26 ; 95]), 25% après avortement et 25% après grossesse menée à terme [26,31].ce qui concorde bien avec notre étude où la principale cause était une grossesse molaire.

Tableau 54 : grossesse causale de TTG dans la littérature.

REGION	MOLE	AVORTEMENT	GROSSESSE
FRANCE [120]	79%	11%	8.5%
NORVEGE [113]	75%	14%	17%
NOTRE SERIE	81%	19%	0%

II. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION.

1. Diagnostic.

a- Le motif de consultation.

La métrorragie minime sur aménorrhée a été le principal motif de consultation ce qui est en rapport avec les données de la littérature en général.

b- Le traitement initial.

Le traitement de référence en cas de maladie molaire reste l'aspiration utérine sous contrôle échographie selon la littérature. Dans notre série la majorité des patientes ont bénéficié d'une aspiration (50%).

c- Les critères diagnostiques.

Les critères diagnostiques retenus sont ceux proposés en 2000 par le FIGO (FIGO, 2000). Ils reposent sur un consensus d'experts [102].

Pour les patientes de notre série, le diagnostic de TTG est posé sur, soit :

- Des perturbations biologiques du taux de β hCG, dans les suites d'une môle.
- Un diagnostic histologique.

Nous constatons que notre diagnostic a été justifié et conforme aux normes dans tous les cas, ce qui rejoint le chiffre d'une mise au point de la FIGO publié en 2007 sur le respect des critères diagnostiques [131].

2. Bilan d'extension.

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

- ✓ Pour la société canadienne des gynéco-obstétrique :

Si la radiographie pulmonaire est claire on pose un diagnostic présomptif de tumeur non métastatique [103].

En présence de métastases pulmonaires les TDM du cerveau et de l'abdomen sont indiqués [131].

En l'absence de métastases pulmonaires à la tomодensitométrie pulmonaire, le SCGO trouve qu'il n'est pas nécessaire de procéder à d'autres recherches, le risque de métastases extra pulmonaire étant très faible (<1 %) [131].

En présence d'un saignement gastro-intestinal, une endoscopie gastro-intestinale supérieure et inférieure est indiquée. En présence d'une hématurie, une UIV et une cystoscopie sont indiquées [131].

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

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

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

✓ Pour le CNGOF 2010 :

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

- Extension locale : il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur ;
- Extension locorégionale : l'IRM pelvienne est recommandée ;
- Extension à distance :

- Recherche de métastases pulmonaires par scanner thoracique. S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire est recommandée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000,
- Recherche des métastases hépatiques par scanner abdominal et des métastases cérébrales par IRM cérébrale ou à défaut par scanner, que des métastases pulmonaires aient été identifiées ou pas (accord professionnel).

Toutes nos patientes ont bénéficié systématiquement dans le cadre du bilan d'extension, d'une échographie pelvienne et endovaginale, une radiographie pulmonaire de face, une écho doppler qui peut orienter vers l'invasion du myomètre, et la majorité d'un scanner thoracique et abdominopelvien, la TDM cérébrale était demandée chez 2 patientes.

+ Cas métastatiques :

Nos résultats rejoignent la littérature dans le sens où la localisation secondaire la plus fréquente est pulmonaire 67% des cas.

III. THERAPEUTIQUE.

1. Objectifs.

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

2. Modalités.

a. Traitement médical :

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les TTG furent le méthotrexate et l'actinomycine D [19 ; 61] utilisée en monothérapie.

Depuis plusieurs poly chimiothérapies se sont développées à base de méthotrexate, d'actinomycine D, d'étoposide, de cisplatine, de cyclophosphamide, de vincristine et de bléomycine. [19].

Un bilan avant traitement est systématiquement réalisé : [19]

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

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

Le méthotrexate en mono chimiothérapie constitue le traitement de première intention des formes à bas risque (score FIGO<6). [57 ; 19 ;].

L'administration du méthotrexate se fait au service d'oncologie selon le protocole de MTX hebdomadaire : 30 à 50mg/m² en IM, administré 1fois/semaine et ce jusqu'à normalisation des β hCG en rajoutant 2 cures après négativation. Nous avons obtenu un taux de rémission complète de 79% comparable à celui de la mise au point de de la FIGO, ainsi que de celui de Osborne. [57 ; 19].

Cependant l'adjonction de l'acide folique au méthotrexate réduit le nombre nécessaire de cures pour induire une réponse complète par rapport au méthotrexate seul. [19].

En cas d'échec de ce protocole, tous les protocoles utilisés en rattrapage ont abouti à une rémission complète .Dans la plupart des études, il s'agissait de poly chimiothérapie, d'actinomycine seule qui a permet d'obtenir une réponse complète chez 91/92 des patientes après échec de méthotrexate seule, mais une autre étude a rapporté une efficacité moins nette : 6 réponses complètes uniquement chez 15 patientes. [19].

Le méthotrexate a été également utilisé en matière de TTG à haut risque, en 1987,Lurain expliquait que les facteurs responsables des échecs de traitement sont le manque de thérapeutiques initiales agressives appropriée[19].De 1962 à1985,série de 28 femmes de centre de maladie trophoblastique John Brewer ,sont décédées d'une tumeur trophoblastique à haut risque traitées par méthotrexate. [19].

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

Ainsi, il est reconnu que les tumeurs trophoblastiques à haut risque (score \geq 7) nécessitent la mise en place d'une poly chimiothérapie. [19].

Dans notre série, les patientes à haut risque ont été traitées par poly chimiothérapie, protocole EMA-CO avec un taux de rémission de 100%.

Dans la littérature, et depuis 1979, l'EMA-CO est le traitement de référence des TTG à haut risque du Charing Cross Hospital .Lurain et al. retrouvent un taux de guérison de 83% lorsque ce protocole est administré en première ligne, il a énuméré en 2002 les bénéfices de l'EMA-CO : meilleur taux de réponse, meilleur survie à long terme, minimum toxicité à court et à long terme. [19].

Le taux de rémission est respectivement de 73% et 95% pour Escobar et Bolis et al. [19 ; 86].

b. Traitement chirurgical.

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

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

c. Radiothérapie.

Elle garde une place limitée dans la prise en charge des TTG surtout comme traitement palliatif en cas des cas métastatiques [19], une seule patiente dans notre série a bénéficié d'une irradiation cérébrale pour des métastases du cerveau.

IV. PRONOSTIC.

1. Mortalité.

Le pronostic des TTG s'est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie [137].

Une seule patiente a décédé avant même de recevoir aucun traitement par chimiothérapie car elle était vue tardivement et au stade de métastase cérébrale.

2. Morbidité.

Dans notre série, la plupart de nos patientes ont présenté des effets secondaires à la chimiothérapie, type de vomissements, pancytopenie et anémie.

* A cours terme ; Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro-intestinaux [14], à la mortalité.

* A long terme ; L'apparition de tumeurs secondaires est augmentées surtout en ce qui concerne les leucémies myéloïdes, les cancers coliques les mélanomes et les tumeurs du sein avec un délai moyens variant entre 5 et 25ans [137]. L'Etoposide essentiellement augmente le risque de cancer secondaire [3 ; 137], cependant ces données n'ont pas encore été confirmées.

L'équipe de Gadducci en Italie (2015), rapporte un risque accru de leucémie myéloïde chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie, lié essentiellement à l'accumulation de l'étoposide [198].

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

3. Fertilité et devenir obstétrical.

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

un an après la fin du traitement pour permettre une surveillance correcte des β -HCG et éviter un effet tératogène, éventuel effet secondaire de la chimiothérapie [137].

La grossesse n'est autorisée dans notre formation qu'un an après la fin de la surveillance biologique. On rapporte 3 cas grossesse après TTG :

- ✓ deux ont présenté une grossesse normale avec accouchement normale.

- ✓ la troisième a présenté une grossesse molaire (MHC).

