

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

ANNEE: 2012

THESE N°:150

**LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES
GESTATIONNELLES A PROPOS DE 118 CAS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Omar Ben Hazim

Né le 19 Mars 1986 à Tanger

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : môle invasive – choriocarcinome – tumeur du site
d'implantation placentaire

MEMBRES DE JURY

Mr. FERHATI DRISS

Professeur de Gynécologie obstétrique

Mr. EL HANCHI ZAKI

Professeur de Gynécologie obstétrique

Mr. RHRAB BRAHIM

Professeur de Gynécologie obstétrique

Mme. ZERAIDI NAJIA

Professeur de Gynécologie obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1.Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2.Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3.Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4.Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

5. Mai et Octobre 1981

6.Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
7.Pr. EL MANOUAR Mohamed
8.Pr. HAMANI Ahmed*
9.Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
10. Pr. SBIHI Ahmed
11.Pr. TAOBANE Hamid*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie –Réanimation
Chirurgie Thoracique

12.Mai et Novembre 1982

13.Pr. ABROUQ Ali*
14.Pr. BENOMAR M'hammed
15.Pr. BENSOUDA Mohamed
16.Pr. BENOSMAN Abdellatif
17.Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

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

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

29.Pr. BENJELLOUN Halima
30.Pr. BENSALIM Younes
31.Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
32.Pr. IHRAI Hssain *
33.Pr. IRAQI Ghali
34.Pr. KZADRI Mohamed

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

Janvier, Février et Décembre 1987

35.Pr. AJANA Ali	Radiologie
36.Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
37.Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
38.Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-physiologie
39.Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
40.Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
41.Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
42.Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
43.Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
44.Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
45.Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

46.Pr. BENHAMAMOUCHE	Chirurgie Pédiatrique
47.Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
48.Pr. FAIK Mohamed	Urologie
49.Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
50.Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51.Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
52.Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
53.Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
54.Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
55.Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
56.Pr. CHKOFF Rachid	Urologie
57.Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
58.Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
59.Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
60.Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
61.Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62.Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
63.Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
64.Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
65.Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie

66.Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
67.Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
68.Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
69.Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
70.Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
71.Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
72.Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
73.Pr. CHANA El Houssaine*	Ophthalmologie
74.Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
75.Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
76.Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
77.Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
78.Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
79.Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
80.Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
81.Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
82.Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

83.Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
84.Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
85.Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
86.Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
87.Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
88.Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
89.Pr. DAOUDI Rajae	Ophthalmologie
90.Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
91.Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
92.Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
93.Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
94.Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
95.Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
96.Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
97.Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
98.Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

99.Pr. AGNAOU Lahcen	Ophthalmologie
100. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
101. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophthalmologie
102. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
103. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
104. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
105. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies
Métaboliques	
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
108. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
110. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
114. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
115. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
116. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
117. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
118. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
119. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
120. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
121. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
122. Pr. OULBACHA Saïd	Chirurgie Générale
123. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
125. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
127. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
128. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
130. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| 132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 133. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 135. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 136. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 137. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 138. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 139. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | |
|--|--|
| 140. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 141. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 142. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 143. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 144. Pr. BEDDOUCHE Amocrane* | Urologie |
| 145. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 146. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 147. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 149. Pr. EL MESNAOUI Abbes | Chirurgie Générale |
| 150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 151. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 152. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 153. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 155. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 156. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 158. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 159. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--------------------------|------------------------------------|
| 161. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 162. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 163. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |

- | | |
|--|--------------------------|
| 164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 167. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 168. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 170. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 171. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 172. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 173. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 174. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 176. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 177. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 178. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 179. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 180. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 181. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 182. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 183. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 185. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 186. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 187. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 190. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 191. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 192. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 193. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|------------------------|
| 195. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 197. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |

198. Pr. BENOMAR ALI
 199. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 200. Pr. ER RIHANI Hassan
 201. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 202. Pr. KABBAJ Najat
 203. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid*
 205. Pr. KHATOURI ALI*
 206. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

226. Novembre 2000
 227. Pr. AIDI Saadia
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
 230. Pr. BENAMR Said
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabih

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie

- | | |
|--------------------------------------|----------------------------|
| 232. Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 234. Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 236. Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* | Rhumatologie |
| 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan | Endocrinologie et Maladies |
| Métaboliques | |
| 239. Pr. HSSAIDA Rachid* | Anesthésie-Réanimation |
| 240. Pr. LACHKAR Azzouz | Urologie |
| 241. Pr. LAHLOU Abdou | Traumatologie Orthopédie |
| 242. Pr. MAFTAH Mohamed* | Neurochirurgie |
| 243. Pr. MAHASSINI Najat | Anatomie Pathologique |
| 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae | Pédiatrie |
| 245. Pr. NASSIH Mohamed* | Stomatologie Et Chirurgie |
| Maxillo-Faciale | |
| 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi | Neurologie |

Décembre 2001

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 247. Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 248. Pr. AOUAD Aicha | Cardiologie |
| 249. Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 250. Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophthalmologie |
| 251. Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie |
| 252. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 253. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 254. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 255. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 256. Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 258. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 259. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 262. Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 263. Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| 264. Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| 265. Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |

266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
296. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
297. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
298. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
299. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies
Métaboliques	
300. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie

301. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
302. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
303. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
304. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
305. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
306. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
307. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
308. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
309. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
311. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
312. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
313. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
314. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
315. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
316. Pr. IKEN Ali	Urologie
317. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
320. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
321. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
323. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
324. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
325. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
326. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
327. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
328. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
329. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
330. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
331. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
332. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
333. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
334. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

335. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
336. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
337. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
338. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
339. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
340. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
341. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
342. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
343. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
344. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
345. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
346. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
347. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
348. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
349. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
350. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
351. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophthalmologie
352. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
353. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
354. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
355. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
356. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophthalmologie
357. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
358. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
359. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
360. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
361. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

362. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
363. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
364. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
365. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
366. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
367. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophthalmologie
368. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
369. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie

370. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
371. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo
Faciale	
372. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophthalmologie
373. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
374. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophthalmologie
375. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
376. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophthalmologie
377. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
378. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
379. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
380. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
381. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
382. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophthalmologie
383. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
384. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
385. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
386. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
387. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
388. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
389. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophthalmologie
390. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie

436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale

471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes

Anatomie

Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyia	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Moutassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie

10.Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces

Je dédie cette thèse à... 

إلى البارئ

AU BON DIEU

Tout Puisant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A mes très chers parents
Monsieur Ben Hazim Thami

Et

Madame Bikiniou Zahra

Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le
dévouement et le profond respect que je porte envers
vous

Rien au monde ne pourrait compenser ce que vous
avez fait pour moi

Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et
de mon respect

Que dieu vous accordent santé, bonheur et
prospérité.

*A mes frères Mohammed et Mounir et à ma petite
sœur Mariam.*

*Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de
sincérité et de considération envers ma personne*

*Votre aide votre générosité extrême, votre soutien
étaient pour moi une source de courage, d'inspiration
et de patience que dieu vous protègent.*

A ma chère fiancée Fatima Zahra

*Ton savoir-vivre, ta générosité, ton inlassable soutien,
ton affection et ton amour pour le travail méticuleux
ont été déterminants pour la réalisation de ce modeste
travail.*

*Cette thèse est la tienne en retour puisses-tu trouver
ici toute ma fidélité, mon amour infini, ma sincérité et
ma grande reconnaissance*

Que Dieu nous apporte bonheur, réussite et longue vie

.

A mes grands parents,

A ma tante Khadija

A mes beaux parents et mes belles sœurs

A tous les membres de ma famille

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de mon affection la plus sincère.*

A mes chers(es) amis (es)

Marouane, Reda, Adnan...

Rania, Kaoutar, Meryem, Hind...

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en
guise des bons moments partagés, de votre soutien et
de votre serviabilité.*

*À tous ceux ou celles qui me sont chers (es) et que j'ai
omis involontairement de citer*

À tous mes enseignants tout au long des mes études

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la
réalisation de ce travail*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche se soulager les
gens et diminuer leur souffrances.*

Remerciements

A notre Maître et Président de thèse, Monsieur

FERHATI Driss

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ce travail.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression

de ma très haute considération, ma profonde gratitude et mes sentiments les meilleurs.

A notre Maître et Rapporteur de thèse,

Monsieur

EL HANCHI Zaki

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur.

Votre attachement au travail minutieux est l'objet de ma considération, Veuillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

A notre Maître et Juge de thèse,

Monsieur

RHRAB Brahim

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver, cher maître, l'expression de ma très haute considération.

A notre maître et juge De thèse,

Madame

ZERAIDI Najia

*J'ai l'honneur de venir respectivement vous remercier
d'avoir accepté de juger notre travail.*

*Veillez trouver, chère maître, l'expression de notre
très haute considération et ma profonde gratitude.*

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE 1

- I. DEFINITION**
- II. CLASSIFICATION**
- III. RAPPEL SUE LA MORPHOLOGIE ET LA BIOLOGIE DU TROPHOBLASTE**
 - III.1- EMBRYOLOGIE**
 - III.2- BIOLOGIE**
- IV. CYTOGENETIQUE**
- V. ANATOMOPATHOLOGIE**
- VI. PATHOGENIE**
 - VI.1 ETIOLOGIE DE LA MOLE : PHENOMENE D'EMPREINTE PARENTALE**
 - VI.2 VERS L'INVASION ET VERS LE CANCER**

CHAPITRE 2

MATERIELS ET METHODES

RESULTATS

- 1- PROFIL EPIDIMIOLOGIQUE**
- 2- ANTECEDENTS MEDICO-CHIRURGICAUX**
- 3- PROFIL GYNECOLOGIQUE**
- 4- NATURE DE LA GROSSESSE CAUSAL**
- 5- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE**
- 6- EXAMEN CLINIQUE**
- 7- EXAMENS PARACLINIQUES**
- 8- BILAN D'EXTENSION**
- 9- TRAITEMENT**
- 10- EVOLUTION**

11- MORTALITE

12- FERTILITE POST TTG

DISCUSSION

I- EPIDIMIOLOGIE

A. *Fréquence*

B. *Facteurs de risque*

1. *Age maternel*

2. *Niveau socioéconomique et origine géographique*

3. *Groupe sanguin*

4. *Antécédents gynéco-obstétricaux*

5. *Autres facteurs de risque*

II- GROSSESSE CAUSALE

III- DIAGNOSTIC POSITIF

A. *Circonstances de découverte d'une tumeur trophoblastique gestationnelle*

B. *Donnés de l'examen clinique*

C. *Diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle*

VI - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

V- BILAN PRETHERAPEUTIQUE

A. *Le bilan biologique*

B. *Le bilan d'extension*

VI- CAS METASTATIQUES

VII - CORRELATION ANATOMOCLINIQUE ET ELEMENTS DE PRONOSTIC

VIII- TRAITEMENT

A. *Objectifs*

B. *Moyens*

1. *La chimiothérapie*

2. *La chirurgie*

3. *La radiothérapie*

C. *Indications*

IX - SURVEILLANCE

X - PREVENTION

A. Chimio prophylaxie

B. Hystérectomie préventive

XI - PRONOSTIC

A. Mortalité

B. Effets secondaires des drogues

XII- FERTILITE ET DEVENIR OBSTETRICAL

CONCLUSION

RESUME

BIBLIOGRAPHIE

ABREVIATIONS

ATCD : Antécédent (s).

β -hCG : Fraction β de l'hormone chorionique gonadotrophique.

CTH : Chimiothérapie

DDR : Date des dernières règles.

FC : fausse couche

FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique.

G/P : Gésité/ Parité

HLA : Antigène des leucocytes humains.

IVG : Interruption volontaire de grossesse.

MFIU : mort fœtale in utero

MHC : Môle hydatiforme complète

MHP : Môle hydatiforme partielle

MI : Môle invasive.

MTG : Maladies trophoblastiques gestationnelles.

MTS : Métastase (s)

MTX : méthotrexate

NK : Natural killer (tueur naturel).

OMS : Organisation mondiale de la santé.

Rx : Radio standard

SNC : Système nerveux central.

TSH : Thyroïd Stimulating Hormone (thyroestimuline)

TSIP : tumeur du site d'implantation placentaire.

TTG : Tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

TDM : Tomodensitométrie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Introduction

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) regroupent plusieurs entités distinctes dont le dénominateur commun est une hypersécrétion d'hormone choriogonadotrope. Elles comportent une maladie bénigne la môle hydatiforme (MH) ; et des maladies malignes : les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG), comprenant la môle invasive, le choriocarcinome et la maladie du site d'insertion placentaire. Ces pathologies diffèrent par leurs origines, leur morphologie, leur évolution et leurs traitements.

Les MTG présentent un intérêt particulier du fait de leur fréquence relativement élevée dans notre population du bas niveau socio-économique, de son potentiel évolutif vers une maladie maligne et du fait des possibilités thérapeutiques efficaces et adaptées en fonction des éléments pronostiques.

La persistance ou l'élévation des β -hCG sériques plusieurs semaines après évacuation complète d'une môle, pose le diagnostic des TTG : môle invasive ou choriocarcinome avec ou sans localisation extra-pelvienne. Ces tumeurs sont pour la plupart très chimio-sensibles; Un bilan initial et l'établissement de scores pronostiques permettent de préciser les indications thérapeutiques. [5]

Les objectifs de notre étude sont :

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

chapitre 1

I. DEFINITION

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 (plus de 6 semaines après l'arrêt de la grossesse) d'hCG. Cette sécrétion est indépendante de la nature du trophoblaste qui peut être malformatif ou néoplasique.

Il existe principalement trois types :

La môle invasive

Môle hydatiforme infiltrante (chorio-adenome destruens). Se définit par la pénétration des vésicules molaire dans le myomètre et/ou les vaisseaux intramyométriaux [49]. Elle fait suite à une môle hydatiforme, le plus souvent complète [5]

La môle infiltrante peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine. Cependant, le risque de dégénérescence choriocarcinomateuse est superposable à celui d'une môle complète. Les métastases à distance sont rares [40,41].

Le choriocarcinome

Il s'agit d'une tumeur épithéliale, de haute malignité, provenant du trophoblaste à tout stade de développement placentaire, généralement au début, peut être avant l'implantation de l'œuf. [53]

Elle peut se développer chez toutes les femmes en période d'activité génitale mais surtout au-delà de 40 ans. Elle peut compliquer tout état gravidique : grossesse normale (1/160 000) 50% des cas, fausse couche (1/15 386) 25% des cas, môle hydatiforme (1/40) et grossesse ectopique (1/5 333) 25% des cas [32,42]. Rarement la période de latence dépasse dix ans ou plus après une hystérectomie. Des cas de choriocarcinome ont été rapportés après la ménopause [43]. Le choriocarcinome est souvent d'emblée métastatique : Poumon (80%), vagin (30%), pelvis (20%), cerveau (20%), foie (10%) [33]. La relation entre choriocarcinome et groupe sanguin des patientes est discutable. Sa survenue semble plus fréquente chez les patientes de groupe A [44].

La tumeur du site d'implantation placentaire

Tumeur rare, résulte d'une prolifération des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses, réalisant une masse tumorale infiltrant le site d'implantation placentaire [36,37].

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. Quatre-vingt à quatre-vingt dix pour cent des TSIP présentent une évolution bénigne, 10 à 20 % des cas se comportent comme des tumeurs malignes avec extension

abdominopelvienne, vaginale et métastases à distance. Les récurrences sont possibles après l'hystérectomie. L'évolution vers un choriocarcinome a été rapportée [38]. La mortalité globale est de 20 % [39].

	Histologie	Nature du trophoblaste
La môle invasive	hyperplasie du trophoblaste intermédiaire péri-villositaire avec infiltration du myomètre sans aucun signe de malignité	malformatif, de croissance limitée
Le choriocarcinome	la seule entité tumorale considérée comme cancer de l'épithélium trophoblastique.	néoplasique, de croissance illimitée et rapide
La tumeur du site d'implantation placentaire		néoplasique, de croissance lente

En fin l'étiologie des TTG reste jusqu'à nous jours inconnue.

II. CLASSIFICATION

Les classifications existant concernent toutes les maladies trophoblastique gestationnelles et non seulement les tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

Le nom de môle hydatiforme vient du grec « moles » qui signifie masse et du mot « hydatide » qui signifie sac hydrique. Les premières descriptions remontent

à Hippocrate. Au moyen âge, l'existence d'une môle attestait de la vitalité paternelle puisque chaque vésicule était apparentée à un œuf. En 1839 la môle partielle a été décrite par Cruveilhier et en 1977 Kajii et al. déterminaient l'origine paternelle de la môle complète [1]. Plus tard, Hertig et al. ont décrit un continuum débutant par une môle partielle et se prolongeant par une môle complète, une môle invasive puis la survenue d'un choriocarcinome [2]. En réalité cette hypothèse n'est pas plausible car la proportion entre les môles complètes et les carcinomes est totalement incompatible. Philippe ne retrouve aucun choriocarcinome en 11 ans dans les suites de 250 môles hydatiformes [2].

La classification des maladies trophoblastiques préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé repose sur un concept macroscopique traditionnel : villosités hydropiques avec ou sans embryon, tumeur sans villosités (tableau I) [3]. L'utilisation du caryotype, de la cytométrie en flux et de la biologie moléculaire remet en cause cette classification. L'état hydropique des villosités s'observe fréquemment ; il correspond souvent aux altérations liées à la rétention intra-utérine d'un œuf. De nombreuses môles partielles existent parmi les produits d'avortements spontanés, la plupart ne constituant pas une maladie trophoblastique. D'autres classifications paraissent mieux adaptées aux connaissances actuelles, notamment cytogénétiques (tableau II) [4]. D'autres lésions (exagération, plaque ou nodule du site trophoblastique) ne figurent pas dans ces classifications et doivent être considérées comme des diagnostics différentiels histologiques des carcinomes trophoblastiques.

Tableau I Classification des maladies trophoblastiques d'après l'Organisation Mondiale de la Santé [3].
WHO classification for gestational trophoblastic diseases.

Môle hydatiforme
Complète
Partielle
Môle hydatiforme invasive
Choriocarcinome
Tumeur trophoblastique du site placentaire
Lésions trophoblastiques diverses
Site placentaire exagéré
Nodule ou plaque du site placentaire
Lésions trophoblastiques inclassées

Tableau II Classification personnelle des maladies trophoblastiques [4].
Personal classification for gestational trophoblastic diseases.

Trophoblaste périvillositaire
Hyperplasie trophoblastique au cours d'une triploïdie, tétraploïdie, aneuploïdie
Môle complète (hydatiforme), invasive ou non
Carcinome trophoblastique gestationnel
Trophoblaste du site placentaire
Carcinome trophoblastique du site placentaire

III- RAPPEL SUR LA MORPHOLOGIE ET LA BIOLOGIE DU TROPHOBLASTE

III.1- EMBRYOLOGIE

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

Le trophoblastique villositaire

Le trophoblaste villositaire tapisse les villosités et les bourgeons trophoblastiques de croissance. Il comporte une assise proliférative, le cytotrophoblaste reposant sur une membrane basale et une assise fonctionnelle, le syncytiotrophoblaste en contact direct avec le sang maternel. La cellule cytotrophoblastique (cellules de Langhans) a un cytoplasme basophile riche en glycogène, et un noyau vésiculeux. La cellule syncytiotrophoblastique est un plasmode multinucléé dont le contour est hérissé de microvillosités (*figure 1*). Dans une grossesse normale, le cytotrophoblaste se raréfie à partir du cinquième mois, seuls quelques éléments persistent jusqu'au terme. Parallèlement, la couche syncytiotrophoblastique s'amincit, devient un liseré périvillositaire. À partir du huitième mois, la réduction du volume des villosités entraîne une rétraction de ce liseré avec rapprochement des noyaux, réalisant des amas nucléaires trophoblastiques.

Le trophoblaste extravilleux du site d'implantation placentaire

Le trophoblaste extravilleux du site d'implantation placentaire ou cellule trophoblastique intermédiaire provient des vestiges des villosités crampons. Sa morphologie se situe entre celle d'une cellule cytotrophoblastique et d'une cellule syncytiotrophoblastique. Son cytoplasme est polygonal ou rond, amphophile ou légèrement éosinophile sur les coupes histologiques colorées à l'hématéine-éosine-safran (HES). Il comporte un ou deux noyau vésiculeux (*figure 2*). Les cellules trophoblastiques intermédiaires peuvent migrer dans la plaque basale, le myomètre sous-jacent et les vaisseaux utérins.

Le trophoblaste extravilleux des membranes libres

Il tapisse le versant externe des membranes choriales au contact de la caduque et en dehors de la plaque basale. Il comporte deux sous-populations de cellules mononucléées dont le cytoplasme est pourvu ou non de vacuoles [7].