RECOMMANDATIONS

-
- ✓ Le dosage de β hCG totale sérique est recommandé pour rechercher une TTG :
 - Dans les suites d'une MH connue ;
 - Au décours d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue, devant toute métrorragie persistant plus de 6 semaines ;
 - Devant toute patiente en âge de procréer, présentant des métastases d'emblée (pulmonaires, hépatiques, cérébrales, rénales ou vaginales) sans cancer primitif connu.
 - ✓ Devant une suspicion de TTG, il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur.
 - ✓ L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale de la TTG.
 - ✓ Une fois le diagnostic de TTG posé, il est recommandé que le bilan d'extension soit réalisé en accord avec les critères définis dans la classification pronostique de la FIGO publiée en 2000.
 - ✓ Le calcul du score pronostique impose la recherche du statut métastatique. La réalisation des examens complémentaires suivants est recommandée :
 - Recherche de métastases pulmonaires : scanner thoracique. S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire s'impose afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000.
 - Recherche de métastases hépatiques : scanner abdominal.
 - Recherche de métastases cérébrales : IRM cérébrale ou à défaut scanner.
 - ✓ En cas de métastases pulmonaires avérées, la recherche de métastases abdominales par échographie ou scanner et celle de métastases cérébrales par IRM sont recommandées.

-
- ✓ Le méthotrexate (MTX) en mono chimiothérapie est le traitement de première ligne référence des TTG à bas risque.
 - ✓ Le protocole recommandé est :
 - MTX 1 mg/kg J1 J3 J5 J7 en intramusculaire (IM) et folinate de calcium (acide folinique) ; 0,1 mg/kg en IM ou 10 mg per os J2 J4 J6 J8
 - Dans ce schéma le J1 revient tous les 14 jours.
 - En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, l'actinomycine- D en mono chimiothérapie est recommandée.
 - ✓ La prise en charge des TTG à haut risque repose sur un traitement par polychimiothérapie : Deux types de protocoles sont utilisables en première intention :
 - Les protocoles à base de MTX (EMA-CO : étoposide, MTX, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine) qui ont été les plus publiés
 - Les protocoles à base de cisplatine publiés dans la littérature avec des effectifs restreints mais qui peuvent être proposés, notamment en cas de contre-indication au MTX.
 - ✓ En cas de TTG avec métastases cérébrales d'emblée :
 - Il est recommandé d'utiliser un protocole à base de MTX, de préférence avec augmentation de la dose de MTX délivrée (EMA-CO fortes doses) en l'associant à du MTX intrathécal.
 - Il n'est pas recommandé d'y associer une irradiation cérébrale.
 - ✓ La chirurgie n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des TTG à bas risque. L'hystérectomie peut néanmoins s'envisager avant une éventuelle chimiothérapie en cas de TTG non métastatique chez une patiente après accomplissement de son projet parental.

-
- ✓ Les complications hémorragiques graves des TTG peuvent justifier :
 - Une embolisation si elle est techniquement possible,
 - Une hystérectomie d'hémostase.
 - ✓ La chirurgie des métastases n'a que des indications exceptionnelles.
 - ✓ Après négativation du taux d' β hCG totale sérique, la persistance à l'imagerie de nodules pulmonaires n'est pas une indication à opérer ces lésions.
 - ✓ En cas d'échec du traitement par le MTX :
 - lorsque le taux d' β hCG totale sérique est inférieur ou égal à 500 UI/L, au moment de la mise en route du traitement, l'utilisation de l'actinomycine D en monothérapie est recommandée.
 - Lorsque le taux d' β hCG totale sérique est supérieur à 500 UI/L, le recours à une poly chimiothérapie est recommandé.
 - ✓ Après échec d'un protocole initial à base de cisplatine sans MTX, il est recommandé d'utiliser une association à base de MTX à fortes doses type EMA-CO.
 - ✓ Dans le suivi d'une tumeur trophoblastique gestationnelle après chimiothérapie, il est recommandé de réaliser :
 - Un dosage hebdomadaire d' β hCG totale sérique est recommandé pendant 8 semaines ;
 - Puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;
 - Puis tous les mois au-delà de la 16ème semaine après traitement pendant :
 - 12 mois pour les TTG à bas risque.

- 18 mois pour les TTG à haut risque.
- ✓ Après une TTG, une grossesse est habituellement envisageable :
 - Après 12 mois de dosages négatifs d'βhCG totale sérique, en cas de TTG à bas risque,
 - Après 18 mois de dosages négatifs d'βhCG 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.
- ✓ Lors d'une grossesse ultérieure après môle ou tumeur, il est recommandé d'effectuer :
 - Une échographie endovaginale vers 8 semaines d'aménorrhées,
 - Un examen histologique du placenta après l'accouchement,
 - Un dosage d'βhCG 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.

CONCLUSION

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

Notre travail est une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur 32 cas de TTG colligées dans notre établissement sur une période de 12 ans, et nous a permis de ressortir essentiellement :

- Les facteurs de risque de la majorité de nos patientes étaient : l'âge, et le bas niveau socio-économique et l'ANTCD de grossesse molaire.
- l'échographie à une grande place dans le diagnostic.
- la biologie est d'un intérêt indiscutable pour poser le diagnostic.
- le bilan d'extension est primordial même en l'absence de signes d'appels cliniques.
- Le retard de diagnostic impliquant un pourcentage non négligeable des formes métastatiques.

Néanmoins, l'évolution était favorable chez la majorité des patientes avec guérison complète sans séquelles grâce à l'intégration des nouvelles modalités thérapeutiques.

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

RESUME

Auteur : KENNAB Fouad

Titre : Les Tumeurs trophoblastiques gestationnelles : expérience du centre régional d'oncologie Hassan II d'Oujda à propos de 32 cas.

Mots clés : TTG -épidémiologie-diagnostic - traitement - pronostic.

Résumé :

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles et qui comprennent : la mole invasive, le choriocarcinome ; le carcinome du site d'implantation et la tumeur trophoblastique épithélioïde.

Nous rapportons une série rétrospective de 32 cas de TTG colligés au service d'oncologie médicale du centre régional d'oncologie Hassan II d'Oujda, durant une période de 12 ans s'étalant du 01 septembre 2005 au 31 aout 2017.

L'analyse des données notre série a permis de conclure que : Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles présentent une incidence de 1/10500 accouchements. L'âge moyen de survenue est de 37 ans et demi. La grossesse causale était dans 81% des cas une grossesse molaire. Le bilan d'extension reposait essentiellement sur la TDM TAP identifiant le poumon comme principal site métastatique. 75% de nos patientes étaient classées bas risque selon le score de FIGO et qui ont bénéficié d'une mono chimiothérapie à base de méthotrexate. 7 patientes ont été traitées par poly chimiothérapie dont le principal protocole était EMA-CO. Toutes nos patientes ont bénéficié d'une surveillance clinique et biologique, avant chaque séance de chimiothérapie ; puis hebdomadaire puis mensuelle après négativation, jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bon pronostic, et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de mauvais pronostic. On a signalé un cas de rechute avec un recul de 16 mois et un cas de décès avant l'instauration de chimiothérapie suite à des métastases cérébrales d'un choriocarcinome.

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

ABSTRACT

Author : KENNAB Fouad

Title : Gestational trophoblastic tumors expérience of the régional oncology center of Oujda about 32 cases.

Key words : GTTs – épidemiology – diagnosis – treatment – prognosis.

Abstract :

Gestational trophoblastic tumors (GTTs) are the malignant forms of géstational trophoblastic diseases and include : invasive mole, choriocarcinoma ; carcinoma of the implantation site and trophoblastic épithelioid tumor.

We report a rétrospective séries of 32 cases of TTG collected in the médical oncology départment of the régional center of oncology of Oujda, during a période of 12 years from 01 September 2005 to 31 August 2017.

Analysis of the data from our series concluded that : Gestational trophoblastic tumors have an incidence of 1 / 10500 deliveries. The average age of onset is 37½ years. The causal pregnancy was in 81% of the cases a molar pregnancy. The extension assessment was based essentially on the TAP CT, which identified the lung as the main metastatic site. 75% of our patients were classified as low risk according to the FIGO score and who received a single methotrexate-based chemotherapy. Seven patients were treated with poly chemotherapy whose main protocol was EMA-CO. All our patients received clinical and biological monitoring before each chemotherapy session; then weekly then monthly after negativation, up to 12 months in case of GTTs with good prognosis, and up to 18 months in case of GTTs with poor prognosis. There was one reported case of relapse with a follow-up of 16 months and one case of death prior to initiation of chemotherapy following brain metastases from choriocarcinoma.

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

خلاصة

المؤلف: قناب فؤاد.

العنوان: الأورام المشيمائية المتعلقة بالحمل: تجربة المركز الجهوي الحسن الثاني لوجده لمعالجة السرطان بخصوص 32 حالة

الكلمات الرئيسية: الأورام المشيمائية المتعلقة بالحمل - علم الأوبئة - التشخيص - العلاج - التكنهن.

الخلاصة: الأورام المشيمائية المتعلقة بالحمل هي الأشكال الخبيثة للأمراض المشيمائية المتعلقة بالحمل وتشمل: الشامة الغازية، الورم المشيمائي. سرطان موقع الزرع ورم الظهارة الرئوية.

في هذا البحث نقدم تقريرًا عن سلسلة استعادية من 32 حالة تمت متابعتها في قسم الأنكولوجيا الطبية بالمركز الجهوي الحسن الثاني. لوجدة لمعالجة السرطان، وذلك خلال 12 عامًا من 1 سبتمبر 2005 إلى 31 أغسطس 2017 تحليل البيانات خلص إلى أن: الأورام المشيمائية المتعلقة بالحمل تحدث بنسبة 1/10500 ولادة بمتوسط عمر بداية هو 37 و 1/2 سنة. الحمل السببي في 81 ٪ من الحالات هو الحمل المولي. وقد اعتمد تقييم الانتشار أساسا على التصوير المقطعي بالأشعة للصدر والبطن، الذي حدد الرئة كموقع نقيلي رئيسي. تم تصنيف نسبة 75 ٪ من مرضانا على أنها منخفضة المخاطر وفقا لسلم والذين حصلوا على علاج كيميائي أحادي قائم على الميثوتريكسيت. تم علاج سبع مريضات بالعلاج الكيميائي المتعدد FIGO جميع المريضات تلقين مراقبة سريرية وبيولوجية قبل كل حصة علاج. EMA-CO الذي كان البروتوكول الرئيسي فيه هو كيمائي. ثم أسبوعيا وشهريا حتى 12 شهرا إذا كان الورم من النوع الجيد، وتصل إلى 18 شهرا إذا كان الورم من النوع السيئ

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

ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION**IDENTIFICATION :****-IP :****-N° dossier :****-Age :** ≤20ans 21 - 25 ans 26 - 30 ans 31-35 ans 36-40 ans >40ans**-Origine géographique :****-Profession :** FAF FONCTIONNAIRE AUTRE **-couverture sanitaire :** RAMED CNOPS CNSS FAR AUCUN **-Motif :** -métrorragie -douleur pelvienne -Fausse couche -mole hydatiforme -TTG -rupture utérine -état de choc -altération de l'état général **ANTECEDENTS :****-ATCD médicaux :** RAS HTA asthme diabète cardiopathie goitre **-ATCD chirurgicaux :** -opérée -oui -non

Si oui → type :

-ATCD gynécologiques :*Ménarche à : - ans -imprécises *Géstité : -primigeste -paucigeste (2-4) -multigeste (5-6) -grandemultigeste ≥ 7 *Parité : -nullipare -primipare -paucipare (2-4) -multipare (5-6) -grande multipare ≥ 7 grossesse précédente : -mole -avortement -grossesse à terme *Avortement : -oui -non Si oui : -spontané -curetage aspiration *Anapath : -manque -MHC -MHP -MI -CC -TSIP -TTE

*délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG :

- 1-2mois - 2-6mois - > 6mois *notion de contraception : -oui -non Si oui : le type : -orale -DIU La durée : - imprécise - mois - ans **ETUDE CLINIQUE :****-Circonstance de découverte :**

*Métrorragies persistantes inexpliquées à distance de :

-avortement spontanée -IVG -accouchement normal -grossesse ectopique

- *Surveillance de β HCG : -absence de normalisation de β HCG
- réascension des taux de β HCG -stagnation des taux de β HCG
- *présence de métastase sans cancer primitif connu :
 - poumon -foie
 - cerveau -rein -vagin

Critères diagnostiques des TTG :

1) TTG post molaire :

- Si oui : - existence d'un plateau (variation inférieure à 10 %) des valeurs de β HCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (J1, J7, J14, J21)
- existence d'une augmentation (variation supérieure à 10 %) des valeurs de β HCG sur au moins 3 dosages successifs sur une période de 2 semaines (J1, J7, J14)
- persistance de β HCG détectable plus de 6 mois après évacuation
- diagnostic histologique de choriocarcinome

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

- Si oui : -métrorragies inexplicables persistantes au-delà de 6sem dans les suites d'une grossesse connue ou fortement suspectée quel que soit son issue
- métastases sans cancer primitif connu
- un taux élevé de β HCG (nouvelle grossesse exclue)
- diagnostic histologique de choriocarcinome

-Examen général :

- *Etat général : -bon -passable -altéré
- *conjonctives : -normo colorées -décolorées
- *TA : -hypotension -normale -hypertension

-Examen gynécologique :

- *TV : - taille de l'utérus : -normal -augmentée -difficile à préciser
- Masses latéro-utérine bilatérales -oui -non
- col : -normal -dur et régulier
- *speculum :
 - +col : -normal -rouge -violacé -hypertrophié -perte de substance
 - +vagin : -normal -présence de lésions

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

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

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

-Examen cervical : -présence de goitre : -oui -non

EXAMEN PARACLINIQUE :***Biologie :**

- Groupage ABO -manque -AB
- βHCG augmentée : -oui -non
- HLP : -normale -augmentée
- TSHus : -normale -diminuée -augmentée

***Imagerie :**

- Echodoppler pelvienne : -normale -image de rétention
- image typique de mole -myomètre hétérogène
- envahissement locorégional
- +kystes lutéiniques : -oui -non

***Bilan d'extension :**

- radiographie du poumon -oui -non
- TDM thoracique : -oui -non
- TDM abdominale : -oui -non
- TDM cérébrale : -oui -non
- IRM pelvienne -oui -non

Métastases :

- pulmonaires -oui -non
- hépatiques : -oui -non
- cérébrales -oui -non
- vaginales : -oui -non

***taux de BHCG avant le ttt :** $->10^3$ $-10^3-<10^4$ $-10^4-<10^5$ $->10^5$

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

TRAITEMENT :***chimiothérapie :**

***TTG à bas risque :

- Si monochimiothérapie : -MTX -Actinomycine D
- Si polychimiothérapie : - protocole à base de MTX (EMA-CO)
- protocole à base de cisplatine- etoposide
- EMA-CO forte dose
- BEP -paclitaxel/adrablastine

***TTG à haut risque :

- polychimiothérapie : - protocole à base de MTX (EMA-CO)
- protocole à base de cisplatine- etoposide

- EMA-CO forte dose -BEP
- paclitaxel/adrablastine -MTX en intrathécal TP/TE
- Nombre de cures : Cures après négativation : -... -en cours
- Effets secondaires : -aucun -métrorragies -anémie neutropénie
- thrombopénie -aménorrhée II -érythème noueux -troubles digestifs
- mucites -aphtes génitales - conjonctivite -toxidermie

***chirurgie :**

- Hystérectomie : - d'hémostase -diagnostique
- résistance à la chimiothérapie
- *Embolisation oui -non