III.2- BIOLOGIE

Le trophoblaste permet la nidation de l'oeuf, assure la croissance placentaire en s'interposant entre la circulation maternelle intervillieuse et l'axe conjonctivovasculaire fœtal des villosités. Il sécrète la fraction Beta de l'hormone gonadotrophine chorionique (β -hCG), l'hormone lactogène placentaire (hPL), des hormones stéroïdiennes (œstrogènes, progestérone), des glycoprotéines spécifiques de la grossesse (PS1), divers facteurs de croissance, des substances oncogènes, des protéines d'adhésion telles que E-cadhérine, Mel-CAM ou MUC18 et des intégrines [8,10]. Ces substances participent aux interactions du trophoblaste et de la paroi utérine.

Le tableau IV ainsi que les figures 3, 4, 5 et 6 récapitulent les différentes expressions immunocytochimiques des cellules trophoblastiques.

Cellules trophoblastiques	b-hcg	Hpl	Plap	Sp1	Kératine	EMA
Cellule Cytotrophoblastique	-	-	-/+	-/+	+	+
Cellule syncytiotrophoblastique villeuse	+++	+	-/+	+	+	+
Cellule trophoblastique extra Villeuse intermédiaire	+	+++	-/+	-/+	+	+
Cellule trophoblastique extra villeuse intermédiaire binucléée	+	+++	-/+	-/+	+	+
Cellule trophoblastique extra villeuse mononuclée à cytoplasme vacuolisé	-	-	+	-/+	+	+
Cellule trophoblastique extra Villeuse mononuclée à cytoplasme non vacuolisé	-	+	-	-/+	+	+

Tableau IV : caractéristiques immunocytochimiques des cellules trophoblastiques

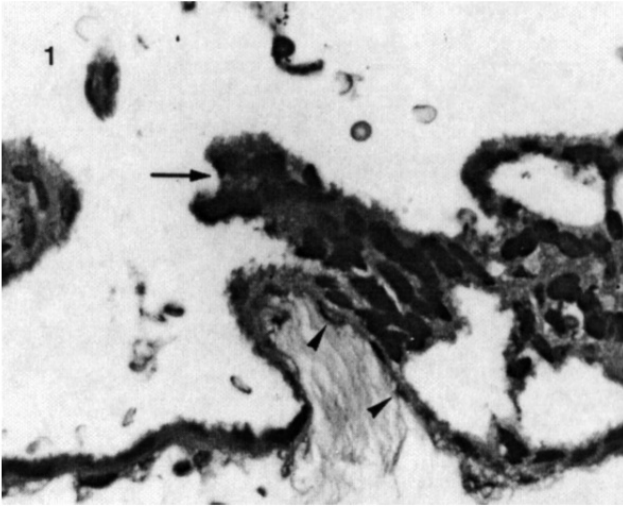


Figure 1. Cellule cytotrophoblastique, (têtes de flèche) et cellule syncytiotrophoblastique (flèche) du trophoblaste villos. HES $\times 180$.

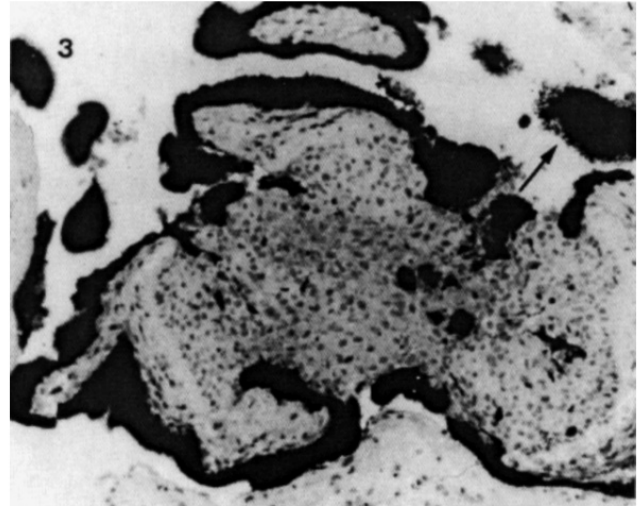


Figure 3. Immunohistochimie (PAP). Marquage des cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) par l'anticorps anti- β -hCG (figure 3- $\times 180$), des cellules conjonctives par la vimentine (figure 4- $\times 120$), de l'endothélium vasculaire par l'anticorps anti-facteur VIII (figure 5- $\times 120$) et des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses l'anticorps anti-lactogène placentaire humaine (figure 6- $\times 180$).

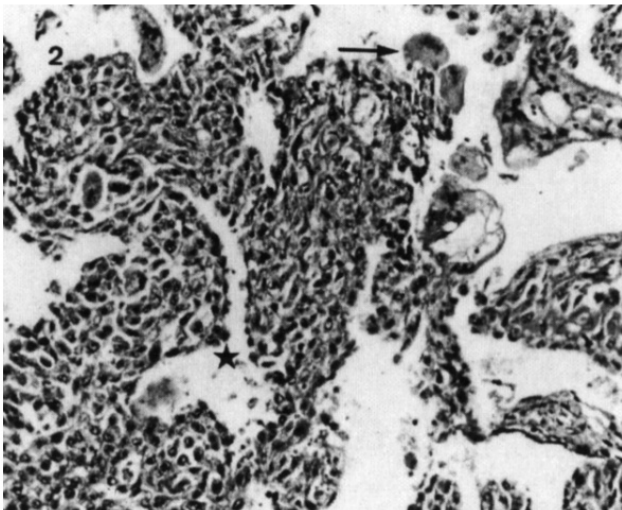


Figure 2. Cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses (étoile) ; (flèche) : cellule syncytiotrophoblastique du trophoblaste villos. HES $\times 75$.

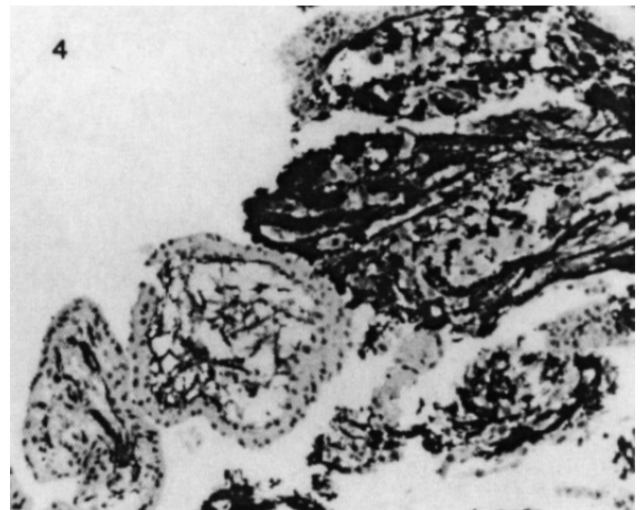


Figure 4. Immunohistochimie (PAP). Marquage des cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) par l'anticorps anti- β -hCG (figure 3- $\times 180$), des cellules conjonctives par la vimentine (figure 4- $\times 120$), de l'endothélium vasculaire par l'anticorps anti-facteur VIII (figure 5- $\times 120$) et des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses l'anticorps anti-lactogène placentaire humaine (figure 6- $\times 180$).

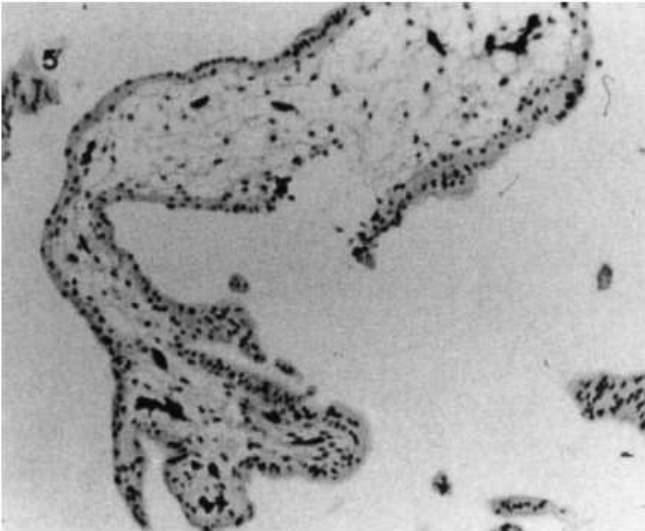


Figure 5. Immunohistochimie (PAP). Marquage des cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) par l'anticorps anti- β -hCG (figure 3- \times 180), des cellules conjonctives par la vimentine (figure 4- \times 120), de l'endothélium vasculaire par l'anticorps anti-facteur VIII (figure 5- \times 120) et des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses l'anticorps anti-lactogène placentaire humaine (figure 6- \times 180).

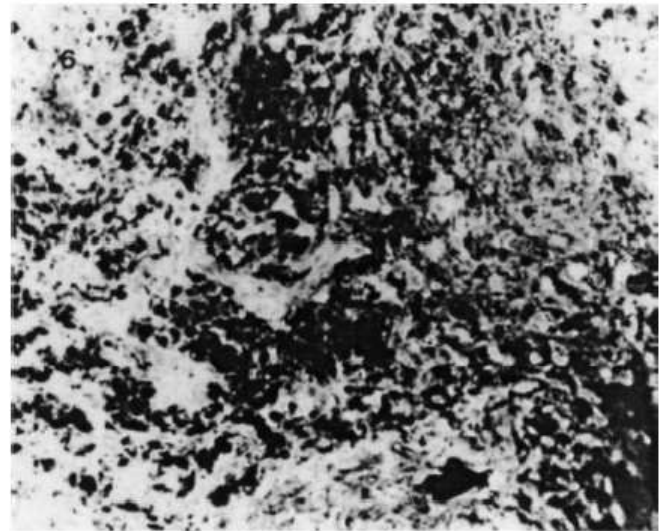


Figure 6. Immunohistochimie (PAP). Marquage des cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) par l'anticorps anti- β -hCG (figure 3- \times 180), des cellules conjonctives par la vimentine (figure 4- \times 120), de l'endothélium vasculaire par l'anticorps anti-facteur VIII (figure 5- \times 120) et des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses l'anticorps anti-lactogène placentaire humaine (figure 6- \times 180).

Les propriétés telles que l'absence d'inhibition de contact cellulaire, le pouvoir prolifératif élevé avec potentialité invasive et la tolérance immunitaire confèrent au trophoblaste toutes les caractéristiques superposables à celles d'une cellule cancéreuse[9,10]. Toute aberration de la différenciation des cellules trophoblastiques villoses et extravilleuses est à l'origine des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. L'identification récente de sites récepteurs de certains agents chimiques (azidopine, vincristine) au niveau des P-glycoprotéines exprimées par le trophoblaste expliquerait l'efficacité de la chimiothérapie dans le traitement de certaines de ces tumeurs [6].

IV. CYTOGENETIQUE

La môle invasive

Possède les mêmes caractéristiques génétiques que la môle hydatiforme. [5,45,46]

La môle hydatiforme se développe à partir du trophoblaste villos. Elle représente une malformation placentaire secondaire à des aberrations chromosomiques survenues lors de la gamétogenèse (dispermie ou digynie) et de la fécondation. La môle partielle est une triploïdie, provenant en général de la fécondation d'un ovule porteur d'un jeu chromosomique maternel ($22+X$) par deux spermatozoïdes à noyau haploïde, chacun amenant un jeu de génome paternel ($22N+X$ ou $22N+Y$), ou par un spermatozoïde à noyau diploïde pourvu de deux jeux identiques de génome paternel. Ce dernier provient d'une dispermie par nondisjonction des chromosomes lors de la méiose réductionnelle des gamètes. L'anomalie peut également être secondaire à une digynie par nondisjonction méiotique de l'ovule qui contient deux jeux chromosomiques maternels $2X$ ($22+X$). Cette nondisjonction est suivie de la fécondation par un spermatozoïde à noyau haploïde ($22N+X$ ou $22N+Y$). La môle complète est un produit de « clonage » d'un ovule vide, dépourvu de génome maternel recevant un jeu de génome paternel introduit par un spermatozoïde haploïde ($22N+X$ ou $22N+Y$). Ce génome se duplique ensuite lors de la première mitose de l'ovocyte activé. La deuxième possibilité est l'introduction dans l'ovule vide de deux jeux identiques de génome paternel par un spermatozoïde ayant subi une dispermie par nondisjonction méiotique des chromosomes [45-46].

Le choriocarcinome

Le carcinome trophoblastique est surtout d'origine biparentale, sans stigmates particuliers permettant d'établir sa filiation paternelle exclusive, comme le voudrait l'opinion courante d'une filiation de la môle complète au carcinome trophoblastique.[49 ;50 ;51]

Le carcinome trophoblastique diploïde n'est pas forcément précédé d'une grossesse diploïde : un cas après une môle complète tétraploïde [39] et trois autres procédés d'une môle partielle triploïde [51] ont été rapportés.

Des anomalies de nombre et de structure des chromosomes sont nombreuses mais ne sont pas forcément représentatives de la tumeur, car des mutations sont fréquentes en culture.

L'analyse de l'ADN permet de déterminer l'origine germinale ou gestationnelle des cancers trophoblastiques, surtout en cas de localisation ovarienne. [47]

Certains choriocarcinomes ont un taux d'ADN aneuploïde, d'autres un taux polyploïde [52].

Le carcinome du site placentaire

Du point de vue cytogénétique, la TSIP s'est avéré diploïde dans dix cas, tétraploïde dans un cas. La contribution génomique est maternelle et paternelle en dehors d'un cas d'origine androgénique suivant une môle complète et semblant dériver de la même grossesse.[47] L'analyse des chromosomes suggère que le développement des TSIP implique le chromosome X paternel. [48].

V. ANATOMOPATHOLOGIE

La môle invasive

A l'œil nu, la môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine (figures 13 et 14). En microscopie optique, la masse tumorale comporte des vésicules môlaires infiltrant le myomètre (figure 15). La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin. La confirmation anatomopathologique de môle infiltrante ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie. Certains auteurs tentent d'établir des critères Immunomorphologiques permettant de caractériser la môle hydatiforme infiltrante [53,54] à l'aide des anti- corps Ki67, des anticorps anti-fraction a, bA et bB inhibine-activine.

L'expression de β -hCG est moins forte dans la môle invasive que dans le choriocarcinome, par contre celle de l'hormone lactogène placentaire (hPL) et de la glycoprotéine 1-spécifique de la grossesse (SP1) est plus marquée [55].

Le choriocarcinome

A l'œil nu, le choriocarcinome est une tumeur nécrotique et hémorragique tranchant nettement sur le myomètre. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10 cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine (figure 8).

Au microscope, il s'agit d'une tumeur souvent dissociée par des plages de nécrose et des raptus hémorragiques (figure 9). Dans la variante biphasique, le choriocarcinome se caractérise par une double composante tumorale faite de cellules cytotrophoblastiques et de cellules syncytiotrophoblastiques atypiques

(figure 10). Les cellules cytotrophoblastiques ont un cytoplasme pâle finement granuleux. Les cellules syncytiotrophoblastiques présentent parfois une invagination de la membrane cellulaire dans le cytoplasme, réalisant des cavités séquestrant des hématies. Les atypies nucléaires sont très variables (figures 7 et 8). Dans la variante monophasique, les cellules syncytiotrophoblastiques se font rares. La tumeur est composée surtout d'éléments mononucléés à cytoplasme amphophile, à contour mal limité ressemblant à des trophoblastes intermédiaires. Cette variante, fréquemment décrite chez les patientes déjà soumises à la chimiothérapie pose le problème du diagnostic différentiel avec la tumeur du site d'implantation placentaire. L'étude immunohistochimique permet de typer la tumeur à l'aide des anti- corps appropriés. [52]

Le carcinome du site placentaire

A l'œil nu, la tumeur réalise une masse jaunâtre, molle, bien limitée, enchâssée dans la paroi utérine et dont le diamètre peut dépasser 10 cm. Histologiquement, il s'agit d'une prolifération de trophoblastes dont l'aspect rappelle celui de cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses (*figures 11, 12 et 13*). Les éléments néoplasiques produisent surtout de l'hormone lactogène placentaire (hPL), et de façon inégale, en quantité nettement moins importante de la fraction β -hCG [56]. Cette activité est confirmée par l'immunohistochimie : marquage par les anti-corps anti-hormone lactogène placentaire (hPL) (*figure 14*), phosphatase alcaline placentaire et cytokératine. Quelques TSIP sont marquées par l'anticorps anti-CA125.

Le marquage de la fraction de l'hormone chorionique gonadotrope (β -hCG) est souvent focal et limité. [37]

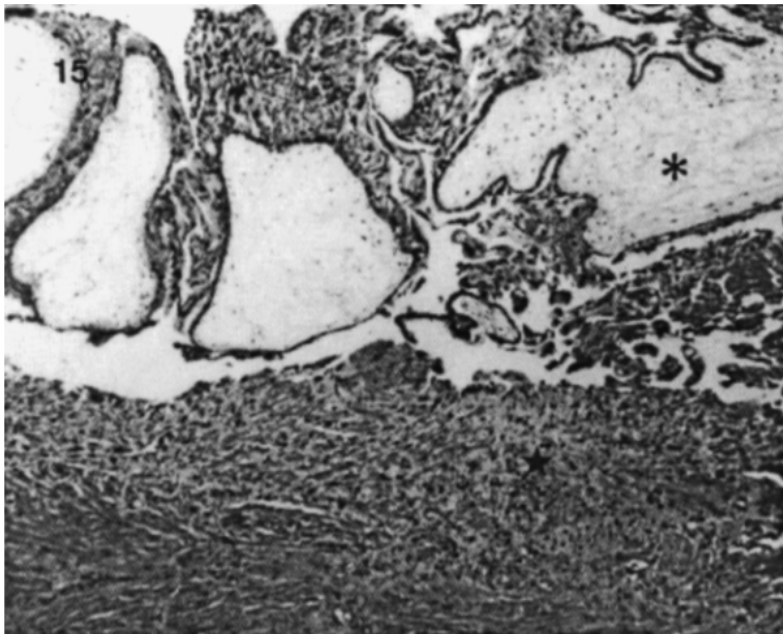


Figure 7. Vésicules môleires (astérisque) dissociant le myomètre (étoile). HES x50.

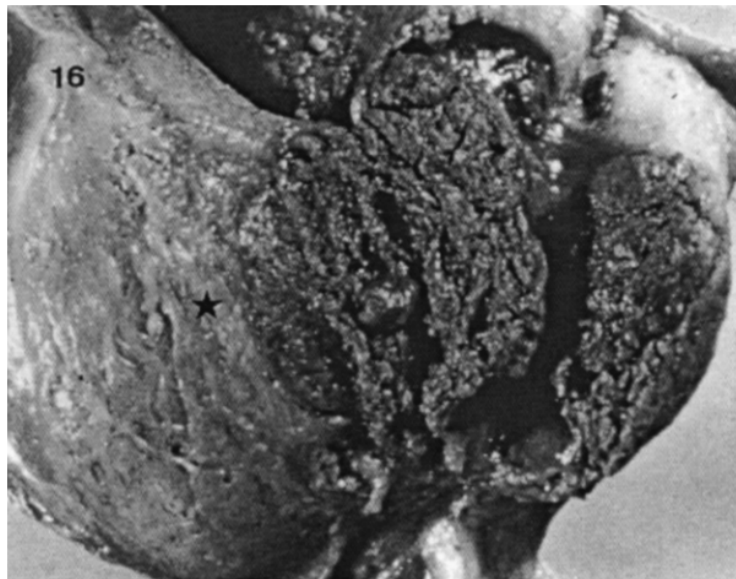


Figure 8. Choriocarcinome comblant la cavité utérine et infiltrant le myomètre (étoile).

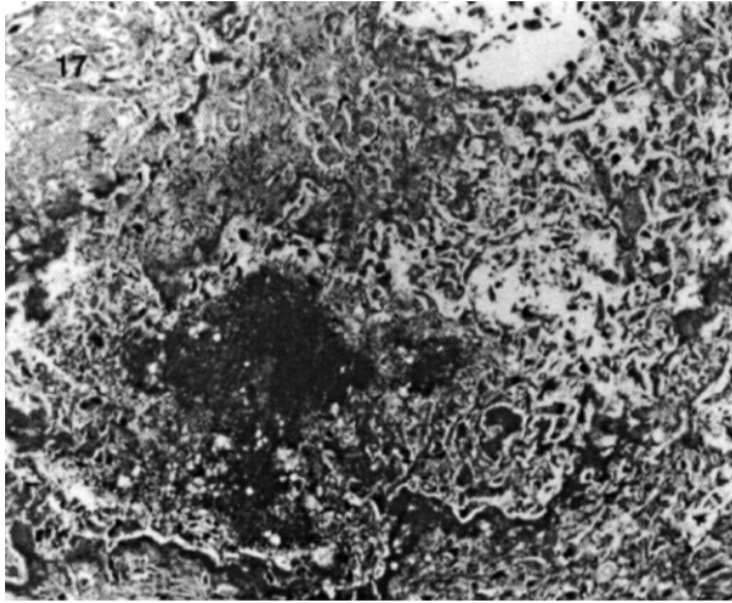


Figure 9. Choriocarcinome remanié par la nécrose et l'hémorragie. HES x 30.