Radiothérapie :*SURVEILLANCE :**

- 1-Clinique :** -RAS -signes sympathiques -persistance de métrorragies
- ictère -signes neurologiques -signes pulmonaires-nécrose des doigts-
asthénie -métastase au col utérin

2-biologique :

- Dosages de β HCG au cours du ttt : -oui -non
- laboratoire : -unique -différent
- rythme de surveillance :
- >>>Evolution : -bonne (diminution HCG au moins 10% à chaque dosage hebdomadaire)
- echec (stagnation ou augmentation HCG après au moins 2cycles consécutifs de chimio soit après 4à6S en fonction du protocole utilisé)
- perdue de vue -en cours

3- radiologique :

- TDM TAP : -non -M* pulmonaires -M* hépatiques
- M* pulmonaires et hépatiques
- TDM CTAP : -non -M* cérébrales, pulmonaires et pelvienne
- IRM pelvien : -non -métastase vaginale
- Anapath : -mole invasive -choriocarcinome -tumeur du site d'implantation -
TTE
- Contraception : -oui -non -le type : -orale -DIU
- la durée : -continue durant la période du ttt -irrégulière
- Résultat : -guérison -métastases -en cours -décès
- Grossesse ultérieure :

>>>délai par rapport à la survenue de TTG :

>>>déroulement : -normal☐ -métrorragies☐

>>>surveillance : -écho endovaginale à 8SA☐

-examen histologique du placenta après accouchement☐

-dosage β HCG 3mois après la fin de la grossesse quel que soit l'issue☐

>>>récidive : -mole☐ -mole puis TTG☐

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Allias F, Bolze PA, Gaillot–Durand L, Devouassoux–Shisheboran M ; réseau des maladies trophoblastiques gestationnelles. Gestational trophoblastic disease. Annales de pathologie. Pages : 47–434. Nov 2014.
- [2] Vuong P N, Guillet J L, Houissa–VuongS, Lhomme C : Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Gynécologie Obstétriques & fertilité 2000 ; 28 : 913–926.
- [3] E. RAUDRANT, C. BESNARD, CHARVET : Les maladies gestationnelles trophoblastiques résistantes : môle et choriocarcinome Chapitre 7, 283–295
- [4] Atala C, Riedemann R, Biotti M, Ramirez F, Paublo M. Invasive mole with uterine rupture. Rev Chil Obstet Ginecol 1992 ; 57 : 356–8.
- [5] Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin subunits in hydatidiform mole and invasive mole. Obstet Gynecol 1993 ; 82 : 414–8.
- [6] ELVIRA BRĂȚILĂ^{1,2}), CRÎNGU ANTONIU IONESCU^{1,2}), CAMELIA TEODORA VLĂDESCU³), MONICA MIHAELA CÎRSTOIU^{1,4}), COSTIN BERCEANU^{5,6}). Gestational choriocarcinoma after term pregnancy : a case report. Rom J Morphol Embryol 2015, 56(1) :267–271.
- [7] Semer DA, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease : epidemiology. Semin Oncol 1995 ; 22:109–12.
- [8] Liu J, GUO L. Intraplental choriocarcinoma in term placenta with both maternal and infantile metastases : a case report and review of the literature. Gynecol Oncol 2006 ; 103:1147–51.
- [9] Vardar MA, Altintas A. Placental–site trophoblastic tumor. Principles of diagnosis, clinical behaviour and treatment. Eur J Gynaecol Oncol 1995 ; 16 : 290–5.
- [10] Vuong PN, Proust A, Cristalli B, Guillet JL. Tumeur du site d'implantation placentaire (un cas). Reprod Hum Horm 1998 ; 11 : 447–52.
- [11] Morphological and immunohistochemical study of three lung lesions. Hum. Pathol., 1999, 30: 1321– 1327.
- [10] Hamazaki S, NakamotoS, Okino T, et al. Epithelioid trophoblastic tumor :
- [11] Shih I–M, Kurman RJ. Ki–67 labelling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma : A double immunohistochemical staining technique using Ki– 67 and Mel–CAM antibodies. Hum. Pathol. 1998 a: 29: 27–33.
- [12] Mazur MT, Metastatic gestational choriocarcinoma : Unusual pathologic variant following therapy. Cancer, 1989, 63: 1370–1377.
- [13] Davis MR¹, Howitt BE², Quade BJ², Crum CP², Horowitz NS³, Goldstein

DP3, Berkowitz RS3. Epithelioid trophoblastic tumor : A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun ; 137(3):456–61.

[14] Aplin J.D. 1991. Implantation, trophoblast differentiation and haemochorial placentation : mechanistic evidence in vivo and in vitro. *J Cell Sci* 99 : 681–692.
Strickland S., Richards W.G. 1992. Invasion of the trophoblasts. *Cell* 71 : 355–357.

[15] Kurman RJ. The morphology, histology, biology and pathology of intermediate : A look back to the present. *Hum. Pathol.*, 1991, 22: 847–855.

[16] Cheung ANY. Pathology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 ; 17: 849–68.

[17] Anatomopathologie : Dr. M. Rabreau, Institut d'Histo-Cyto-Pathologie, 114–116 avenue Léon Blum, 33495 Le Bouscat / Dr. L. Frappart, Anatomie Pathologique, Bat 10, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon cedex 03 / Centre de Références des Maladies Trophoblastiques, Pr. D. Raudrant ; Pr. F. Golfier, CH Lyon Sud – 69495 Pierre Bénite cedex.

[18] Stichelbout M1, Devisme L2, Franquet-Ansart H3, Massardier J4, Vinatier D5, Renaud F6, Kerdraon O7. SALL4 expression in gestational trophoblastic tumors : a useful tool to distinguish choriocarcinoma from placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor. Aug 2016.

[19] Inaguma S1, Wang Z, Lasota J, Sarlomo-Rikala M, McCue PA, Ikeda H, Miettinen M. Comprehensive Immunohistochemical Study of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) : Analysis in 5536 Cases Revealed Consistent Expression in Trophoblastic Tumors. May 2016.

[20] McCluggage WG, Ashe P, McBride H et al. Localization of the cellular expression of inhibin in trophoblastic tissue. *Histopathology* 1998 ; 32: 252–256.

[21] Boufettal H1, Feige JJ, Benharouga M, Aboussaouira T, Nadifi S, Mahdaoui S, Samouh N, Alfaidy N. Le rôle potentiel du facteur angiogénique "EG-VEGF" dans les maladies trophoblastiques.

[22] Goffin F et Foidart JM. Bases immunologiques de l'implantation. *Implantation et placentation.* Ed. Masson 2001, 95–110.

[23] Shih IM, Kurman RJ. Expression of melanoma cell adhesion molecule in intermediate trophoblast. *Lab Invest* 1996 ; 75:377–88.

[24] Challier JC. Molécules d'adhérences dans l'implantation et la placentation. *Implantation et placentation.* Ed. Masson 2001, 51–60.

- [25] Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shi leM. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26:914– 20.
- [26] 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
- [27] www.mole-chorio.com. Anatomopathologie.
- [28] KURMAN RJ. Pathology of trophoblast. *Monogr Pathol.* 1991 ; 33: 195–227.
- [29] LURAIN JR, BREWER JI. Invasive mole. *Semin Oncol.* 1982 ; 9: 174–180.
- [30] Dilbert N et al : Prise en charge des tumeurs trophoblastiques. *J.Gyneco.Obstet .Reprod* 2006 ; 14 :140–163.
- [31] Drefus M, Tissier I, Philippe E : Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. *J.Gyneco.Obstet Biol.Reprod* 2000 ; 29 :125–130.
- [32] BENIRSCHKE K, KAUFMANN P. Pathology of the human placenta. New York : Springer ; 2000.
- [33] Denis V, centre de référence des maladies trophoblastiques de lyon. www.molechorio.com
- [34] BENIRSCHKE K, KAUFMANN P. Pathology of the human placenta. New York : Springer ; 2000.
- [35] Aonahata M, Masuzawa Y, Tsutsui Y. A case of intraplacental choriocarcinome associated with placental hemangioma. *Pathol Int* 1998 ; 48: 897–901.
- [36] Barghorn A, Bannwart F, Stallmach T. Incidental choriocarcinome confined to a near-term placenta. *Virchow Arch* 1998 ; 433: 89–91.
- [37] Jacques SM, Qureshi F, Doss BJ. Intraplacental choriocarcinoma associated with viable pregnancy : pathologic features and implications for the mother and infant. *Pediatric Develop Pathol* 1998 ; 1: 380–7.
- [38] Berger G, Verbaere J, Feroldi J. Placental site trophoblastic tumor of the uterus : an ultrastructural and immunohistochemical study. *Ultrastruct Pathol*, 1994: 6: 319–329.
- [39] Eckstein RP, Paradinas FJ, Bagshawe KD. Placental site trophoblastic tumour (trophoblastic pseudotumour) : A study of four cases requiring hysterectomy including one fatal case. *Histopathology*, 1982, 6 : 211– 226.
- [40] Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus : An exaggerated form of syncytial endometritis simulating a malignant tumor. *Cancer*, 1976, 38: 1214–1226.

- [41] Rosenshein NB, Wijnen H, Woodruff JD. Clinical importance of the diagnosis of trophoblastic pseudotumours. *Am J Obstet Gynecol* 1980 ; 136: 635–8.
- [42] Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, Newlands ES. Twentyfive years'clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002 ; 47: 460–464.
- [43] Feltmate F, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor : A 17–year experience at the New England Trophoblastic Disease Centre. *GynecolOncol.*, 2001, 82: 415–419.
- [44] Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast : a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features. *Placenta*, 1994 à, 5: 349–370.
- [45] Kurman RJ, Young RH, Norris HJ, Main CS, Lawrence WD, Scully RE. Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol.*, 1994 b, 3: 101–121.
- [46] Finkler NJ, Berkowitz RS, Driscoll SG, Goldstein DP, Bernstein MR. Clinical experience with placental site trophoblastic tumors at the New England Trophoblastic Disease Center. *Obestet Gynecol.*, 1988, 71: 854–857.
- [47] Gillespie AM, Liyim D, Goepel JR, Coleman RE, Hancock BW. Placental site trophoblastic tumour : a rare but potentially curable cancer. *Br J Cancer* 2000 ; 82: 1186–90.
- [48] Lathrop 1998, JC, Lauchlan S, Nayak R, Ambler M. Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor (PSTT). *Gynecol Oncol.*, 1988, 31: 32–42.
- [49] Yuko Imamura, a Hironori Tashiro, b, * Fumitaka Saito, a Kiyomi Takaishi, a Takashi Ohba,a Masaharu Fukunaga,c andHidetaka Katabuchia Choriocarcinoma coexisting with epithelioid trophoblastic tumor of the uterine horn. *Gynecol Oncol Rep.* 2015 Nov ; 14: 31–33.
- [50] Luk W.Y., Friedlander M. A fibroid or cancer ? A rare case of mixed choriocarcinoma and epithelioid trophoblastic tumor. *Obstet. Gynecol.* 2013 ; 20:31
- [51] Shih I.M., Kurman R.J. Epithelioid trophoblastic tumor : a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998 ; 22:1393–1403.
- [52] Xiaofei Zhang, Caiyun zhou, Minghua Yu, Xiaoduan Chen. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor of the uterus following a term pregnancy : report of a case and review of literature. Jun 2015.

- [53] Zhang X1, Shi H1, Chen X1 Epithelioid trophoblastic tumor after induced abortion with previous broad choriocarcinoma : a case report and review of literature.
- [54] Shen DH, Khoo US, Ngan HYS, Ng TY, Chau MT, Xue WC, Cheung ANY. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and choriocarcinome of the uterus following a chemoresistant hydatiform mole. Arch Pathol Lab Med 2004, 127 : e291 e293.
- [55] Shih IM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In : Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York : Springer6Verlag. 2002: 1193–1224.
- [56] Coullin P : Des andro-et parthénogènotes humains (môles hydatiformes et teratomes ovariens) au cancer. Gynécologie Obstétrique & fertilité 33 (2005) 469–482.
- [57] WAKEN, TANAKA K, CAPMAN V, MATSUI S, SANDBERG AA. Chromosomes and cellular origin of choriocarcinoma. Cancer Res 1981 : 413137–43.
- [58] Lage JM, Sheikh SS. Genetic aspects of gestational trophoblastic diseases : a general overview with emphasis on new approaches in determining genetic composition. Gen Diagn Pathol., 1997, 143: 109–115.
- [59] Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. J Reprod Med, 1998, 43: 53–59.
- [60] Remadi S, Lifschitz-Mercer B, Ben-Hur H, Dgani R, Czernobilsky B. Metastasizing placental site trophoblastic tumor : immunohistochemical and DNA analysis. 2 cas reports and a review of literature. Arch Gynecol Obstet., 1997, 259: 97–103.
- [61] Wolf NG, Lage JM. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease : A Review Semin Oncol., 1995, 22: 113–112.
- [62] Xue WC, Guan XY, Shen DH, Khoo US, Cheung, AN. Malignant placental site trophoblastic tumor. A cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome in situ hybridization. Cancer, 2002. 94: 2289– 2294.
- [63] Fisher RA, Poveys, Jeffreys AJ. Frequency of heterozygous complete hydatidiform moles, estimated by locus specific minisatellite and Y chromosome specific probes. Hum Genet 1989 ; 82: 259–263.
- [64] Fisher RA, Paradinas FJ, Newlands ES. Genetic evidence that placental site trophoblastic tumors can originate from a hydatiform mole or a normal conceptus. Br J Cancer 1992 ; 65: 355–8.

- [65] Fisher RA, Soteriou BA, Meredith L. Previous hydatidiform mole identified as the causative pregnancy of choriocarcinoma following birth of normal twins. *Int J Gynecol Cancer* 5: 64, 1995.
- [66] Osada H, Kawata M, Yamada M. Genetic identification of pregnancies responsible for choriocarcinomas after multiple pregnancies by restriction fragment length polymorphism analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 16: 682-7.
- [67] Surti U, Szulman AE, O'Brien S. Complete (classic) hydatidiform mole with 46 XY karyotype of paternal origin. *Hum Genet* 1979 ; 51: 153-155.
- [68] Fulop V, Mok SC, Gati I, Berkowitz RZ. Recent advances in molecular biology of gestational trophoblastic diseases. *J Reprod Med* 2002 ; 47: 369-79.
- [69] Matsuda T. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003 ; 17: 827-36 ;
- [70] Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977 ; 268: 633-634.
- [71] Lawler S, Fisher R, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 164: 1270-1277.
- [72] Wake N, Fujino T, Hoshi S. The propensity to malignancy of dispermic heterozygous moles. *Placenta* 1987 ; 8: 319-26.
- [73] Andrea Altieri, Silvia Franceschi, Jacques Ferlay, Jennifer Smith, and Carlo La Vecchia Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases 2003.
- [74] Lawler S, Fisher RA, Pickthall VJ. Genetic studies of hydatidiform moles : 1. The origin of partial moles. *Cancer Genet Cytogenet* 1982 ; 5 : 309-15.
- [75] Sulzman A E, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 1978, 131: 665-671.
- [76] Sulzman A E, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. III. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1978, 132: 20-27.
- [77] Genest DR, Dorfman DM, Castrillon DH. Ploidy and imprinting in hydatidiform moles. Complementary use of flow cytometry and immunochemistry of the imprinted gene product p57KIP2 to assist molar classification. *J Reprod Med* 2002 ; 47: 342-6.
- [78] Li H W, Tsao S W and Cheung A N Y : Current understandings of molecular genetics of gestational trophoblastic diseases. *Placenta* (2002), 23,20-31 ;
- [79] Xingheng Y, Zhang Z, Yin L and Jiang S : The relationship between expression of c - ras, c-erbB-2, nm23, and p53 gene products and development of trophoblastic

tumor and their predictive significance for the malignant transformation of complete hydatiform mole. *Gynecologic Oncology* 85, 438–444(2002)

[80] Cisse C T, Lo N, Morceau J C, Diadhiou F : Choriocarcinome au Sénégal : épidémiologie, pronostic et prévention. *Gynécologie Obstétrique & fertilité* (2002) 826–869.