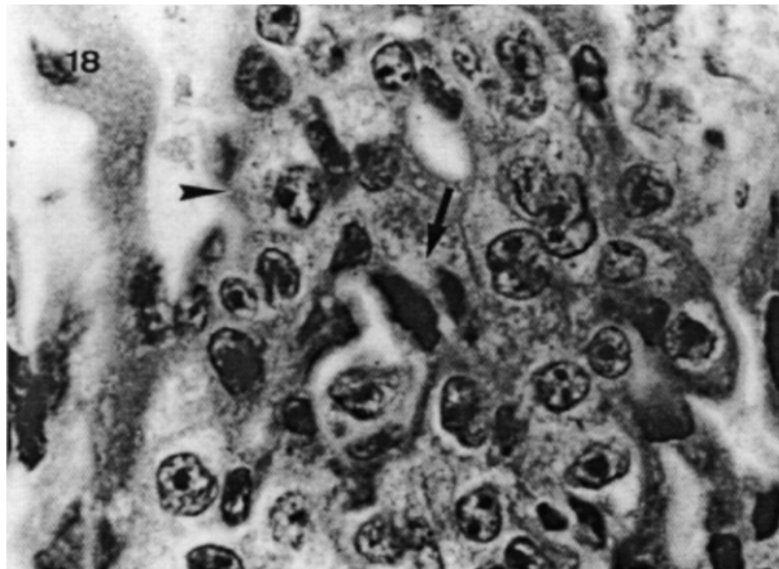


Figure 10. Choriocarcinome. Cellules cytotrophoblastiques (tête de flèche) et cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) atypiques. HES x400.

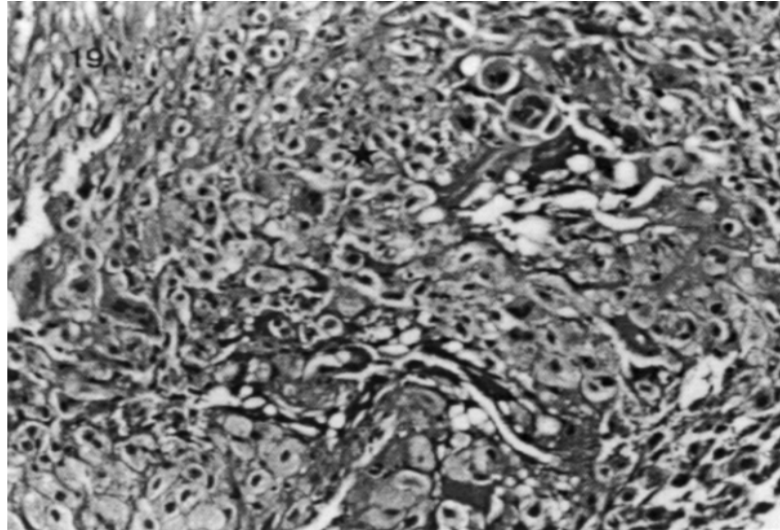


Figure 11. Tumeur du site d'implantation placentaire (étoile). HES x 150.

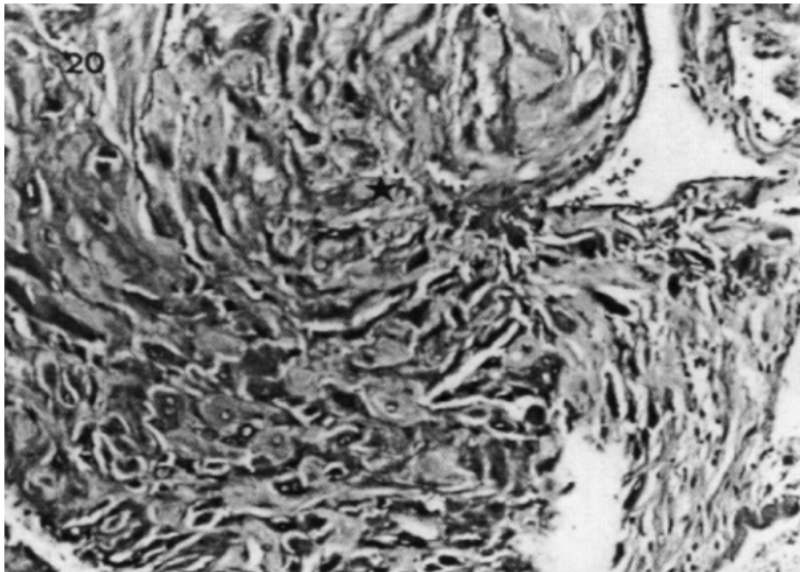


Figure 12. Tumeur du site d'implantation placentaire (étoile). HES x150.

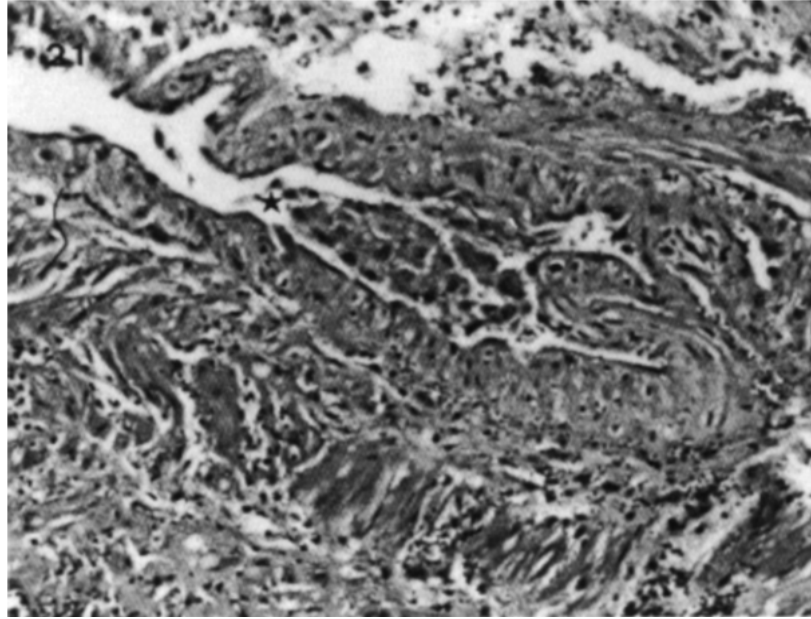


Figure 13. Cellules trophoblastiques intermédiaires tumorales (étoile) colonisant une veine myométriale. HES x150.

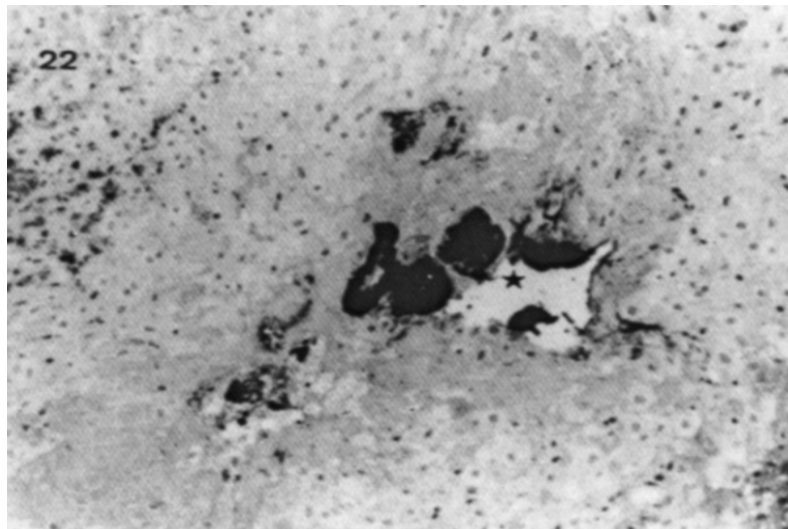


Figure 14. . Marquage immunohistochimique des éléments néoplasiques extra- et intravasculaires (étoile)

VI. PATHOGENIE

Trois questions se posent:

- D'abord quelle est l'étiologie de la môle?
- Quelles sont les raisons de la transformation maligne qui ne touche pas toutes les môles ?
- Quelles sont les raisons de cette disparité clinique qui va de la guérison relativement aisée sous traitement voir spontanément, à la mort inéluctable ?

VI.1 ETIOLOGIE DE LA MOLE : PHENOMENE D'EMPREINTE PARENTALE

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

Le phénomène d'empreinte parentale est à l'origine de cette barrière et de l'évolution diamétralement opposée de ces conceptus dont les chromosomes ne proviennent que d'un seul de leurs parents. [84].

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. [84].

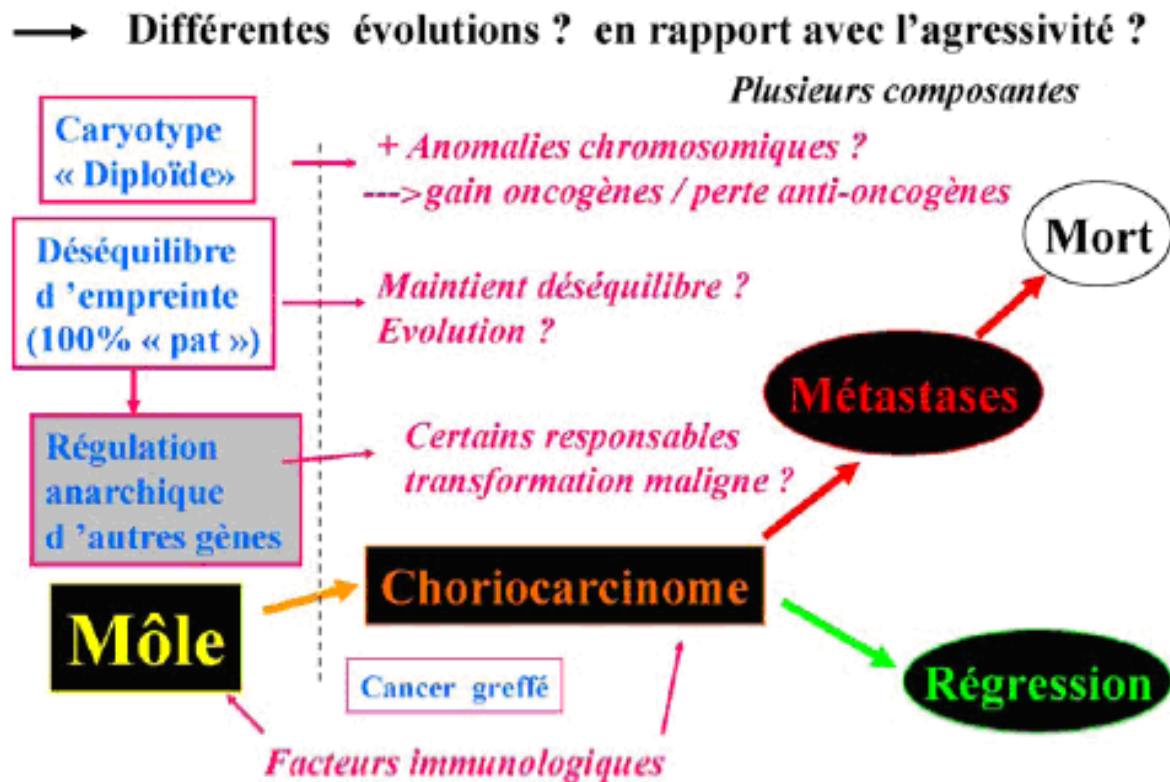
Ainsi Dans le cas des môles partielles (les triploïdies ayant deux jeux paternels ou diandries) le déséquilibre dans la contribution chromosomique de chacun des parents perturbe gravement l'orchestration de l'expression des gènes soumis à l'empreinte parentale.

Parmi la soixantaine des gènes actuellement connus pour être soumis à cette empreinte une large majorité présente une fonction importante dans le développement placentaire et fœtal dont les plus classique sont H19 etIGF2.

Très schématiquement, le déséquilibre génomique en faveur du génome paternel, implique le développement anarchique des annexes .Celles-ci prennent l'aspect molaire caractéristique au détriment de l'embryon. Ce dernier disparaît totalement dans le cas des môles complètes diploïdes où les deux jeux sont d'origine paternelle. [63].

VI.2 VERS L'INVASION ET VERS LE CANCER

Les môles hydatiformes dont l'évacuation spontanée intervient vers le quatrième mois peuvent devenir invasives, dégénérer en un choriocarcinome. Plusieurs facteurs sont impliqués dans cette transformation.



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

a. Facteurs génétiques

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

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

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

chromosomes	gènes	mômes	choriocarcinomes
1q32	Kiss1		(---)(lignées)
5q13	Doc-2	(---)	(---)
5q33	c-fms	(+++)	trophoblaste
7p15	HOX A11	(++)	(---)
12q13	HOXC6	(++)	(---)
17q13	HIC 1	(--)	(--)
17q21	HOX B6	(++)	(--)
17qter	c-erb-b2	(+++)	
19q13	Kiss ir		(---)(lignées)

Les sigles (++) et (--) indiquent respectivement la surexpression ou la sous expression des gènes par rapport au placenta normal.

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

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

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

Le rôle du nm23-H1 comme un vrai facteur préducteur d'invasion, a été remis en question après une étude américaine publiée en 2007. [64].

D'autres mécanismes étaient également suggérés dans la pathogénie de la transformation maligne essentiellement le rôle de la télomérase, l'activité et l'expression de certaines molécules d'adhésion et des métalloprotéinases. [63]

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.

b. Facteurs immunologiques

Ils ont également leur importance dans la pathogénie.

*** Un effet immunosuppresseur**

Les travaux de Markert et al ont suggéré une activité immunosuppressive des choriocarcinomes car les surnageants 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. [84].

* **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 mûles. Cette propriété leur semble bien spécifique car aucune expression HLA-G n'a été retrouvée chez 75 lignées de tumeurs diverses. [84].

* **Le rôle d'HLA A-B et d'une éventuelle compatibilité :**

On a suggéré qu'une relative compatibilité immunologique HLA entre les deux membres du couple peut intervenir à deux niveaux :

- La facilité de la double fécondation de l'ovocyte.
- Le développement de la mole et du choriocarcinome en minimisant les rejets immunologiques.

Mais jusqu'à présent le rôle des antigènes HLA, en particulier A et B, n'est pas encore clarifié. [63].

* **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. [71].

Chapitre 2

MATERIELS

ET

METHODES

Durant la période allant de janvier 1980 à décembre 2011, 118 cas de patientes porteuses de tumeurs trophoblastiques gestationnelles ont été colligées au service de gynécologie-obstétrique B à l'hôpital de maternité Suissi à Rabat.

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et longitudinale étalée sur 32 ans

Pour chaque cas nous avons analysé :

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

RESULTATS

1- PROFIL EPIDIMIOLOGIQUE

A. Fréquence

Durant cette période de 32 ans nous avons admis 186.000 femmes pour accouchements, 1050 pour GEU et 12.100 patientes pour avortement spontané avec expulsion spontanée ou ayant nécessité un curetage, parmi les quelles 620 maladies trophoblastiques gestationnelles soit une fréquence de 0.33% (1/300 accouchements) et 5% avortement, dont 118 TTG soit 19% des MTG.

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles présentent 1/1576 accouchements et 1% avortements.

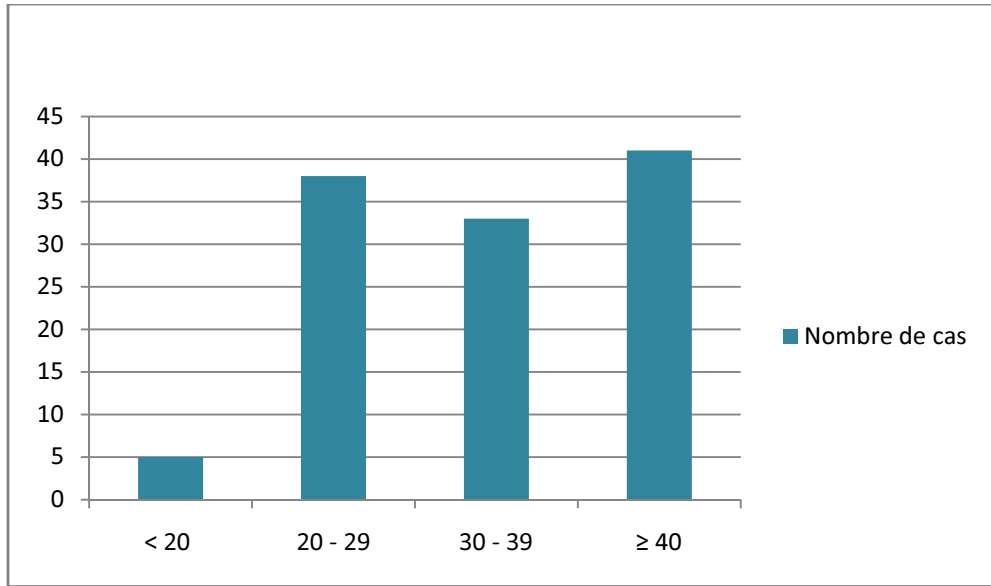
B. Age maternel

Les femmes âgées de 40 ans ou plus étaient les plus concernées 35.57% des cas [graphique I].

La moyenne d'âge était de 34 ans et demi, avec des extrêmes de 16 et 54 ans.

Age	Nombre	Fréquence %
< 20	5	4.23
20-29	38	32.20
30-39	33	28
≥ 40	41	35.57

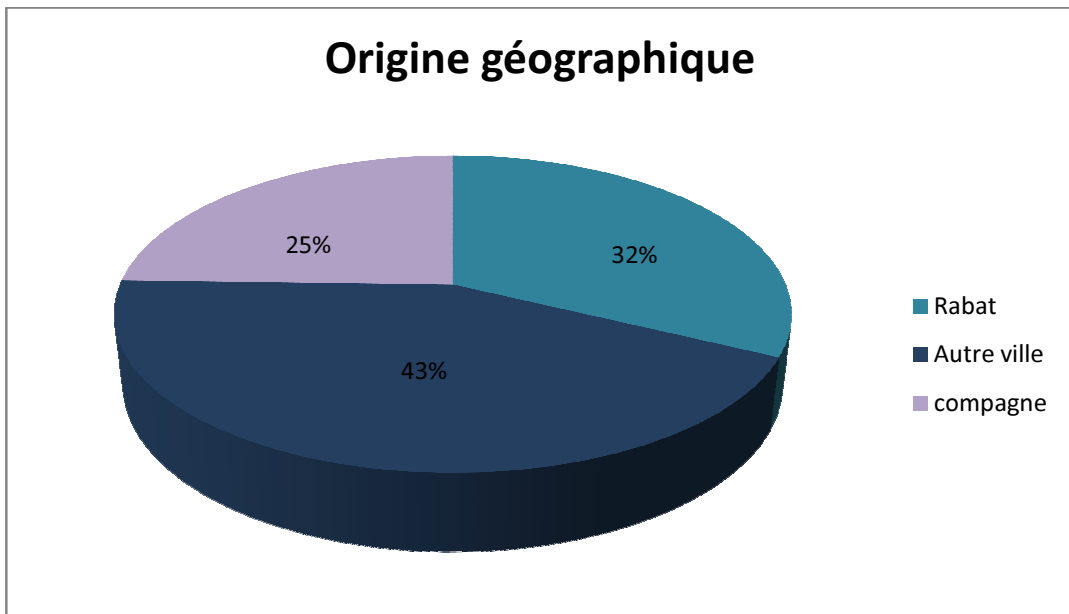
Tableau 1 : Répartition de patientes en fonction de l'âge



Graphique I : Répartition des patientes selon l'âge

C. Origine géographique

27 patientes provenaient de Rabat, 20 de la campagne et 71 des autres villes.



Graphique II : Répartition des patientes selon l'origine

D. Niveau socio-économique

La majorité des femmes étaient de bas niveau socio-économique 59.18%.