[81] Ben Zineb N, Mourali M, Boussen H : Rapport national présenté au 5eme congrès Magrebin de Gynécologie obstétrique. Casablanca ,4 octobre 2003.

[82] Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles thèse N150 publié par Mr. Benhazim Omar en 2012 à Rabat.

[83] Les maladies trophoblastiques gestationnelles thèse N132 publié par Mr. Idir Fahd en 2012 à Fès.

[84] Thèse Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles à propos de 20 cas publiée en 2015 à Fès CHU HASSAN II service de gynécologie obstétrique II par Mme Ben massaoud zineb.

[85] Antonio Braga, Izildinha Maestá, Michelle Matos, Kevin M. Elias, Julianna Rizzo, Maurício Guilherme Campos Viggiano. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation. Nov 2015.

[86] Korbel' M, Šufliarsky J, Danihel L, Vojtaššák J, Nižňanská Z. [Results of gestational trophoblastic neoplasia treatment in the Slovak Republic in the years from 1993 to 2012]. Jan 2016.

[87] Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000 ; 356:36–9.

[88] Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003 ; 4:670–8.

[89] Andrea A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J and La Vecchia C : Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *The Lancet Oncology Volume 4* November 2003.

[90] Ming Shih, Ph.D, and Robert J. Kurman, M.D ; The pathology of intermediate trophoblastic tumor and tumor-like lesions ; *International journal of gynecological pathology* ; 2001 ; 20 ; 31–47.

[91] MELLIER G, DARGENT D. Maladies trophoblastiques gestationnelles. *Cancers gynécologiques* 1994 ; 226–49.

[92] ZALEL Y, DGANI R. Gestational trophoblastic disease following the evacuation of partial hydatiform mole.

- [93] Thèse de pharmacie INTERET DU DOSAGE DE L'HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPE DANS LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES à propos de 35 cas. Présentée en 2011 à rabat par MR. TCHÉGNIKIN MESSEDÉ KARL MURIEL CHRISTEL HOUNMENO.
- [94] Sun SY1, Melamed A2, Goldstein DP2, Bernstein MR2, Horowitz NS2, Moron AF1, Maesta I3, Braga A4, Berkowitz RS5. Modification de la présentation de toutes les môles hydatiformes au New England Trophoblastic Disease Center au cours des trois dernières décennies : le diagnostic précoce ne modifie le risque de néoplasie trophoblastique gestationnelle.
- [95] Palmer J R : Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease J.Repod.Med, 1994 ; 3 ; 155–162.
- [96] Stone, M., J. Dent, A. Kardana, and K. D. Bagshawe ; Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatidiform mole : Br J Obstet Gynaecol. ; 1976 ; v. 83 ; pages : 9136.
- [97] Bakhtiyari M1, Mirzamoradi M2, Kimyaiee P3, Aghaie A4, Mansournia MA5, Ashrafi–Vand S3, Sarfjoo FS3. Postmolar gestational trophoblastic neoplasia : beyond the traditional risk factors. Sept 2015.
- [98] Kimiaee P1, Ashrafi–vand S, Mansournia MA, Bakhtiyari M, Mirzamoradi M, Bakhtiyari Z. Predictive values of different forms of human chorionic gonadotropin in postmolar gestational trophoblastic neoplasia. Nov 2014.
- [99] Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M C, Blehaut T, Leblanc E ; Présentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel ; Gynécologie Obstétrique & fertilité ; 2006 ; v : 34 ; pages : 716–719.
- [100] Bullae–Forming Pulmonary Metastasis from Choriocarcinoma Presenting as Pneumothorax. Hyun K1, Jeon HW2, Kim KS1, Choi KB1, Park JK1, Park HJ1, Wang YP1 (december 2015).
- [101] Sevinc Hallac Keser a, *, Sermin Coban Kokten a, Caglar Cakir b, Sibel Sensu a, Esra Esim Buyukbayrak c, Nimet Karadayi a. Epithelioid trophoblastic tumor. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 54 (2015) 621– 624.
- [102] CNGOF ; RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE Avril 2010
- [103] Golfier F, Labrousse C, Frappart L et al : Evaluation de la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles enregistrées au centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon de 1999 à 2005. Gynécologie Obstétrique & fertilité 2007.

- [104] Denny L.A., Dehaeck k. Nevin J., Bloch B.; Placental site trophoblastic Tumor : three case reports and literature review ; Gynecol. Oncol. ; 1995 ; v : 59 ; pages : 300–303.
- [105] Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P. et al ; Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy : has it changed in the last 20 years ? American Journal of Obstetrics and Gynecology ; Volume 198 ; Issue 3 ; March 2008 ; Pages 302.e1–302.e4.
- [106] Allen S.D., Lin A.K, Seckel M.J., Mitchell A.W. ; Radiology of gestational trophoblastic neoplasia ; Clinical Radiology ; 2006 ; v : 61 ; pages : 301–313.
- [107] Jauniaux E, and K.H.Nicolaides, Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies, 1997, An J. Obstet. Gynecol. V. 176, pages 550–554.
- [108] Jauniaux E., ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease, 1998, Ultrasound Obstet. Gynecol. V. 11, pages 367–377.
- [109] Nevin J., P.Silcocks, B.Hancock, R.Coleman, R.Nakielny, and P.Lorigan ; Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low risk : gestational trophoblastic tumor ; 2000 ; Gynecol. Oncol. ; v : 78 ; pages : 92–96.
- [110] FIGO ; FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 ; FIGO oncology committee ; 2002 ; Int. J. Gynaecol. Obstet. ; v : 77 ; pages : 285–287.
- [111] Kani KK, Lee JH, Dighe M, Moshiri M, Kolokythas O, Dubinsky T. Gestational trophoblastic disease : multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. Curr Probl Diagn Radiol. 2012 ; 41(1) :1–10.
- [112] M. J. Seckl¹, N. J. Sebire², R. A. Fisher¹, F. Golfier³, L. Massuger⁴ & C. Sessa⁵, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* : Gestational trophoblastic disease : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup septembre 2013.
- [113] Wei Wang, Xueye Tian, Ting Zhang, Yanyan Wang, Zhen Han, and Ruifang An. Characteristics of Three-Dimensional Power Doppler in Gestational Trophoblastic Disease. July 2015.
- [114] Takeuchi S., T.Akahori, M.Mochizuki, and M.Kono ; [usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) in the detection of the lesions of gestational trophoblastic disease : comparison with computed tomography and digital subtraction angiography] ; Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi ; 1992 ; v : 44 ; pages : 159–166.
- [115] HAS ; Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ; 2005 ; www.has-sante.fr.