2- ANTECEDENTS MEDICO-CHIRURGICAUX

- On note la présence d'antécédent d'asthme chez 2 patientes
- Un antécédent de tuberculose pulmonaire, chez une patiente
- Un cas de cardiopathie et un cas néphropathie
- Un antécédent d'appendicectomie
- Un cas d'anévrisme de l'aorte

3- PROFIL GYNECOLOGIQUE

A. Gestité

Chez 23 patientes (19.5% des cas) la TTG constitue une complication de leur première grossesse avec 22 cas de grossesses molaire et un cas de grossesse normale menu a terme.

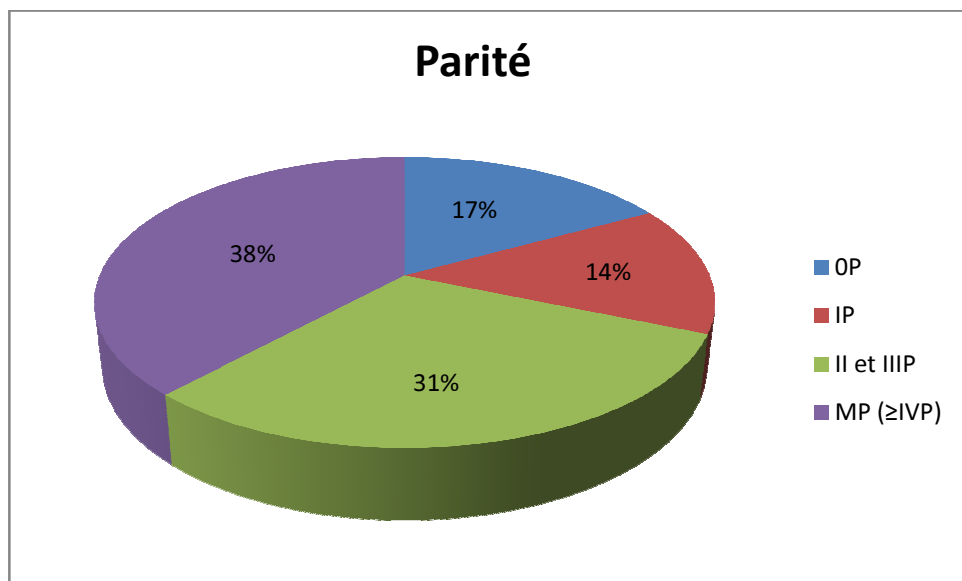
Le reste des résultats dans le tableau suivant :

Gestité	Nombre	Fréquence
1	23	19.5%
2	15	12.71%
3	15	12.71%
4	17	14.40%
5	16	13.56%
≥6	32	27.12%

Tableau 2 : Répartition des patientes selon la gestité

B. Parité

La plupart des femmes avaient 2 parités ou plus



Graphique III : Répartition des patientes selon la parité

C. Antécédents gynéco-obstétriques.

1. Fausses couches

28.14 % des femmes avaient au moins un ATCD de fausse couche.

Fausses couches	Nombre	frequence
0	84	71.86%
1	21	28.14%
2	8	
3	3	
4	1	
8	1	

Tableau 3 : fréquence des fausses couches dans les ATCD de malades

2. MFIU

- La fréquence des MFIU dans les antécédents de nos patientes étaient de 4.23% (5 cas) avec :
- 4 patientes présentaient un ATCD de MFIU
- Une seule patiente présentait 2 ATCD de MFIU

3. Maladie trophoblastique gestationnelle

- Un antécédent de môle hydatiforme est retrouvé chez 11 cas
- Un antécédent de môle invasive traité par chimiothérapie est retrouvé chez un seul cas (intervalle de 4 ans).

4. Autres

- Un ATCD de GEU traité par salpingectomie chez une seule patiente.
- Un ATCD de myome traité chirurgicalement (chirurgie conservatrice) chez une seule patiente.

4- NATURE DE LA GROSSESSE CAUSAL

Durant la période d'étude 118 cas ont été enregistrés avec :

- 60 cas de môle invasive dont la grossesse causale est toujours molaire.
- 57 cas de choriocarcinome.
- Un seul cas de TSIP dont la grossesse causale était une grosses molaire.

Le détail des résultats est dans le tableau suivant :

TTG	Nature de grossesse	Nombre
Môle invasive	M.H.C	8
	M.H.P	2
	M.H non classée	50
Choriocarcinome	Môle hydatiforme	28
	Grossesse normale	14
	Avortement (F.C)	11
	Nature non identifiée	4

Tableau 4 : Répartition des TTG en fonction de la grossesse causale

5- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

A. Clinique

1. Métrorragie

- Il s'agit soit d'une persistance de métrorragie après une aspiration d'une grossesse molaire ou un avortement spontané.
- Soit d'une apparition de métrorragie dans un délai plus ou moins important dans les suites un accouchement normal, d'une grossesse molaire ou d'un avortement.
- Ce signe a été révélateur chez 56 patientes (47% des cas).

2. Douleurs pelviennes

- Ce signe a été retrouvé chez 20 patientes
- Il accompagnait les métrorragies dans 18 cas
- Il n'a été révélateur que chez 2 patientes.

B. Biologique

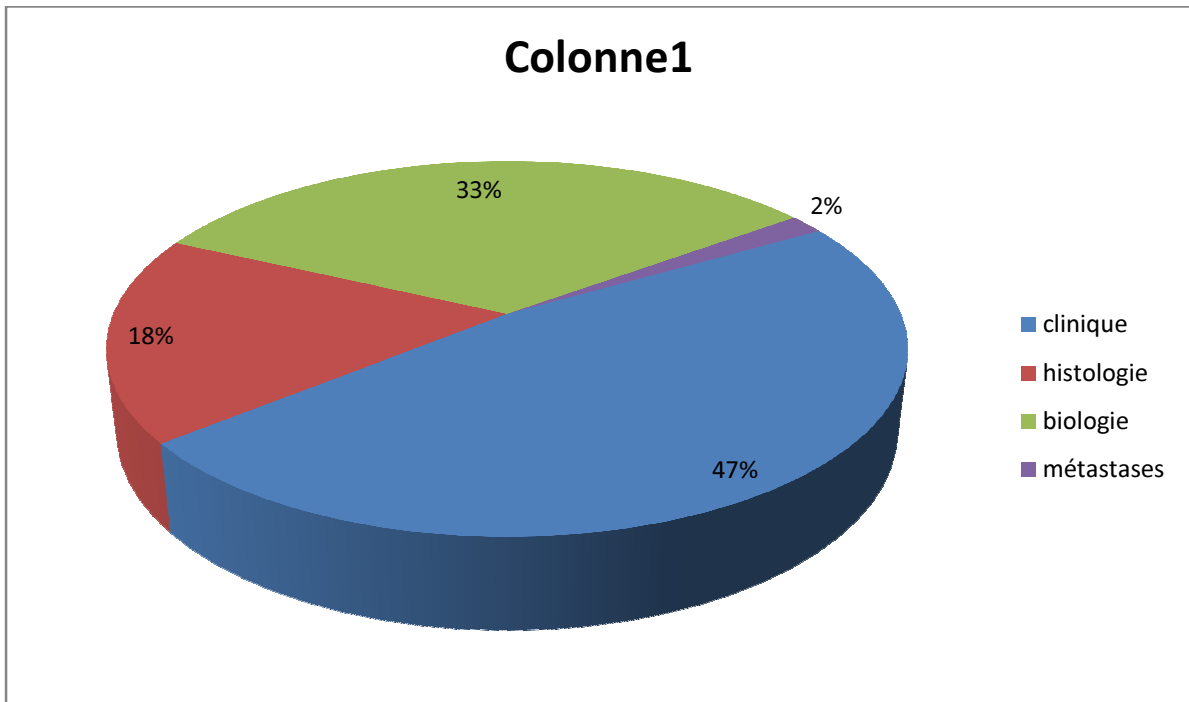
Le dosage des β -HCG réalisé dans le cadre de la surveillance d'une môle hydatiforme a été révélateur d'une TTG chez 39 patientes : stagnation de variation ou réascension des valeurs des β -HCG.

C. Histologique

L'examen anatomopathologique a été révélateur d'une TTG dans 21 cas : Etude histologique de la pièce d'hystérectomie.

D. Métastases

Les métastases ont été révélatrices chez 2 patientes : il s'agissait de métastases pulmonaires.



Graphique IV : Répartition des TTG selon les circonstances de découverte

6- EXAMEN CLINIQUE

88 patientes (74.5% des cas) ont été admises initialement pour une môle hydatiforme comme diagnostic primaire. Les données de l'examen gynécologique mentionnées dans le dossier correspondent à cette première consultation.

A. Examen au speculum

L'examen au speculum a retrouvé un saignement génital d'origine utérin minime chez 83 patientes (70% des cas).

Un saignement abondant a été retrouvé chez 5 patientes.

Un avortement en cours avec issu de vésicules a été retrouvé chez 5 patientes.

L'examen a été normal chez 25 patientes.

B. Toucher vaginal

Le toucher vaginal retrouvait un utérus augmenté de taille par rapport à l'âge gestationnel calculé d'après les DDR chez 74 patientes (62.70% des cas).

Une masse utérine ou latéro-utérine a été retrouvée chez 21 patientes (17.80% des cas).

L'examen a été normal chez 23 patientes (19.50% des cas).

C. Autres

Un goitre avec des signes d'hyperthyroïdie ont été retrouvé chez une patiente.

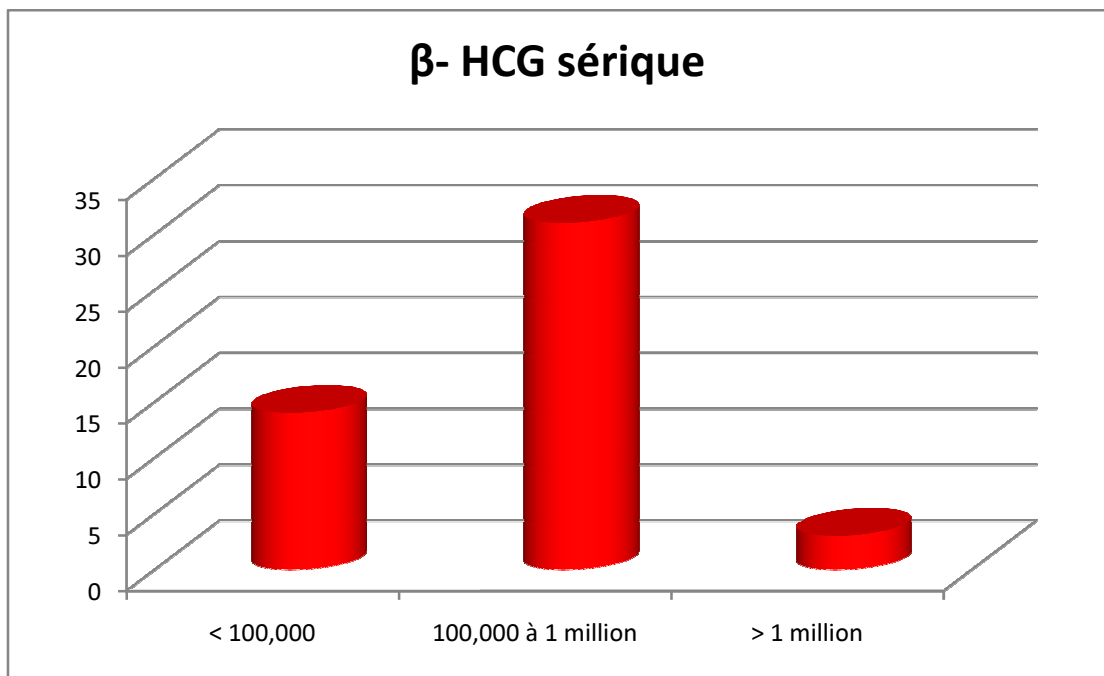
Un état de choc hémorragique a été mentionné chez 2 patientes.

7- EXAMENS PARACLINIQUES

A. Biologie : β -HCG

Un dosage de β -HCG a été réalisé systématiquement à l'admission chez la plupart des patientes dans le cadre d'une MTG bénigne ou maligne, Mais les résultats obtenus ne concernent que 48 femmes.

L'histogramme suivant représente la répartition des patientes en fonction des taux initiaux des β -HCG sériques (UI/L).



Graphique V : Répartition des patientes en fonction du taux initial des β -HCG

B. Echographie pelvienne

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

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

70 patientes ont bénéficié d'une première échographie (60 % des cas).

41 d'entre elles ont bénéficié d'une deuxième échographie (échographie de control).

Le tableau suivant résume les différents résultats obtenus.

Première échographie		Echographie de control	
Image	Nombre	Image	Nombre
Nid d'abeille	50	Rétention	26
		Envahissement	6
		Normale (après traitement)	2
		Pas d'échographie de control	16
Envahissement du myomètre	20	Régression après traitement	3
		Persistance de l'envahissement	4
		Pas d'échographie de control	13

Tableau 5 : Répartition des patientes en fonction des résultats obtenus à l'échographie

On note aussi que :

- Des images en faveur de kystes lutéiniques d'ovaires ont été retrouvées chez 13 patientes (19% des femmes ayant bénéficié d'une échographie)
- Une image échographique en faveur d'un fibrome a été retrouvée chez une patiente.

C. Anatomopathologie

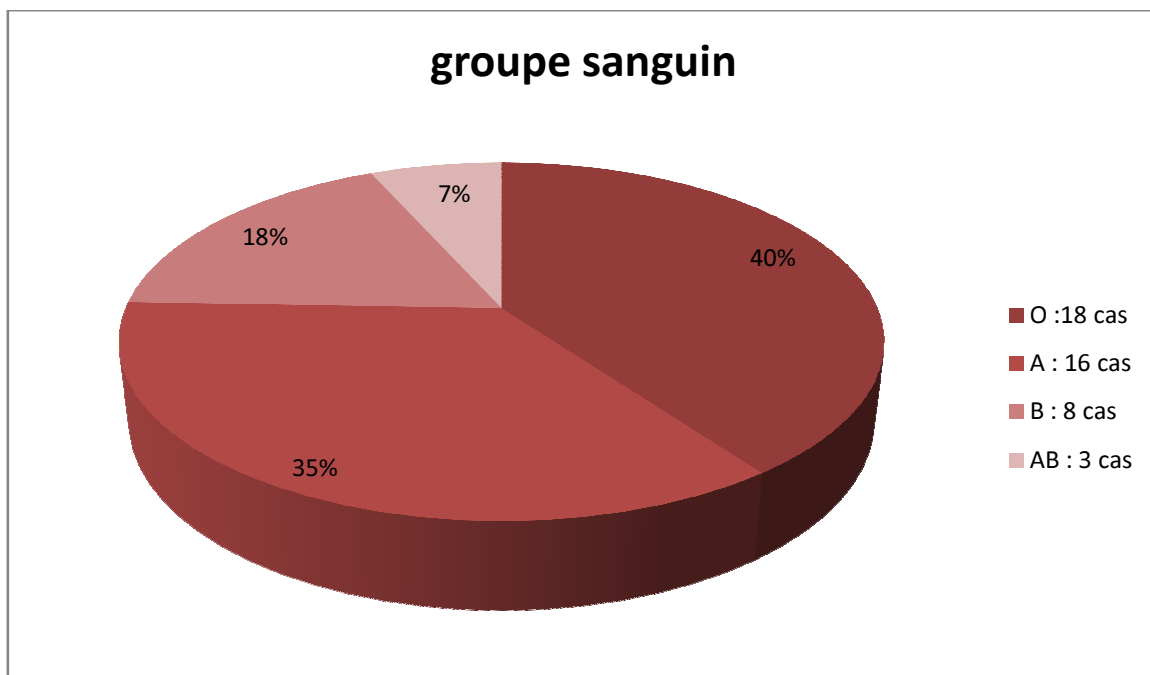
Les résultats des études histologiques obtenues seront traité dans le chapitre traitement ; il s'agit des études anatomopathologiques de :

- Produit d'aspiration ou de curetage
- Produit d'avortement
- Pièce d'hystérectomie

D. Groupe sanguin

Le groupage sanguin a été réalisé chez 46 patientes

Le graphique suivant résume les résultats obtenu : système ABO



**Graphique VI : Répartition des patientes selon le groupe sanguin :
système ABO**

En ce qui concerne le système rhésus : antigène D :

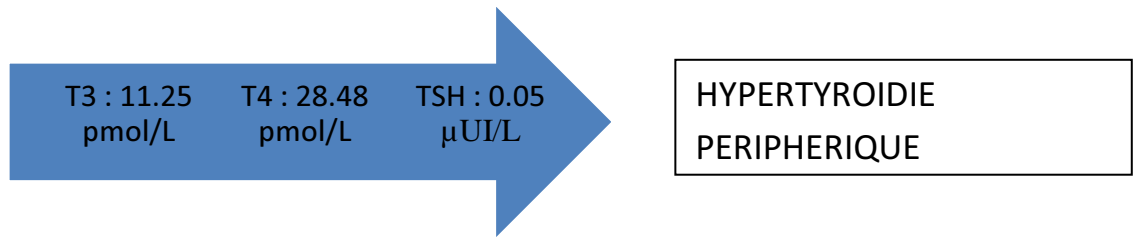
Rhésus + : 44 cas

Rhésus - : 2 cas

E. Autres

Un dosage des hormones thyroïdiens T3 T4 ainsi que du TSH ont été réalisé chez une patiente qui présentait des signes cliniques d'hyperthyroïdie avec un goitre à l'examen clinique évoluant en parallèle avec la MTG qu'elle présentait.

Les résultats des analyses biologiques :



* Avec comme valeurs de référence : T3 : 4 à 8.3 nmol/L

T4 : 9 à 20 nmol/L

TSH : 0.25 à 5 µUI/L

8 - BILAN D'EXTENSION

A. Clinique

Une dyspnée en faveur de métastases pulmonaires a été signalée chez 2 patientes.

Des métastases vaginales ont été retrouvées chez 6 patiente à l'examen gynécologique.

L'examen abdominal a retrouvé une ascite chez une patiente.

B. Radio thoracique

La radio thoracique a été réalisée chez toutes les patientes.

Elle a été normale chez 107 patientes.

Des métastases pulmonaires ont été retrouvées chez 11 patientes.

C. Echographie abdominale

66 patientes ont bénéficié d'une échographie abdominale :

Des métastases hépatiques ont été retrouvées chez 2 patientes (avec une ascite de moyenne abondance chez une seule patiente).

Une dilatation pyélocalicielle du rein droit a été retrouvée chez une patiente et un foie cardiaque chez une autre.

Les autres patientes avaient une échographie abdominale normale.

D. TDM

La TDM thoracique a été réalisée chez une seule patiente qui présentait des métastases à la radio standard.

Remarque : signalons que 2 deux patientes présentaient deux sites métastatique :

- Des MTS pulmonaires avec des MTS hépatiques chez une patiente
- Des MTS pulmonaires avec de MTS vaginaux chez une autre

9- TRAITEMENT

A. Aspiration / curetage

88 patientes (74.5% des cas) ont été admises initialement pour suspicion de môle hydatiforme comme diagnostic primaire :

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

L'étude histologique du produit de curetage (ou d'aspiration) a été réalisée chez 37 patientes :

Aspect histologique	Nombre
Môle hydatiforme	19 cas
Môle invasive	7 cas
Choriocarcinome	11 cas

Tableau 6 : résultats des études anatomopathologiques des produits d'aspiration.

B. Chirurgie

57 de nous patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgicale :

- Hystérectomie totale : ablation de l'ensemble de l'utérus, du col utérin et des annexes (trompes + ovaires).
- Hystérectomie inter-annexielle : ablation de l'utérus avec conservation des annexes.

- Tumorectomie : ablation de la tumeur avec conservation de l'utérus (conservation de la gestité)

Chez 15 patientes, un curetage ou aspiration a été réalisé (avant l'intervention chirurgicale) a visé thérapeutique face a une MTG bénigne ; le diagnostic d'une TTG a été posé plus tard.

Chez 20 patient, l'hystérectomie a été réalisé devant une môle hydatiforme, ce n'est qu'à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire que le diagnostic d'une TTG a été posé.

Toutes les patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie postopératoire.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus :

Intervention	Nb (%)	histologie		
		M.I	Choriocarcinome	TSIP
Hystérectomie totale	40 (70%)	9	31	0
Hystérectomie inter-annexielle	14 (24%)	11	2	1
Myomectomie	3 (6%)	1	2	0
Total avec %	57 (100%)	21 (37%)	35 (61%)	1 (2%)

Tableau 7 : résultats obtenus en fonction des interventions chirurgicales subites et des donnés anatomopathologiques.

C. Chimiothérapie

111 patientes ont reçu une chimiothérapie

- Chez 57 d'entre elles en postopératoire
- 52 ont reçu en premier lieu une monochimiothérapie à base de méthotrexate (MTX)
- Une polychimiothérapie a été instauré chez 4 patiente : en première intention chez 2 femmes et en deuxième intention chez deux autres après échec de la monochimiothérapie par méthotrexate.

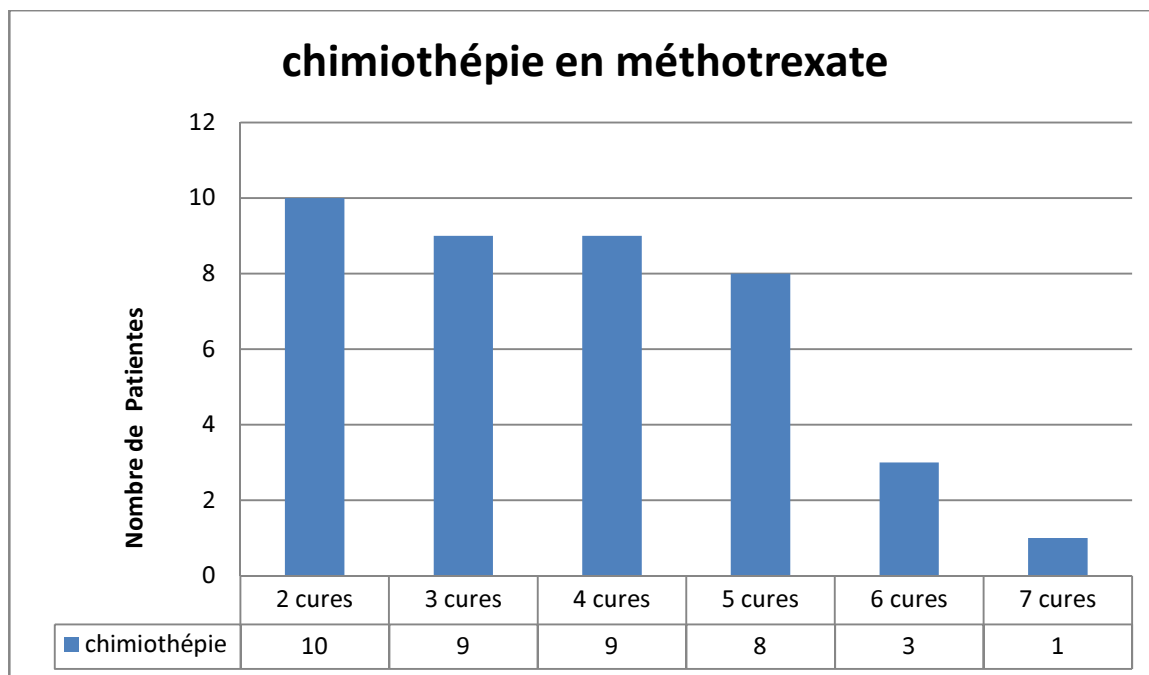
1. Chimiothérapie postopératoire

La molécule utilisée en chimiothérapie postopératoire est la méthotrexate à raison de 1mg/kg/injection, mais le nombre de cures administrés n'a pas été mentionné sur la plupart des dossiers.

2. Monochimiothérapie par méthotrexate

Le protocole utilisé dans notre service pour la chimiothérapie par MTX est le suivant :

- 1 mg/kg (dose unique) ou 25mg/j pendant 5jours
- Tous les 15 jours par voie injectable (IM) jusqu'à la normalisation des β -HCG ; Puis 1 cure de consolidation.
- Sous surveillance clinique et biologique : NFS, bilan hépatique.



Graphique VII : Répartition des patientes en fonction du nombre des cures administrés.

Nb : le nombre de cures administrés n'a pas été précisé dans les dossiers de 12 patientes

3. Polychimiothérapie

- Une polychimiothérapie a été administrée chez 4 patientes :
 - Chez 2 patientes la poly-CTH a été indiquée devant l'échec de la monochimiothérapie (MTX).
 - Chez les autres patientes la poly-CTH a été indiquée d'emblée : TTG à haut risque.

<i>cas</i>	<i>Age</i>	<i>Indication de la poly-CTH</i>	<i>Protocole utilisé</i>
1 : choriocarcinome	33	Echec de la chimiothérapie par MTX (5 cures)	Inconnu
2 : choriocarcinome	48	Haut risque	MTX : 4 cures Act.D : 2 cures
3 : choriocarcinome	22	Echec de la chimiothérapie par MTX (5 cures)	Association (MTX 25mg+END 500mg)/j pendant 5jours. 3 cures
4 : Ml grande 3	44	Haut risque	*MTX 25mg/j : 5cures *Cisplat 50 mg/j +END 500mg/j pendant 3 jours : 3cures

Tableau 8 : répartition des patientes ayant bénéficié d'une polychimiothérapie selon les indications et les protocoles.

D. Autres

1. Transfusion

Devant des taux d'hémoglobine bas une transfusion sanguine a été jugée nécessaire chez 6 patientes

- 2 CG chez 4 patientes
- 1 CG chez 2 patientes

2. Antibiothérapie

La plupart des patientes ont reçu une antibiothérapie ; la molécule la plus utilisée est l'amoxicilline.

10- EVOLUTION

A. Cas simples

101 cas de TTG non métastatiques :

6 cas perdus de vue : 5 cas de môle invasive et un cas de choriocarcinome.

90 cas Evolution favorable : 52 cas de môle invasive, 37 cas de choriocarcinome et un cas de TSIP.

5 cas de décès :

- Cas N 1 : patiente âgée de 28 G3P2 ; 1 FC sans ATCD pathologiques notables admise dans notre formation pour choriocarcinome (étude anatomopathologique de la pièce opératoire). Ayant reçu comme traitement une hystérectomie totale avec chimiothérapie postopératoire à base de MTX.

- Cas N 2 : patiente âgée de 54 G8P6 ; 2 FC ayant comme ATCD une môle hydatiforme (1^{er} FC) qui présentait un choriocarcinome (étude anatomopathologique de la pièce opératoire). Ayant reçu comme traitement une hystérectomie totale avec chimiothérapie postopératoire à base de MTX.

- Cas N 3 : patiente âgée de 47 G5P4 ; 1 FC sans ATCD pathologiques notables qui présentait un choriocarcinome (étude anatomopathologique de la pièce opératoire). Ayant reçu comme traitement une hystérectomie totale avec chimiothérapie postopératoire à base de MTX.

- Cas N 4 : patiente âgée de 35 G1P0 ; 1 FC sans ATCD pathologiques notables qui présentait un choriocarcinome (étude anatomopathologique de la pièce opératoire), 2 mois après une grossesse molaire (FC). Ayant reçu comme traitement une hystérectomie totale avec chimiothérapie postopératoire à base de MTX.
- Cas N 5 : patiente âgée de 50 G9P9 ; 0 FC ayant comme ATCD une tuberculeuse pulmonaire qui présentait un choriocarcinome (étude anatomopathologique de la pièce opératoire), 6 mois après une grossesse normale donnant naissance à un enfant vivant. Ayant reçu comme traitement une hystérectomie totale avec chimiothérapie postopératoire à base de MTX

B. Cas métastatiques

17 patientes (14.5% des cas) ont présenté des MTS :

Site métastatique	Nombre de cas	
	choriocarcinome	M.I
Poumons	7	2
Foie	1	0
Vagin	5	0
Poumon + Foie	0	1
Poumon + Vagin	1	0
Total	14	3
	17	

Tableau 9 : cas métastatiques et leurs sites

1 cas perdu de vue :

- Patiente âgée de 38 qui présentait un choriocarcinome (étude histologique du produit de curetage)
- Chez qui des foyers de MTS pulmonaires ont été identifiés (confirmé par TDM thoracique)
- Ayant disparue après avoir reçu 3 cures de méthotrexate
- Derniers donnés biologiques : β -HCG urinaires : 100.000 UI/L

13 cas : évolution favorable avec rémission complète et disparition des foyers métastatiques :

cas	âge	Foyer(s) métastatique(s)	chirurgie	chimiothérapie
N 1	30	poumons	RAS	MTX
N 2	52	poumons	RAS	MTX
N 3	50	poumons	RAS	MTX
N 4	45	poumons	Hystérectomie totale	MTX
N 5	44	poumons	RAS	MTX : 5 cures puis polychimiothérapie
N 6	28	poumons	RAS	MTX : 4 cures
N 7	44	Poumons+ Foie	RAS	MTX : 4 cures
N8	35	Foie	Hystérectomie totale	MTX : 1 cure
N 9	28	vagin	Hystérectomie totale	MTX
N 10	23	vagin	RAS	MTX
N 11	30	vagin	Hystérectomie totale	MTX
N 12	48	vagin	RAS	polychimiothérapie
N 13	45	vagin	RAS	MTX : 2 cures

Tableau 10 : Répartition des patientes ayant eu une évolution favorable en fonction des sites métastatiques et modalités thérapeutiques

3cas de décès :

- Cas N 1 : Patiente âgée de 48 ans G6, P4, 2FC ayant comme ATCD une môle hydatiforme qui présentait un choriocarcinome un an après la 2^{ème} grossesse molaire. Des foyers de MTS ont été identifiés chez la patiente à la Rx pulmonaire. Ayant reçu comme traitement une chimiothérapie
- Cas N 2 : Patiente âgée de 32 ans G5, P3, 2FC ayant comme ATCD une môle hydatiforme et un anévrisme de l'aorte qui présentait un choriocarcinome (étude histologique de la pièce opératoire d'hystérectomie) 2 mois après la 2eme grossesse molaire. Des foyers de MTS pulmonaire ont été identifiés sur la Rx thoracique. Ayant eu : une hystérectomie totale avec chimiothérapie postopératoire.
- Cas N 3 : Patiente âgée de 28 ans G3, P2, 1FC sans ATCD pathologiques notables qui présentait un choriocarcinome associé à un fibrome sous-muqueux (étude histologique de la pièce opératoire d'hystérectomie).Des foyers de MTS pulmonaire ont été identifiés sur la Rx thoracique avec des MTS vaginales à l'examen gynécologique. Ayant eu : une hystérectomie totale avec chimiothérapie postopératoire à base de MTX : 2 cures.

11- MORTALITE

Durant la période nous avons enregistré 57 cas choriocarcinome avec 8 cas de décès. Le taux de mortalité pour cette pathologie est de 14%.

Par contre nous n'avons enregistré aucun cas de décès de môle invasive et la patiente qui présentait une TSIP avait une évolution favorable.

12- FERTILITE POST TTG

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

La majorité de nos patientes ont été perdues de vue juste après avoir terminé la période de surveillance voir même avant ; cependant 3 femmes ont été revues avec une grossesse donnant naissance à un enfant vivant.

DISCUSSION

I- EPIDIMIOLOGIE

C. Fréquence

La fréquence des MTG est extrêmement variable car la définition des populations à risque est particulièrement hétérogène. [70]

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

En effet, l'incidence des maladies trophoblastiques gestationnelles est maximale en Asie du sud-est (Chine, Japon et Indonésie) à raison de 1 cas pour 200 à 500 accouchement, moyenne en Amérique du sud (Mexique et Brésil) estimé à 1 pour 500 à 1000 accouchements, minime aux Etats unis et en Europe, 1 cas pour 2500 accouchement .[70]

En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays, nous rapportant les résultats du CHU de Tunis, où l'incidence a été évaluée récemment à

1/918 accouchements [57]. Au Sénégal, cette incidence a été estimée à 1/660 accouchements [71].

Au CHU de Fès une étude récente sur 4 ans la fréquence a été évaluée à 1/219 accouchement. [68].

Dans notre série la fréquence est de 1/300 accouchement, ce qui nous classe dans un rang de haute prévalence à côté des pays Asiatiques.

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

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

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

pays	Fréquence %
Indonésie [74]	1/85
China [73]	1/240
USA [72]	1/1700
France [72]	1/1000
Suède [72]	1/1580
Nigeria [75]	1/184
Tunisie [39]	1/918
Fès [68]	1/219
Notre série	1/300

Tableau 1 : fréquence des MTG dans différents pays.

La fréquence de transformation maligne dans notre série était de 19%, ce qui rejoint la littérature, puisque l'incidence de TTG dans les différentes études est estimée entre 10 à 20% des MTG.

pays	Fréquence %
Chine [73]	10 à 20%
USA [76]	20%
UK [77]	16% des MHC et 0.5% des MHP
France [60]	16% des MHC et 0.5% des MHP
Fès [68]	14.5%
Canada [65]	8 à 15% des MHC et 1.5 à 6% des MHP
Notre série	19 %

Tableau 2 : fréquence de transformation maligne dans d'autres séries.

D. 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 23% si la patiente a présenté deux épisodes de grossesses molaires [34].

La MH augmente le risque de choriocarcinome avec un risque relatif de 2500 après MH par rapport à grossesse normale. Il existe 10–20% de TTG après évacuation d'une MHC, contre seulement 0,5% après une MHP [35]. 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 [13].

1. Age maternel

Dans notre série, l'incidence des TTG est plus élevée dans la tranche d'âge supérieur à 40 ans (35.57% des cas).

Notre série rejoint la littérature, en effet une mise au point épidémiologique [78] 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. [78]

Le risque relatif de choriocarcinome est multiplié par 1.4 chez les femmes de plus de 25ans .Il passe à 10.8 au delà de 39 ans. [78] Selon deux études

Tunisiennes et Sénégalaises, le risque de choriocarcinome est augmenté respectivement au delà de 35 ans et de 40 ans. [57,71]

Cependant dans notre étude, le risque de dégénérescence est aussi important chez la tranche d'âge entre 20 et 30 ans (32.20% des cas). Ces résultats sont confirmés par une étude faite à l'hôpital de maternité suici de Rabat en 2006.

2. Niveau socioéconomique et origine géographique

Un faible niveau socioéconomique associé à une malnutrition ont été suspectés .Cependant il est évidemment difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces facteurs. [70].

La majorité de nos patientes provenaient du milieu rural (51% des cas).

Ceci peut nous faire penser à l'implication des phénomènes génétiques associés, surtout en rapport probablement avec un taux de consanguinité élevé à l'intérieur de ces populations. D'autres facteurs extrinsèques peuvent aussi être incriminés.

L'existence de facteurs environnementaux favorisant la dégénérescence de la môle est une hypothèse plausible qui mérite d'être explorée, d'autant plus que l'influence du milieu est fortement suspectée par certains auteurs. [70]

3. Groupe sanguin

Le groupage sanguin n'a été réalisé que chez 46 patientes (39% des cas). Nos résultats sont loin d'être utiles pour une comparaison avec les autres études réalisées.

Une prédominance des groupes O et A a été remarquée ; par contre seule la prédominance du groupe A a été rapporté dans la littérature :

pays	Fréquence des patientes de groupe A
Norway [80]	70%
Japon [79]	55%
Tunisie [57]	45%
Fès [68]	64%

Tableau 3 : Fréquence des patientes de groupe sanguin A dans différentes série.

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. [70].

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

4. Antécédents gynéco-obstétricaux

*** Parité :**

L'augmentation du risque de TTG, avec la parité est presque constamment rapportée .Cela s'explique par l'âge maternel et les antécédents des femmes multipares. [70]

Andria [78] rapporte une notion d'augmentation significative de risque de choriocarcinome avec la parité et estime que le risque est multiplié par 5.2 après la quatrième parité. [78]

Marssolier rapporte que 34,39% des patientes sont des multipares. [81]

Au Sénégal, [71] les grandes multipares ayant eu un avortement molaire, avaient trois fois plus de risque de développer un choriocarcinome que celles dont la parité était inférieure ou égal à 4.

Dans notre série 31% des femmes avaient une parité entre 2 et 3 ; 38% avaient une parité supérieure ou égale à 4.

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

Dans notre série, nous avons relevé comme antécédents 34 avortements (28% des cas), 5 MFIU (4.5% des cas), 11 môles hydatiforme et un antécédent de môle invasive.

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%. [70]

Un antécédent d'avortement multiplie par trois le risque de mole hydatiforme mais ce facteur est discuté. [82]

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

5. Autres facteurs de risque

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

Pour Stone et Bagshawe, 25% des patientes utilisant une contraception œstroprogestative 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.[70]

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

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

II- GROSSESSE CAUSALE

Les TTG peuvent faire suite à n'importe quel état gravidique 50% après grossesse molaire, 25% après avortement et 25% après grossesse menée à terme. [5,2] .Une TTG complique 10 à 20% des môles hydatiformes complètes, et 0.5% des môles partielles. [60,77].

Dans notre série, nous avons enregistré 60 cas de môle invasive dont la grossesse causale est toujours molaire, un cas de TSIP dont la grossesse causale était une grossesse molaire et 57 cas de choriocarcinome dont la grossesse causale était : une môle hydatiforme chez 28 patientes, une grossesse normale chez 13 patientes, un avortement chez 11 patientes, une GEU chez une patiente et non identifiée chez 4 patientes.

Le risque de TTG après fausse couche, grossesse extra-utérine, ou accouchement normal est extrêmement faible de l'ordre de 1/40 000. [70]

Dans notre série il est de l'ordre de 1/32000.

Région	Antécédent de mole	Antécédent de FC	Antécédent d'accouchement	Antécédent de GEU	Grossesse causale inconnu
France [83]	79%	11%	8.5%	1%	0.5%
Norway [80]	75%	14%	11%	-	-
Notre série	75%	9.5%	11.5%	0.8%	3.2%

Tableau 4 : grossesse causale de TTG dans la littérature

III- DIAGNOSTIC POSITIF

D. Circonstances de découverte d'une tumeur trophoblastique gestationnelle

Les TTG peuvent être observées après n'importe quelle grossesse. Les signes révélateurs sont principalement (cf. figure 1) :

- * l'absence de normalisation ou la réascension des taux d'hCG totale sérique après évacuation d'une MH partielle ou complète.
- * des métrorragies persistantes inexplicables à distance d'un avortement spontané ou après une IVG; le diagnostic est alors fondé sur l'échographie pelvienne et un dosage d'hCG totale sérique ;
- * rarement, le diagnostic est suspecté devant des métrorragies inexplicables dans les semaines ou dans les mois suivant un accouchement normal ou une grossesse ectopique ;
- * très occasionnellement, la découverte d'une TTG est fortuite sur une pièce d'hystérectomie.
- * exceptionnellement, le diagnostic peut être suspecté devant des manifestations thoraciques par la découverte de métastases pulmonaires, dont la présence chez une femme en période d'activité génitale doit faire pratiquer un dosage d'hCG.