- [116] Ha, H.K., J.K. Jung, M.K. Jee, H.H. Kim, J.M. Lee, S.E. Nam-koong and S.J. Kim ; Gestational trophoblastic tumors of the uterus ; MR imaging—Pathologic correlation ; *Gynecol. Oncol.* ; 1995 ; Volume 57 ; Pages : 340–350.
- [117] Preidler, K.W., G. Luschin, K. Tamussimo, D.M. Szolar, M. Stiskal and F.Ebner ; Magnetic Resonance imaging in patients with gestational trophoblastic disease ; *Invest. Radiol.* ; 1996 ; Volume 31 ; Pages : 492–496.
- [118] Yahata T., S.Kodama, H.Kase, N.sekizuka, T.Kurabayashi, Y. Aoki, and K. Tanaka ; Primary Choriocarcinoma of the uterine cervix ; Clinical, MRI, and color Doppler ultrasonographie Study : *Gynecol Oncol.* ; 1997 ; Volume 64 ; Pages : 274 – 278.
- [119] Yang X.Y., H.Z.Song, Y.E.Wang, S.Y.Dong, and X.P.Wang ; Clinical significance of hystero-graphy in the diagnosis of choriocarcinome and invasive mole : *Chin. Med. J. (Engl)* ; 1990 ; v : 103 ; pages : 274–277.
- [120] Lindholm H., A. Radestad, and F.Flam ; hysteroscopy provides proof of trophoblastic tumors in three cases with negative color Doppler images : *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1997. ; v : 9 ; pages : 59–61.
- [121] Chan F.Y., M.T. Chan, T.C.Pun, C.Lam, H.Y.Ngan, and R.L.Wong ; A comparaisn of colour Doppler Sonography and the pelvic arteriogram in assessment of patients with gestational traphoblastic disease : *Obstet. Gynaecol.* ; 1995 ; v : 102 ; pages : 702–705.
- [122] Xiang Y., S.Yang, N.Yang, and H.Song ; A comparative study of trans vaginal ultrasonography and pelvic arteriogram in assessment of patients with gestational trophoblastic tumor: *Chin. Med. Sci. J.* ; 1998 ; v : 13 ; pages : 45–48.
- [123] Hübener C1, Bidlingmaier M2, Wu Z3, Diebold J4, Delius M5, Friese K5, Strasburger CJ3, Hasbargen U5. Human placental growth hormone : a potential new biomarker in gestational trophoblastic disease. Feb 2015.
- [124] FIGO and IGCS ; 2006 ; Staging classifications and Clinical practice Guidelines for gynaecology cancers ; pages : 23.
- [125] SCOG, A.H Gerulath, T.G.Ehlen, P.Bessette, L.Jolicoeur, and R. Savoie ; Gestational trophoblastic disease ; 2002 ; *J.Obstet. Gynaecol. Can.* ; v : 24 ; pages : 434–446.
- [126] RCOG ; 2004 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia : RCOG Clinical Guideline, v : 38.
- [127] RCOG ; 2006 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia : RCOG Clinical Guideline ; v : 38.

- [128] Gemer, O., S.Segal, A. Kopmar and E. Sassoon ; The current clinical presentation of complete molar pregnancy, Arch. Gynecol. Obstet ; 2000 ; v : 264 ; pages 33–34.
- [129] Bakri Y.N., R.S. Berkowitz, J.Khan, D.P. Goldstein, W. Von Sinner and F.A. Jabbar ; Pulmonary metastases of gestational tumor ; Risk factors for early respiratory failure ; J. Reprod. Med. ; 1994b ; Volume 39 ; Pages : 175–178.
- [130] Hendin, A.S. ; Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung ; Radiologic—clinical correlations : Cancer.; 1984 ; volume 53 ; Pages 58–61.
- [131] Gerulat A H, Maladie trophoblastique gravidique. Directives cliniques de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.
- [132] Ding H, Tao GS, Fan H, Zhang TT, Liu J. Gestational Trophoblastic Neoplasia Metastasis to the Pituitary : A Case Report. November 2015.
- [133] Lui Z., J.L.Mira, and J.C.Cruz–Caudillo ; primary gastric choriocarcinoma : a case report and review of the literature : Arch. Pathol. Lab. Med. ; 2001 ; v : 125 ; pages : 1601:1604.
- [134] Fournier L S, Brissa M, Lefort C ; Tumeurs trophoblastiques gestationnelles : cas cliniques et revue de la littérature ; Société française de radiologie 2006.
- [135] Behtash N et al. Term delivery following successful treatment of choriocarcinoma with brain metastases, a case report and review of literature. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009, 279:579–581.
- [136] Laurence A, Cole, Stephen A, Sahar A, Khanlian G ; Gestational Trophoblastic disease : 2.Hyperglycosylated h CG as a reliable marker or active neoplasia Gynaecologic Oncology 102 ; 2006 ; pages : 151–159.
- [137] F. GOLFIER¹, D. RAUDRANT¹, L. FRAPPART², J.–P. GUASTALLA³, V. TRILLETLENOIR⁴, B. MATHIAN⁵, M.J. SECKL⁶, T. HAJRI¹, A.M. SCHOTT⁷, Paris, 2003 COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir pratique.
- [138] Gilbert D ; GTD in developing country ; International journal of gynecology & obstetrics ; 1994 ; v : 53 ; pages : 63–64.
- [139] Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. GynecolOncol 1986 ; 23:111–8.
- [140] Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. An update. Cancer 1986 ; 58:14–7.
- [141] Barter J.F., Soony S., Match D. ; Treatment of a metastatic gestational trophoblastic disease with sequential intramuscular methotrexate ; Gynecol.

Oncol. ; 1989 ; v : 33 ; pages : 82–84.

[142] Sekharan PK, Sreedevi NS, Radhadevi VP, et al. Management of postmolar gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid : 15 years of experience. *J Reprod Med* 2006 ; 51:835–40.

[143] Lybol C, Westerdijk K, Sweep FC, Ottevanger PB, Massuger LF, Thomas CM. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *Ann Oncol.* 2012 ; 23(11) :2903–6.

[144] Hextan Y S, Ngan, Karen K L, Chan. Gestational trophoblastic disease. *Current Obstetrics & Gynecology* (2006) 16,93–99.

[145] John T, Soper, David G, Mutch, and Julian C. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease : ACOG Practice Bulletin No .53.

[146] Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II : classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 ; 204(1) :11– 8.

[147] Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 ; 26(1) :111–31.

[148] Chapman–Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia : factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2012 ; 125(3) :572–5.

[149] Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29(7) :825–31.

[150] Gilani MM, Yarandi F, Eftekhari Z, Hanjani P. Comparison of pulse methotrexate and pulse dactinomycin in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005 ; 45(2) :161–4.

[151] Yarandi F, Eftekhari Z, Shojaei H, Kanani S, Sharifi A, Hanjani P. Pulse methotrexate versus pulse actinomycin D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 ; 103(1) :33–7.

[152] Mousavi A, Cheraghi F, Yarandi F, Gilani MM, Shojaei H. Comparison of pulsed actinomycin D versus 5-day methotrexate for the treatment of low-risk gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 ; 116(1) :39–42.

[153] Lertkhachonsuk AA, Israngura N, Wilailak S, Tangtrakul S. Actinomycin d versus methotrexate–folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational

- trophoblastic neoplasia : a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 ; 19(5) :985–8.
- [154] Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia : treatment outcomes. *Obstet Gynecol*. 2008 ; 112(2 Pt 1) :251–8.
- [155] Abrão RA, Andrade JM, Tiezzi DG, Marana HR, Reis FJ, Clagnan WS. Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease : comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. *Gynecol Oncol*. 2008 ; 108(1) :149–53.
- [156] Goldstein DP1, 2, Berkowitz RS1, 2, Horowitz NS1, 2. Optimal management of lowrisk gestational trophoblastic neoplasia. Oct 2015.
- [157] Taylor F1, Short D2, Winter MC3, Tidy J3, Savage PM2, Sarwar N2, Hancock BW3, Seckl MJ2, Coleman RE3. A retrospective study to evaluate single agent methotrexate treatment in low risk gestational choriocarcinoma in the United Kingdom. Feb 2015.
- [158] McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ. The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100.000IU/L (–1). *Br J Cancer*. 2010 ; 102(5) :810–4.
- [159] Taylor F, Grew T, Everard J, Ellis L, Winter MC, Tidy J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. *Eur J Cancer*. 2013 ; 49(15):3184–90.
- [160] Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000–2009. *Br J Cancer*. 2012 ; 107(11) :1810–4.
- [161] Fülöp V, Szigetvári I, Szepesi J, Végh G, Berkowitz RS. Changes in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia in the National Trophoblastic Disease Center of Hungary. May 2014.
- [162] Chelli M., bouaziz N., Ladeb H. ; Apport de l'IRM dans la pathologie placentaire ; société française de radiologie ; 2006.
- [163] Song SQ, Wang C, Zhang GN, Shi Y, Zhu Y, Hu T, Xu SQ, Yang ZR. BEP for highrisk gestational trophoblastic tumor : results from a cohort of 45 patients 2015.
- [164] Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia : good outcomes with induction

low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol*. 2013 ; 31(2) :280-6.