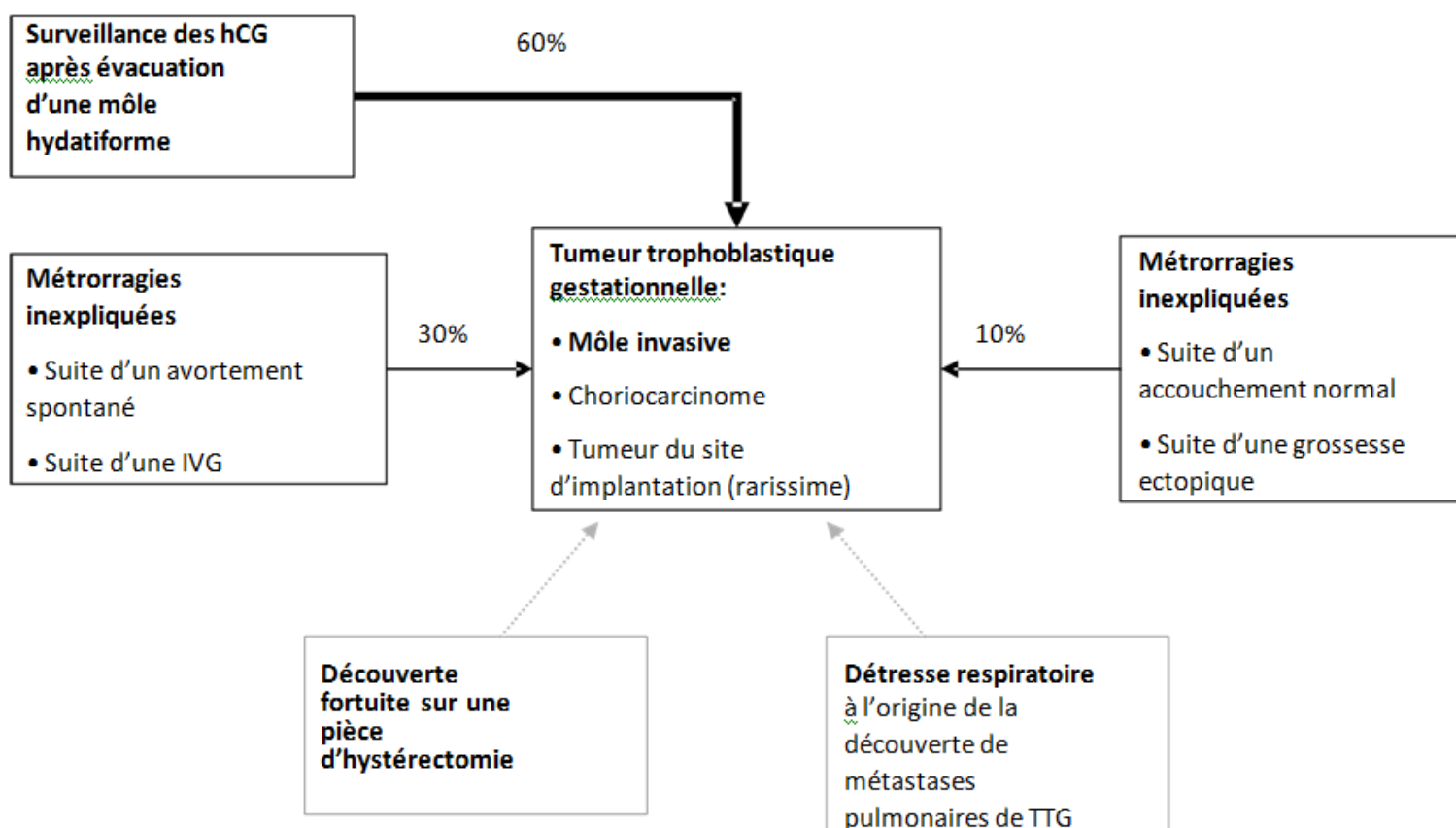


Figure 1. Circonstance de découverte d'une TTG

Dans notre série les circonstances diagnostiques les plus fréquentes des TTG étaient représentées par l'apparition de métrorragies dans 56% des cas, et la perturbation du taux de β -HCG sériques au cours du suivi post molaire dans 33% des cas.

Dans 2% des cas le diagnostic était révélé par des métastases pulmonaires et dans 18% la découverte de la TTG était fortuite sur une pièce d'hystérectomie.

Ces circonstances, à pourcentage varié, sont retrouvées dans les différentes séries africaines et asiatiques. [71]. Par contre, en Europe et en Amérique du nord, les formes asymptomatiques prédominent car le diagnostic est posé précocement sur l'évolution biologique perturbée. [60]

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

E. Données de l'examen clinique

74.5% des patientes ont été admises initialement pour une môle hydatiforme comme diagnostic primaire. Les motifs de consultation ainsi que les données de l'examen gynécologique mentionnés dans le dossier correspondent à cette première consultation.

a. Sur le plan fonctionnel

Dans notre série le motif de consultation est représenté dans 81% des cas par les métrorragies ; les douleurs pelviennes accompagnaient les métrorragies dans 18% des cas et constituaient un motif de consultation seul chez 5% des patientes.

Les autres motifs de consultations signalés dans les dossiers sont représentés principalement par l'exagération des signes sympathiques de la grossesse.

L'équipe du CHU à Dakar en 1998 rapporte que le motif de consultation était toujours en rapport avec des métrorragies. [31]

Une étude de l'hôpital des Orangers CHU Rabat-Salé rapporte que les métrorragies constituaient le motif de consultation le plus fréquent 64% des cas ; les douleurs pelviennes étaient présentes dans 20.2% des cas. [69]

b. Sur le plan physique

Le toucher vaginal retrouvait une hauteur utérine exagérée par rapport à l'âge gestationnel calculé selon les DDR dans 62.71% des cas. Ce signe a été retrouvé chez 80% des femmes dans la série des Oranger [69].

Une masse utérine de consistance molle après une FC ou un accouchement normal a été retrouvée dans 18% des cas.

E. Diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle

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

- * dans les suites d'une MH connue;
- * au décours d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue, devant toute métrorragie persistant plus de 6 semaines;
- * devant toute patiente en âge de procréer présentant des métastases (pulmonaires, hépatiques, cérébrales, rénales ou vaginales) sans cancer primitif connu (accord professionnel).

Critères diagnostiques de TTG

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

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

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

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

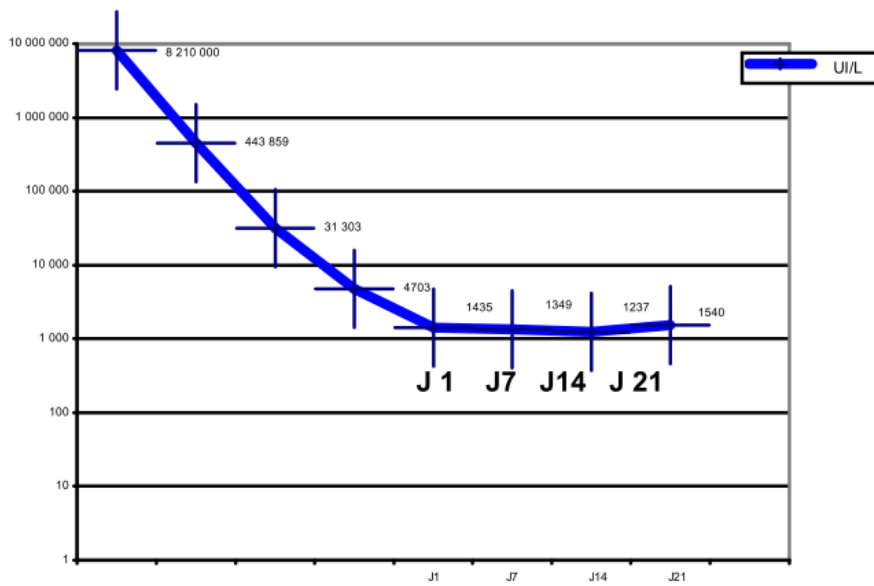


Figure 2. Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle

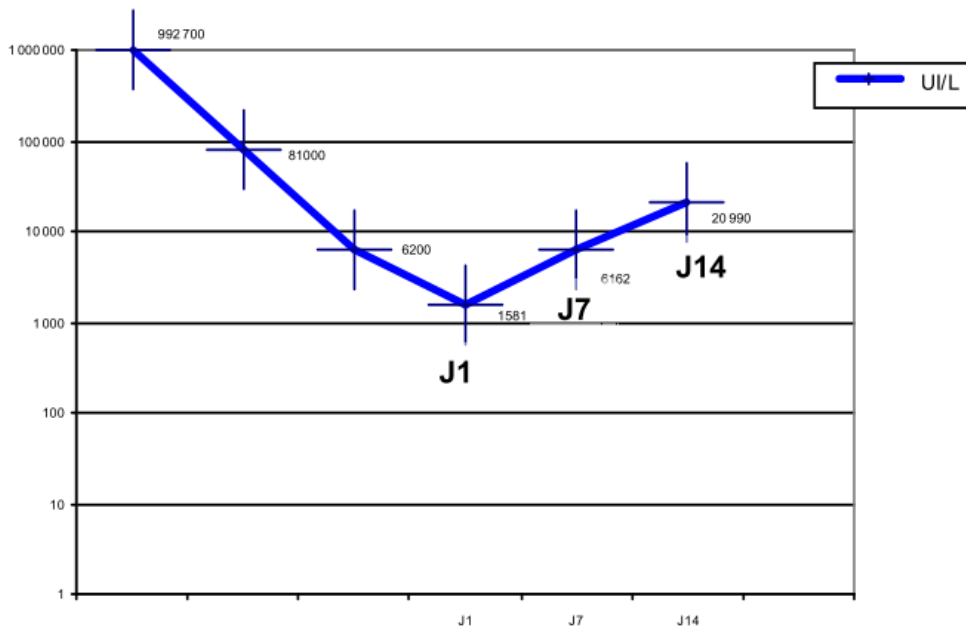


Figure 3. Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle

IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1- La môle invasive

Pose le problème de diagnostic différentiel avec :

-Placenta perceta

-Site placentaire exubérant et ses variantes (nodules ou plaques du site placentaire)

-TSIP

-Choriocarcinome

Dans les deux premières entités, les villosités placentaires d'aspect normal, sont mêlés a des dépôts fibrinoïdes.

Les TSIP et le choriocarcinome ne comportent ni villosites ni vésicules molaires.

2- Le choriocarcinome

* Rétention molaire

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

* Syncytioma : endométrite syncytiale

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

- * endométrite infectieuse

Elle peut occasionner des métrorragies, mais les taux de B-hcg sont alors normaux.

- * Une nouvelle grossesse

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

3- TSIP

- * Choriocarcinome.

- * Nodules ou plaques d'implantation placentaire (NSIP).

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

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

Le versant cavitaire présente des villosités placentaires.

Le profil immunomorphologique est superposable à celui des TSIP.

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

4 -Autres

Le diagnostic différentiel consiste également à écarter des lésions non trophoblastiques : fibrome utérin, polype décidual faisant hernie dans l'orifice cervicale, carcinome épidermoïde et sarcome utérin, ceci dans le contexte de métrorragies persistantes.

V- BILAN PRETHERAPEUTIQUE

C. Le bilan biologique

- Dosage des β -HCG sériques de référence par méthode radio-immunologique ou immuno-enzymatiques.
- Le groupe sanguin de la patiente
- La Numération Formule Sanguine
- Le bilan de coagulation : TP, TCK
- Un ionogramme sanguin avec uricémie et créatininémie.
- Un bilan hépatique avec bilirubinémie. [4]

D. Le bilan d'extension

Une fois le diagnostic de TTG posé, le bilan d'extension recommandé par la FIGO 2000 est le suivant :

- 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.

Pour les dossiers enregistrés entre 1980 et 1999 les investigations paracliniques ayant été réalisé dans le cadre du bilan d'extension chez les patientes sont :

- La Radio pulmonaire a été réalisée systématiquement chez toutes les patientes
- Les autres examens n'ont été réalisés que devant des signes d'appel.

En ce qui concerne les dossiers enregistrés entre 2000 et 2011, les recommandations de La FIGO ont été plus ou moins respectés puisque :

- Toute les patientes ont bénéficié d'une radio pulmonaire
- une échographie pelvienne a été réalisée chez 90% des patientes
- une échographie abdominale a été réalisée chez 87% des patientes.
- Une seule patiente a bénéficié d'une TDM thoracique.

VI- CAS METASTATIQUES

Nos résultats rejoignent la littérature dans le sens où la localisation secondaire la plus fréquente est pulmonaire. Cependant Le pourcentage des cas métastatiques obtenus peut être sous-estimé vue que :

- le bilan d'extension réalisé chez la plupart des patientes n'est pas suffisant pour détecter tous les cas métastatique dans les différents sites plausibles.
- Un certain nombre de patientes ont été perdues de vue
- La cause exacte du décès n'a pas été mention dans les dossiers des patientes décédés.

région	Pourcentage des formes métastatiques
Sénégal [71]	38%
Norway [80]	31%
France [60,83]	8%
Fés [68]	34%
Notre série	14.5%

Tableau 5 : pourcentage des formes métastatiques

Région	Poumon	Foie	Vagin	Cerveau	Autres
Norway	77%	6%	-	12%	3%
Sénégal	70%	5%	25%	18%	5%
France	80%	10%	30%	20%	20%
Notre série	65%	12%	35%	-	-

Tableau 6 : pourcentage des différents sites métastatiques dans les différentes séries

VII - CORRELATION ANATOMOCLINIQUE ET ELEMENTS DE PRONOSTIC

Plusieurs stigmates morphologiques et biologiques ont été recommandés dans l'évaluation du pronostic des TTG, ce qui explique la diversité des classifications qui a connu une évolution au fil des années. [57]

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 > 100 000 mui/ml.
- Durée de la maladie > 4 mois depuis le début des symptômes jusqu'au début de la CTH.
- Présence de métastases hépatiques et/ou du SNC.

Led Hammond et Cowerkers en 1973 ont décrits une classification clinique pour les TTG :

I-TTG non métastatique

II-TTG métastatique : Quelque soit la localisation

A-TTG M de bon pronostic :

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

B-TTG M de mauvais pronostic :

1. durée > 4 mois depuis la dernière grossesse.
2. β -HCG > 40000mui/ml.
3. localisation hépatique ou cérébrale.
4. antécédent de grossesse menu à terme.

Tableau 7: Classification de Led Hammond et Cowerkers

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

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

* En 1983 l'OMS à procédé a des modifications du système de Bagshawe et a établi un score ou il y a corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie. Tableau 8

	0	1	2	4
AGE	< 39	>39		
Grossesse précédente	Môle hydatiform	avortement	Grossesse	
Mois d'intervalle depuis la grossesse de référence	4	4-6	7-12	>12
Prétraitement par hCG (ui/ml)	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	10 ⁵
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3-4cm	5 cm	
Sites de métastases		Rate- rein	Tube digestif	Cerveau- foie
Nombre de métastases identifiées		1-4	4-8	8

Un score ou égal à 6 : faible risque

Un score > ou égal à 7 : haut risque

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

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

Tableau 8 : Classification pronostic de l'OMS modifiée

* En 1982 : la FIGO a adopté une classification anatomique, mais bien que commode pour une clinique uniforme, elle est incapable de prédire sensiblement le devenir de la maladie.

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

-hCG < 100 000 mui/ml.

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

Stades :

- Stade I : maladie limitée a l'utérus.
- Stade II : extension de la maladie au delà de l'utérus mais limité au structures génitales.
- Stade III : maladie étendu au poumons avec ou sans atteinte des organes génitaux.
- Stade IV : autres sites métastatiques.

Pour chaque stade :

A : Pas de facteurs de risque

B : 1 facteur de risque

C : 2 facteurs de risques

Facteurs de risque

- HCG>100000mui/ml.
- Délai entre dernière grossesse et traitement < 6 mois.

Tableau 9 : classification de FIGO 1992.

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. [58]
 Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO.

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

Tableau 9 : stades anatomiques FIGO

Le tableau suivant résume les résultats obtenus dans notre série selon les stades anatomiques FIGO 2000 :

Stade	Nombre de patientes	Fréquence
Stade I	101	85%
Stade II	5	4%
Stade III	10	9%
Stade IV	2	2%

Tableau 10 : Résultats de notre série en fonction du stade anatomique de la FIGO

Facteur pronostique (score)	0	1	2	4
Age	<40ans	>ou =40ans		
Grossesse précédente	Môle	avortement	Grossesse à terme	
Nombre de mois depuis la grossesse précédente	<4	4-7	7-13	>ou=13
HCG plasmatique avant Traitement en ui/l	<10 ³	10 ³ - < 10 ⁴	10 ⁴ - < 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Plus grande taille de tumeur		3- <5 cm	>ou=5 cm	
Sites métastasiques	Poumons	Rate, rein	Gastro- intestinal	Cerveau-Foie
Nombre de métastases	0	1-4	5-8	>8
Chimiothérapie préalable			Mono- chimiothérapie	Poly- chimiothérapie

- 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 tomodensitométrie.

Tableau 11 : Score FIGO 2000

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

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

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

VIII- TRAITEMENT

A. Objectifs

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

B. Moyens

L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformée le pronostic des TTG [60]. Le taux de survie est passé de 18% lorsque le traitement n'était que chirurgical à plus de 90% depuis la chimiothérapie [59,60]. Cependant les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les uns des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas [60].

1. La chimiothérapie :

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les TTG furent le méthotrexate et l'Actinomycine D [59,60] utilisée en monothérapie. Depuis plusieurs polychimiothérapies se sont développées à base de méthotrexate, d'Actinomycine D, d'Etoposide, de Cisplatine, de Cyclophosphamide, de vincristine et de Bléomycine [60].

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, il est utilisé dans de très nombreux protocoles anticancéreux .

La toxicité est très réduite. [61]

Les effets secondaires sont représentés par :

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

-Trouble digestifs avec ulcération répartie sur l'ensemble du tube digestif accompagnée de nausées, vomissements et de douleurs abdominales.

-Troubles 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 du DNA. [61]

Cet antimétabolite se lie spécifiquement au DNA, notamment la séquence d'ATGCAT, inhibant ainsi fortement la synthèse de l'ARN.

Les effets secondaires sont représentés par :

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

* L'Etoposide

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. [61]

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

En effet le risque au long court de seconds cancers augmente avec l'Etoposide et non avec le méthotrexate ou l'Actinomycine D utilisés seuls [60].

* Cisplatine

Chef de file d'une des plus récentes familles de médicaments anticancéreux, la seule fondée sur un métal lourd, il a entraîné de nets progrès de la chimiothérapie. [61]

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 : [61]

- Toxicité rénale : le Cisplatine peut être responsable de nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines, et aussi d'insuffisance rénale chronique dose dépendante.

- Des troubles hydro-électrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie.

- Toxicité auditive : chez certains sujets traités par une seule dose de 50 mg/m² de Cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz).

Plus rarement, la perte auditive portait sur les fréquences conversationnelles. Uni ou bilatérale, l'ototoxicité devient plus fréquente et plus sévère avec l'intensité et la répétition des doses ; elle est majorée par une hypoacousie préalable et l'association à des médicaments ototoxiques.

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

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

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

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

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

- Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit : œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension.

- Plus rarement, ont été signalés une élévation des transaminases.

* Bléomycine

La Bléomycine est un agent anti-cancéreux. C'est un peptide non ribosomal produit par la bactérie *Streptomyces verticillus*. Elle agit comme antibiotique glycosylé linéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort de la cellule. [61]

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

Son injection s'accompagne souvent d'une fièvre et de frissons violents qui doivent être évités par une préparation médicamenteuse. La prolongation du

traitement se traduit par des troubles de la peau et des muqueuses : épaissements et pigmentation aux coudes, aux genoux et sur les paumes des mains et les plantes des pieds, rougeurs diffuses, irritation de la bouche (stomatite) et des muqueuses digestives gênant l'alimentation. [61]

b- Les différents protocoles :

* En monochimiothérapie :

Méthotrexate	0.4mg/kg (max 25mg) par voie IV ou IM, chaque jour (pendant 5 jours)
Méthotrexate acide folinique	1mg/Kg (voie IM) J1, J3, J5, J7 0.1mg /Kg de j2, J4, J6, J8
Actinomycine D	9-13µg/kg par voie IV pendant 5 jours
L'étoposide	200 mg/m ² , VO tous les jours pendant 5 jours

Tableau 12 : principaux protocoles utilisés en monochimiothérapie [60]

Les traitements sont répétés tous les 14 jours jusqu'à normalisation des hCG puis Consolidation par 2 cures.

* En Polychimiothérapie :

Plusieurs protocoles dont les plus utilisés sont :

-MAC : méthotrexate, Actinomycine D, Cyclophosphamide.

-MAC III : méthotrexate, Actinomycine D, Cyclophosphamide.

-CHAMO-CA : détailler par la suite.

-EMA-CO : détailler par la suite.

-EP-EMA : détailler par la suite.

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

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

[60]

J1	-Hydroxyurée 500mg per os à 6h, 18h ,00h -Actinomycine D 0.2 mg IV à 19h.
J2	-vincristine 1mg /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 14mgIMà19h.
J4	-acide folinique 14mgIMà 1h, 7h, 13h, 19h -Actinomycine D 0.5 IV à 19h
J5	-acide folinique 14mgIMà 1h -Actinomycine D 0.5 IV à 19h
J6-7	-rien
J8	--Cyclophosphamide 500mg/m2 IV à 19h -Doxuribicine 30mg/m2 IV à 19h. -toxicité vérifié quotidiennement, repérable après 10 j.

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

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

1 ère phase : première cure : EMA
<p>J1 :</p> <p>Actinomycine D : 0.5 mg en IV.</p> <p>Etoposide 100mg/m² en IV dans 250 cc de sérum salé. MTX 100mg/m² IV.</p> <p>MTX 200mg/m² IV en perfusion de 12h.</p> <p>J2 :</p> <p>Actinomycine D : 0.5 mg en IV.</p> <p>Etoposide 100mg/m² en IV dans 250 cc de sérum salé.</p> <p>Acide folinique 15mg /m² en IM ou per os toutes les 12h à quatre reprise.</p> <p>5 jours de repos.</p>
2ème phase : seconde cure /CO
<p>J8 :</p> <p>Vincristine 1mg/m² IV dans du sérum salé.</p> <p>Cyclophosphamide 600mg/m² dans du sérum salé.</p> <p>6 jours de repos avant de recommencer.</p>

Tableau 14 : Protocole EMA-CO (Newland et al ,1986)

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

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 débuter 24 h après le début du Méthotrexate.

Tableau 15 : Protocole EP/EMA

2. La chirurgie

Avant 1956, date de l'introduction par Hertz de la chimiothérapie pour les TTG, seule l'hystérectomie pouvait diminuer la mortalité de cette pathologie tumorale. Actuellement sa place est réduite. [4]

a-Traitement radicale : l'hystérectomie

La prise en charge chirurgicale des TTG relève classiquement de l'hystérectomie totale. les TTG ne sont pas hormono-dépendantes et les métastases ovariennes étant rares, les ovaires pourraient être conservés selon l'âge des patientes. [4]

Dans la majorité des cas c'est une hystérectomie abdominale passant au large de la lésion, de préférence extra faciale en minimisant la manipulation de l'utérus afin d'éviter les emboles tumoraux vasculaires.

L'hystérectomie dans ce contexte de tumeur hypervascularisée, pouvant s'étendre aux paramètres ou aux organes sous jacent n'est pas simple, les lésions de tissu de voisinage notamment l'uretère est redoutées, son exposition systématique minimise se risque.[62]

Certains par contre n'excluent pas l'hystérectomie vaginale ou laparoscopique pour les patientes avec un petit utérus, une TTG réduite sur les données de l'imagerie et un taux d'HCG faible. [4,59]

b-Traitement conservateur

Quelques équipes ont proposées des résections myométriales limitées à la lésion avec des résultats satisfaisants. [4]

En fonction de la topographie de la lésion, plusieurs possibilités d'exérèse sont envisageables : [4]

- Résection cunéiforme de la paroi utérine concernée avec des marges saines.
- Hystérotomie, énucléation, curetage et vaporisation laser des berges en cas de petites TTG enchâssées dans le myomètre.
- Résection hysteroscopique en cas de TTG à développement intra cavitaire.

Du fait du caractère vasculaire des TTG, on a proposé pour minimiser le risque hémorragique :

- Injection locale des substances vasopressines.
- Application d'un garrot au niveau de l'isthme utérin.
- Embolisation artérielle transitoire.

Le résultat de ces différentes méthodes est actuellement encore controversé. [62].

c-Chirurgie de métastases

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

3. La radiothérapie :

La radiothérapie a un rôle limité dans les TTG

E. Indications

1. La chimiothérapie

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 demeure le traitement de référence grâce à son taux d'activité, associé à sa faible toxicité. [60,71,73,76]

L'administration du méthotrexate se fait dans notre service selon le protocole suivant 1 mg/kg (dose unique) ou 25mg/j pendant 5jours tous les 15 jours jusqu'à la normalisation des β - HCG. Nous avons obtenu un taux de rémission complète de 86%.

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. [60]

Quand aux autres protocoles appliqués le taux d'échec s'élève à 48% (injections hebdomadaires continues, cycles à la demande selon la décroissance des β -HCG...).

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 polychimiothérapie, d'Actinomycine seule qui a permis 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.[60]

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 [60]. De 1962 à 1985, 28 femmes de centre de maladie trophoblastique John Brewer, sont décédées d'une tumeur trophoblastique à haut risque traitées par méthotrexate.[60]

A cette époque, les patientes à haut risque qui étaient traitées par polychimiothérapie avaient un taux de survie de 63% contre 30% pour celles

traitées par méthotrexate, ce résultat confirme que le méthotrexate ne doit pas être utilisé seul en cas de haut risque.

Malheureusement un certain nombre de nos patientes à haut risque administrées entre 1980 et 1999 ont été traitées par monochimiothérapie MTX. A l'inverse, il est reconnu que les tumeurs trophoblastiques à haut risque (score>7) nécessitent la mise en place d'une polychimiothérapie [60].

Dans notre série deux patientes à haut risque ont été traitées par polychimiothérapie et les résultats étaient positifs avec rémission complète.

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.[60]

Le taux de rémission est respectivement de 73% et 95% pour Escobar et Bolis et al. [60,88].

En cas d'échec de ce protocole : réponse incomplète ou rechute (plateau de HCG, taux bas persistant, ré-élévation de β -HCG après négativation), Newlands rapporte alors 88% de guérison avec l'EP-EMA.[60]

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

Une étude publiée en 1989 par Theolore et al. Trouvait 100% de remissions quant le score de L'OMS est >8. [60]

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

Pour les patientes résistantes à une chimiothérapie à base de cis platine, une chimiothérapie intensive avec greffe de moelle osseuse de type ICE (Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide) a été étudiée. 5 patientes suivies pour maladies trophoblastiques métastatiques résistantes ont été traitées, il a été observé une réponse complète sur 5. [60,80]

Le Paclitaxel s'est montré efficace chez deux patientes résistantes, dont une est restée en vie et en rémission. [60]

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. [60]

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. [60,83]

Pour les formes locorégionales ou métastatiques, on réalise une chimiothérapie initiale de type EP-EMA puis une chirurgie en cas de réponse. [60]

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. [60,65].

2. La chirurgie

Actuellement, l'excellente chimiosensibilité de ces tumeurs, réduit la place de chirurgie mutilante surtout chez les jeunes femmes .Cependant quelques indications chirurgicales persistent. [85]

Dans notre série 2 patientes ont bénéficié d'hystérectomie après une hémorragie foudroyante.

Les complications propres de TTG induisent parfois à une chirurgie de sauvetage en urgence, [62]. Cependant la radiologie interventionnelle en embolisant les artères à l'origine de l'hémorragie peut avantageusement remplacer la chirurgie d'hémostase généralement difficile à réaliser, mais peu de centre disposent de cette possibilité.

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

L'objectif de la chirurgie est de pratiquer l'exérèse des lésions réfractaires à la chimiothérapie repérées par l'échographie, l'hystérocopie, le scanner ou l'IRM. L'hystérectomie est moins active sur la maladie quand elle est pratiquée, non pas en première intention, mais secondairement après échec de la chimiothérapie. [85] 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. [85]

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

Cependant en dehors de toute complications ou chimiorésistance, nombreuses études s'accordent que l'hystérectomie garde une indication de principe dans les TTG ,en particulier chez les femmes de plus de 40 ans, non désireuses de préserver leur fertilité. Dans cette situation précise, en présence d'une tumeur isolée et localisée à l'utérus, l'hystérectomie offre une alternative à la chimiothérapie, avec une efficacité équivalente sans en comporter les risques. L'hystérectomie limite aussi les récives en particulier pour les TTG à haut risque métastatique [85,86].

Dans notre série l'hystérectomie a été un choix de première intention chez 53 patientes (20 cas de MI et 33 cas de choriocarcinome), et 3 de nos patiente ont bénéficié d'une myoméctomie.

En cas de TSIP, seule l'hystérectomie parfois associée à une chimiothérapie en cas de localisations secondaire permet d'obtenir une rémission. [85].

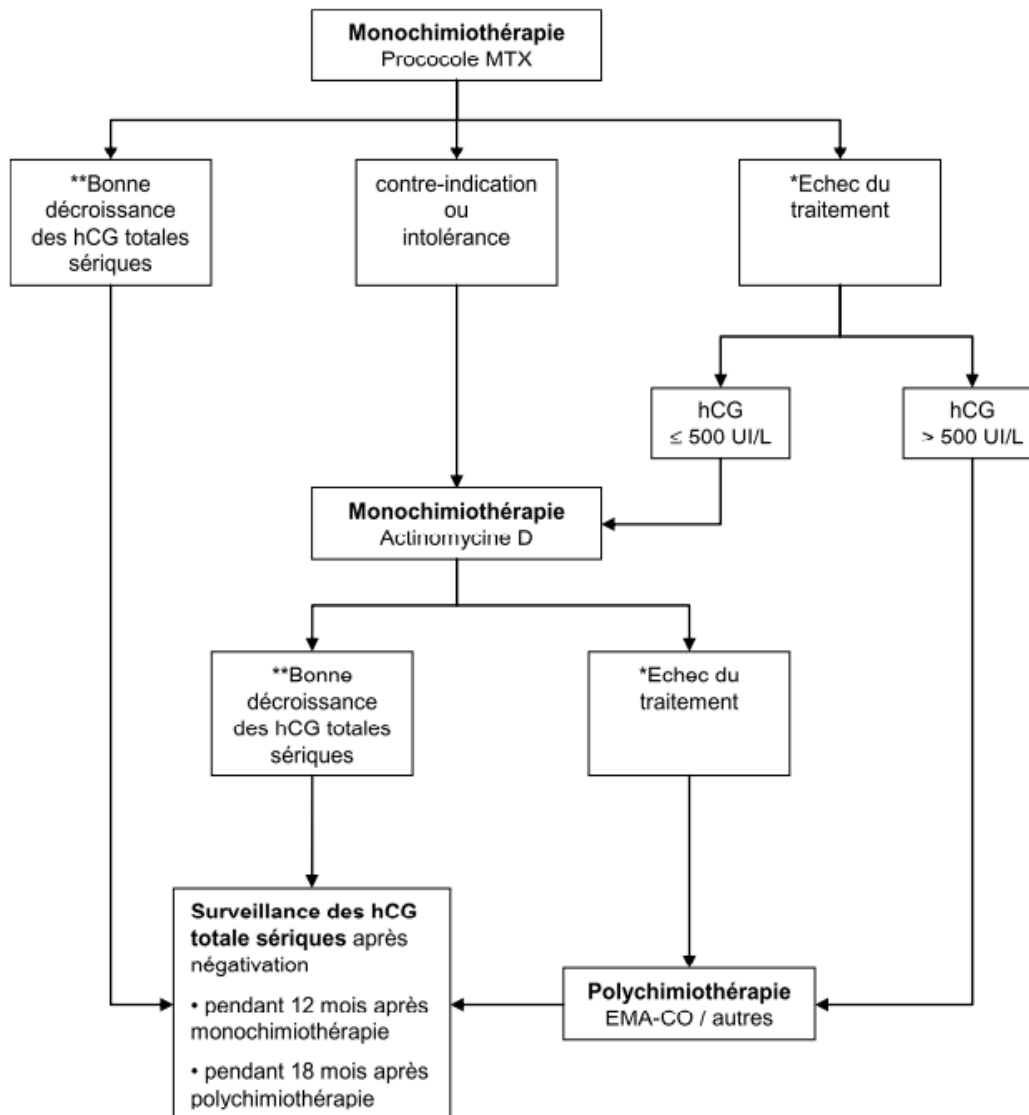
Dans notre série un seul cas de TSIP (sans localisations secondaires) a été enregistré en 2006 ; une hystérectomie inter-annexielle a été réalisée chez cette patiente suivie d'une cure de MTX. Les résultats étaient positifs avec guérison.

3. La radiothérapie

Elle garde une place limitée dans la prise en charge des TTG surtout comme traitement palliatif en cas des cas métastatiques [60], aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une radiothérapie.

Elle trouve une place actuellement, en cas de :[60,87]

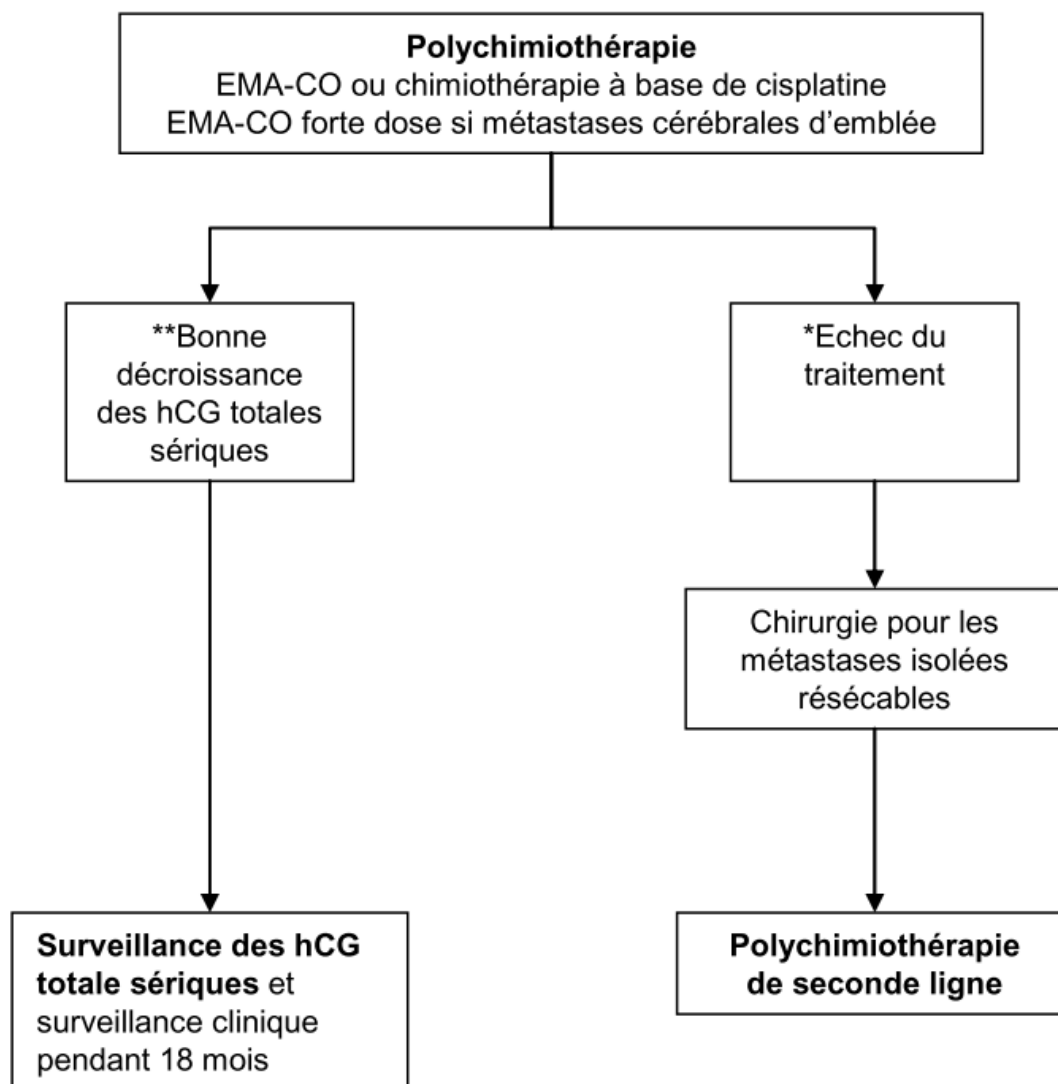
- * Métastases cérébrales : 2500-3000 cgy est délivré en 10 fractions avec du dexametasone pour réduire l'œdème cérébrale.
- * Métastases hépatiques pour réduire le risque hémorragique ; également 2000 cgy en association avec la chimiothérapie.
- * Métastases vaginales : surtout en cas de résistance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



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

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

Traitement par chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques à bas risque



*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.

Traitement par chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques à haut risque

IX - SURVEILLANCE

Le protocole de surveillance adapté par la FIGO aujourd'hui est basé sur : [60]

- * **La clinique** : examen complet systématique à chaque consultation.
- * **La radiologie** : la réalisation d'une échographie pelvienne si tumeur utérine et autres explorations en fonction du signe d'appel.
- * **La biologique** : la surveillance est basée sur les dosages répétés d'H et des β -HCG sériques, au rythme suivant :
 - Une fois par semaine pendant la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes.
 - Tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes
 - Puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bon pronostic, et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de mauvais pronostic.

Pour la majorité de nos patientes admises durant les 11 dernières années de l'étude ce rythme était respecté, mais difficilement, surtout à cause des contraintes matérielles.

En tenant compte du contexte économique et du faible revenu des patientes, le Sénégal a proposé à travers une étude cohorte prospective de simplifier la surveillance biologique en effectuant un dosage tous les 45 jours jusqu'à l'obtention d'une négativation sérique à trois examens successifs. Malgré tout, le coût de cette surveillance en moyenne de 180 Euros, reste encore loin de la portée pour la majorité des patientes qui sont parfois obligées

d'interrompre la surveillance ,si elles ne sont pas tout simplement perdues de vue .[71]

Durant toute la durée de surveillance, et jusqu'à un an après la fin du traitement, les patientes doivent être mis sous oestroprogestatifs, pour éviter qu'une grossesse ne vienne interférer avec le dosage de β -HCG. [60,71].

X - PREVENTION

C. Chimio prophylaxie

L'utilisation de la chimiothérapie préventive est très controversée :certains auteurs expriment d'une part, des réserves sur son utilité et émettent d'autres part l'hypothèse que l'administration de faible dose pourrait être a l'origine d'une chimiorésistance en cas de dégénérescence secondaire du trophoblaste. [60,71]

Par contre d'autres auteurs pensent que son utilisation réduirait le risque de transformation maligne. [60,71]

Cette Chimio prophylaxie est alors préconisée, soit systématiquement après tout avortement molaire, soit de manière sélective après évaluation des facteurs des risques, et analyse de la courbe d'évolution des taux de β -HCG, permettant ainsi de définir des patientes de bas ou de haut risques de transformation maligne.

Les protocoles de Chimio prophylaxie utilisés sont nombreux essentiellement à base de méthotrexate et d'Actinomycine D.

Nous rapportant celui le plus proposé actuellement : [61,71]

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

Tableau 16 : chimio prophylaxie dans la littérature

Dans notre service, on a pas encore instauré de protocole de chimio prophylaxie, qui est actuellement admis par plusieurs pays surtout de haute incidence, comme la Malaisie, qui a adopté cette prophylaxie depuis des années, et actuellement, 90 patientes classées de haut risque de transformation maligne, qui ont bénéficiées de la Chimio prophylaxie chez eux, avec des suites favorables après un recul de 10 ans .[61] .

D. Hystérectomie préventive

Dans les pays en développement où l'incidence de la môle est élevée, l'hystérectomie occupe une place de plus en plus importante dans la prévention du choriocarcinome chez les patientes à haut risque [19]. Une telle tendance semble aller à contre courant des progrès importants enregistrés dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques, mais elle traduit une adaptation face à des contraintes majeures et durables telles que les difficultés de surveillance des suites d'avortement molaire et la faible accessibilité aux antimétabolites. [71].

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. [61,71]

Si l'on considère que le risque de développer un choriocarcinome est 22 fois plus élevé chez les grandes multipares âgées de plus de 40 ans et ayant conservé leur utérus après un avortement molaire, il nous semble alors justifié de préconiser une hystérectomie préventive chez ces patientes à risque.

Néanmoins, cette hystérectomie n'est pas une arme absolue, la survenue d'une néoplasie trophoblastique reste toujours possible au cours de l'évolution; comme le cas d'une patiente asiatique de 40 ans, qui a bénéficié d'une hystérectomie préventive, et qui a été admise 10 ans après dans un tableau de métastases cérébrales, hépatiques et pulmonaires [60,61,66]. L'hystérectomie ne dispense pas du suivi biologique régulier de tout avortement molaire.

Dans notre série l'hystérectomie préventive a été réalisée chez 20 patientes

XI - PRONOSTIC

C. Mortalité

Le pronostic des TTG s'est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie. [59,60,61,71,85]

Dans notre série aucun cas de décès par môle invasive n'a été signalé ; cependant un certain nombre patientes ont été perdues de vue juste après avoir terminé leurs protocoles thérapeutiques voir même avant. Donc on ne peut tirer aucune conclusion la dessus.

Par contre nous avons enregistré 8 cas de décès de choriocarcinome ce qui donne un taux de mortalité de 14%. Ce pourcentage est peut être sous-estimé vue que 2 patiente ont était perdues de vue.

Dans la littérature les taux rapportés ne concernent que le choriocarcinome seul, dans les pays sous développés, le taux de létalité apparente reste très élevé , largement supérieur au taux rapporté en Europe et en Amérique du nord.[71]

Dans une étude réalisé a Fès le taux de létalité était de 14% [81]

Au Sénégal, le taux de mortalité apparente reste très élevé, même s'il a fortement baissé par rapport à la période 1960-1974 ou il a été chiffré à 85%.[71] Iloki rapporte que le choriocarcinome traité exclusivement par radiothérapie et chirurgie était fatale dans 80% des cas, actuellement l'espoir de vie de 5 ans est de 72% et atteint 92% dans les formes localisées. [67]

série	létalité
France [59]	5 %
Fès [68]	14 %
Sénégal [71]	32 %
Notre série	14 %

Tableau 17 : taux de mortalité du choriocarcinome dans les différentes séries

B. Effets secondaires des drogues

*** A cours terme**

Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro- intestinaux [59, 60, 80], rencontrés d'ailleurs chez plus de la moitié de nos patientes, à la mortalité. Pour Lurain, 11% des décès de TTG seraient dus à la toxicité des drogues responsables, entre autres, d'accidents septiques et hémorragiques. [60].