[165] Bjorje T, Abeler M, Tropé G : Gestational trophoblastic Tumors in Norway, 1968-1997 : Patient characteristics, treatment, and prognosis. *Gynecologie oncology* 87,71-76 (2002).

[166] Peng M, Ding Y, Yu L, Deng Y, Lai W, Hu Y, Zhang H, Wu X, Fan H, Ding H, Wu Y, Tao G. tegafur sutution for 5-Fu in combination with Actinomycin D to treat GTN. Nov 2015.

[167] Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2013 ; 128(1) :3-5.

[168] Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, et al. Relapse rates alter two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2012 ; 125(3) :576-9.

[169] Alazzam M1, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. Jan 2016.

[170] Mousavi AS1, Zamani A, Khorasanizadeh F, Gilani MM, Zendeheel K. Resistance to single-agent chemotherapy and its risk factors in low-risk gestational trophoblastic neoplasms. May 2015.

[171] Prapaporn Suprasert*, Manatsawee Manopunya. Outcomes of Non-Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia : Twelve Year Experience from a Northern Thailand Tertiary Care Center. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015 16 (14), 5913-5916.

[172] Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2005 ; 97(2) :618-23.

[173] Vree M1, van Trommel N2, Kenter G2, Sweep F3, Ten Kate-Booij M4, Massuger L5, Lok C2. The influence of lung metastases on the clinical course of gestational trophoblastic neoplasia : a historical cohort study. October 2015.

[174] El-Helw LM, Hancock BW. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet Oncol*. 2007 ; 8(8) :715-24.

[175] Deng L, Zhang J, Wu T, Lawrie TA. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 ; 1 :CD005196.

- [176] Mao Y, Wan X, Lv W, Xie X. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/ etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 ; 98(1) :44– 7.
- [177] Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer.* 2007 ; 96(5)732–7.51 *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015 ; 37(1) :42–51 *Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia.*
- [178] Ngu SF, Chan KK. Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2014 ; 3(1) :84–90.
- [179] Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2012 ; 57(5– 6) :219–24.
- [180] Garner, E., D. P. Goldstein, R. S. Berkowitz, and L. Wenzel ; Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases : *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* ; 2003a ; v : 17 ; pages : 959–968.
- [181] Phillippe E. ; Maladies trophoblastiques gestationnelles ; *J. Reprod. Med.* ; 1984 ; v : 29 ; pages : 813–820.
- [182] Buchet, Bouverne B., Querleu ; Traitement de la maladie trophoblastique ; *Review Fr. Gynecol. Obstet.* ; 1992 ; v : 85 ; pages : 298–299.
- [183] Fraake H.R., Vermoken J.B., Kessel V. ; Invasive mole ; *Euro. J.Obstet. Gynecol.Reprod.* ; 1986 ; v : 21 ; pages : 181–185.
- [184] Embolisation artérielle en cas de choriocarcinome utérin hémorragique. S. LE CALVIC*, Z. TEMMAR**, M. COMBE***, J.COLLET*, T. ROUTIOT*
Département de gynécologie obstétrique*. Service de radiologie**. Service de médecine oncologique***. Centre hospitalier du Mans. Groupement régional de l'ouest. Société nationale de gynécologie et d'obstétrique de France. Réunion du 28 juin 2003 à SAINT-MALO.
- [185] Urgent embolization of hemorrhagic choriocarcinoma liver metastases—case report and review of the literature. December 2015.
- [186] Shih IM, Kurman RJ. Immunohistochemical localisation of inhibin-alpha in the placenta and gestational trophoblastic lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1999 ; 18 :144–50.
- [187] Tamotsu Hando, Masaguki Ohno, Takaaki Kurose. Recent aspects of gestational trophoblastic disease in Japan. *International journal of gynecology & obstetric* 60 Suppl .no .1(1998) S61–S66.

- [188] Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole.
- [189] Limpongsanurak S. ; Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole : J Reprod Med. ; 2001 ; v : 46 ; pages : 110–116.
- [190] Pisal, N., C. North, J. Tidy, and B. Hancock ; Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease : GynecolOncol. ; 2002 ; volume : 87, pages ; 190–192.
- [191] Touhami O1, Gregoire J1, Noel P2, Trinh XB1, Plante M3. Uterine arteriovenous malformations following gestational trophoblastic neoplasia : a systematic review. Oct 2014.
- [192] Seckl M. J. ; Investigation and treatment of patients with persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours/ neoplasia in the United Kingdom : In gestational trophoblastic disease 3^{ème} édition par Hancock B. W, Seckl M. J., Berkowitz R. S., Cole L. A. ; 2009bis ; pages : 343–365.
- [193] Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. ObstetGynecol 1999 ; 94:588– 90.
- [194] Fatal gestational trophoblastic neoplasia : An analysis of treatment failures at the Brewer Trophoblastic Disease Center from 1979–2012 compared to 1962–1978. Neubauer NL1, Strohl AE1, Schink JC1, Lurain JR2 (august 2015).
- [195] Bolze PA, Riedl C, Massardier J, Lotz JP, you B, Schott AM, Hajri T, Golfier F. Mortality rate of GTN with a FIGO score ≥ 13 .
- [196] Amiel J, Droz JP : Chimiothérapie des tumeurs placentaires. J.Gynecol.Obstet Biol, Reprod 1977 ; 6 :261–270.
- [197] Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R, Lawrie TA. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; 7 :CD007102.
- [198] Gadducci A1, Lanfredini N1, Cosio S1 Reproductive outcomes after hydatiform mole and gestational trophoblastic neoplasia.
- [199] Philip Savage, Rosie Cooke, Jenny O’Nions, Jon Krell, Amy Kwan, Michelle Camarata, Gairin Dancy, Dee Short, Michael J. Seckl, and Anthony Swerdlow. Effects of Single-Agent and Combination Chemotherapy for Gestational Trophoblastic Tumors on Risks of Second Malignancy and Early Menopause. Feb 2015.
- [200] Berkowitz RS, Bernstein MR, Laborde O, Goldstein DP. Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1994 ; 39 (3) : 228 – 32.

[201] Lemańska A, Banach P, Stanisławska K, Juszkat R, Spaczyński M, Nowak–Markwitz E.

[202] Garner, E. I., E. Lipson, M. R. Bernstein, D. P. Goldstein, and R. S. Berkowitz ; Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor : J Reprod Med. ; 2002 ; v : 47 ; pages : 380–386.

[203] Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. Gynecol Oncol. 2009 ; 112(3) :568–71.

[204] Wong JM, Liu D, Lurain JR Reproductive outcomes after multiagent chemotherapy for high–risk gestational trophoblastic neoplasia. May 2014.

SEREMENT

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

Serment

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



أطروحة رقم: 153/18

سنة : 2018

الأورام المشيمائية المتعلقة بالحمل
تجربة مركز الحسن الثاني للتكنولوجيا بوجدة
(بصدد 32 حالة)
الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/06/25

من طرف

السيد قناب فؤاد

المزداد بتاريخ 15 غشت 1983 بعين تاوجطات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الأورام المشيمائية المتعلقة بالحمل – دراسة وبائية – تشخيص – علاج – تنبؤ

اللجنة

السيد	ملاس نوفل	الرئيس
	أستاذ الأنكولوجيا الطبية	
السيد	براهمي سامي عزيز	المشرف
	أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية	
السيدة	ماموني نسرين	الحكام
	أستاذة مبرزة في أمراض النساء والتوليد	
السيد	علوي لمراني مولاي يوسف	
	أستاذ مبرز في التصوير الطبي	