*** 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.[60]
l'Etoposide essentiellement augmente le risque de cancer secondaire, [60],
cependant ces données n'ont pas encore été confirmées.

XII- FERTILITE ET DEVENIR OBSTETRICAL

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 fin de traitement pour permettre une surveillance correcte des β -HCG et éviter un effet tératogène éventuelle secondaire à la chimiothérapie. [60]

Cependant au cas ou une grossesse survient en moins de ce délai, l'interruption ne doit pas être proposée mais la grossesse étroitement surveillée. [60]

L'avenir obstétrical après TTG était bien étudié, le New England trophoblaste disease center a édité une revue de littérature, collectant ainsi 1291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie, plus de 77% des grossesses ont aboutit à la naissance un enfant normal, des avortements spontanés ont eu lieu dans 13% des cas, une malformation congénitale dans 2 à 3 % des cas, ce qui ne diffère pas de la population générale [60].

Dans notre série la majorité de nos patientes ont été perdues de vue juste après avoir terminé la période de surveillance voir même avant ; cependant 3 femmes ont été revues avec une grossesse.

CONCLUSION

Si pendant longtemps, gynécologues et pathologistes se sont méfiés des tumeurs trophoblastiques en raison de leur diagnostic trop tardif et de nombreux échecs d'appréciation de la gravité et de la thérapeutique, actuellement, le mythe de cette pathologie semble révolu.

Notre travail représente une étude rétrospective portant sur 118 cas de TTG colligées dans notre service sur une période de 32 ans, et nous a permis de ressortir essentiellement :

- La fréquence très élevée des MTG dans notre série, comme ce qui se passe dans les pays à forte prévalence (Asie).

- Les facteurs de risque de la majorité de nos patientes étaient : l'âge >40 ans, la multiparité, et le bas niveau socio-économique.

- Le retard de diagnostic impliquant un pourcentage non négligeable des formes métastatiques (Délai > 6 mois) : dans notre série il s'agit de 5 cas (29% des cas métastatiques).

- La difficulté de surveillance dans certain cas

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

En effet, la création de centre de référence des maladies trophoblastiques dans notre pays, comme en France et au royaume uni, destiné 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.

Résumé

RESUME

Auteur : Omar Ben Hazim

Titre : Les Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles a propos de 118 cas

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

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles. Elles font toujours suite à une grossesse, le plus souvent molaire. Le diagnostic des TTG se base sur une évolution anormale des HCG (hormone gonadotrophine chorionique) et / ou des signes d'invasion à l'échographie et / ou une confirmation histologique.

Nous rapportons une série rétrospective de 118 cas de TTG colligés au service de gynécologie obstétrique 1 de la Maternité Souissi du CHU Rabat-Salé, durant une période s'étalant de janvier 1980 à décembre 2011.

L'analyse de notre série et la confrontation des résultats avec les données de la littérature a permis de conclure que : Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles présentent 19 % des MTG avec une incidence de 1/1576 accouchements et 1% avortements. L'âge moyen de survenue est de 34 ans. La grossesse causale était dans 75% des cas Une grossesse molaire. Le bilan d'extension réalisée chez nos patientes a révélé des métastases pulmonaires dans 11 cas, hépatiques dans 2 cas et vaginales dans 6 cas. 47% de nos patientes ont bénéficié d'une hystérectomie avec chimiothérapie pos-opératoire. 50% de nos patientes ont été traitées par monochimiothérapie (méthotrexate). La polychimiothérapie a été instauré chez 4 patientes. Toutes nos patientes ont bénéficiée d'une surveillance clinique et biologique, toute les 2 semaines pendant la chimiothérapie; tous les 15 jours les 8 semaines suivantes; puis tous les mois, jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bon pronostic, et jusqu'à 3 ans en cas de TTG de mauvais pronostic. Aucun cas de rechute n'a été signalé.

ABSTRACT

Autor: Omar Ben Hazim

Title: Gestational trophoblastic tumors 118 cases

Keywords: Invasive mole, choriocarcinoma,

Gestational trophoblastic tumors (GTT) are malignant forms of gestational trophoblastic disease. They are always a result of pregnancy, usually molar. The diagnosis of GTT is based on an abnormal evolution of HCG (human chorionic gonadotrophin) and / or signs of invasion by ultrasonography and / or histological diagnosis of GTT.

We report a retrospective series of 118 cases of GTT collected at the obstetrics service of the Souissi Maternity Hospital of Rabat-Sale, during a period from January 1980 to December 2011.

The analysis of our serie and the comparison of results with literature data it was concluded that : Gestational trophoblastic tumors are 19% of GTD with an incidence of 1/1576 births and 1% abortions. The average age of onset is 34 years. Pregnancy was causal in 75% of cases a molar pregnancy. Staging performed in our patients revealed 11 cases of lung metastases, 2 cases of liver metastases and 6 cases of vaginal metastases. 47% of our patients underwent a hysterectomy and post-surgery chemotherapy. 50% of our patients were treated with single-agent (methotrexate).Chemotherapy was initiated in 4 patients: in the first time in 2 women and in second time in two others after failure of single-agent methotrexate. All our patients have had a clinical and laboratory monitoring, every 2 weeks during the chemotherapy, with every 15 days following the 8 weeks, then monthly until 12 months when GTT good prognosis, and until to 3 years in case of GTT with poor prognosis. No cases of relapse have been reported.

ملخص

مؤلف : عمر بن حازم

العنوان: الأورام المشمانية المتعلقة بالحمل بصدد 118 حالة

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

الأورام المشمانية المتعلقة بالحمل هي الأشكال الخبيثة للأمراض المشمانية المتعلقة بالحمل، و هي تنتج دائما عن حمل في الغالب ما يكون غاديا.

يعتمد تشخيص الأورام المشمانية المتعلقة بالحمل أساسا : إما على تغييرات غير عادية للهرمون التناسلي المشمائي أو أعراض غزو خلال الفحص بالصدى الصوتي أو تشخيص نسيجي لسرطان مشمائي.

إن دراستنا تتمثل في استعراض 118 حالة مرضية منتقاة من قسم أمراض النساء و التوليد 1 بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط . خلال الفترة الممتدة من يناير 1980 إلى دجنبر 2011.

إن تحليل نتائج هذه الدراسة و مقارنتها بالمعطيات التي تتوفر عليها اظهر: أن الأورام المشمانية المتعلقة بالحمل تتمثل 19 % من الأمراض المشمانية المتعلقة بالحمل و ذلك بمعدل 1576/1 ولادة و 1% من الإجهاضات، وأن متوسط عمر الحالات المرضية موضوع الدراسة هو 34 سنة. في حين شخص الحمل الغادي شخص كحمل سببي عند 75 % من الحالات. كما أثبتت كذلك وجود انتقال المرض عند 17 حالة : 11 حالة بالرنيتين وحالتين بالكبد و 6 حالات بالمهبل. و فيما يخص العلاج فإن 47 % من المريضات قد استفدن من علاج جراحي متبوع بعلاج كيميائي، في حين أن 50 % منهن استفدن من علاج كيميائي فقط بمادة (Méthotrexate). أما أن الأربع حالات المتبقية فقد استفادت من معالجة كيميائية متعددة. وفي النهاية فإن جميع الحالات المرضية قد تم مراقبتها عن كثب على المستوى الاكلينيكي و البيولوجي وقد كانت النتائج ايجابية عند معظم المرضى.

Bibliographie

1. Kajii T, Ohama K. Androgenic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977; 268: 633-4.
2. Hertig AT, Mansell H. Tumor of the female sex organs. Part 1. Hydatidiform mole and choriocarcinoma. In: Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1956.
3. Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ ed. Blaumenstein's pathologic of the female genital tract. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
4. Philippe E. Les maladies trophoblastiques gestationnelles. *Ann Pathol* 1994 ; 14 : 11-4.
5. E. RAUDRANT, C.BESNARD, CHARVET :
Les maladies gestationnelles trophoblastiques résistantes : môle et choriocarcinome Chapitre 7, 283-295
6. Nakamura Y, Ikeda S, Furukawa T, Sumizawa T, Tani A, Akiyama S, Nagata Y. Function of P-glycoprotein expressed in placenta and mole. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 235 : 849- 53.
7. Shih IM, Kurman RJ. New concepts in trophoblastic growth and differentiation with practical application for the diagnosis of gestational trophoblastic disease. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997 ; 81 : 266- 72.
8. Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling 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 ; 29 : 27-33.
9. Horn LC, Emmrich P, Bilek K. The early placental trophoblast. *Zentralbl Gynakol* 1996 ; 118 : 487-97.

10. Jones CJP, Haigh T, Aplin JD, Vicovac L. Migration cellulaire à partir des villosités crampons lors du développement du placenta humain. *Reprod Hum Horm* 1998 ; 11 : 402-6
11. Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatiforme moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1270–7.
12. 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;143:109–15.
13. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003;4:670–8.
14. Philippe E, Boué J, Boué A. Les maladies trophoblastiques gestationnelles. *Ann Anat Pathol* 1980;25:13–38.
15. Khabouze S, Erchidil E, Bouchikhi C, Chahtane A, Chaoui A. Les Maladies gestationnelles trophoblastiques à propos de 105 cas. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:42–9.
16. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376:717–29.
17. Mungan T, Kus, c, uE, Dabakoglu T, Senöz S, Ugur M, Cobanoglu Ö. Hydatiform môle: clinical analysis of 310 patients. *Int J Gynecol Obstet* 1996;52:233–6.
18. Talip G, Yilmaztürk A, Erden AC. A review of trophoblastic Diseases at the medical school of Dicle university. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74:37–40.

19. Horn LC, Kowalzik J, Bilek K, Richter CE, Einkenkel J. Clinicopathologic characteristics and subsequent pregnancy outcome in 139 complete hydatiform môles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:10—4.
20. Azezli A, Bayraktaroglu T, Topuz S, Kalayaoglu-Besisik S. Hyperthyroidism in molar pregnancy: rapid preoperative preparation by plasmapheresis and complete improvement after evacuation. *Transfus Apher Sci* 2007;36:87—9.
21. Egwuatu VE, Ozumba BC. Observations on molar pregnancy in Enugu, Nigeria. *Int J Gynecol Obstet* 1989;29:219—25.
22. Golfier F, Massardier J, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, Frappart L, Mathian B, et al. Prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:25—32.
23. Soper JT, Mutch DG, Schink JC. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2004;93: 575—85.
24. Lindholm H, Flam F. The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:6—9.
25. Yalcin OT, Ozalp S, Tanir HM. Assessment of gestational trophoblastic disease by Doppler ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:83—7.
26. Green CL, Angtuaco TL, Shah HR. Gestational trophoblastic disease: a spectrum of radiologic diagnosis. *Radiographics* 1996;16:1371—84.
27. Seki K, Matsui H, Sekiya S. Advances in the clinical laboratory detection of gestational trophoblastic disease. *Clin Chim Acta* 2004;349:1—13.

28. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:531—9.
29. Flam F, Lundstrom V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42:57–60.
30. Tidy J A, Gillespie AM, Bright N, et al. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000;78:309–12.
31. CT. CISSE et al.
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles : Epidimiologie et pronostic au CHU Dakar. *Contraception. Fertil. Sex.* 1999 Vol 27, N1, pp, 65-72.
32. Semer DA, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease: epidemiology. *Semin Oncol* 1995;22:109–12.
33. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996; 335:1740–8.
34. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, et al. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* 1998;43:81–6.
35. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000;356:36–9.
36. Vardar MA, Altintas A. Placental-site trophoblastic tumor. Principles of diagnosis, clinical behaviour and treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995 ; 16 : 290-5.
37. Vuong PN, Proust A, Cristalli B, Guillet JL. Tumeur du site d'implantation placentaire (un cas). *Reprod Hum Horm* 1998 ; 11 : 447-52.

38. Hopkins MP, Drescher CW, McQuillan A, Keyser J, Schmidt R. Malignant placental site trophoblastic tumor associated with placental abruption, fetal distress, and elevated CA-125. *Gynecol Oncol* 1992 ; 47 : 267-71.
39. Fukunaga M, Ushigome S. Malignant trophoblastic tumors: immunohistochemical and flow cytometric comparison of choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumors. *Hum Pathol* 1993 ; 24 : 1098-1106.
40. Atala C, Riedemann R, Biotti M, Ramirez F, Paublo M. Invasive mole with uterine rupture. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1992 ; 57 : 356-8.
41. Makangee A, Nadvi SS, Van Dellen JR. Invasive mole presenting as a spinal extradural tumor: case report. *Neurosurgery* 1996 ; 38 : 191-3.
42. Phan TH, Nguyen TN, Phan VQ. A clinical trial on diagnostic scoring system of choriocarcinoma and invasive mole in Vietnam. *J Obstet Gynaecol* 1995 ; 21 : 257-62.
43. Lathrop JC, Wachtel TJ, Meissner GF. Uterine choriocarcinoma fourteen years following bilateral tubal ligation. *Obstet Gynecol* 1978 ; 51 : 477-88.
44. Sasaki K, Hata H, Nakano R. ABO blood group in patients with malignant trophoblastic diseases. *Gynecol Obstet Invest* 1985 ; 20 : 23-6.
45. Brackertz M. Genetics of hydatidiform moles (Zur Genetik der Blasenmolen). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1983 ; 43 : 461-8.
46. Mc Fadden DE, Pantzar JT. Placental pathology of triploidy. *Hum Pathol* 1996 ; 27 : 1018-20.
47. Fisher RA, Newlands ES. Rapid diagnosis and classification of hydatiform moles with polymerase chain reaction. *Am j obstet gynecol* 1993; 168 : 563-569

48. Hui P, Parkash V, Perkins AS, Carcangiu ML.
Pathogenesis of placental site trophoblastic tumor may require the presence of paternally derived X chromosome. *Lab Invzst* 2000, 80 : 965-72.
49. P.N,Vron JL, Guillet, S, houissa- Vuong, C. Lhomme, A. Proust, B, Cristall :
Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. *Gynecol obstét Fertil* 2000 ,28, 5-070C10
50. Phillipe E. la môle embryonnée et la môle hydatiforme . deux syndromes anatomocliniques In : NETTER A. GORINS a. eds, *Actualités gynécologiques*. Paris Masson 1979 : 128-129.
51. BAGSHAW KD, LAWLER SD, PARADINASFJ, DENT J , BROWN P, BOXER GH.
Gestational trophoblastic tumors following initial diagnosis of partial hydatifom mole. *Lancet* 1990, 355 : 1074-1076.
52. WAKE N , TANAKA K, CAPMAN V, MATSUI S, SANDBERG AA.
Chromosomes and cellular origin of choriocarcinoma. *Cancer Res* 1981 : 41 3137-43.
53. Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localiza- tion of inhibin-activin subunits in hydatidiform mole and invasive mole. *Obstet Gynecol* 1993 ; 82 : 414-8.
54. Jeffers MD, Richmond JA, Smith R. Trophoblast proliferation rate does not predict progression to persistent gestational trophoblastic disease in complete hydatidiform mole. *Int J Gynecol Pathol* 1996 ; 15 : 34-8.
55. Xiong YY, Zeng J, Tang ZJ. Expression of human chorionic gona- dotropin, human placental lactogen and pregnancy-specific 1-glycoprotein in malignant trophoblastic neoplasms. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1994 ; 29 : 610-3.
56. Heintz AP, Schaberg A, Engelsman E, Van Hall EV. Placental-site trophoblastic tumor: diagnosis, treatment, and biological behavior. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 75-82.

57. Ben Zineb N, Mourali M, Boussen H:
Rapport national présenté au 5^{ème} congrès Magrebin de Gynécologie
obstétrique. Casablanca ,4 octobre 2003.
58. Gabor Nandor Than :
Trophoblastic diseases , traitement and follow –up Investigations of the
diseases in Hungary Trophoblast Research 13:189-204,1999.
59. Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M C ,Blehaut T,Leblanc E :
Presentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel . Gynécologie
Obstétrique & fertilité 34 (2006)716-719.
60. 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.
61. Gilbert D : GTD in developing countries.
International journal of gynecology & obstetrics 53(1994) 63-64.
62. Buchet . Bouverne B, Querleu : Traitement de la maladie trophoblastique
Rev .Fr.gynecol.obstet 1992;85:298-299.
63. 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;
64. Xingheng Y,Zhang Z,Yin L and Jiang S: The relation ship 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).

65. Gerulat A H, : Maladie trophoblastique gravidique.
Directives cliniques de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada
2002.
66. . Dilbert N et al : Prise en charge des tumeurs trophoblastiques.
J.Gyneco.Obstet .Reprod 2006 ; 14 :140-163.
67. Amiel J, Droz JP: Chimiothérapie des tumeurs placentaires.
J.Gynecol.Obstet Biol, Reprod 1977 ;6 :261-270.
68. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine : les tumeurs
trophoblastiques gestationnelles à propos de 14 cas. Service de gynécologie
obstétrique au CHU Hassan II Fès.
69. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine : les maladies
trophoblastiques gestationnelles à propos de 114 cas. Hôpital des orangers CHU
Rabat-Salé.
70. Drefus M, Tissier I, Philippe E :
Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et
bases génétiques. J.Gyneco.Obstet Biol.Reprod 2000; 29 :125-130.
71. Cisse C T, Lo N, Morceau J C, Diadhiou F:
Choriocarcinome au Sénégal :épidémiologie,pronostic et prévention.
Gynécologie Obstétrique & fertilité (2002) 826-869.
72. Buckley JD : The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinoma.
Clin.obstet.gynecol 1984;27;1:153-158.
73. Hextan Y S, Ngan , Karen K L, Chan. Gestational trophoblastic disease.
Current Obstetrics & Gynecology (2006) 16,93-99.
74. S.khabouse , Erchidil E , Bouchiki C, Chahtane A, Chaoui A . Les maladies
gestationnelles trophoblastiques A propos de 105 cas.
Gynécol Obstet & Fertilité 2002 ;30 :42-9.

75. Abboud P, Brohet A, Mansour G et al:
Maladies trophoblastiques gestationnelles : étude retrospective de 1997 à 2003 . J.Gyneco.Obstet .Reprod 2005; 34 :148-153.
76. John T, Soper, David G, Mutch, and Julian C.
Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease : ACOG Practice Bulletin No .53.
77. Palmer J R: Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease.
J.Reprod.Med, 1994;3;155-162.
78. 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.
79. 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.
80. Bjorje T, Abeler M, Tropé G: Gestational trophoblastic Tumors in Norway, 1968-1997: Patient characteristics , treatment , and prognosis. Gynecologie oncology 87,71-76 (2002).
81. Ishizuka T, Tomada Y, Golo S, Hara T. Intracranial metastatic of choriocarcinoma. A cinico pthologic stydy cancer 1983 ;52 ;903-86.
82. citations from the symposium session. The VIII th world Congress on gestational trophoblastic diseases. Nov 3-6 1996, Seoul, Korea.
International journal of gynecology & obstetrics 60 suppl.no.1(1998)S129-S136.
83. 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.

84. Coullin P : Des andro-et parthénogènotes humains (môles hydatiformes et teratomes ovariens) au cancer.

Gynécologie Obstétrique & fertilité 33 (2005) 469-482.

85. Phillipe E: Maladies trophoblastiques gestationnelles.

J.rerod .med 1984.29 :813-820.

86. Fraanke H R, Vermoken J B, Kessel V: Invasive mole

Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.21(1986)181-185.

87. phillipe E,Drefus M : Maladies trophoblastiques gestationnelles. EMC :5-

070-C-10 2004.

88. Chelli M, Bouaziz N, Ladeb H : Apport de l'IRM dans la pathologie placentaire . Société française de radiologie 2006.

Serment d'Hippocrate

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

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.

قسم أبقراط

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأبأن أأمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرع في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 150

سنة : 2012

الأورام المشائية المتعلقة بالعمل بصدد 118 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:.....

من طرف

السيخ: عمر بن حازم

المزاد في 19 مارس 1986 بطنجة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الخلد الغازية، السرطان المشائي، الأورام الغدية ذات الموقع المشائي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد : فرحاتي إدريس
أستاذ في أمراض النساء والتوليد
السيد : الحنشي زاكي
أستاذ في أمراض النساء والتوليد
السيد : غراب إبراهيم
أستاذ في أمراض النساء والتوليد
السيدة : الزرايدي نجية
أستاذة في أمراض النساء والتوليد